

Н.А. Кравчун

*Государственное учреждение
«Институт проблем
эндокринной патологии
им. В.Я. Данилевского
НАМН Украины», г. Харьков*

МЕСТО ГЛИКЛАЗИДА В СОВРЕМЕННОЙ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Резюме

В обзорной статье представлены сравнительные результаты исследований препарата первой линии при лечении сахарного диабета 2-го типа — метформина и его заменителей. Поскольку эффективность монотерапии метформином с течением времени снижается, возникает необходимость в добавлении второго антидиабетического средства. На сегодняшний день имеется достаточно большой арсенал лекарственных препаратов, которые можно назначать при неэффективности одного метформина. Представителями второй генерации являются глибенкламид, глимепирид и гликлазид MR. Многочисленные исследования показывают, что использование препаратов гликлазида (Диаглизид® MR — единственный генерик с доказанной биоэквивалентностью на рынке Украины), имеющих сравнительно невысокую стоимость, как экономически, так и терапевтически оправдано для пациентов, страдающих СД 2-го типа.

Ключевые слова

Сахарный диабет 2-го типа, лечение, метформин, Диаглизид® MR.

Сахарный диабет (СД) 2-го типа — гетерогенное заболевание, основными патофизиологическими механизмами которого являются инсулинорезистентность мышечной и жировой ткани одновременно с дисфункцией β-клеток поджелудочной железы. Дальнейшие процессы также происходят в жировой ткани, органах желудочно-кишечного тракта, α-клетках поджелудочной железы, почках.

Основной целью лечения является восстановление и оптимизация гликемического контроля.

Первым этапом профилактики и комплексной терапии СД 2-го типа является здоровый образ жизни, сбалансированное питание, достаточная физическая активность, поддержание нормальной массы тела, отказ от табакокурения.

Однако у большинства пациентов нормогликемию не удается поддерживать только за счет вышеуказанных мероприятий.

В настоящее время современным принципом лечения СД 2-го типа является достижение целевого уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) 7%. Вместе с тем принят индивидуализированный подход, включающий выбор препарата для каждого конкретного пациента с учетом его возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия и тяжести осложнений, риска развития гипогликемических состояний. Все указанные моменты следует учитывать при выборе индивидуального целевого значения уровня HbA_{1c} [1, 2].

© Н.А. Кравчун

Возраст пациента не всегда позволяет четко разграничить цели гликемического контроля, поскольку функциональный износ организма и систем каждого человека с течением времени строго индивидуален. Поэтому параллельно с относительными понятиями «молодой», «средний» и «пожилой» возраст существует понятие ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ), которая в большей степени, чем возраст, позволяет определить предполагаемое общее состояние пациента и вероятность развития у него сосудистых осложнений.

У пациентов молодого и среднего возраста с высокой ОПЖ предполагается достижение более жестких целей контроля гликемии для предупреждения развития микро- и макрососудистых осложнений. У пациентов с ОПЖ менее 5 лет (независимо от возраста) цели гликемического контроля могут быть менее жесткими, поскольку прогноз такого пациента, как правило, определяется другой патологией (например, онкологическое заболевание).

Риск тяжелой гипогликемии резко ограничивает возможность жесткого контроля гликемии, поскольку влечет за собой возникновение сердечно-сосудистых событий.

При выборе сахароснижающего лекарственного средства необходимо учитывать такие факторы, как ожидаемая сахароснижающая эффективность, наличие противопоказаний или непереносимости препаратов, риск гипогликемий,

индекс массы тела, возраст, наличие сосудистых осложнений, сопутствующей патологии, длительность СД 2-го типа.

На выбор препарата влияет удобство использования, предполагаемая приверженность больного к лечению, возможная потребность пациента в посторонней помощи для принятия лекарств, стоимость препарата.

Особого внимания требуют пациенты группы высокого риска: лица пожилого возраста, с длительным течением СД (10 и более лет).

Имеет некоторые особенности назначения сахароснижающей терапии лицам пожилого возраста: назначаемые препараты должны вызывать минимальный риск гипогликемий, не оказывать нефро-, гепато- и кардиотоксичности, не взаимодействовать с другими препаратами и быть удобными в применении. Следует помнить, что препараты сульфонилмочевины начинают назначать с доз, в половину меньших, чем в более молодом возрасте, повышение доз должно осуществляться медленнее, а глибенкламид не рекомендуется лицам старше 60 лет (рекомендации ВОЗ, 2012) [3, 4].

Согласно данным последних клинических руководств (2015), метформин является препаратом первой линии. Однако прогрессивное ухудшение функции β -клеток является результатом естественного течения СД 2-го типа и связанных с ним феноменов глюко-, липотоксичности и др. Учитывая данные «классического» исследования UKPDS о том, что функция β -клеток ухудшалась примерно с одинаковой скоростью — около 4% в год у больных, получавших различную сахароснижающую терапию, эффективность монотерапии метформином с течением времени снижается и возникает необходимость в добавлении второго антидиабетического средства [5].

На сегодняшний день имеется достаточно большой арсенал лекарственных препаратов, которые можно назначать при неэффективности одного метформина. Не являются исключением препараты сульфонилмочевины, используемые уже не одно десятилетие. В целом они являются мощными сахароснижающими средствами с хорошим соотношением

эффективности. Вместе с тем этот класс препаратов является достаточно неоднородным. Производные сульфонилмочевины условно разделяются на два поколения. Представители первой генерации — толбутамид, хлорпропамид — в настоящее время практически не используются в клинической практике. Представителями второй генерации являются глибенкламид, глимепирид и гликлазид MR.

Схема влияния современных препаратов сульфонилмочевины представлена на рис. 1 (адаптировано по Gore M.O., McGuire D.K., 2011) [6].

По своей химической структуре гликлазид MR существенно отличается от других наличием аминоазобициклооктанового кольца. С последним связывают уникальные антиоксидантные свойства препарата, обеспечивающие протекцию β -клеток поджелудочной железы. F. Sawada et al. (2008) что именно оригинальный гликлазид MR 60 мг в несколько раз снижает апоптоз β -клеток по сравнению с глибенкламидом и глимепиридом [7, 8].

Более того, имеется большая доказательная база плеiotропного эффекта гликлазида при осложнениях СД (рис. 2), эффективности его сахароснижающего действия, нейтральности в отношении массы тела и безопасности [9].

Результаты ретроспективного исследования, проведенного в Канаде, продемонстрировали, что у пожилых пациентов с СД 2-го типа риск го-

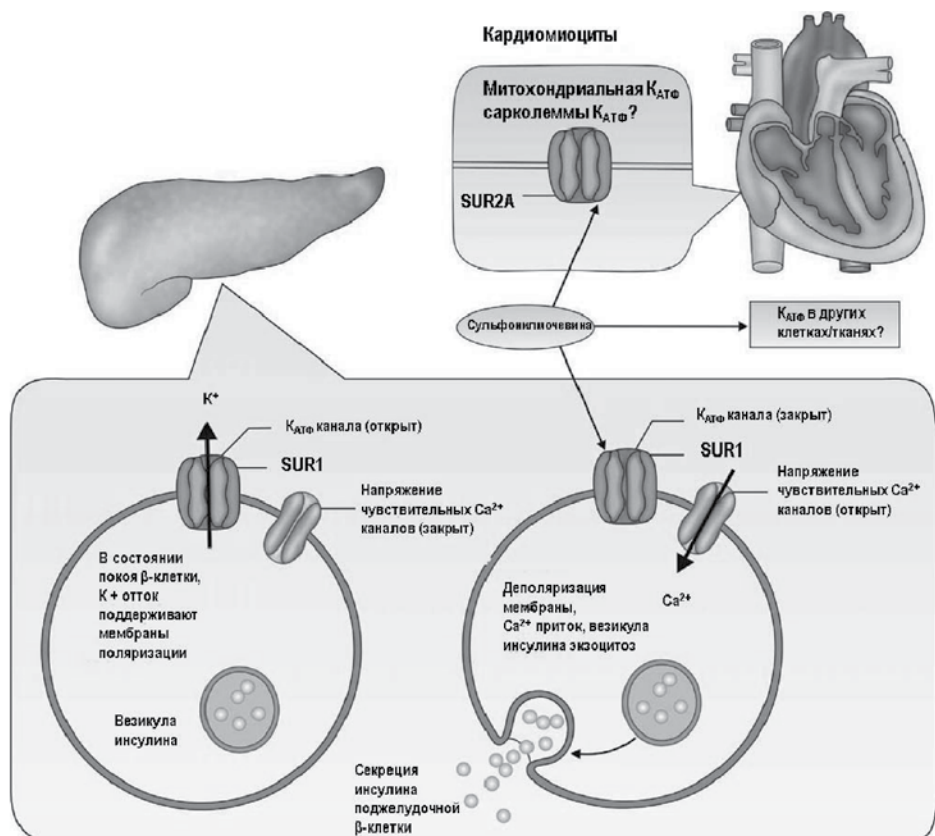


Рис. 1. Схематическое представление влияния сульфонилмочевины на β -клетки поджелудочной железы и кардиомиоциты

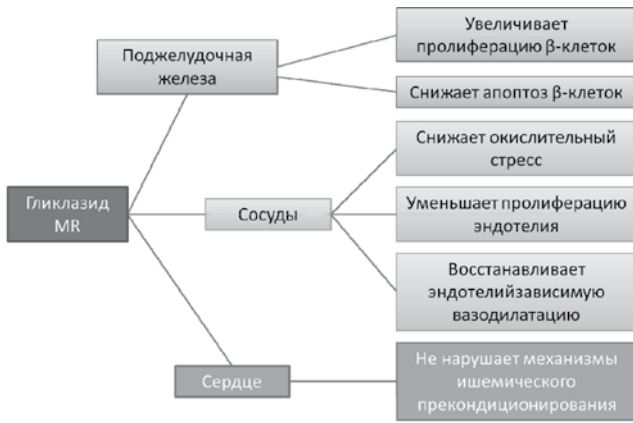


Рис. 2. Комплексное действие гликлазида MR

спитализации по поводу гипогликемии выше при назначении глибенкламида, чем при лечении гликлазидом [10, 11]. Причем абсолютный риск был выше при монотерапии глибенкламидом, чем при терапии гликлазидом, — 1,40% (95% доверительный интервал (ДИ) 1,01-1,79%) (69 пациентов из 4374 принимавших глибенкламид (1,58%) и 8 пациентов из 4374 принимавших гликлазид (0,18%); риски госпитализации по поводу гипогликемии были выше при применении глибенкламида в 8,63 раза (95% ДИ 4,15-17,93; $p < 0,0001$)).

Преимущество гликлазида в отношении положительного влияния на почечную функцию было подтверждено в 5-летнем наблюдательном исследовании ADVANCE ON, которое явилось продолжением ADVANCE, его продленной фазой, во время которой пациенты получали лечение уже в рамках рутинной практики, вернувшись к обычному лечению. Таким образом, интенсивная терапия в долгосрочной перспективе приводит к снижению риска ХПН на 46% по сравнению с группой, получавшей стандартную терапию [12].

На сегодняшний день есть сообщения об эффективности добавления гликлазида длительного действия к метформину на фоне антигипертензивной и гиполипидемической терапии, в отличие от использования метформина без гликлазида, что значительно повышает эффективность лечения больных гипертонической болезнью с СД 2-го типа и приводит к достоверному улучшению диастолической дисфункции левого желудочка, а также способствует сохранению инсулиноподобного фактора роста-1 на физиологическом уровне [13].

Сейчас достаточно часто применяемым среди препаратов отечественных производителей, в частности ПАО «Фармак», является генерик оригинального препарата с модифицированным высвобождением гликлазид — Диаглизид®, разрешенный к использованию с 2007 г.

В 2002 г. на базе отделения клинической фармакологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

был проведен анализ клинической эффективности и безопасности применения препарата Диаглизид® (гликлазид, ПАО «Фармак») в комплексной терапии пациентов с СД 2-го типа с гликлазидом (Les Laboratoires Servier, Франция). В исследовании приняли участие 60 больных СД 2-го типа в возрасте 35-65 лет. Из них 30 пациентов основной группы принимали Диаглизид®, 30 пациентов контрольной группы — оригинальный гликлазид. Препараты гликлазида назначались 1-2 раза в день перорально за полчаса до еды (суточная доза 40-240 мг) в течение 21 дня. Анализ полученных данных продемонстрировал хорошую гипогликемизирующую эффективность препарата Диаглизид® (гликлазид), не уступающую таковой оригинальному препарату, о чем свидетельствовали снижение гликемии до надлежащих значений и уменьшение глюкозурии в обеих группах [14].

В 2013 г. в клинко-диагностическом центре Национального фармацевтического университета проведено клиническое исследование по оценке биоэквивалентности препаратов Диаглизид® MR 60 мг, таблетки с модифицированным высвобождением (ПАО «Фармак», Украина), и гликлазид MR 60 мг, таблетки с модифицированным высвобождением («Лаборатории Сервье Индастри», Франция), с участием здоровых добровольцев при однократном приеме натощак

Для оценки биоэквивалентности использовался метод, основанный на 90% доверительном интервале для отношения средних значений C_{max} и AUC_{0-t} для тестируемого и референтного препаратов. При этом препараты считаются биоэквивалентными, если 90% доверительные интервалы для отношения средних значений C_{max} и AUC_{0-t} находятся в пределах $0,8000 \div 1,2500$ (80,00÷125,00%).

В обоих исследованиях действие пролонгированного препарата Диаглизид® MR сравнивали с действием оригинального препарата с модифицированным высвобождением действующего вещества.

Следует также подчеркнуть, что у врачей имеется выбор Диаглизида: **единственный генерик Диаглизид® MR с доказанной биоэквивалентностью на рынке Украины**. Диаглизид® MR модифицированного высвобождения 30 мг и 60 мг в таблетке, а также для некоторых пациентов остается актуальным Диаглизид® 80 мг. Последний принимается 2 раза в день.

Вывод

Таким образом, использование препаратов гликлазида (Диаглизид® MR), имеющих сравнительно невысокую стоимость, как экономически, так и терапевтически оправдано для пациентов, страдающих СД 2-го типа.

Список использованной литературы

1. *Standards of medical care in diabetes-2015 [Text] / American Diabetes Association (ADA) // Diabetes Care. — 2015. — Vol. 38, Suppl 1. — P. 1-93.*
2. *Use of Glycated Haemoglobin (HbA_{1c}) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus [Text] / Abbreviated Report of a WHO // Consultation (WHO/NMH/CHP/CPM/11.1). World Health Organization. — 2011.*
3. *Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (6-й выпуск) [Текст] / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.А. Александров [и др.]; под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет. — 2013. — № 15. — С. 121.*
4. *Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (7-й выпуск) [Текст] / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.А. Александров [и др.]; под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет. — 2015. — № 18 (15). — С. 112.*
5. *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [Text] / S.E. Inzucchi, R.M. Bergenstal, J.B. Buse [et al.] // Diabetes Care. — 2015. — Vol. 38 (1). — P. 140-149.*
6. *Gore M.O. Resolving drug effects from class effects among drugs for type 2 diabetes mellitus: more support for cardiovascular outcomes assessment [Text] / M.O. Gore, D.K. McGuire // Euro Heart J. — 2011. — Vol. 32 (15). — P. 1832-1834.*
7. *Differential effect of sulfonylureas on production of reactive oxygen species and apoptosis in cultured pancreatic beta-cell line, MIN6 [Text] / F. Sawada, T. Inoguchi, H. Tsubouchi [et al.] // Metabolism. — 2008. — Vol. 57. — P. 1038-1045.*
8. *Маньковский Б.Н. Индивидуальный подход к лечению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: от рекомендаций к реальной клинической практике [Текст] / Б.Н. Маньковский // Диабет, ожиріння, метаболічний синдром. — 2013. — № 1 (II). — С. 70-75.*
9. *Аметов А.С. Влияние сердечно-сосудистых рисков на оптимизацию терапии у пациентов с СД 2-го типа / А.С. Аметов, Н.А. Черникова, Е.А. Ермакова // Эндокринология. — 2013. — № 5. — С. 38-45.*
10. *Мисникова И.В. Гликлазид — препарат из группы сульфонилмочевины с особыми свойствами [Текст] / И.В. Мисникова // Русский медицинский журнал. — 2015. — № 8. — С. 444-445.*
11. *The Hypoglycemic Risk of Glyburide (Glibenclamide) Compared with Modified-Release Gliclazide [Text] / K.K. Clemens, E. McArthur, S.N. Dixon [et al.] // Can. J. Diabetes. — 2015. — Vol. 15. — P. 1499-1671.*
12. *Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes [Text] / S. Zoungas, J. Chalmers, B. Neal [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2014. — Vol. 371. — P. 1392-1406.*
13. *Резнік Л.А. Вплив комбінованої терапії на рівень інсуліноподібного фактору росту-1 у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу [Текст] / Л.А. Резнік, С.М. Коваль, Т.Г. Старченко // XV Національний конгрес кардіологів України: матеріали конгресу, Київ, 23-25 вересня 2014 р. — К., 2014. — С. 63.*
14. *Корпачева-Зинич О.В. Старый знакомый гликлазид: место в современной сахароснижающей терапии [Текст] / О.В. Корпачева-Зинич, Н.М. Гурина, Н.Н. Кушнарева // Эндокринология. — 2014. — Т. 19, № 3. — С. 250-257.*

Надійшла до редакції 10.11.2015

GLICLAZIDE PLACE IN THE MODERN TREATMENT STRATEGY FOR TYPE 2 DIABETES

N.A. Kravchun

Summary

The review article presents the results of studies of the first line drug metformin and its substitutes in the treatment of type 2 diabetes. As the efficiency of metformin monotherapy decreases with time, it becomes necessary to add a second antidiabetic agent. Currently, there are fairly large amount of drugs that can be prescribed after failure of metformin alone. The representatives of the second generation are glibenclamide, glimepiride and gliclazide MR. Numerous studies show that the use of gliclazide drugs (Diaglizide® MR — the only generic in Ukraine with proven bioequivalence) with a relatively low cost is both economically and therapeutically justified for patients with type 2 diabetes.

Keywords: type 2 diabetes, treatment, metformin, Diaglizide® MR.