



# О рациональном выборе сахароснижающей терапии при сахарном диабете типа 2

Д.м.н., проф. А.М. Мкртумян, д.м.н., проф. Е.В. Бирюкова

*Сахарный диабет типа 2 (СД 2), распространяясь эпидемическими темпами, по-прежнему остается актуальной проблемой медицины XXI века. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, повсеместно отмечается рост заболеваемости СД 2 [2, 21]. Помимо быстрого роста заболеваемости острота проблемы СД 2 определяется еще и тяжестью его осложнений. Известно, что при СД 2 риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности в 2–5 раз превышает популяционный, и 80% смертельных исходов обусловлены заболеваниями кардиоваскулярной системы [14, 19]. Отметим и другие не менее тревожные факты: по вине СД каждые 90 минут развивается новый случай слепоты, каждые 60 минут – диабетическая нефропатия, требующая гемодиализа, 19 минут – ампутация нижних конечностей, 12 минут – новый случай инсульта, каждые 19 минут – один сердечный приступ [11].*

(Cost of Diabetes in Europe – Type 2), различные осложнения имели 59% пациентов с СД 2, причем у 23% было два и у 3% – уже три осложнения. Сердечно-сосудистая и цереброваскулярная патология была обнаружена у 43 и 12% пациентов соответственно [11]. Острота проблемы нарастает, поскольку велики и экономические последствия, обусловленные осложнениями СД 2 [12]. Так, присоединение диабетических осложнений в среднем удорожает лечение заболевания в 3–10 раз [2] (табл. 1).

Крупные исследования показали, что ранний интенсивный гликемический контроль снижает риск развития осложнений заболевания [3, 19]. Вместе с тем, на сегодняшний день имеются данные о долгосрочном влиянии раннего метаболического контроля на клинические исходы СД 2. На основании этих наблюдений была предложена концепция «метаболической памяти» [6].

Осознание срочности подбора эффективного и быстро показывающего результат лечения основано, в первую очередь, на современном понимании патофизиологии СД 2 – непрерывно прогрессирующего заболевания с последовательным ухудшением показателей гликемии, и, что важно, успех любой терапии этого недуга зависит от остаточной функции  $\beta$ -клеток [3, 5, 17]. В развитии СД 2 име-

Н а сегодняшний день остаются нерешенными многие проблемы, в первую очередь связанные с достижением целевого метаболического контроля: в России, как и во многих других странах, 2/3 пациентов с СД 2 не достигают рекомендованных целей терапии [2, 15]. Эффективное лечение гипергликемии – основного фактора развития диабетических осложнений – чрезвычайно важный вопрос, учитывая повсеместное стремительное увеличение числа пациентов с СД, их пре-

ждевременную инвалидизацию и высокую смертность из-за сосудистых осложнений, частоту которых можно существенно сократить за счет достижения гликемии, близкой к нормальному уровню [1, 19].

Принципиально важно, что оптимальный контроль гликемии необходимо осуществлять с дебюта СД 2 и в течение всей жизни пациента: ведь к моменту установления диагноза у половины пациентов выявляются два и более осложнения заболевания [14]. Так, по данным исследования CODE- 2



Характеристика осложнений СД	Стоимость лечения (руб./год)
СД без осложнений (на инсулинотерапии)	37900
СД + нефропатия (стадия протеинурии)	136600
СД + нефропатия (додиализная стадия ХПН)	462500
СД + ретинопатия (пролиферативная стадия)	92200
СД + диабетическая стопа (трофические язвы)	115200
СД + ИБС	157800

**Таблица 1. Стоимость амбулаторного обследования и лечения одного больного СД в течение одного года (расчет произведен по стандартам оказания амбулаторной медицинской помощи больным СД, утвержденным МЗ и СР РФ в 2007 г.)<sup>[2]</sup>**

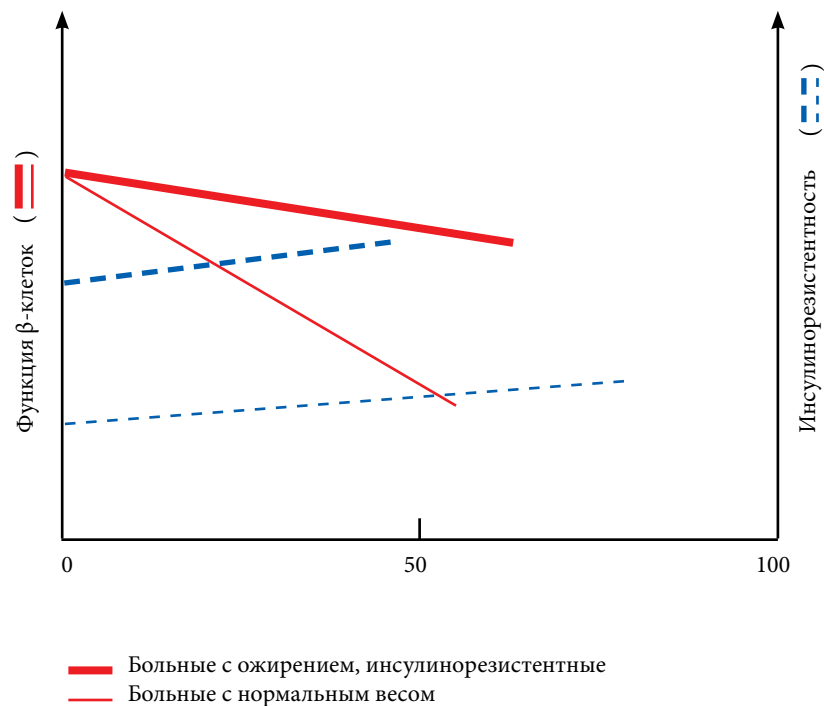
ют значение два фундаментальных патофизиологических механизма: прогрессирующее нарушение функции  $\beta$ -клеток и инсулинорезистентность различной степени выраженности. При манифестации диабета секреция инсулина в среднем снижается на 50%, чувствительность к инсулину на 70% [7, 17]. В дальнейшем функция  $\beta$ -клеток ухудшается со скоростью примерно 4–6% в год от момента установления диагноза; периферическая чувствительность к инсулину остается относительно сохранной, что определяет необходимость выбора оптимальной терапии на каждом этапе развития заболевания (рис. 1).

Прежде чем перейдем к вопросам фармакотерапии СД 2, отметим важность немедикаментозных подходов к лечению заболевания и проведения самоконтроля гликемии, без которых любая фармакотерапия будет недостаточно эффективна, – их необходимо использовать у всех пациентов без исключения. Современные рекомендации по диетотерапии СД 2 содержат следующие принципы: энергетическая ценность пищи, поддерживающая массу тела близкой к идеальной, а в случае избыточного веса – низкокалорийное питание; предусматривается максимальное ограничение или исключение легкоусвояемых и преимущественное потребление сложных углеводов. Рекомендуемое содержание углеводов – 50–60%, белков – 15–20% от общей калорийности суточного рациона; доля жиров в суточном рационе не долж-

на превышать 30%, насыщенные жиры должны составлять не более 1/3 от всего потребляемого жира. Предусматривается включение полиненасыщенных жиров в качестве антиатерогенного средства, также необходимо снижение потребления холестерина (менее 300 мг в день) и повышение употребления продуктов с высоким содержанием пищевых волокон, сокращение приема алкоголя (менее 30 г в день). Хороший эффект ока-

зывает рациональная физическая нагрузка, безопасная и эффективная, с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента.

В клинической практике с учетом большого количества пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) с различными механизмами действия выбор назначаемой фармакотерапии, основанный на научных данных о патофизиологии СД 2, приобретает большое практическое значение [1, 9].



**Рис. 1. Прогрессивное снижение секреторной функции  $\beta$ -клеток при СД 2<sup>[13]</sup>**



Основой лечения больных СД 2 уже почти 60 лет являются препараты сульфонилмочевины (ПСМ), механизм действия которых детально изучен. В клинической практике они используются с середины 50-х гг. прошлого столетия [15]. Целесообразность использования ПСМ не подлежит сомнению, так как важнейшим патогенетическим звеном СД 2 является секреторный дефект  $\beta$ -клетки [3, 17].

Производные сульфонилмочевины относятся к группе секретогогов, иначе говоря, их механизм действия основан, прежде всего, на способности стимулировать секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, особенно в присутствии глюкозы [15]. Наличие в островках Лангерганса функционально активных  $\beta$ -клеток является основой для проявления эффекта ПСМ. Периферическое (экстрапанкреатическое) действие, по-видимому, вторично и обусловлено повышением инсу-

[4, 9, 18]. После взаимодействия ПСМ с рецептором развивается цепь последовательных событий: закрытие АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов, прекращение трансмембранного потока ионов калия и деполяризация мембраны [16]. Последнее событие активирует вольтаж-зависимые кальциевые каналы, запускается механизм вхождения кальция внутрь  $\beta$ -клеток. Повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция способствует сокращению внутриклеточных миофибрилл, движению инсулинсодержащих гранул через мембрану  $\beta$ -клеток и собственно секреции инсулина в кровотоки путем экзоцитоза [19]. При низкой концентрации глюкозы в крови и АТФ внутри  $\beta$ -клеток канал транспорта ионов калия открыт, и за счет его функционирования создается мембранный потенциал, который препятствует проникновению внутрь  $\beta$ -клеток ионов кальция, необходимых для движения гранул, содержащих инсулин, через мембрану  $\beta$ -клеток и секреции гормона в кровотоки. В целом ПСМ активируют физиологический механизм, посредством которого глюкоза стимулирует продукцию инсулина.

При общем механизме действия каждый из производных сульфонилмочевины имеет особенности фармакокинетики и фармакодинамики, а также дополнительные фармакологические свойства, которые необходимо учитывать при лечении пациентов с СД 2. Основными характеристиками разных ПСМ, имеющими реальное клиническое значение, можно считать следующие: длительность действия, селективность взаимодействия с различными АТФ-зависимыми  $K^+$ -каналами, путь выведения из организма. Важно отметить, что чрезмерная, длительная стимуляция секреции инсулина, вызываемая некоторыми ПСМ, может способствовать преждевременному истощению функциональной активности  $\beta$ -клеток, увеличению риска гипогликемий и прибавке массы тела у пациентов [15]. По этой причине принципиальный подход к выбору того или иного ПСМ основывает-

ся на оценке баланса эффективности, безопасности и доступности для пациента.

Одним из эффективных ПСМ является глимепирид, который характеризуется стопроцентной биодоступностью, быстрой ассоциацией и диссоциацией с сульфонилмочевинным рецептором SURX [1, 8]. Механизм действия глимепирида во многом аналогичен таковому других ПСМ, но вместе с этим он имеет ряд важных преимуществ. Было показано, что, в отличие от других препаратов, глимепирид связывается не с классическим рецептором сульфонилмочевины (мол. масса 140 кД), а с другим белком субъединицы АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов  $\beta$ -клетки с молекулярной массой в 65 кД/SURX [10]. В практическом плане препарат обладает особыми характеристиками фармакологического действия: связывается со специфическим рецептором в 2,5–3 раза быстрее и диссоциирует из комплекса «глимепирид – белок» в 8–9 раз быстрее в сравнении с глибенкламидом, при этом сродство связывания у глимепирида втрое меньше, чем у глибенкламида. Это обеспечивает не только быструю продукцию инсулина во время приема пищи, но и, что принципиально важно, защиту  $\beta$ -клеточного аппарата от преждевременного истощения.

Тяжелые эпизоды гипогликемии на фоне приема ПСМ могут быть более длительными и сопровождаться более высокой смертностью, особенно в группе больных СД 2 в пожилом возрасте: к примеру, в исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) гипогликемические состояния были отмечены в течение первого года лечения примерно у трети больных, получавших глибенкламид [19]. У пациентов, получавших длительно действующие ПСМ, была установлена обратная связь между концентрацией глюкозы натощак и в послеобеденные часы [21]. Иначе говоря, неадекватно высокая доза пролонгированных ПСМ в утренние часы обуславливает развитие гипогликемии в послеобеденное время.

*Глемаз (глимепирид 4 мг в таблетке «Флексидоза») – сравнительно новый ПСМ. Новая технология производства «Флексидоза» обеспечивает гомогенность формы активного вещества глимепирида, содержащегося в таблетке, и деление таблетки с сохранением строго определенного количества действующего вещества в каждой из частей.*

линемии, снижением глюкозотоксичности, что вызывает угнетение продукции глюкозы печенью и улучшение утилизации глюкозы периферическими тканями; собственные экстрапанкреатические эффекты убедительно не доказаны [9].

Производные сульфонилмочевины связываются со специфическими белками-рецепторами – SUR1, представляющими собой белки АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов клеточной мембраны  $\beta$ -клетки



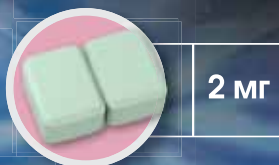
# Глемаз®

глимепирид 4 мг

Уникальная форма «Флексидоза®» -  
любые суточные дозировки в одной таблетке



1 мг



2 мг



3 мг



4 мг

- Существенно увеличивает возможности по индивидуальному подбору дозы ПСМ у больных СД 2 типа\*.
- Обеспечивает более точную и простую титрацию и определение минимальной эффективной дозы препарата\*\*.
- Позволяет достичь максимального эффекта при однократном приеме препарата, используя мягкую титрацию дозы от 1 до 4 мг\*\*\*.

\* Использование сахароснижающих препаратов с системой «Флексидоза» в лечении сахарного диабета 2 типа - Бондарь И.А., Климонтов В.В., РМЖ, 2005 г, том 13, № 28

\*\* Сахарный диабет 2 типа: лечение в пожилом возрасте. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. РМЖ, 2005 г, том 13, № 27

\*\*\* Глемаз (глимепирид) в лечении сахарного диабета 2 типа. Недосугова Л.В. РМЖ, 2006 г, том 14, № 15

 **Bagó**

Представительство частной компании с ограниченной ответственностью «Би-Си Фарма Б.В.» (Нидерланды)  
119435, г. Москва, ул. Мал. Пироговская, 16, офис 61  
Телефон/факс: +7 (495) 648-39-47  
[www.bcpharma-bv.ru](http://www.bcpharma-bv.ru)

Еще один принципиальный момент – использование эквивалентных по гипогликемизирующей активности доз препаратов ПСМ – сопровождается различным соотношением «инсулин/глюкоза». В ряде экспериментальных исследований *in vivo* и *in vitro* установлено, что этот показатель был самым низким у глимепирида. Так, соотношение общего прироста инсулина в плазме и общего снижения глюкозы в крови составило для глимепирида 0,03, для гликлазида 0,11, а для глибенкламида – 0,16, то есть при минимальной секреции инсулина, стимулированной глимепиридом, достигается максимально эффективное снижение уровня гликемии [8, 10].

Наряду с центральным, глимепирид имеет периферическое (внепанкреатическое) действие, стимулируя поглощение глюкозы мышечными, жировыми и другими клетками [1, 10].

Терапевтическая доза глимепирида, составляющая 1–6 мг в сутки, является наименьшей среди всех ПСМ. Пролонгированное действие (24 часа) позволяет назначать препарат в режиме однократного приема, что не только удобно, но и безопасно для больных СД 2, в том числе пожилого и преклонного возраста. Следует отметить, что фармакокинетика глимепирида у лиц пожилого и преклонного возраста не отличается от молодых [9, 10]. Препарат полностью метаболизируется в печени и имеет двойной путь выведения: 60% с мочой и 40% через желудочно-кишечный тракт, что делает возможным его применение при умеренной почечной недостаточности.

Важным достоинством препарата является более высокая селективность действия. Глимепирид, обладая слабым сродством к АТФ-чувствительным калиевым каналам кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов (с угнетением этих каналов связаны некоторые побочные эффекты ПСМ, такие как снижение коронарного кровотока и удлинение времени миокардиальной реполяризации), не нарушает адаптацию мио-

карда к условиям ишемии, что свидетельствует о его преимуществах у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [1, 8, 10]. Известно, что сердечно-сосудистая патология, особенно коронарная болезнь сердца, является основной причиной смертности больных СД 2. Изучение *in vivo* гемодинамических показателей при применении различных ПСМ в эксперименте на животных моделях продемонстрировало, что все препараты значительно снижают частоту желудочковых экстрасистол, вызванных двадцатиминутной окклюзией коронарной артерии [20]. Однако только глимепирид и гликлазид достоверно снижали как количество преждевременных сердечных сокращений, так и частоту желудочковой тахикардии в период ишемии миокарда. Препарат угнетает повышенную агрегационную активность тромбоцитов, снижая риск развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД [8, 10].

Глемаз (глимепирид 4 мг в таблетке «Флексидоза») – сравнительно новый ПСМ. Новая технология производства «Флексидоза» обеспечивает гомогенность формы активного вещества глимепирида, содержащегося в таблетке, и деление таблетки с сохранением строго определенного количества действующего вещества в каждой из частей [1]. Насечки, нанесенные на таблетку, и прочность таблетки рассчитаны таким образом, что при разламывании получают равные части, содержащие эквивалентные количества действующего вещества, что позволяет оптимизировать лечение. Таблетка Глемаза может быть разделена на две или четыре равные части, что позволяет получать широкий диапазон доз в зависимости от потребности. Например, при разламывании таблетки на две равные части каждая из них будет содержать по 2 мг активного вещества; 1/4 часть таблетки составит 1 мг; 3/4 таблетки уже 3 мг. Иначе говоря, значительно точнее и проще обеспечивается процесс титрования суточной дозы при возможности при-

менения препарата раз в день, что крайне важно – ведь терапия СД 2, являющегося хроническим заболеванием, должна проводиться в течение длительного времени, а ее эффективность тесно связана с приверженностью пациента лечению. В целом такая гибкая система дозирования, обеспечиваемая системой «Флексидоза», служит задаче индивидуализации режима терапии.

Лечение глимепиридом инициируют с 1 мг, принимаемого до или во время еды; это правило должно соблюдаться и в тех случаях, когда пациента переводят с лечения другими ПСМ [1, 8, 10]. Повышение дозы препарата проводится на 1–2 мг в неделю соответственно значениям гликемии. Индивидуальная терапевтическая доза варьирует от 1 до 6 мг в день. Максимально рекомендованная доза составляет 6 мг в сутки.

Противопоказаниями к назначению глимепирида являются: СД типа 1, диабет после панкреатэктомии, кетоацидоз, хирургические вмешательства (большие операции), тяжелые инфекции и травмы, аллергии на ПСМ или сходные с ними препараты в анамнезе, тяжелые нарушения функции почек и печени. Следует воздержаться от назначения препарата в период беременности и лактации. При необходимости усиления сахароснижающего эффекта глимепирид можно комбинировать с метформином, инкретиномиметиками и базальным инсулином, что позволяет у некоторых пациентов добиться более успешного гликемического контроля.

В заключение следует отметить, что рациональная терапия СД 2 Глемазом, обладающим благоприятным спектром фармакологических эффектов, низким риском эпизодов гипогликемий, современная технология «Флексидоза», увеличивающая точность дозировки, позволяют ожидать не только эффективного контроля гликемии, но и большей приверженности больных к рекомендованной терапии и улучшению качества и прогноза жизни больных. Ⓢ