

Л.А. ШАРОНОВА, к.м.н., А.Ф. ВЕРБОВОЙ, д.м.н., профессор, О.В. КОСАРЕВА, к.м.н.  
Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

# РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

## В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – одно из самых распространенных заболеваний во всем мире, составляет около 85–90% от общего количества больных диабетом. Более 80% этих пациентов имеют избыточный вес или ожирение и ведут малоподвижный образ жизни. Если раньше СД2 считали «заболеванием пожилых», то в настоящее время половина пациентов, страдающих этим заболеванием, люди трудоспособного возраста. Снижение их трудоспособности, а также затраты на профилактику и лечение поздних осложнений СД представляют собой значимую проблему системы здравоохранения и общества в целом. В то же время терапия СД2 с применением эффективных лекарственных средств, удобных в использовании и с минимальным количеством побочных реакций, может ощутимо снизить затраты на лечение.

### Ключевые слова:

сахарный диабет 2-го типа  
лечение  
сульфонилмочевина  
глимепирид

Основой лечения любого пациента с сахарным диабетом, несомненно, является изменение образа жизни – рациональное питание и повышение физической активности. Согласно клиническим рекомендациям, стратификация лечебной тактики в настоящий момент рассматривается в зависимости от исходного уровня HbA1c, выявленного у пациента с СД2 при постановке диагноза. Интенсификация сахароснижающей терапии выполняется при отсутствии достижения индивидуальных целей HbA1c не позднее чем через полгода [1].

В патогенезе СД2 играют роль два основных механизма – инсулинорезистентность (снижение чувствительности к инсулину) и неадекватная секреция инсулина. Как правило, инсулинорезистентность длительное время предшествует развитию СД2 и компенсируется за счет гиперинсулинемии, что позволяет поддерживать нормальный уровень гликемии. В дальнейшем компенсаторные возможности секреторной активности β-клеток оказываются несостоятельными для преодоления барьера инсулинорезистентности и происходит манифестация СД2. В результате прогрессирования глюкозотоксичности и апоптоза к моменту манифестации заболевания у пациентов функционирует только около половины β-клеток поджелудочной железы [2].

При лечении СД2 в первую очередь необходимо снизить инсулинорезистентность. Наиболее простым способом повышения чувствительности к инсулину является снижение массы тела, однако нужно отметить, что у большинства пациентов с СД2 изменение образа жизни не позволяет достичь целевых параметров углеводного обмена [3]. В такой ситуации при исходном уровне HbA1c

6,5–7,5% начинают лечение с монотерапии средствами с минимальным риском гипогликемий – препаратами первого ряда (метформин, иДПП-4, агПП-1).

Наиболее доступным и эффективным средством, снижающим инсулинорезистентность, на сегодняшний день является метформин. Основным механизмом действия метформина является снижение инсулинорезистентности за счет повышения активности тирозинкиназы инсулинового рецептора в периферических тканях. Вместе с тем даже максимальные дозы метформина далеко не всегда позволяют добиться целевого уровня HbA1c [4].

При неэффективности монотерапии, а также при исходном уровне HbA1c 7,6–9,0% терапию осуществляют комбинацией двух сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы патогенеза СД2. Наиболее рациональными комбинациями являются сочетания метформина и препаратов, стимулирующих секрецию инсулина: ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), препараты сульфонилмочевины (ПСМ) или глинидов, а также комбинация метформина и ингибиторов альфа-гликозидазы и натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), которая имеет эффект независимо от наличия инсулина в крови.

Несомненно, наиболее частой комбинацией в лечении СД2 является сочетание метформина и препаратов производных сульфонилмочевины. Снижение уровня гликемии под влиянием ПСМ осуществляется за счет стимуляции секреции инсулина, комбинация с метформином воздействует на оба патогенетических звена развития СД2: инсулинорезистентность и неадекватную секрецию инсулина, в результате чего обеспечивается адекватный контроль гликемии как натощак, так и после еды (постпрандиальной гликемии).

В настоящее время в клинической практике широко используются препараты сульфонилмочевины второго (глибенкламид, гликлазид, глипизид) и третьего (глимепирид) поколений. При выборе препарата акцентируют

внимание на таких его характеристиках, как сахароснижающая активность, длительность действия препарата, способность вызывать гипогликемические состояния и увеличение массы тела, а также безопасность препарата.

Механизм действия ПСМ максимально реализуется только при сохраненной функции инсулярного аппарата поджелудочной железы и обусловлен связыванием со специфическими рецепторами плазматической мембраны  $\beta$ -клетки, которые интегрированы в структуру АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов плазматических мембран – рецепторами  $CM - SUR$ . Это приводит к закрытию АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов и запускает изменение мембранного потенциала клетки, открываются  $Ca^{++}$ -каналы и ионы кальция поступают в клетку, происходит сокращение внутриклеточных миофибрилл и стимуляция секреции инсулина путем экзоцитоза. ПСМ отличаются различной аффинностью к рецептору АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов. Чем выше сродство препарата к рецептору, тем длительнее его ингибирующее влияние на АТФ-зависимый  $K^+$ -канал и стимуляция секреции инсулина за счет поступления в  $\beta$ -клетки ионов  $Ca^{++}$ . Этот эффект наиболее выражен у глибенкламида. ПСМ повышают чувствительность  $\beta$ -клеток к глюкозозависимому инсулиноотропному полипептиду (ГИП), и стимуляция секреции инсулина происходит глюкозозависимо, в результате восстанавливается первая фаза секреции инсулина и снижается постпрандиальная гипергликемия [2]. У 5–20% больных СД2 встречается вторичная резистентность к ПСМ, связанная со снижением остаточной секреции инсулина [6].

Необходимо отметить, что в отличие от других ПСМ, которые связываются на клеточной мембране  $\beta$ -клетки с рецептором, молекулярная масса которого составляет 140 кДа, препарат третьей генерации глимепирид связывается с субъединицей этого рецептора массой 65 кДа. Он делает это в 2,5–3 раза быстрее, в результате чего для глимепирида характерно быстрое начало действия. Глимепирид в 8–9 раз быстрее, чем другие ПСМ, высвобождается и диссоциирует с рецепторным аппаратом  $\beta$ -клетки, т. е. имеет самое высокое соотношение констант диссоциации и ассоциации с  $SUR$ , что обуславливает менее выраженное повышение уровня инсулина и, соответственно, более редкие гипогликемические реакции. Глимепирид улучшает контроль гликемии за счет восстановления первой фазы и улучшения второй фазы секреции инсулина [7].

При применении ПСМ как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами наиболее частым нежелательным эффектом становится развитие гипогликемического состояния [8]. В отличие от большинства гипогликемий на фоне введения инсулина связанные с ПСМ гипогликемические состояния имеют некоторые особенности. Для них характерна большая продолжительность и склонность к рецидивам в течение 3 суток даже после коррекции уровня гликемии. Это связано с более длительным периодом полувыведения ПСМ [9]. Однако следует отметить, что тяжелые эпизоды гипогликемии на фоне приема ПСМ относительно редки. В большей зоне риска находятся пожилые пациенты, пациенты, при-

нимающие глибенкламид, соблюдающие пост, а также пациенты со сниженной СКФ. Действительно, глибенкламид обладает выраженным сахароснижающим эффектом, но риск гипогликемии достоверно возрастает лишь при приеме его немикронизированных форм (в сравнении с другими секретагогами), в то время как микронизированный глибенкламид не вызывает существенного увеличения частоты гипогликемических состояний [10]. Некоторые авторы отмечают, что у лиц пожилого возраста, особенно при стенозирующем атеросклерозе сосудов сердца и головного мозга, гипогликемия начинается постепенно, без яркой вегетативной симптоматики, и может сопровождаться очаговыми неврологическими знаками, имитируя нарушение мозгового кровообращения [9].

Высокий риск развития гипогликемии отмечается и у больных, соблюдающих пост на фоне лечения ПСМ [11]. В этом случае более безопасными, с учетом сравнительно меньшего риска развития гипогликемического состояния, являются ПСМ второй и третьей генерации. Необходимо учитывать также, что некоторые лекарства, в т. ч.  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, тетрациклины и др., усиливают глюкозоснижающее действие ПСМ.

Гипогликемический эффект ПСМ усиливается на фоне снижения СКФ из-за аккумуляции активных метаболитов. В связи с этим при развитии почечной патологии (включая ХБП 4 ст.) возможно применение ряда препаратов этой группы, но только в редуцированной дозе и при условии адекватного контроля гликемии [12]. У больных с нарушением функции почек глимепирид не кумулируется, он полностью метаболизируется в печени и выводится из организма двумя путями: почками – 58% и через ЖКТ – 35%. [2].

***В патогенезе СД2 играют роль два основных механизма – инсулинорезистентность (снижение чувствительности к инсулину) и неадекватная секреция инсулина***

Гипогликемическая эффективность глимепирида противоречит стандартному представлению, что сахароснижающая активность  $CM$  напрямую связана со степенью сродства к  $SUR$   $\beta$ -клетки. Несмотря на более низкую константу сродства к  $SUR$   $\beta$ -клетки и более короткое стимулирующее секрецию инсулина действие, глимепирид показал высокую сахароснижающую эффективность при значительно меньшей дозировке, необходимой для идентичного снижения гликемии, чем глибенкламид. Это показывает, что эффективность сахароснижающего действия глимепирида обусловлена не только его прямым панкреатическим эффектом, но в большей степени его выраженной внепанкреатической активностью. Все ПСМ обладают в той или иной степени выраженности внепанкреатическим эффектом, независимым от стимуляции секреции инсулина, – повышением чувствительности тканей к инсулину и инсулиномиметическим (инсулиноподобным) эффектом, что обусловлено наличием АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов, содержащих  $SUR$ , в различных тканях. Обладая достаточно высо-

кой константой сродства к SUR и в то же время самым высоким соотношением констант диссоциации и ассоциации с SUR, глимепирид имеет наиболее выраженное инсулиноподобное действие. Глимепирид повышает активность основных ферментов липо- и гликогенеза, при этом данный эффект выше, чем у глибенкламида, имеет большую активность в отношении транспорта глюкозы в клетку и ее утилизации. Препарат снижает инсулинорезистентность, способствуя повышению продукции адипонектина и снижению уровня фактора некроза опухолей – TNF- $\alpha$ , а также в небольшой степени может повышать чувствительность к инсулину как агонист PPAR- $\gamma$  [2].

Одним из эффектов при длительном применении ПСМ является увеличение массы тела, что может быть обусловлено стимуляцией секреции инсулина  $\beta$ -клетками и определенным антагонизмом с лептином на нейроны гипоталамуса. В отличие от других ПСМ глимепирид не влияет на прибавку массы тела и даже способствует его снижению за счет не только более короткого и меньшего выброса инсулина из  $\beta$ -клеток, но и меньшего антагонизма с лептином [2].

Гипогликемические состояния являются важным предиктором смерти при СД2, они способствуют увеличению как общей, так и сердечно-сосудистой смертности [13]. По данным Флорентийского исследования (Florence Registry, 2006), годовая смертность больных с СД2, получающих комбинированную терапию, значительно и достоверно различается в зависимости от назначенного ПСМ. В этом исследовании самая высокая смертность была отмечена у лиц, получавших метформин и глибенкламид, в то время как она была в 4 раза меньше при комбинации метформина и гликлазида и в 20 раз – при комбинации метформина с глимепиридом [9]. Однако в таких исследованиях, как UKPDS и ADVANCE, предположение о том, что препараты ПСМ могут повышать сердечно-сосудистую смертность, не подтвердилось [8].

ПСМ, содержащие бензамидную группировку, кроме  $\beta$ -клеток, могут также связываться с АТФ-зависимыми K<sup>+</sup>-каналами клеток сердечно-сосудистой системы. В результате это приводит к их закрытию и ингибированию кардиопротективных механизмов ишемического

прекондиционирования, повышая риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий. В структуре глимепирида отсутствует бензамидная группировка, и ни в экспериментах *in vitro*, ни в опытах *in vivo* не было выявлено его отрицательного влияния на коронарный кровоток и сосудистый тонус. Кроме того, появились данные и о кардиопротективном действии глимепирида – снижении у пациентов, получавших препарат, таких маркеров кардиоваскулярного риска, как IL-6, CRP, TNF- $\alpha$ , о повышении продукции NO эндотелием. Глимепирид способствует нормализации содержания липидов, снижает содержание малонового альдегида в крови, что ведет к значительному снижению перекисного окисления липидов [2, 14]. Все ПСМ способны опосредованно улучшать агрегацию тромбоцитов за счет улучшения метаболического контроля.

Необходимость приема пациентами большого количества препаратов для лечения СД2 и его осложнений, а также часто имеющейся сопутствующей патологии значительно снижает у них комплаентность. Глимепирид имеет длительность действия до 24 ч и способен стимулировать секрецию инсулина и эффективно обеспечивать контроль постпрандиальной гликемии вне зависимости от кратности приема. Это позволяет применять препарат 1 раз в сутки, обеспечивая у пациентов более высокую приверженность к лечению. Этому способствует и то, что от пациента не требуется соблюдение периода ожидания (30–45 мин перед приемом пищи), а четыре разные дозировки (1, 2, 3 и 4 мг) позволяют подобрать максимально эффективную дозу для каждого пациента.

Все перечисленное свидетельствует о несомненном преимуществе единственного ПСМ третьей генерации – глимепирида (Амарил). Благодаря особенностям его механизма действия, позволяющему при минимальной стимуляции  $\beta$ -клетки получать максимальный сахароснижающий эффект, безопасности в плане гипогликемических состояний и кардиоваскулярных рисков, а также благодаря выраженной внепанкреатической активности и способности влиять на снижение веса у пациентов с избыточной массой тела, глимепирид может стать препаратом выбора в лечении больных СД2.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). *Сахарный диабет*, 18, 1S: 1-112.
2. Недосугова Л.В. Препараты сульфонилмочевины в современной стратегии лечения сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*, 2011, 2: 99-109.
3. Андрианова О.Л., Мирсаева Г.Х., Низамутдинова Р.С., Ибрагимов Л.А., Салахов Э.М., Кокина Н.В., Гусева П.С. Роль комплексного подхода в повышении эффективности лечения ожирения. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*, 2014, 2(7): 34-36.
4. Nathan D.M. Medical Management of Hyperglycemia in 1Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care*, 2009, 32: 1-11.
5. Вербовой А.Ф., Барабанова Н.А. Фармако-эпидемиологический анализ терапии сахарного
6. диатета 2-го типа в амбулаторной практике. *Проблемы эндокринологии*, 2009, 55, 4: 3-6.
7. Аметов А.С., Солуянова Т.Н. Основные подходы в лечении сахарного диабета 2 типа пероральными сахароснижающими препаратами. *Медицинский совет*, 2011, 1-2: 45-50.
8. Романцова Т.И., Максимова Н.В. Оптимизация таблетированной сахароснижающей терапии с использованием глимепирида при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*, 2010, 1: 50-54.
9. Макеева Е.И., Оскола Е.В., Шубина А.Т., Карпов Ю.А. Эффективность и безопасность пероральных сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Альманах клинической медицины*, 2014, 32: 80-88.
10. Верткин А.Л., Магомедова А.Ю., Казарцева С.С., Алексеева А.С., Ястребова О.С. Клиническое и прогностическое значение гипогликемии у больных сахарным диабетом 2 типа. *РМЖ*, 2012, 13: 651-653.
11. Сапожникова И.Е. Клинико-экономический анализ эффективности и безопасности сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом. 2-го типа. *Вятский медицинский вестник*, 2015, 1: 22-27.
12. Аметов А., Камынина Л. Управление сахарным диабетом типа 2 в период религиозного поста. *Врач*, 2014, 7: 28-31.
13. Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., Трубицына Н.П., Шестакова М.В. Особенности сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек. *Сахарный диабет*, 2013, 3: 97-102.
14. Асфандиярова Н.С. Смертность при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*, 2015, 18(4): 12-21.
15. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Новые аспекты действия глимепирида у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Международный эндокринологический журнал*, 2010, 2(26).