

УДК 616.379 – 008.64 – 085.252.349.7

Л.В. ЖУРАВЛЕВА, д. мед. н., профессор; М.В. ФИЛОНЕНКО, к. мед. н.

/Харьковский национальный медицинский университет/

Перспективы использования гликлазида в современной терапии сахарного диабета 2-го типа

Резюме

В статье рассмотрены аспекты использования препарата сульфонилмочевины – гликлазида в современной терапии сахарного диабета 2-го типа. Отечественный генерический препарат гликлазида с модифицированным высвобождением – Диаглизид MR обладает доказанной эффективностью и безопасностью, биоэквивалентен к оригинальному препарату, что позволяет рекомендовать его для лечения сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, производные сульфонилмочевины, гликлазид

На сегодняшний день сахарный диабет (СД) признан неинфекционной пандемией XXI века и является одной из наиболее важных социально-медицинских проблем в большинстве стран мира. По обновленным данным Международной федерации диабета (IDF) во всем мире диабетом больны уже 415 миллионов человек. Если текущие тенденции в распространенности этого заболевания сохранятся, то к 2040 году около 642 млн человек, или один взрослый из десяти, будут иметь диабет. Известно, что 75% больных живут в странах со средним или низким доходом, при этом подавляющее число больных (90%) имеют СД 2-го типа [12]. Тенденция к увеличению количества больных СД наблюдается и в Украине, и по состоянию на 2014 год их число приближается к 1,4 млн человек [1].

При отсутствии адекватного лечения СД приводит к ряду сосудистых осложнений, которые являются причиной инвалидизации, снижения качества жизни, ранней смертности, что негативно влияет на трудоспособность населения и общую смертность.

Лечение СД традиционно является многовекторным и включает в себя как модификацию образа жизни (диету, физические нагрузки не менее 150 минут в неделю, снижение массы тела не менее 7% от исходного, коррекцию факторов риска), так и фармакологическую терапию: пероральные сахароснижающие препараты, инъекционные неинсулиновые препараты и инсулинотерапию [6].

Современные постулаты фармакологической терапии СД 2-го типа сформулированы в Консенсусе Европейской ассоциации по изучению диабета и Американской диабетической ассоциации – АДА (2015) и Стандартах оказания медицинской помощи больным с сахарным диабетом (АДА, 2016) [6, 10]:

- при хорошей переносимости и отсутствии противопоказаний метформин является предпочтительным первоначальным фармакологическим средством для лечения СД 2-го типа;
- необходимо рассмотреть вопрос о начале инсулинотерапии (с или без использования дополнительных средств) у больных со впервые диагностированным СД 2-го типа и выраженной

симптоматикой и/или значительным повышением уровня глюкозы или гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови;

- если монотерапия неинсулиновым средством в максимальной переносимой дозе не приводит к достижению или удержанию целевых уровней HbA_{1c} в течение 3 месяцев, необходимо добавить второй пероральный препарат (производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, натрийзависимые котранспортеры глюкозы), или агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, или базальный инсулин;
- пациент-ориентированный подход должен быть использован в процессе подбора фармакологических средств. Критерии такого подхода включают в себя учет эффективности и стоимости препаратов, их потенциальных побочных эффектов, массы тела больного, наличия сопутствующих заболеваний, риска развития гипогликемии и личных предпочтений пациента;
- для пациентов с СД 2-го типа, у которых не удается достичь целевых уровней гликемии с помощью неинсулиновых средств, незамедлительно должна быть рассмотрена возможность инсулинотерапии.

Несмотря на значительный арсенал сахароснижающих препаратов, включая новые средства, на сегодняшний день сохраняет актуальность и широко применяется в медицинской практике группа производных сульфонилмочевины (ПСМ), которые относятся к секреторгогам инсулина. Действие ПСМ связано, в основном, со стимуляцией β -клеток поджелудочной железы, сопровождающейся мобилизацией и усилением выброса эндогенного инсулина. Основной предпосылкой для проявления их эффекта является наличие в поджелудочной железе функционально активных β -клеток. На мембране β -клеток производные сульфонилмочевины связываются с SUR-1 рецепторами, ассоциированными с АТФ-зависимыми калиевыми каналами, в результате происходит «закрытие» калиевых каналов β -клеток. Повышение концентрации ионов K^+ внутри клетки способствует деполяризации мембран, открытию

потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов, увеличению внутриклеточного содержания ионов кальция. Результатом этого является высвобождение запасов инсулина из β -клеток [3].

Главными преимуществами ПСМ являются их низкая стоимость, сохранение достаточного эффекта при умеренном снижении дозы препарата, простота мониторинга по сравнению с инсулином.

К основным недостаткам ПСМ относятся возможные эпизоды гипогликемии, особенно у ослабленных, пожилых и плохо питающихся больных, увеличение массы тела. Кроме того, при длительном лечении производными сульфонилмочевины их первоначальный стимулирующий эффект на секрецию инсулина исчезает, предположительно – вследствие уменьшения числа рецепторов на β -клетках. После перерыва в лечении реакция β -клеток на прием препаратов этой группы восстанавливается [10].

ПСМ могут выступать в качестве препаратов первой линии в тех случаях, когда назначение метформина является нежелательным или невозможным: при непереносимости или наличии противопоказаний к метформину, индексе массы тела пациента меньше 25 кг/м^2 (метформин в этой ситуации малоэффективен). Также ПСМ широко используются в качестве препаратов второй линии в комбинированной терапии СД 2-го типа, если применение метформина в максимальной переносимой дозе не приводит к достижению и удержанию целевых уровней гликемии.

Показанием к началу комбинированной терапии является уровень $HbA_{1c} \geq 9\%$ [6]. Мета-анализ сравнительной эффективности сахароснижающих препаратов [7] показал, что в целом каждый новый класс неинсулиновых средств, добавленный к начальной терапии, снижает HbA_{1c} на 0,9–1,1%. Моделирование экономической эффективности различных сахароснижающих препаратов позволило предположить, что использование некоторых новых средств может быть низкоперспективным из-за высокой стоимости и умеренного гипогликемического эффекта [9].

Таким образом, сочетание ПСМ с метформинном на сегодняшний день является наиболее часто используемой комбинацией в лечении СД 2-го типа, что обеспечивает не только уменьшение инсулинорезистентности, но и стимуляцию секреции инсулина β -клетками. Эта комбинация в течение 3 лет приводит к увеличению количества пациентов достигших уровней $HbA_{1c} < 7\%$ с 21 до 33% и сопровождается достоверным улучшением показателей липидного профиля [14]. Кроме того, такой подход характеризуется оптимальным соотношением эффективности, безопасности и ценовой доступности.

Среди всех ПСМ, используемых в современной терапии СД 2-го типа, стоит особо выделить гликлазид, характеризующийся многочисленными положительными свойствами. Гликлазид относится ко второму поколению производных сульфонилмочевины, в то время как гликлазид модифицированного высвобождения (гликлазид MR) является новой формулировкой этого препарата, предназначенного для однократного применения в сутки. В качестве монотерапии гликлазид MR приводит к снижению уровня HbA_{1c} на 0,9–1,8% [11] и, по данным L. Villar и соавторов, обеспечивает одинаковую эффективность гликемического контроля по сравнению с монотерапией метформинном [14].

В Украине препараты гликлазида как в обычной (Диаглизид 80 мг), так и в модифицированной форме (Диаглизид MR 30 мг, Диаглизид MR 60 мг) выпускает ПАТ «Фармак». Наличие обеих форм препарата дает возможность проводить максимально

гибкую и индивидуализированную терапию СД 2-го типа. Диаглизид в обычной форме принимают 2 раза в сутки. Суточная доза составляет от 160 до 240 мг. Необходимо помнить, что назначение обычного гликлазида в дозе выше 240 мг в сутки повышает риск развития гипогликемии. Диаглизид MR назначают перорально 1 раз в сутки (утром), доза составляет от 30 до 120 мг. Как и для всех гипогликемических средств, необходим индивидуальный подбор дозы Диаглизида MR в зависимости от индивидуального ответа пациента на лечение (уровень глюкозы в крови, HbA_{1c}).

Диаглизид 80 мг вследствие быстрого сахароснижающего эффекта является предпочтительным у пациентов, которые подвержены высоким физическим нагрузкам, нерегулярно питаются, а также при склонности к развитию гипергликемии натощак, которая не купируется пролонгированным гликлазидом.

Диаглизид MR, в свою очередь, приоритетен у пациентов со стабильным пищевым и двигательным поведением, пожилых лиц, больных с наличием сопутствующих заболеваний, в том числе патологии сердечно-сосудистой системы.

Вероятность снижения риска сердечно-сосудистых осложнений СД 2-го типа на 10% и снижение кардиоваскулярной смертности на 12% подтверждена в клинических исследованиях с использованием препарата Диаглизид MR в дозе 60 мг [4].

Согласно данным исследования ADVANCE интенсивное лечение сахарного диабета с помощью гликлазида MR привело к значительному снижению частоты возникновения микрососудистых осложнений [5]. Гликлазид MR способен вызывать гипогликемию в достоверно меньшем количестве случаев, чем хлорпропамид и глибенкламид [8, 11]. В исследовании GUIDE [13] было доказано, что прием гликлазида MR приводит к развитию гипогликемии значительно реже по сравнению с глимепиридом.

Помимо эффективного гипогликемического действия, гликлазид улучшает гематологические показатели, реологические свойства крови, положительно влияет на систему гемостаза и микроциркуляции; предупреждает развитие микроваскулитов, в том числе поражение сетчатой оболочки глаза; подавляет агрегацию тромбоцитов, повышает гепариновую и фибринолитическую активность, увеличивает толерантность к гепарину, а также проявляет антиоксидантные свойства. Кроме того, гликлазид снижает относительный риск развития новых случаев диабетической нефропатии, замедляет ее прогрессирование, редуцирует протеинурию. Гликлазид не требует коррекции дозировки у больных с почечной недостаточностью.

Важной особенностью препарата является отсутствие негативного кардиотропного действия по сравнению с глибенкламидом, поскольку гликлазид селективно связывается с SUR-1 рецепторами панкреатических β -клеток, не воздействуя на SUR-2A рецепторы в сердце, активация которых опасна в контексте сокращения потенциалов действия и ухудшения функции постишемического миокарда. Высокая селективность гликлазида расширяет возможности его использования у кардиологических больных, в том числе у пациентов с острым коронарным синдромом [3].

В 2002 году в Украине проведен анализ клинической эффективности и безопасности применения препарата Диаглизид® (гликлазид, производства ПАТ «Фармак») в комплексной терапии пациентов с СД 2-го типа в сравнении с оригинальным препаратом. В ходе исследования определено достоверное снижение уровней гликемии натощак, посттран-

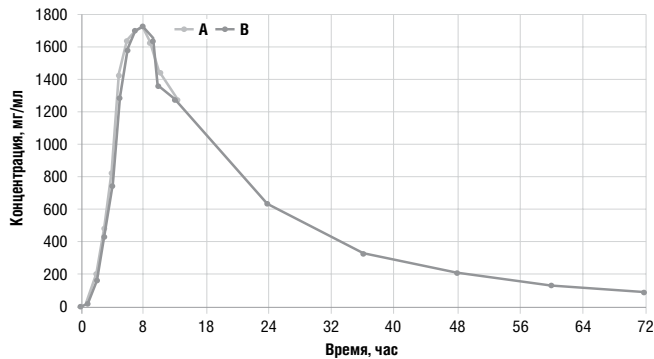


Рисунок. Біоеквівалентність препаратів Диаглизид MR 60 та оригінального препарату гліклазиду з модифікованим высвобождением действующего вещества

Примечание: доказанная біоеквівалентність: А – Диаглизид MR, В – оригінальний препарат (заключительный отчет – Клиническое испытание по оценке біоеквівалентности, исследование FM-GLZf). На графике изображены сочетанные кривые зависимости «концентрация–время» гліклазиду в сыворотке крови добровольцев после однократного приема разовой дозы каждого из указанных препаратов.

диальної глікемії та глюкозуриї в обоїх групах. Гіпоглікемічна ефективність Диаглизиду MR була порівняннн з таковою у оригінального препарату. Диаглизид MR продемонстрував високий рівень безпеки відносно ризику розвитку гіпоглікемії – частота гіпоглікемічних реакцій середі обстежуваних хворих складала 6,67%. Гіпоглікемічний ефект досягався при використанні середньодобової дози препарату. Пацієнти добре перенесли прийом препарату і не відзначали побічних дій [2].

Крім того, біоеквівалентність Диаглизиду MR 60 мг оригінальному препарату була доведена в ході дослідження *in vitro*, проведеному на державному підприємстві «Научно-експертний фармакологічний центр» (Харків), при участі здорових добровольців і прийомі однократно натощак. Отримані результати дослідження показали, що Диаглизид MR 60 мг виробництва ПАТ «Фармак» (Україна) біоеквівалентен оригінальному препарату. Статистично достовірних відмінностей між параметрами препаратів виявлено не було (рисунок).

Выводы

Препараты сульфонилмочевини сохраняют свою актуальность в лечении СД 2-го типа. Гліклазид является наиболее часто назначаемым препаратом своей группы и показан к применению в случаях, когда имеют место непереносимость или противопоказания к применению метформина, а также в качестве комбинированной терапии. Отечественный генерический препарат гліклазиду модифицированного действия Диаглизид MR обладает доказанной эффективностью и безопасностью. Біоеквівалентність Диаглизиду MR к оригінальному препарату доказана в клинических исследованиях, при этом Диаглизид MR является более доступным и характеризуется оптимальным соотношением цена/качество.

Додаткова інформація. Авторы заявляют про відсутність конфлікту інтересів.

Статья надійшла в редакцію: 22.02.2016
Статья пройшла рецензування: 02.03.2016
Статья прийнята до друку: 21.03.2016

Список использованной литературы

1. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2014 рік. – К., 2015. – 38 с.
2. Михайленко О.Ю. Сучасна терапія цукрового діабету 2-го типу з використанням представника групи препаратів сульфонілсечовини – гліклазиду сповільненого вивільнення виробництва ПАТ «Фармак» // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – №2 (66). – С. 3–7.
3. Корпачева-Зинич О.В., Гурина Н.М., Кушнарева Н.Н. Старый знакомый гліклазид: место в современной сахароснижающей терапии // Эндокринология. – 2014. – Т. 19, №3. – С. 250–253.
4. Тронько Н.Д., Ефимов А.С., Ткач С.Н. Пероральные сахароснижающие препараты и тактика их применения. – К., 2002. – 110 с.
5. ADVANCE Collaborative Group: Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M., et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 358 (24). – P. 2560–2572.
6. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes – 2016 // Diabetes care. – 2016. – Vol. 39, supplement 1.
7. Bennett W.L., Maruthur N.M., Singh S. et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations // Ann Intern Med. – 2011. – Vol. 154. – P. 602–613.
8. Del Prato S., Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus // Metabolism. – 2006. – Vol. 55 (1). – P. 20–27.
9. Institute for Clinical and Economic Review. Controversies in the management of patients with type 2 diabetes [Internet], 2014. Available from <http://cepac.icer-review.org/wp-content/uploads/2014/08/CEPAC-T2D-Final-Report-December-22.pdf>.
10. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. 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 // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38. – P. 140–149.
11. McGavin J.K., Perry C.M., Goa K.L. Gliclazide modified release // Drugs. – 2002. – Vol. 62 (9). – P. 1357–1364; discussion 1365–1366.
12. Nam Han Cho. Q&A: five questions on the IDF Diabetes atlas 2015 // Diabetes Voice. – 2016. – Vol. 61 (1). – P. 14–16.
13. Schemthaler G., Grimaldi A., Di Mario U. et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients // European Journal of Clinical Investigation. – 2004. – Vol. 34 (8). – P. 535–542.
14. Vilar L., Canadas V., Arruda M. Comparison of metformin, gliclazide MR and rosiglitazone in monotherapy and in combination for type 2 diabetes // Arq. Bras. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 54, №3. – <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302010000300010>.

Резюме

Перспективи використання гліклазиду в сучасній терапії цукрового діабету 2-го типу

Л.В. Журавльова, М.В. Філоненко

Харківський національний медичний університет

У статті розглянуто аспекти використання похідного сульфонілсечовини – гліклазиду в сучасній терапії цукрового діабету 2-го типу. Вітчизняний генеричний препарат гліклазиду з модифікованим вивільненням – Диаглизид MR має доведену ефективність і безпеку, є біоеквівалентним до оригінального препарату, що дозволяє рекомендувати його для лікування цукрового діабету 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, похідні сульфонілсечовини, гліклазид

Summary

The prospects for the use of gliclazide in current therapy of type 2 diabetes mellitus

L.V. Zhuravlyova, M.V. Filonenko

Kharkiv National Medical University

The article discusses aspects for the use of sulfonylurea derivative – gliclazide in the current treatment of type 2 diabetes mellitus. Domestic generic preparation of gliclazide with modified release – Diaglizid MR has proven efficacy and safety, is bioequivalent to the original formulation and can be recommended for the treatment of type 2 diabetes mellitus.

Key words: type 2 diabetes mellitus, sulfonylurea derivatives, gliclazide

Received: 22.02.2016
Reviewed: 02.03.2016
Published: 21.03.2016