

Глибенкламид – профиль эффективности и безопасности

Недосугова Л.В.

ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
(ректор – член-корр. РАМН, профессор П. В. Глыбочко)

В арсенале пероральных сахароснижающих препаратов глибенкламид сохраняет лидирующие позиции как наиболее эффективное по своей гипогликемизирующей активности средство. Эффективность препарата обусловлена его уникальной химической структурой, содержащей не только сульфонилмочевинное кольцо, но и бензамидную группировку в боковой цепи, что обеспечивает максимальное сродство к SUR 1 на β -клетке и возможность связывания с SUR 2A на клетках периферических тканей, таких как кардиомиоциты, гладкомышечные клетки сосудистой стенки и адипоциты. Вместе с тем данная особенность может повышать риск гипогликемических состояний и оказывать негативный эффект на сердечно-сосудистую систему. Рассматриваются данные клинических исследований, доказывающих эффективность и безопасность препарата, получившего в 2010 году Премию Лекарственных Средств Г.Г. Крейтцфельдта, на основе доказательной базы долгосрочных наблюдений, продемонстрировавших снижение риска сосудистых осложнений сахарного диабета, возможность легко комбинироваться с препаратами других групп, назначения пожилым и multimorbидным пациентам. Глибенкламид – единственный из препаратов сульфонилмочевины внесен в список Жизненно Важных Лекарственных Средств Всемирной Организации Здравоохранения.

Ключевые слова: терапия сахарного диабета 2 типа, секреция инсулина, рецептор сульфонилмочевины – SUR, АТФ зависимые K^+ -каналы, ишемическое прекондиционирование, гипогликемические состояния

Glibenclamide – profile of efficacy and safety

Nedosugova L.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Glibenclamide is the most effective drug among oral hypoglycemic ones. The efficacy of this drug is determined by its unique chemical structure that contains sulfonylurea, not only ring, but also benzamid group in the side chain. This provides the maximum affinity for SUR 1 on the beta-cell ATP-dependent K^+ channels and ability to associate with SUR 2A cells in the peripheral tissues such as cardiomyocytes, smooth muscle cells of the vascular wall and adipocytes. However, this feature can increase the risk of hypoglycemic states and have a negative effect on the cardiovascular system. We consider data from clinical studies proving the efficacy and safety of the drug, which were based on evidence of long-term observations, and which demonstrated reduced risk of vascular complications of diabetes, compatibility with drugs of other groups, and possibility to use in elder and multimorbid patients. Glibenclamide was evaluated by prestigious H.G. Creutzfeldt Drug Prize in 2010. It is the only SCI listed essential medicine of the World Health Organization.

Keywords: type 2 diabetes treatment, insulin secretion, sulfonylurea receptor – SUR, K^+ + ATP channels, ischemic preconditioning, hypoglycemia

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – одно из наиболее распространенных заболеваний в мире, поражающее население как экономически развитых, так и развивающихся стран. Вместе с тем, по определению Reaven [1], СД2 – «хроническое, неизлечимое, прогрессирующее заболевание», течение которого осложняется развитием специфических сосудистых осложнений, так называемых микроангиопатий, и бурным прогрессированием атеросклероза, приводящего к сердечно-сосудистой летальности больных СД2 в 4–5 раз чаще по сравнению с общей популяцией [2]. Серией крупных рандомизированных исследований [3–7] доказано значение жесткого гликемического контроля в снижении риска прогрессирования диабетических сосудистых осложнений, что требует проведения агрессивной тактики лечения СД2 с использованием эффективных и безопасных сахароснижающих препаратов и их комбинаций, позволяющих достичь целевого уровня гликемии. Среди всего многообразия существующих антигипергликемических средств, производные сульфонилмочевины (ПСМ), используемые более 50 лет, и на сегодняшний день остаются лидерами среди пероральных сахароснижающих препаратов. Их популярность основана не только на хорошей известности и удобстве применения (в большинстве случаев не чаще 1 раза в день), но и на доказанной эффективности, отсутствии клинически значимых (за исключением гипогликемии) побочных эффектов и низкой стоимости. Среди ПСМ наиболее широко используемым препаратом в США и Германии является глибенкламид (один из его препаратов на российском рынке – Манинил® компании Берлин-Хеми/Менарини, Германия).

Глибенкламид используется в клинической практике с 1969 г. и остается, тем не менее, «золотым стандартом» по силе своего

сахароснижающего эффекта, с которым сравниваются все новые пероральные гипогликемизирующие средства, появляющиеся на рынке. Эффективность препарата, обеспечивающего снижение HbA_{1c} на 1,2–1,9% в зависимости от его исходного уровня, обусловлена максимальным сродством к SUR 1 (АТФ-зависимых K^+ (K^+ АТФ)-каналах) на β -клетки поджелудочной железы за счет соединения с бензамидным и сульфонилмочевинным местами связывания на SUR 1, с одной стороны, и способностью комплексоваться с SUR 2A и SUR 2B, входящими в структуру K^+ АТФ-каналов периферических тканей, – с другой [8, 9, 10]. Таким образом, благодаря своей химической структуре, содержащей не только общую для всех ПСМ сульфонилмочевинную группировку, но и бензамидное кольцо в боковой цепи, глибенкламид способен работать не только на уровне β -клетки поджелудочной железы, стимулируя секрецию инсулина наиболее активно из всех ПСМ, но и на уровне периферических тканей, повышая чувствительность к инсулину. Существует масса публикаций, свидетельствующих, что в культуре жировой и мышечной тканей глибенкламид стимулирует утилизацию глюкозы, потенцирует липогенез и синтез гликогена, повышая чувствительность к инсулину [11–17]. Показано также повышение активности тирозинкиназы инсулин-рецепторного субстрата-1 (ИРС-1), гликогенсинтазы, фосфо-инозитол-3-фосфатакиназы (PIP-3-kinase) на фоне глибенкламида [18, 19, 20].

В 2010 г. препарату сульфонилмочевины – Манинил® (глибенкламид) была присуждена **Премия Лекарственных Средств им. Г.Г. Крейтцфельдта**. Эта знаменитая премия присуждается независимой комиссией экспертов из клинических и ведомственных учреждений, а также из исследовательского звена. Присуждая

данную награду, Институт им. Г.Г. Крейтцфельдта на базе г. Киль имеет своей целью отдать дань лекарственному препарату, который, благодаря своему принципу действия, сыграл центральную роль в оптимизации фармакотерапии. Особое значение при этом имеет эффективность препарата, его профиль безопасности и возможные долгосрочные благоприятные эффекты.

Независимая группа экспертов состоит из ведущих известных немецких профессоров: проф. W.-D. Gerber, Киль; проф. R. Lucius, Киль; PD Dr. H.-L. Poser, Зизеби; проф. W.-D. Möller, Киль; проф. Dr. Müller, Гамбург; проф. В. Weisser, Киль.

В 2010 г. Премия Лекарственных Средств Г.Г. Крейтцфельдта присуждалась на основании следующих ключевых факторов.

Эффективность, подтвержденная долгосрочными исследованиями в практическом здравоохранении

Более чем 40-летняя история практического применения препарата доказала его клиническую эффективность в отношении поддержания гликемического контроля, что подтверждено огромным числом рандомизированных исследований, наиболее авторитетным из которых является исследование UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), в которое было включено 4279 пациентов с впервые выявленным СД2. В зависимости от исходного уровня гликемии пациентам назначали либо медикаментозную терапию (хлорпропамид, метформин, глибенкламид или инсулин), либо диетотерапию в комбинации с изменением образа жизни. Эффект длительной монотерапии оценивали через 3, 6, 9 лет лечения. Это исследование показало эффективность глибенкламида, сравнимую с инсулином: через 3 года терапии целевые уровни гликемического контроля (гликемия $<7,8$ ммоль/л и $HbA_{1c} <7,0\%$) были достигнуты у 47% пациентов, получавших терапию глибенкламидом и инсулином, и у 44% пациентов, получавших метформин. В исследовании UKPDS [3] было показано также, что с течением времени через 6 и 9 лет терапии происходит снижение эффективности сахароснижающей терапии во всех наблюдаемых группах. Результаты метаанализа 20 сравнительных исследований глибенкламида с другими ПСМ и секреторагогами, проведенного A.S. Gangji с соавт. [21], свидетельствуют о большей эффективности препарата относительно гликемического контроля, что проявлялось также и в повышении частоты развития гипогликемических реакций. Исследование A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) [5], завершившееся в 2006 г. и включившее 4127 пациентов, из которых 1393 получали розиглитазон, 1397 – метформин и 1337 – глибенкламид в течение 4 лет, продемонстрировало наибольшую сахароснижающую активность глибенкламида в течение первого года терапии. Хотя в последующие годы наблюдения, так же как и в исследовании UKPDS, отмечалось снижение гипогликемизирующего эффекта на фоне монотерапии, в группе пациентов, получавших глибенкламид, отмечено наиболее значимое снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Препарат снижает риск развития отдаленных осложнений

Не только достижение и поддержание адекватного гликемического контроля, но и способность препарата предупреждать макро- и микрососудистые осложнения СД, от которых погибает большинство больных, является критерием эффективности. В этом отношении глибенкламид можно считать самым изученным ПСМ второго поколения, поскольку во всех крупных многоцентровых исследованиях, посвященных лечению СД2 и оценке отдаленных последствий заболевания, участвовали группы пациентов, которые принимали глибенкламид как самый популярный и доступный во многих странах сахароснижающий препарат.

Как упоминалось выше, в исследовании ADOPT отмечалось снижение сердечно-сосудистых осложнений в группе глибенкла-

мида в 2,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с розиглитазоном. В исследовании UKPDS продемонстрировано, что каждое снижение HbA_{1c} на 1% было ассоциировано со снижением риска смерти, связанной с диабетом, на 21%, риска инфаркта миокарда (ИМ) на 14% и риска прогрессирования микроангиопатий на 37%. Эффективность глибенкламида в отношении профилактики сосудистых осложнений диабета подтверждается и результатами последующего наблюдения в течение 10 лет за пациентами, принимавшими участие в исследовании UKPDS, которые продемонстрировали снижение риска микрососудистых осложнений на 24% ($p = 0,001$), риска ИМ на 15% ($p = 0,01$) и смерти от любой причины на 13% ($p = 0,007$) в группе пациентов, продолжавших прием ПСМ и инсулинотерапию [22].

Эффективность и безопасность подтверждена в долгосрочных испытаниях

В середине 70-х годов прошлого столетия были опубликованы результаты Университетской Группы по изучению диабета (UGDP), которые показали превышение сердечно-сосудистой летальности при применении производных сульфонилмочевины первого поколения, в частности толбутамида [23]. В те же годы начали проводить исследования по изучению профиля безопасности глибенкламида, результаты которых носили противоречивый характер. Некоторые авторы опровергали предположения о высоком риске сосудистых катастроф при приеме глибенкламида, другие – указывали на его кардиотоксичность. Это, скорее всего, было обусловлено различиями в методологии проведения исследований. В тех из них, где было показано негативное влияние глибенкламида на сердечно-сосудистую систему, препарат вводили в высоких дозах внутрикороноарно или внутривенно, что, безусловно, нельзя сравнивать с пероральным приемом при СД2. Этот вопрос оказался закрытым только с публикацией результатов UKPDS [3], показавших отсутствие какой-либо заметной разницы в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности между группами больных, получавших лечение инсулином, глибенкламидом или хлорпропамидом примерно через 10 лет лечения.

Открытие гетерогенности рецепторов к ПСМ (SUR) и наличия SUR2A и SUR2B в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, а также неоднородность взаимодействия различных ПСМ с этими рецепторами в сердце и их влияния на сосудистое русло на животных моделях возобновили обсуждение вопроса о потенциальной кардиотоксичности ПСМ при назначении некоторых из них. Теоретически потенциальный кардиотоксичный эффект глибенкламида можно ожидать, исходя из особенности его химической структуры, содержащей бензамидную группировку, которая способна связываться не только с SUR 1 K^+ _{АТФ}-канала β -клетки, но также и с SUR 2A K^+ _{АТФ} на кардиомиоците, содержащем только бензамидные связывающие места. Естественно предположить возможность негативного влияния вызываемого глибенкламидом закрытия K^+ _{АТФ}-каналов и повышения концентрации внутриклеточного Са на состоянии миокарда, особенно в условиях ишемии. Многие авторы изучали роль K^+ _{АТФ}-каналов в ходе адаптации сердечной мышцы к ишемии [24, 25]. При высокой концентрации АТФ в сердечных миоцитах K^+ _{АТФ}-каналы закрыты. Они открываются в различных ситуациях: уменьшение концентрации АТФ, накопление лактата, активация рецептора аденозина А1. В условиях гипоксии или ишемии миокарда снижение внутриклеточного содержания АТФ приводит к открытию K^+ _{АТФ}-каналов. Выход ионов K^+ из клеток миокарда инициирует реполяризацию клеточной мембраны, предотвращая входение ионов Ca^{2+} , укорачивая потенциал действия и амплитуду сокращений кардиомиоцита, что эффективно снижает потребность миокарда в кислороде и риск последующего его повреждения. Открытие K^+ _{АТФ}-каналов индуцирует феномен так называемого **ишемического preconditionирования (ИПК)**,

который представляет собой механизм эндогенной защиты миокарда от ишемического повреждения. Явление было впервые описано более 20 лет назад, когда было обнаружено, что воздействие на миокард кратким эпизодом ишемии миокарда значительно уменьшало воздействие последующей длительной ишемии [26], приводя к значительному снижению размеров формирующегося острого ИМ. Кроме того, открытие K^+ _{АТФ}-каналов снижает сосудистую резистентность, повышает коронарный кровоток и снабжение миокарда кислородом [27]. Таким образом, K^+ _{АТФ}-каналы играют протективную роль в отношении повреждения миокарда при ишемии, и вероятность негативного влияния глибенкламида, способствующего их закрытию, на состояние миокарда достаточно велика. Теоретически это могло бы увеличить смертность пациентов от инфаркта миокарда. Имеет ли место такая закономерность в реальной клинической практике?

В проспективном исследовании LAMBDA (The LAngendreer Myocardial infarction and Blood glucose in Diabetic patients Assessment) [28] было показано, что предшествующий прием глибенкламида, как и всех остальных ПСМ, не оказывает отрицательного влияния на уровень выживаемости больных с СД2 после перенесенного ИМ.

В ретроспективном анализе оценивались уровни смертности от ИМ у 409 пациентов с СД2, которые до инфаркта принимали пероральные сахароснижающие средства (ПСС). После исключения пациентов, которые принимали ПСМ первого поколения, бигуаниды или тиазолидиндионы, смертность анализировали у оставшихся 386 больных, получавших ПСМ второго поколения ($n=120$), инсулин ($n=180$) или немедикаментозное лечение диабета ($n=86$). После статистического исключения таких факторов, как возраст, пол, сердечная недостаточность, длительность СД, почечная дисфункция, проведение реперфузии или реваскуляризации миокарда, оказалось, что на фоне приема ПСМ летальность от ИМ была достоверно меньшей, чем в группе инсулинотерапии (относительный риск 0,41; 95% доверительный интервал 0,21–0,80; $p=0,009$) [29].

В недавнем ретроспективном метаанализе изучения влияния монотерапии различными ПСМ на летальность 11141 пациентов с СД2 (4279 на монотерапии глибенкламидом, 4325 на монотерапии глипизидом и 2537 на монотерапии глимепиридом) старше 18 лет, не получавших инсулинотерапии, страдавших и не страдавших ИБС, не было выявлено достоверной разницы в риске общей летальности между пациентами, получавшими перечисленные препараты [30].

С другой стороны, если предположить, что глибенкламид действительно взаимодействует с K^+ _{АТФ}-каналами кардиомиоцитов, то этот механизм хорошо объясняет выраженное антиаритмическое действие препарата при остром ИМ. Глибенкламид обладает наиболее выраженным антиаритмическим эффектом по сравнению с другими ПСМ, включая гликлазид, как наиболее аритмогенный препарат, и глимепирид, который практически не связывается с рецепторами к сульфонилмочевине в миокарде. Антиаритмический эффект глибенкламида связывают с его свойством закрывать АТФ-зависимые K^+ -каналы (блокада затрагивает порядка 10% каналов) и предотвращать чрезмерную потерю ионов K^+ клетками миокарда при выраженной ишемии. В некоторых клинических исследованиях получены доказательства того, что у пациентов с СД2, которые принимали глибенкламид, в условиях развившейся ишемии снижается вероятность развития желудочковой аритмии и фибрилляции – частых причин смерти пациентов в остром периоде ИМ [31].

По данным Lomuscio A. с соавт. [32], оценивших частоту развития фибрилляции желудочков у 232 больных СД2 в острой стадии ИМ и у 830 больных ИМ без диабета, наименьшая их частота (1,9%) отмечена в группе пациентов (106 чел.), получавших глибенкламид до ИМ, тогда как в группе пациентов, получавших другую терапию (126 чел.), она составила 7,9%, в группе больных без диабета фибрилляции отмечались в 9,9% случаев.

Подтверждением вышеизложенного являются результаты ретроспективного анализа летальности при остром ИМ, проведенного в Австралии по оценке 56 715 историй болезни [33]. Уровень летальности составил 12% у пациентов без СД и 28,1% у пациентов с СД ($p<0,001$), при этом не было получено данных о наличии побочных эффектов в зависимости от получаемой сопутствующей терапии. Частота развития фибрилляции желудочков, послужившей причиной смерти у пациентов, страдавших СД и получавших глибенкламид, была аналогична таковой у пациентов без СД (11,8% и 11,0% соответственно), однако была меньше, чем у пациентов, принимавших гликлазид (18%, $p<0,05$) и инсулин (22,8%, $p<0,05$).

Можно заключить, что препарат обладает скорее кардиопротективным эффектом в условиях ишемии миокарда, поскольку его мягкое действие на АТФ-зависимые K^+ -каналы кардиоцитов предотвращает чрезмерную потерю калия и, следовательно, нарушения ритма при ИМ.

Определенную точку в вопросе влияния глибенкламида на сердечно-сосудистую систему может поставить уже упоминавшийся метаанализ A.S. Gangji, T. с соавт. [21], опубликованный в 2007 г. Одной из его целей было сравнение безопасности монотерапии глибенкламидом, другими секретоггами и инсулином в отношении риска развития гипогликемии и сердечно-сосудистых событий. В метаанализ было включено 21 рандомизированное клиническое исследование, проводившееся в период с 1966 по 2005 гг. Авторами метаанализа был сделан вывод о том, что применение глибенкламида ассоциируется с более высокой частотой гипогликемических состояний, но не сопровождается повышением риска сердечно-сосудистых событий, смерти и повышением массы тела к концу периода наблюдения.

Высокая частота гипогликемических состояний при применении глибенкламида, показанная во многих клинических исследованиях, может быть объяснена его максимальным сродством с SUR 1 β -клетки. Однако, во-первых, в большинстве подобных работ использовался немикронизированный глибенкламид, который действительно обладает небезопасным фармакокинетическим профилем: медленное всасывание и начало действия препарата приводят к тому, что его максимальная концентрация в плазме (С_{max}) и соответственно максимальная секреция инсулина достигаются в интервале от 1,5 до 4 ч с момента приема таблетки, т.е. приходится преимущественно на постабсорбционный период, характеризующийся постепенно снижающимся уровнем гликемии. Это объясняет повышенный риск отсроченной, возникающей на 4–6-м часу после приема препарата, гипогликемии. Во-вторых, в упоминаемых исследованиях отсутствует информация о правильности соблюдения пациентами режима приема препарата, что, очевидно, также имеет большое значение. Микронизированная форма глибенкламида (Манинил®, «Берлин-Хеми/Менарини»), обладая 100% биодоступностью (в отличие от 70% у своего немикронизированного предшественника), начинает действовать быстро – С_{max} препарата в плазме достигается уже через 30 мин после его приема, что в большей степени соответствует постпрандиальному подъему гликемии, восстанавливает столь значимую острую фазу инсулинового ответа, а с другой стороны, позволяет значительно снизить риск отсроченной гипогликемии [34]. Развитие гипогликемических состояний обусловлено не столько чрезмерной стимуляцией секреции инсулина у пациентов на фоне приема препарата, сколько передозировкой в результате передозировки препарата Манинил®, приводящей к повышению аппетита, прибавке веса и усугублению инсулинорезистентности, поскольку, как уже отмечалось, препарат повышает чувствительность β -клетки к GIP и стимулирует секрецию инсулина в соответствии с уровнем гликемии. Только постепенным, медленным увеличением дозы можно достичь в этой ситуации максимального эффекта при минимальном риске осложнений. Непременным условием правильности подбора дозы является строгое соблюдение пациентом низкокалорийной

(при СД2 с ожирением) либо изокалорийной (при нормальной массе тела) диеты. Правильно подобранная доза препарата Манинил® на фоне корректной диетотерапии при длительном применении обеспечивает снижение циркулирующего инсулина относительно его уровня до лечения, если, благодаря восстановлению чувствительности к инсулину периферических тканей, снижается уровень гликемии.

Из вышеизложенного вытекает, что широкое применение «старого» варианта глибенкламида действительно не оправдано с позиций безопасности и должно быть прекращено, в то время как использование «новой» его формы при корректном проведении терапии обеспечивает благоприятное сочетание эффективности и безопасности.

Частота гипогликемий на фоне лечения глибенкламидом в условиях реальной клинической практики остается невысокой. В проспективном исследовании на большой выборке больных СД2 частота тяжелых гипогликемий, которые требовали внутривенного введения глюкозы или глюкагона, составила 5,6 на 1000 пациенто-лет применения глибенкламида, хотя и была выше, чем у пациентов, принимавших глимепирид [35]. Однако все случаи гипогликемии имели место у пожилых (средний возраст – 79 лет; 95% доверительный интервал – (ДИ) – 75,2–82,6), хорошо компенсированных (средний уровень HbA_{1c} – 5,4% (95% ДИ – 5,1–5,7)) пациентов с тяжелой сопутствующей патологией (снижение функции почек, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца – ИБС, опухоли, церебральная ишемия, алкоголизм, деменция) [9]. В систематическом обзоре, посвященном сравнению параметров безопасности ПСМ и других секретогогов [36], оценивалась частота гипогликемий у пациентов, получавших монотерапию глибенкламидом, по сравнению с монотерапией хлорпропамидом, глипизидом, глимепиридом, гликлазидом, репаглинидом и натеглинидом. В 3 из 11 отобранных для анализа рандомизированных контролируемых исследований с участием в общей сложности 4713 пациентов и длительностью наблюдения от 8 недель до 5 лет было показано, что частота гипогликемий на фоне терапии глибенкламидом действительно выше по сравнению с другими сахароснижающими препаратами. Однако следует учесть, что в этих исследованиях назначался немикронизированный глибенкламид в максимальной дозе 10 мг/сут. В остальных 8 проспективных исследованиях статистически значимых отличий по частоте гипогликемий между глибенкламидом и другими секретогогами отмечено не было, при том, что в 5 исследованиях также применялся немикронизированный глибенкламид. В двух исследованиях микронизированный глибенкламид сравнивали с репаглинидом. Относительный риск гипогликемий в группах глибенкламида и репаглинида был сопоставимым и составил 0,93 (95% ДИ 0,39–2,24) и 0,97 (95% ДИ 0,51–1,83) соответственно.

Таким образом, при сравнении монотерапии глибенкламидом и другими секретогогами в исследованиях, выполненных независимо друг от друга разными авторами, не было получено доказательств повышения риска развития гипогликемических эпизодов на фоне терапии глибенкламидом. Применение микронизированных форм глибенкламида позволяет снизить риск этого распространенного осложнения сахароснижающей терапии.

Острый инсульт – второе по причине летальности проявление атеросклероза, риск развития которого при СД2 возрастает в 4–5 раз. В условиях повреждения или ишемии нервной ткани на мембране нейронов экспрессируются так называемые NC_{Ca-ATP} -каналы, при открытии которых в условиях ишемии при снижении АТФ повышается проницаемость мембраны к ионам Na^+ и воды, приводя к отеку мозга и повышению летальности. Подобно K^+ АТФ-каналам в β -клетке, NC_{Ca-ATP} -каналы регулируются через SUR1 и могут блокироваться глибенкламидом. На модели ишемического инсульта у грызунов инфузии глибенкламида действительно предотвращали расширение зоны инфаркта мозга и снижали смертность в 2 раза [37].

Гипотеза об улучшении исходов ишемического инсульта у больных СД2, которые принимали ПСМ, проверялась в ретроспективном исследовании Н. Kunte и соавт. [38]. Анализировались данные 90 пациентов с инсультом, развившимся на фоне СД2, 36 из которых до инсульта и во время госпитализации принимали глибенкламид, глимепирид или глиборнурид. Пациенты, которые получали ПСМ до инсульта, но в силу тяжести состояния и нарушения глотания прекратили их прием после госпитализации, исключались из анализа. После всех исключений анализировались данные 33 пациентов группы ПСМ и 28 контрольной группы. В результате пациенты, принимавшие ПСМ, на момент выписки имели достоверно лучшие неврологические исходы инсульта по сравнению с контрольной группой (улучшение по шкале NIHSS более чем на 4 балла или нулевая оценка; $p=0,007$) и были функционально более независимыми (оценка по модифицированной шкале Ренкина ≤ 2 балла; $p=0,035$). Динамика гликемии за период стационарного лечения не влияла на исходы инсульта. Прогноз зависел от подтипа инсульта: наилучшие результаты лечения отмечались у пациентов с атеросклеротической окклюзией крупных мозговых артерий или кардиоэмболическим инсультом, в то время как на течение лакунарных (мелкоочаговых) инсультов прием ПСМ после исключения всех остальных факторов практически не влиял. Несмотря на ретроспективность исследования и малый размер выборки, авторы заключили, что прием ПСМ до и во время острой фазы ишемического инсульта у пациентов с СД2 может улучшать неврологические исходы. Однако для окончательного ответа на вопрос о наличии у ПСМ нейропротективного эффекта необходимо провести проспективные рандомизированные исследования.

Проблема гестационного сахарного диабета (ГСД) приобретает все большую актуальность в связи с увеличением распространенности данной патологии и неблагоприятными перинатальными исходами. В большинстве стран для лечения ГСД применяется только инсулинотерапия. Беременность является противопоказанием к назначению большинства пероральных сахароснижающих препаратов, в том числе ПСМ, однако в литературе появляется все больше данных в пользу их применения при ГСД как безопасной, удобной и фармакоэкономически выгодной альтернативы. Препаратом выбора стал глибенкламид, который не проникает через гемато-плацентарный барьер, а следовательно, не попадает в кровоток плода [39]. По данным большинства авторов, проводивших клинические исследования пероральной сахароснижающей терапии у беременных, эффективность глибенкламида в достижении целевых уровней гликемии составляет 80–85%, что сравнимо с результатами введения инсулина. При этом назначение перорального препарата имеет неоспоримые преимущества: неинвазивность и возможность пациенткам самостоятельно проводить лечение под контролем врача.

Аспекты безопасности ПСМ при ГСД достаточно подробно изучены в клинических исследованиях. Их объединенный анализ (4 рандомизированных клинических исследования с участием в общей сложности 1229 беременных) не выявил различий в эффективности контроля гликемии, а также материнских и неонатальных исходах при лечении ГСД пероральными сахароснижающими средствами по сравнению с традиционной стратегией инсулинотерапии. Между группами глибенкламида и инсулина не различались частота проведения кесарева сечения, средняя масса тела новорожденных и частота врожденных аномалий развития [40].

В некоторые клинические руководства глибенкламид уже включен как препарат выбора для лечения ГСД. Например, Национальный институт качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence) рекомендует для контроля гликемии при ГСД применять человеческие инсулины короткого действия, аналоги инсулина и/или пероральные сахароснижающие средства – метформин и глибенкламид. Для лечения СД2 у беременных ПСМ, как и прежде, противопоказаны.

Критерий: лекарственное вещество является сильнодействующим и легко комбинируемым

Известно, что СД2 является хроническим, неизлечимым и прогрессирующим заболеванием, при котором прогрессирует инсулиновая недостаточность и нарастает инсулинорезистентность, что приводит к развитию вторичной резистентности к ПСМ и необходимости назначения комбинированной сахароснижающей терапии, либо к переводу на инсулинотерапию. В целом ряде исследований показана эффективность глибенкламида в комбинации с фоновой инсулинотерапией [41], метформином [42] и тиазолидионами (пиоглитазон, розиглитазон) при развитии вторичной резистентности к ПСМ [43].

Глибенкламид наиболее эффективно продлевает период от начальных нарушений обмена до необходимости назначения заместительной инсулинотерапии вследствие вторичной резистентности к ПСС. Комбинация глибенкламида с инсулинотерапией позволяет снизить дозу вводимого инсулина и избежать значительной прибавки веса по сравнению с монотерапией инсулином. Комбинированное применение ночного инсулинового фона для подавления чрезмерной продукции глюкозы печенью с приемом препарата Манинил® в дневное время на сегодняшний день считается наиболее эффективной схемой лечения больных с развивающейся вторичной резистентностью к ПСС. Манинил® эффективен в малых дозах (не более 2,5–5 мг) в сочетании с метформином и глюкобаем. Во всяком случае, при комбинации этих ПСС удается достигнуть лучшего метаболического контроля при использовании значительно меньших доз глибенкламида. Появление «сенситайзеров» инсулина, то есть препаратов, повышающих чувствительность к инсулину, в частности тиазолидиндионов (Актос, Авандия), позволило справиться с вторичной резистентностью к ПСС путем комбинации глибенкламида с этими средствами. Согласно алгоритму лечения СД2 на основе консенсуса EASD/ADA 2008 г., не исключается и тройная комбинация глибенкламида, метформина и пиоглитазона в целях улучшения гликемического контроля [44].

Появление новой группы препаратов инкретинового ряда – миметиков и аналогов глюкагон-подобного пептида (GLP-1) и ингибиторов дипептил-пептидазы-4 класса (ДПП-4), породило новую волну публикаций, свидетельствующих об эффективности и безопасности комбинации глибенкламида с GLP-1 и ингибиторов ДПП-4. В двойном слепом плацебо-контролируемом 24-недельном исследовании сравнивали эффективность и безопасность комбинации лираглутида/плацебо в дозах 0,6 и 0,9 мг с глибенкламидом, гликлазидом или глимепиридом у 264 пациентов с СД2, средний уровень HbA_{1c} – 8,4%. Было достигнуто достоверное снижение гликемии натощак – 1,47 ммоль/л и HbA_{1c} с 8,60 до 7,14% на дозе 0,6 мг и снижение гликемии – 1,80 ммоль/л и HbA_{1c} с 8,23 до 6,67% на дозе 0,9 мг без эпизодов значительной гипогликемии и прибавки массы тела [45].

В остром эксперименте с постоянным внутривенным введением GLP-1 в течение 240 мин у пациентов с СД2, страдавших ожирением и вторичной резистентностью к ПСС, было продемонстрировано его потенцирующее действие на стимулирующий

секрецию инсулина эффект глибенкламида, замедление опорожнения желудка и снижение базального уровня глюкагона, что позволило авторам предположить возможность его применения в ситуациях развития вторичной резистентности к ПСМ у пациентов с СД2 и ожирением [46].

В двойном слепом плацебо-контролируемом 6-месячном исследовании добавления саксаглиптина/плацебо в дозе 2,5 или 5 мг к 7,5 или 10 мг глибенкламида у 768 пациентов с СД2, неадекватно компенсированных на монотерапии глибенкламидом, было продемонстрировано значимое снижение HbA_{1c} (на -0,6% против +1% на плацебо p<0,0001), при этом не отмечено значимой прибавки массы тела. Частота подтвержденных гипогликемий составила 0,8% в группе саксаглиптина 5 мг в комбинации с глибенкламидом и 0,7% в группе плацебо в комбинации с глибенкламидом [47].

Было проведено также рандомизированное открытое перекрестное исследование эффективности и безопасности комбинированной терапии глибенкламидом с видаглиптином у пациентов с СД2, продемонстрировавшее улучшение гликемического контроля и отсутствие гипогликемических состояний [48]. Таким образом, глибенкламид может комбинироваться с любыми из известных на сегодня гипогликемизирующих средств (за исключением секретagogов и прандиального инсулина), что способствует улучшению гликемического контроля, без повышения риска гипогликемических состояний, благодаря возможности снижения дозы препарата при комбинации его с другими ПСС.

Препарат может также назначаться пожилым и мультиморбидным пациентам

СД2 – одна из составляющих метаболического синдрома, характеризующегося инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, дислипидемией, ведущей к прогрессированию атеросклероза, и артериальной гипертензией. Пациенты с СД2 – в основном пожилые люди с избыточным весом, страдающие ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, имеющие риск развития острого ИМ и инсульта. Гипергликемия, как показали результаты метаанализа 20 различных исследований, включавших 95783 пациентов, наблюдаемых в течение 12 лет, является таким же фактором риска для развития атеросклероза и острой сердечно-сосудистой летальности, как и уровень общего холестерина и артериального давления [49]. Снизить риск кардиоваскулярной смертности можно с помощью жесткого гликемического контроля, избегая при этом опасности развития гипогликемических состояний. В этой связи применение глибенкламида в микроинсулинизированной форме является наиболее эффективным и безопасным, что доказывают результаты проведенных исследований, представленных в нашем обзоре.

Этим фактом и объясняется включение глибенкламида в список Жизненно Важных Лекарственных Средств ВОЗ (16-я редакция списка от марта 2010 г.) и РФ. Глибенкламид является единственным представителем из группы ПСМ, включенным в перечень Основных лекарственных средств Всемирной Организации Здравоохранения.

Литература

1. Reaven G.M. The role of insulin resistance and hyperinsulinemia in coronary heart disease // *Metabolism*. – 1992. – № 41(5 Suppl 1). – P. 16–19.
2. Hsueh W.A., Law R.E. Cardiovascular risk continuum: Implications of insulin resistance and diabetes // *Am. J. Med.* – 1998. – V. 105. – 4S–14S.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. – 1998. – № 352. – P. 837–853.
4. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E., Takao M., Isami S., Motoyoshi S., Kojima Y., Furuyoshi N., Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with NIDDM: a randomized prospective 6-year study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 1995. – № 28. – P. 103–117.
5. Kahn S.E., Zinman B., Lachin J.M., et al. (A Diabetes Outcome Progression Trial [ADOPT] Study Group). Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) // *Diabetes Care*. – 2008. – № 31. – P. 845–851.
6. Patel A., MacMahon S., Chalmers J., et al. (ADVANCE Collaborative Group). Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – № 358. – P. 2560–2572.

7. Wilcox R., Kupfer S., Erdmann E. (PROactive Study Investigators). Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitazone Clinical Trial in macro Vascular Events (PROactive 10) // *Am. Heart. J.* – 2008. – № 155. – P. 712–717.
8. Aguilar-Bryan L., Nichols C.G., Wechsler S.W., Clement J.P. 4th, Boyd A.E. 3rd, Gonzalez G., Herrera-Sosa H., Nguy K., Bryan J., Nelson D.A. Cloning of the beta-cell high-affinity sulphonylurea receptor: a regulator of insulin secretion // *Science.* – 1995. – № 268. – P. 423–425.
9. Inagaki N., Gono T., Clement J.P., Wang C.Z., Aguilar-Bryan L., Bryan J., Seino S. A family of sulphonylurea receptors determines the properties of ATP-sensitive K⁺ channels // *Neuron.* – 1996. – № 16. – P. 1011–1017.
10. Isomoto S., Kondo C., Yamada M., Matsumoto S., Horio Y., Matsuzawa Y., Kurachi Y. A novel sulphonylurea receptor forms with BIR (Kir6.2) a smooth muscle type of ATP-sensitive K_v channel // *J. Biol. Chem.* – 1996. – № 271. – P. 24321–24325.
11. Müller G., Wied S., Wetekam E.-M., Crecelius A., Unkelbach A., Pünter J. Stimulation of glucose utilization in 3T3 adipocytes and rat diaphragm in vitro by the sulphonylureas, glimepiride and glibenclamide, is correlated with modulations of the cAMP regulatory cascade // *Biochem. Pharmacol.* – 1994. – № 48. – P. 985–996.
12. Davidson M.B., Molnar G., Furman A., Yamaguchi D. Glyburide-stimulated glucose transport in cultured muscle cells via protein kinase C-mediated pathway requiring new protein synthesis // *Diabetes.* – 1991. – № 40. – P. 1531–1538.
13. Rogers B.J., Standaert M.L., Pollet R.J. Direct effects of sulphonylurea agents on glucose transport BC3H-1 myocyte // *Diabetes.* – 1987. – № 36. – P. 1292–1296.
14. Bak J.F., Schmitz O., Sorensen N.S., Pedersen O. Post-receptor effects of sulphonylurea on skeletal muscle glycogen synthase activity in type II diabetic patients // *Diabetes.* – 1989. – № 38. – P. 1343–1350.
15. Jacobs D.B., Jung C.Y. Sulphonylurea potentiates insulin-induced recruitment of glucose transport carrier in rat adipocytes // *J. Biol. Chem.* – 1985. – № 260. – P. 2593–2596.
16. Altan N., Altan V.M., Mikolay L., Larner J., Schwartz C.F.W. Insulin-like and insulin-enhancing effects of the sulphonylurea glyburide on rat adipose glycogen synthase // *Diabetes.* – 1985. – № 34. – P. 281–286.
17. Jacobs D.B., Jung C.Y. Sulphonylurea potentiates insulin-induced recruitment of glucose transport carrier in rat adipocytes // *J. Biol. Chem.* – 1985. – № 260. – P. 2593–2596.
18. Frick W., Bauer A., Bauer J., Wied S., Müller G. Insulin-mimetic signalling of synthetic phosphoinositolglycans in isolated rat adipocytes // *Biochem. J.* – 1998. – № 336. – P. 163–181.
19. Müller G., Wied S., Crecelius A., Kessler A., Eckel J. Phosphoinositolglycan-peptides from yeast potentially induce metabolic insulin actions in isolated rat adipocytes, cardiomyocytes, and diaphragms // *Endocrinology.* – 1997. – № 138. – P. 3459–3475.
20. Gryniewicz G., Pocnic M., Tsien R.Y. A new generation of Ca²⁺ indicators with greatly improved fluorescent properties // *J. Biol. Chem.* – 1985. – № 260. – P. 3440–3450.
21. Gangji A.S., Cukierman T., Gerstein H. C., Goldsmith C. H., Clase C. M. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events. A comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin // *Diabetes Care.* – 2007. – № 30. – P. 389–394.
22. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – № 359. – P. 1577–1589.
23. Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C. Jr., et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – № 358. – P. 2545–2559.
24. Terzic A., Jahangir A., Kurachi Y. Cardiac ATP-sensitive K₁ channels: regulation by intracellular nucleotides and potassium opening drugs // *Am. J. Physiol.* – 1995. – № 38. – P. 525–545.
25. Noma A. ATP-regulated K₁ channel in cardiac muscle // *Nature.* – 1983. – № 305. – P. 147–9.
26. Murray C., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay in lethal injury in ischemic myocardium // *Circulation.* – 1986. – № 74. – P. 1124–36.
27. Tomai F. et al. Effects of KATP channel blockade by glibenclamide on warm-up phenomenon // *European Heart Journal.* – 1999. – № 20. – P. 196–202.
28. Meier J.J., Deifuss S., Klamann A. et al. Influence of an antidiabetic treatment with sulphonylurea drugs on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. The LAngendreer Myocardial infarction and Blood glucose in Diabetic patients Assessment (LAMBDA) // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2003. – № 111. – P. 344–350.
29. Adelaide M. Arruda-Olson. Effect of Second-Generation Sulphonylureas on Survival in Patients With Diabetes Mellitus After Myocardial Infarction // *Mayo Clin. Proc.* – 2009. – № 84. – P. 28–33.
30. Pantalone K.M., Kattan M.W., Yu C., Wells B.J., Arrigain S., Jain A., Atreja A., Zimmerman R.S. The Risk of Overall Mortality in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Glipizide, Glyburide, or Glimepiride Monotherapy. A retrospective analysis // *Diabetes Care.* – 2010. – № 33. – P. 1224–1229.
31. Koltai M. et al. The role of hypoglycemic sulphonylureas in arrhythmias contributing to the mortality in acute myocardial ischemia // *Acta Physiol. Hung.* – 1990. – 75. – P. 175–176.
32. Lomuscio A., Vergani D., Marano L., Castagnone M., Fiorentini C. Effects of glibenclamide on ventricular fibrillation in non-insulin-dependent diabetics with acute myocardial infarction // *Coron Artery Dis.* – 1994. – № 5. – P. 767–771.
33. Davis T. M. et al. Arrhythmias and mortality after myocardial infarction in diabetic patients. Relationship to diabetes treatment // *Diabetes Care.* – 1998. – № 21. – P. 637–640.
34. Arnal I. et al. A double-blind comparison of two glibenclamide preparations, HB 419 and HB 420, in maturity-onset (type 2) diabetic patients // *Ann. Clin. Res.* – 1983. – № 15. – P. 33–35.
35. Holstein A., Plaschke A., Egberts E.H. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2001. – № 17. – P. 467–473.
36. Зилова А.В., Моргунова Т.Б., Терехова А.Л. Частота гипогликемий и сердечно-сосудистых нарушений на фоне терапии препаратами сульфонилмочевины по сравнению с другими секретагогами: систематический обзор // *Сахарный диабет.* – 2010. – № 2. – С. 100–104.
37. Simard J.M., Chen M., Tarasov K.V. et al. Newly expressed SUR1-regulated NC(Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke // *Nat. Med.* – 2006. – № 12. – P. 433–440.
38. Kunte H. et al. Sulphonylureas Improve outcomes in patients with Type 2 diabetes and acute ischemic stroke // *Stroke.* – 2007. – № 38. – P. 2526–2530.
39. Elliott B.D., Langer O., Schenker S., Johnson R.F. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1991. – № 165. – P. 807–812.
40. Nicholson W., Bolen S., Witkop C.T., Neale D., Wilson L., Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – № 113. – P. 193–205.
41. Clauson P., Karlander S., Steen L., Efendic S. Glibenclamide and bedtime NPH insulin vs intensive insulin treatment in sulphonylurea failure: a one year follow up // *Diabetologia.* – 1994. – № 37 (Suppl. 1). – P. A163.
42. Wright A.D., Cull C.A. et al. Efficacy of early addition of metformin to sulphonylurea in 614 patients // *Diabetic Med.* – 1996. – № 13 (suppl. 7). – P. A15.
43. Iwamoto Y., Kosaka K., Kuzuta T. et al. Effect of combination therapy of troglitazone and sulphonylureas in patients with type II diabetes who were poorly controlled by sulphonylurea therapy alone // *Diabetes Med.* – 1996. – № 13. – P. 365–370.
44. Nathan D.M., et al. Medical Management of Hyperglycemia in 1 Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy // *Diabetes Care.* – 2009. – 32. – P. 1–11.
45. Kaku K., Rasmussen M.F., Clauson P., Seino Y. Improved glycaemic control with minimal hypoglycaemia and no weight change with the once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide as add-on to sulphonylurea in Japanese patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* – 2010. – № 12. – P. 341–347.
46. Gutniak M.K., Juntti-Berggren L., Hellström P.M., Guenifi A., Holst J.J., Efendic S. Glucagon-like peptide I enhances the insulinotropic effect of glibenclamide in NIDDM patients and in the perfused rat pancreas // *Diabetes Care.* – 1996. – № 19. – P. 857–863.
47. Chacra A.R., Tan G.H., Apanovitch A., et al. CV181-040 Investigators. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *Int. J. Clin. Pract.* – 2009. – № 63. – P. 1395–1406.
48. Serra D., He Y.L., Bullock J., Riviere G.J., Balez S., Schwartz S., Wang Y., Ligueros-Saylan M., Jarugula V., Dole W.P. Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between the dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin, glyburide and pioglitazone in patients with Type 2 diabetes // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2008. – № 46. – P. 349–364.
49. Coutinho M., Gerstein H.C., Wang Y., Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years // *Diabetes Care.* – 1999. – 22. – P. 233–240.