

Старый знакомый гликлазид: место в современной сахароснижающей терапии

**О.В. Корпачева-Зиных,
Н.М. Гурина,
Н.Н. Кушнарева**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

В настоящее время, исходя из новейших достижений в области изучения гормонально-метаболических и генетических механизмов развития обменных нарушений, ведущих к возникновению инсулинорезистентного синдрома и манифестации сахарного диабета (СД), закладываются основы персонализированного, предиктивного терапевтического подхода к коррекции нарушений углеводного обмена. Как известно, на протяжении многих лет в терапии пациентов с СД 2 типа традиционно используется диета, физическая нагрузка и различные сахароснижающие средства, из которых наиболее широко применяемыми на сегодня являются производные сульфонилмочевины (ПСМ), принадлежащие к группе секретогогов инсулина, способного повышать чувствительность бета-клеток к глюкозе. Доказано, что ключевыми отличиями между различными представителями ПСМ являются, прежде всего, скорость их абсорбции, длительность эффекта, скорости элиминации, а также связывающие центры на мембране бета-клеток поджелудочной железы. Также давно установлен механизм их действия: в результате высокоаффинного связывания со специфическими рецепторами сульфонилмочевины (SUR-1) происходит «закрытие» АТФ-зависимых каналов (Kir 6.2) бета-клеток и уменьшение выхода ионов K^+ из клетки, что способствует деполяризации мембран, открытию потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов, увеличению

внутриклеточного содержания ионов кальция. После этого активируется кальмодулин и происходит высвобождение запасов инсулина из бета-клеток.

Ныне существуют различные взгляды и рекомендации относительно применения ПСМ в качестве той или иной линии терапии СД 2 типа: первой, наравне с метформином, или второй. Согласимся с мнением профессора Гарвардской медицинской школы М.Ж. Abrahamson о том, что «еще рано писать эпитафию сульфаниламидным препаратам как средству второй линии при лечении метформином, поскольку большое число пациентов с СД 2 типа могут получать пользу от их применения» [1]. На наш взгляд, экстраполировать данное высказывание стоит на ту группу пациентов, которым не удается быстро добиться целевого уровня гликемии. При наличии диабета критически важным является скорейшее достижение надлежащего показателя HbA_{1c} – до 7%. В том случае, если одно из применяемых средств недостаточно эффективно, «комбинированную терапию следует начинать как можно раньше, чтобы пациент мог достигнуть терапевтических целей» [1,2]. Следует также упомянуть, что имеется достаточное количество случаев полной или частичной (невозможность достигнуть максимально рекомендуемой дозы) непереносимости пациентами метформина либо наличие противопоказаний к последнему. Следовательно, при таких обстоятельствах ПСМ сохраняют свою актуальность как препараты первой линии.

Двумя главными преимуществами ПСМ являются их низкая стоимость, а также простота мониторинга по сравнению с альтернативными

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України; вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

средствами, такими как инсулин. Кроме того, во многих случаях «субмаксимальные» дозы ПСМ могут быть не менее эффективными, чем максимальные дозировки [3].

Основным недостатком ПСМ признана опасность возникновения гипогликемий, особенно у пожилых, ослабленных или плохо питающихся пациентов. Кроме того, длительное лечение данными средствами (более 5 лет) у 25-40% больных вызывает снижение чувствительности к ним (резистентность), что обусловлено уменьшением связывания ПСМ с рецепторами инсулиночувствительных тканей, нарушением пострецепторного механизма или снижением активности β -клеток поджелудочной железы.

В. McIntosh и соавторы представили систематический обзор и провели мета-анализ исследований, проведенных с 1980 по 2009 гг., с целью оценки сравнительной безопасности и эффективности всех имеющихся классов антигипергликемических средств (ПСМ, метаглиниды, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, аналоги глюкагоноподобного пептида-1, инсулины, ингибиторы альфа-глюкозидазы, сибутрамин и орлистат), применяемых для лечения пациентов с СД 2 типа в случае неэффективности монотерапии метформином [4]. Все классы препаратов второго ряда антигипергликемической терапии приводили к клинически значимому снижению HbA_{1c} (на 0,6-1,0%). При этом статистически достоверной разницы между ними не установлено. Применение инсулинов и его секретогогов ассоциировалось с более высоким риском возникновения гипогликемий по сравнению с другими средствами. Данных для оценки качества жизни, диабетических осложнений, смертности было недостаточно.

Среди часто рекомендуемых ПСМ гликлазид существенно выделяется своими положительными свойствами. В составе его молекулы имеется уникальная амино-азабицикло-октановая группировка (кольцо), которая обеспечивает способность гликлазида связывать свободные радикалы, противодействуя, тем самым, оксидативному стрессу – одному из ведущих патогенетических механизмов развития СД и его осложнений. В «слепом» клиническом исследовании, проведенном в Великобритании, продемонстрирована способность гликлазида нормализовать оксидативный статус и снижать реактивность тромбоцитов, что выгодно отличало его от глибенкламида [5].

Гликлазид селективно связывается с рецепторами сульфонилмочевины SUR-1 панкреатических бета-клеток и не активен по отношению к рецепторам SUR-2A в сердце. Следовательно, гликлазид не обладает негативным кардиотропным действием, в отличие от неселективного ПСМ – глибенкламида [6]. Учитывая, что он является наименее опасным ПСМ в отношении риска развития гипогликемий, его применение возможно даже у пациентов с острым коронарным синдромом [7].

Стоит отметить и другие эффекты гликлазида, которые целесообразно учитывать при его применении: повышение периферической чувствительности тканей к инсулину, улучшение гематологических показателей и реологических свойств крови, положительное влияние на систему гемостаза и микроциркуляции, предупреждение развития диабетической ретинопатии, а также наличие антиоксидантных свойств.

Еще в 2002 г. на базе отделения клинической фармакологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» проведен анализ клинической эффективности и безопасности применения препарата Диаглизид® (гликлазид, ВАР «Фармак») в комплексной терапии пациентов с СД 2 типа, в сравнении с оригинальным препаратом Диабетон® (гликлазид, «Les Laboratoires Servier», Франция). В исследовании приняли участие 60 больных СД 2 типа в возрасте 35-65 лет. Из них, 30 пациентов основной группы принимали Диаглизид®, 30 пациентов контрольной группы – Диабетон®. Препараты гликлазида назначались 1-2 раза в день перорально за полчаса до еды (суточная доза 40-240 мг) в течение 21 дня. Зафиксировано достоверное снижение показателей уровня гликемии натощак и постпрандиальной. Анализ полученных данных продемонстрировал выраженную гипогликемизирующую эффективность препарата Диаглизид® (гликлазид), не уступающую таковой оригинальному препарату, о чем свидетельствовали снижение гликемии до надлежащих значений и уменьшение глюкозурии в обеих группах.

К сожалению, несмотря на то, что в специализированной литературе широко освещаются вопросы, связанные с особенностями применения тех или иных гипогликемизирующих средств (схема и доза), в частности гликлазида, до сих пор встречаются ошибки при их назначении. В целях исключения таких из врачебной практики далее приводим пример недостаточно корректной рекомендации и внесенные изменения.

Пациентка Б., 61 год, обратилась в поликлиническое отделение Института для оценки компенсации углеводного обмена и проведения коррекции сахароснижающей терапии. Диагноз: СД 2 типа, средней тяжести, состояние декомпенсации, диабетическая ангиопатия нижних конечностей, диабетическая периферическая сенсомоторная полинейропатия, ИБС: диффузный кардиосклероз, гипертоническая болезнь II ст., ст. 2, риск 4, СН I ст, ХОЗЛ. Болеет сахарным диабетом около 2 лет. На момент поступления принимала гликлазид МВ 60 мг утром и 60 мг вечером (данные рекомендации даны эндокринологом по месту жительства), а также метформин XR 2 раза в день. Вес 103,4 кг, ИМТ 43,0 кг/м². Объективный статус: без существенных отклонений. ЧСС = Ps = 84 уд. в минуту; АД 150/88 мм рт.ст.

Биохимические показатели крови: дислипидемия. HbA_{1c} – в течение года не исследовался. Гликемия в течение дня 8-13 ммоль/л.

Тактика лечения. Известно, что гликлазид МВ содержит специальный матрикс, регулирующий высвобождение действующего вещества, концентрация которого прогрессивно возрастает на протяжении первых 6 ч, после чего достигает постоянного уровня, удерживающегося от 6 до 12 ч. Такая особенность фармакокинетики препарата позволяет принимать его перорально 1 раз в сутки независимо от общей дозы. Пациентке было рекомендовано перенести прием всей суточной дозы, принимаемой ранее в 2 приема, на утреннее время, а прием метформина XR оставить без изменений. В дальнейшем (через 3-4 дня) пациентка проконтролировала гликемию в течение дня. Благодаря правильно примененной тактике относительно препарата гликлазида МВ (Диаглизид® MR), удалось достигнуть должных показателей углеводного обмена.

Примечание. Учитывая, что нередко встречаются назначения пролонгированных форм препаратов ПСМ (гликлазид, глимеприд) дважды, а то и трижды в день, на наш взгляд, не лишним будет в данном случае следующее напоминание, взятое из текста инструкции к препарату «...суточная доза для взрослых колеблется в пределах 30-120 мг Диаглизида MR (соответственно 1-4 таблетки) на один прием».

Не возникает сомнений в том, что гликлазид МВ занимает широкую нишу в арсенале гипогликемизирующих средств, однако, по нашему мнению, незаслуженно забыт его предшественник – гликлазид, особенностью и одновременно преимуществом которого является отсутствие у него «модифицированного высвобождения» действующего вещества в течение 24 часов.

Далее целесообразно рассмотреть те клинические случаи, наблюдавшиеся в практике врачей-эндокринологов отделения возрастной эндокринологии и клинической фармакологии Института, которые демонстрируют возможности и основные особенности применения препаратов производных сульфонилмочевины с продолжительным периодом полувыведения, в частности, гликлазид (Диаглизид® 80 мг).

1. Пациент П., 49 лет, находился на стационарном лечении в отделении возрастной эндокринологии и клинической фармакологии с диагнозом: сахарный диабет 2 типа, средней тяжести в состоянии декомпенсации, диабетическая ангиопатия нижних конечностей, диабетическая периферическая сенсорная полинейропатия, почечно-каменная болезнь, гипертоническая болезнь 2 ст., II ст., риск очень высокий, начальная стадия катаракты ОУ, доброкачественная гиперплазия предстательной железы II ст., хронический простатит. Болеет сахарным диабетом 11

лет. С начала заболевания принимал пероральные сахароснижающие препараты (метформин, пиоглитазон). На момент поступления принимал метформин 1700 мг вечером.

Вес 126 кг, ИМТ 37,2 кг/м². Объективный статус: без существенных отклонений. Биохимические показатели крови: дислипидемия. HbA_{1c} – 7,6%. Гликемический профиль в течение дня: 9,8-7,1-6,3-6,6 ммоль/л (9⁰⁰, 11⁰⁰, 16⁰⁰, 18⁰⁰ соответственно).

Тактика лечения. Поскольку у пациента наблюдалось преимущественно повышение гликемии натощак, было рекомендовано увеличить дозу метформина до 2500 мг, так как назначение препаратов производных сульфонилмочевины пролонгированного действия могло повысить риск возникновения гипогликемий в течение дня. Однако надлежащих значений показателей не было достигнуто. В дальнейшем к терапии добавлен гликлазид 80 мг (Диаглизид®) перед ужином, что способствовало, в результате, снижению гликемии натощак без существенных изменений постпрандиальных показателей (6,8-6,4-7,8-7,2 ммоль/л). Проведен контроль уровня гликемии перед сном (около 22⁰⁰) и в 3⁰⁰. Пациенту также даны рекомендации относительно антигипертензивной, гиполипидемической, ангио- и нейропротекторной терапии.

2. Пациентка Е., 47 лет, находилась на стационарном лечении в отделении возрастной эндокринологии и клинической фармакологии с диагнозом: сахарный диабет 2 типа, средней тяжести, состояние субкомпенсации, диабетическая ангиопатия нижних конечностей, липома левой доли печени. Жалобы на возникающие гипогликемии в течение дня (преимущественно днем 1-2 раза в неделю, дважды с потерей сознания), головокружение, сердцебиение. Болеет сахарным диабетом 1,5 года. На момент поступления принимала глимеприд 4 мг.

Вес 75 кг, ИМТ 25,3 кг/м².

Объективный статус: без существенных отклонений. Биохимические показатели крови без клинически значимых изменений.

HbA_{1c} – 7,2%. Гликемический профиль: 9,5-9,6-8,1-3,54-7,54 ммоль/л (9⁰⁰, 11⁰⁰, 16⁰⁰, 18⁰⁰, 20⁰⁰ соответственно).

Тактика лечения. Ввиду того, что у пациентки зафиксированы повышенные показатели гликемии натощак и существенные колебания последней в течение дня (постпрандиальные гипергликемии и гипогликемии через 3-4 часа после еды), а также непереносимость метформина, рекомендовано заменить глимепирид гликлазидом пролонгированного действия (использована доза 90 мг). Показатели постпрандиальной гликемии установились в надлежащих пределах, гипогликемии нивелировались. Однако показатели гликемии натощак не достигли требуемых значений. В последующем пациентке рекомендовано было применить гликлазид «немодифици-

рованного высвобождения» 80 мг (Диаглизид®) в 2 приема (160 мг утром и 80 мг вечером перед приемом пищи), что способствовало достижению состояния компенсации основного заболевания (6,2-7,4-7,3-6,1-7,2 ммоль/л). Применение данной тактики также было обусловлено особенностями образа питания пациентки – отсутствие приема пищи в обеденное время в повседневной жизни.

Примечание. Данная тактика также применима у пациентов не только с имеющейся в анамнезе непереносимостью метформина, но и при установленном ИМТ до 25 кг/м² (применение метформина в данном случае малоэффективно, а назначение препаратов нового поколения не всегда доступно по причине их высокой стоимости).

3. Пациент К., 62 года, наблюдался амбулаторно в поликлинике Института. Диагноз: сахарный диабет 2 типа, тяжелая форма в состоянии компенсации, диабетическая ангиопатия нижних конечностей, диабетическая периферическая сенсомоторная полинейропатия, хроническое заболевание почек II ст., диабетическая нефропатия V ст. по Могенсену, хроническая почечная недостаточность I ст., артериальная гипертензия. Болеет сахарным диабетом 10 лет.

Вес - 92,1 кг, ИМТ 29,3 кг/м². Последние 5 лет принимал в качестве монотерапии метформин 2000 мг/сутки с удовлетворительной компенсацией углеводного обмена (HbA_{1c} – 7,0-7,5%). В анамнезе – артериальная гипертензия в течение 20 лет. Получал антигипертензивную терапию: лосартан 100 мг в сутки, арифон-ретард 1,5 мг в сутки, диакордин-ретард – 120 мг в сутки, физиотенс 0,2 мг в сутки.

Тактика лечения. В связи с тем, что в течение последнего года развилось комбинированное поражение почек (уровень креатинина в сыворотке крови повысился до 154 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снизилась до 42 мл/мин./1,73 м²), дальнейший прием метформина был противопоказан. Пациент переведен на прием гликлазида 80 мг 2 раза в день, т.к. препарат не имеет активных сахароснижающих метаболитов, что предотвращает риск развития гипогликемий. У пациента удалось сохранить состояние компенсации углеводного обмена и при этом нивелировать риск гипогликемий.

Примечание. «Немодифицированная» форма гликлазида является препаратом выбора при развитии феномена Зуброда-Дана (уменьшение потребности в инсулине вследствие уменьшения скорости его деградации и экскреции с мочой).

Таким образом, вышеупомянутые клинические случаи дают возможность сформулировать основные состояния, при которых целесообразно применение непродолжительной формы гликлазида (Диаглизида):

1. Непродолжительная форма гликлазида, вследствие быстрого сахароснижающего дей-

ствия (максимальная концентрация в плазме крови через 2-3 часа), дает возможность обеспечить лучшую регуляцию постпрандиальной гликемии в течение дня в случаях высоких физических нагрузок, при отсутствии регулярного питания, когда существует риск гипогликемии при длительной циркуляции в организме пролонгированной формы сахароснижающего препарата.

2. При наличии выраженной гипергликемии натощак, не купируемой однократным приемом гликлазида с «модифицированным высвобождением» действующего вещества.
3. В случаях непереносимости метформина или неэффективности максимальных доз метформина для снижения высокого уровня гликемии натощак возможно применение гликлазида в два-три приема, не превышая рекомендованную суточную дозу.
4. При диагностированном нарушении функции почек, когда элиминация пролонгированного гликлазида замедлена и вследствие этого возрастает опасность развития гипогликемии. В данном случае лучшим вариантом может быть дробный прием гликлазида перед приемами пищи.
5. Использование препаратов гликлазида, имеющих сравнительно невысокую стоимость, как экономически, так и терапевтически (что подтверждается данными улучшения показателей гликемии при правильном его назначении) оправдано для большинства пациентов, страдающих СД 2 типа.

Список использованной литературы

1. Abrahamson C. For T2DM, Sulfonylureas Still Useful Second-Line Therapy With Metformin // Published Online: October 01, 2013.
2. Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino M.I., Guigliano D. Proportion of patients at HbA_{1c} target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78,945 patients // Diabetes Obes. Metab. 2012, 14, 3, 228-233.
3. Hirst J.A., Farmer A.J., Dyar A., Lung T.W., Stevens R.J. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA_{1c} in diabetes: a systematic review and meta-analysis // Diabetologia. 2013, 56, 5, 973-984.
4. McIntosh B., Cameron C., Singh S.R., Yu C., Ahuja T., Welton N.J., Dahl M. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis // Open Med. 2011, 5, 1, e35-48.
5. Jennings P.E., Belch J.J. Free radical scavenging activity of sulfonylureas: a clinical assessment of the effect of gliclazide // Metabolism. 2000, 49, 2, Suppl. 1, 23-26.
6. Lawrence C.L., Proks P., Rodrigo G.C., Jones P., Hayabuchi Y., Standen N.B., Ashcroft F.M. Gliclazide produces high-affinity block of K ATP channels in mouse isolated pancreatic beta cells but not rat heart or arterial smooth muscle cells // Diabetologia. 2001, 44, 8, 1019-1025.
7. Компаниец О.Г. Кардиальные ятрогении при применении пероральных сахароснижающих средств // Consilium Med. Ukr. 2012, 7, 12. (Cardial iatrogenies in the time of application of oral hypoglycemic agents // Consilium Med. Ukr. 2012, 7, 12).

(Надійшла до редакції 28.08.2014)