

УДК 616.379 – 008.64 – 085.252.349.7

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЛИКЛАЗИДА В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Журавлева Л.В. (д.м.н., проф), Филоненко М.В. (к.м.н., асс.)

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. В статье рассмотрены аспекты использования препарата сульфанилмочевины –гликлазида в современной терапии сахарного диабета 2 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 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, производные сульфанилмочевины, гликлазид.

На сегодняшний день сахарный диабет (СД) признан неинфекционной пандемией 21 века и является одной из наиболее важных социально-медицинских проблем в большинстве стран мира. По обновлённым 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, будет иметь диабет. Известно, что 75% больных живут в странах со средним или низким доходом, при этом подавляющее число больных (90 %) имеют СД 2 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 веса 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 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]:

- Метформин, при хорошей переносимости и отсутствии противопоказаний, является предпочтительным первоначальным фармакологическим средством для лечения СД 2 типа.
- Необходимо рассмотреть вопрос о начале инсулинотерапии (с или без использования дополнительных средств) у больных с впервые диагностированным СД типа 2 и выраженной симптоматикой и / или значительным повышением уровня глюкозы или гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в крови.
- Если монотерапия неинсулиновым средством в максимальной переносимой дозе не приводит к достижению или удержанию целевых уровней HbA1c в течение 3-х месяцев, необходимо добавить второй пероральный препарат (производные сульфаниламидов, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, натрий-зависимые котранспортёры глюкозы), или агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 или базальный инсулин.
- Пациентоориентированный подход должен быть использован в процессе подбора фармакологических средств. Критерии такого подхода включают в себя учёт 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 типа, у которых не удаётся 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 сульфаниламидов (ПСМ), которые относятся к секретогогам инсулина. Действие ПСМ связано, в основном, со стимуляцией бета-клеток поджелудочной железы, сопровождающейся мобилизацией и усилением выброса эндогенного инсулина. Основной предпосылкой для проявления их эффекта является наличие в поджелудочной железе функционально активных бета-клеток. На мембране бета-клеток производные сульфаниламидов связываются с SUR-1 рецепторами, ассоциированными с АТФ-зависимыми калиевыми каналами, в результате происходит «закрывание» калиевых каналов бета-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 бета-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 бета-клетках. После перерыва в лечении реакция бета-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 типа, если применение метформина в максимальной переносимой дозе не приводит к достижению и удержанию целевых уровней гликемии.

Показанием к началу комбинированной терапии является уровень $\text{HbA}_{1c} \geq 9\%$ [6]. Метаанализ 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 метформином на сегодняшний день является наиболее часто используемой комбинацией в лечении СД2 типа, что обеспечивает не только уменьшение инсулинорезистентности, но и стимуляцию секреции инсулина бета-клетками. Эта комбинация в течение 3 лет приводит к увеличению количества пациентов достигших уровней $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ с 21 до 33% и сопровождается достоверным улучшениемпоказателей липидного профиля[14]. Кроме того, такой подход характеризуется оптимальным соотношением эффективности, безопасности и ценовой доступности.

Среди всех ПСМ, используемых в современной терапии СД 2 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 день. В качестве монотерапии,

гликлазид MR приводит к снижению HbA1c на 0,9% -1,8%[11], и, по данным L. Villari соавт., обеспечивает одинаковую эффективность гликемического контроля по сравнению с монотерапией метформином[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 даёт возможность проводить максимально гибкую и индивидуализированную терапию СД 2 типа. Диаглизид в обычной форме принимают 2 раза в день. Суточная доза составляет от 160 до 240 мг. Необходимо помнить, что назначение обычного гликлазида в дозе выше 240 мг/сутки повышает риск развития гипогликемии. Диаглизид MR назначают перорально 1 раз в день (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, HbA1c).

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, больных с наличием сопутствующих заболеваний, в том числе, патологии сердечно-сосудистой систем.

Вероятность снижения риска сердечно-сосудистых осложнений СД 2 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 приём 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 т.ч. 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 её прогрессирование, редуцирует

протеинурию. Гликлазид не требует коррекции дозировки у больных с почечной недостаточностью.

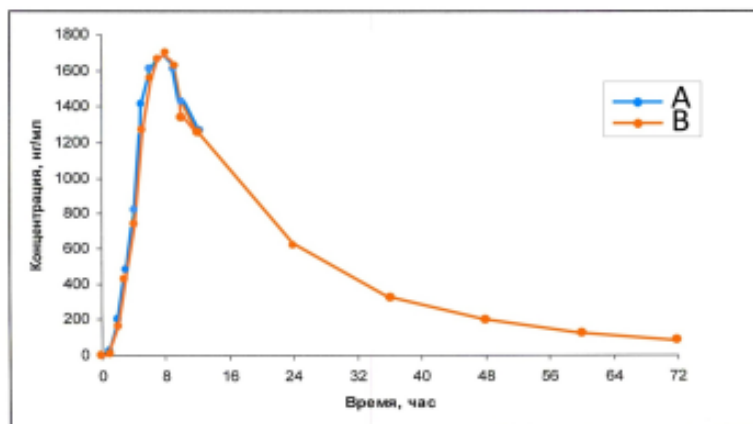
Важной особенностью препарата является отсутствие негативного кардиотропного действия по сравнению с глибенкламидом, поскольку гликлазид селективно связывается с SUR-1 рецепторами панкреатических бета-клеток, не воздействуя на SUR-2A рецепторы в сердце, активация которых опасна в контексте сокращения 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 г. в Украине проведен анализ клинической эффективности и безопасности применения препарата Диаглизид® (гликлазид, производства ПАТ «Фармак») в комплексной терапии пациентов с СД 2 типа, в сравнении с оригинальным препаратом Диабетон® (гликлазид, производства «Les Laboratoires Servier», Франция). В ходе исследования определено достоверное снижение уровней гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и глюкозурии в обеих группах. Гипогликемическая эффективность Диаглизида MR была сравнима с таковой у оригинального препарата. Диаглизид MR продемонстрировал высокий уровень безопасности относительно риска развития гипогликемий – частота гипогликемических реакций среди обследованных больных составила 6,67%. Гипогликемический эффект достигался при применении среднесуточной дозы препарата. Пациенты хорошо переносили прием препарата и не отмечали побочных действий [2].

Кроме того, биоэквивалентность Диаглизида MR 60 мг к оригинальному препарату Диабетон 60 мг была доказана в ходе исследования «in vitro», проведенном на государственном предприятии "Научно-экспертный фармакологический центр" (г. Харьков), при участии здоровых добровольцев и приеме однократно натощак. Полученные результаты исследования показали, что Диаглизид MR 60 мг производства ПАТ «Фармак», Украина, биоэквивалентен к оригинальному препарату Диабетон, производства «Les Laboratoires Servier», Франция. Статистически достоверных различий между параметрами препаратов выявлено не было, рисунок 3.

Доказанная биоэквивалентность*:

А - Диаглизид MR, В - Диабетон MR



На графике изображены сочѐтанные кривые зависимости "концентрация-время" гликлазида в сыворотке крови добровольцев после однократного приѐма разовой дозы каждого из вышеуказанных препаратов

*Заключительный отѐт – Клинические испытания по оценке биоэквивалентности, код исследования FM-GLZF



Рисунок 3. Биоэквивалентность препаратов Диаглизид MR 60 и оригинального препарата гликлазида с модифицированным высвобождением действующего вещества.

Выводы. Препараты сульфанилмочевины сохраняют свою актуальность в лечении СД 2 типа. Гликлазид является наиболее часто назначаемым препаратом своей группы и показан к применению в случаях, когда имеет место непереносимость или противопоказания к применению метформина, а также в качестве комбинированной терапии. Отечественный генерический препарат гликлазида модифицированного действия Диаглизид MR обладает доказанной эффективностью и безопасностью. Биоэквивалентность Диаглизида MR к оригинальному препарату доказана в клинических исследованиях, при этом Диаглизид MR является более доступным и характеризуется оптимальным соотношением цена/качество.

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-Зинач О.В., Гурина Н.М., Кушнарєва Н.Н. Старый знакомый гліклазид: место в современной сахароснижающей терапии// Эндокринологія.- 2014. - том 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-ReportDecember-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. Schernthaner 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 Investigations. — 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, N.3. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302010000300010>.

Резюме.

Перспективи використання гліклазиду в сучасній терапії цукрового діабету 2 типу.

Л.В. Журавльова, М.В. Філоненко

У статті розглянуто аспекти використання похідного сульфонілсечовини - гліклазиду в сучасній терапії цукрового діабету 2 типу. Вітчизняний генеричний препарат гліклазиду з модифікованим вивільненням - Діаглізид MR володіє доведеною ефективністю і безпекою, є біоеквівалентним до оригінального препарату, що дозволяє рекомендувати його для лікування цукрового діабету 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, похідні сульфанілсечовини, гліклазид.

Summary

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

L.V. Zhuravlyova, M.V. Filonenko

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.