

КРАВЧУН Н.А.

Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

МНОГОЛЕТНЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ГЛИМЕПИРИДА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД) — хроническое заболевание с прогрессирующим течением микрососудистых и сердечно-сосудистых осложнений. Своевременная диагностика и ранняя адекватная терапия благоприятно влияют на качество жизни пациентов.

Многофакторность развития СД 2-го типа диктует необходимость коррекции не только гипергликемии, но и всей совокупности факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с СД.

Ряд многочисленных эпидемиологических исследований неоднократно продемонстрировал, что высокие уровни глюкозы натощак или после пищевой нагрузки являются предикторами ССО независимо от времени установления диагноза СД и его длительности [1, 2].

На сегодняшний день, несмотря на все возрастающее число классов антидиабетических средств и множество алгоритмов лечения, значительная часть пациентов с СД 2-го типа по-прежнему не может достичь необходимых целевых показателей лечения.

Международные и национальные руководства по лечению больных СД 2-го типа основываются на доказательствах, полученных в ходе рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности тех или иных лекарственных средств, а также на сведениях, которые получены на основе опыта клинического использования локальных ресурсов и стоимости лечения [3].

Одной из перспективных моделей контроля и терапии СД является индивидуализированный подход, при котором лечение назначается с учетом индивидуальных особенностей пациента, прогнозируемой эффективности и безопасности. Такой подход требует четкого обозначения индивидуальных целей лечения с учетом возраста, пола, массы тела, длительности заболевания, наличия осложнений, их тяжести и продолжительности [4, 5].

Препараты сульфонилмочевины используются в лечении СД 2-го типа уже длительное время, и на сегодняшний день они обеспечивают его быстрый и эффективный контроль (снижение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 1–2 %).

К настоящему времени наш собственный клинический опыт относительно использования глимепирида (Амарил®) в лечении диабетической когорты больных

составляет более 10 лет. Глимепирид способен воздействовать на два патогенетических звена СД 2-го типа — инсулинорезистентность и нарушенную функцию β-клеток, обеспечивая эффективный гликемический контроль при условии экономной стимуляции секреции инсулина в ассоциации с антиатерогенными свойствами, сниженным потенциалом к гипогликемии, отсутствием негативного влияния на массу тела [6, 7].

Главным механизмом действия глимепирида является усиление секреции и высвобождения инсулина из β-клеток поджелудочной железы.

Дополнительный механизм действия — усиление захвата глюкозы клетками мышечной и жировой ткани вследствие того, что глимепирид вызывает увеличение числа молекул — переносчиков глюкозы.

Эти основной и дополнительный механизмы действия глимепирида и обуславливают его высокую сахароснижающую эффективность.

В исследованиях с препаратом Амарил® *in vivo* показано, что количество инсулина, высвобожденное из β-клеток на фоне лечения препаратом Амарил®, является дозозависимым [8].

Количество инсулина, высвобожденное из островков на фоне лечения препаратом Амарил®, зависит от концентрации глюкозы [9].

Амарил® обладает экстрапанкреатическим эффектом — он является фактором, ограничивающим утилизацию глюкозы путем перенесения молекул глюкозы через плазматическую мембрану посредством GLUT4-транспортёров. Амарил® усиливает перемещение GLUT4-транспортёров от микросом низкой плотности к плазматической мембране инсулинорезистентных жировых и мышечных клеток. Также Амарил® усиливает утилизацию глюкозы периферическими тканями, повторяя эффект инсулина [10].

К внепанкреатическим эффектам глимепирида также относятся:

1. Кардиоваскулярный:

— антиагрегантный: ингибирует агрегацию тромбоцитов, причем более выражено, чем гликлазид и глибенкламид;

— антихолестеринемический:

- уменьшает рост атеросклеротической бляшки;

- повышает уровень адипонектина (гормон жировой ткани с прямым антиатерогенным действием);

— антиишемический: уменьшает частоту желудочковых экстрасистол после перевода с гликлазида.

2. Влияние на жировую ткань:

— способствует снижению индекса массы тела (ИМТ) у лиц с избыточным весом и ожирением, при этом чем больше избыток веса, тем заметнее снижение ИМТ за счет блокады дифференцировки адипоцитов.

Под нашим наблюдением находились 100 больных СД 2-го типа, которые на протяжении двух лет применяли терапию препаратом Амарил®.

В динамике лечения определялись: гликемия крови натощак (ГКН), среднесуточная (ГКСС) и постпрандиальная (ГКПП), HbA_{1c} , уровень систолического артериального давления (САД) и диастолического (ДАД), гипертриглицеридемия, микроальбуминурия (МАУ). Показатель МАУ ассоциируется не только с диабетической нефропатией, но и с высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии и смертности от нее.

Через 24 месяца лечения отмечено достоверное снижение показателей углеводного обмена на фоне длительного приема препарата Амарил® (рис. 1).

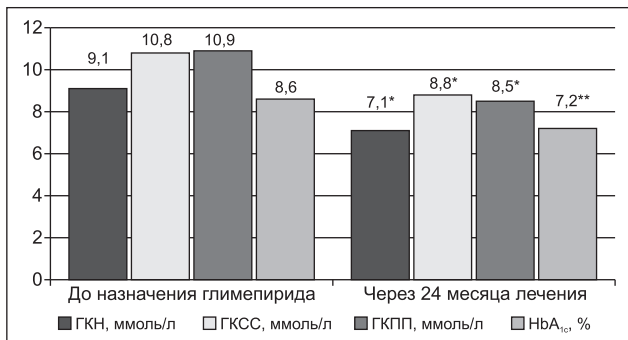


Рисунок 1. Динамика показателей углеводного обмена до и после лечения препаратом глимепирид

Примечания: * — достоверная разница между показателями до и после лечения ($P < 0,001$); ** — достоверная разница между показателями до и после лечения ($P < 0,01$).

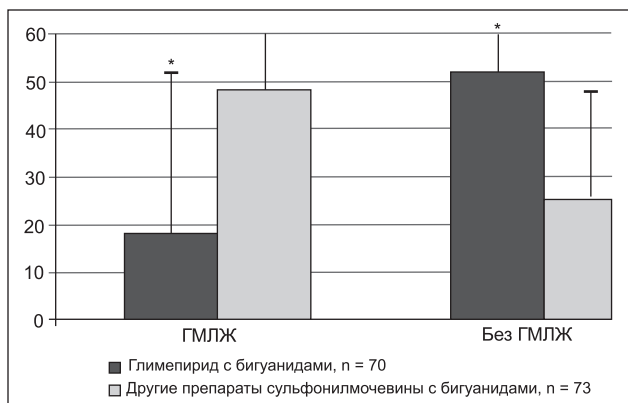


Рисунок 3. Сравнительная оценка ГМЛЖ сердца у больных СД 2-го типа, n = 143

Примечание: * — $P < 0,05$.

Проведен анализ влияния глимепирида на уровни САД, ДАД, триглицеридов (ТГ), МАУ, ИМТ.

Представленные данные на фоне длительной (24 месяца) терапии глимепиридом свидетельствуют о значимом снижении всех указанных показателей у больных СД 2-го типа (рис. 2).

Можно сделать вывод, что у пациентов украинской популяции препарат Амарил® обладает выраженными сахароснижающими и липидоснижающими свойствами, а также сердечно-сосудистым протективным эффектом.

Также проведена сравнительная оценка частоты гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) и ретинопатии у больных СД 2-го типа с ожирением на фоне длительной сахароснижающей терапии (5 лет). Следует отметить сходство исследованных групп пациентов в исходном состоянии по антропометрическим показателям, возрасту, ИМТ, продолжительности диабета, частоте и тяжести макро- и микрососудистых осложнений.

Полученные данные свидетельствуют о том, что прием препарата Амарил® значительно реже по сравнению с другими препаратами сульфонилмочевины

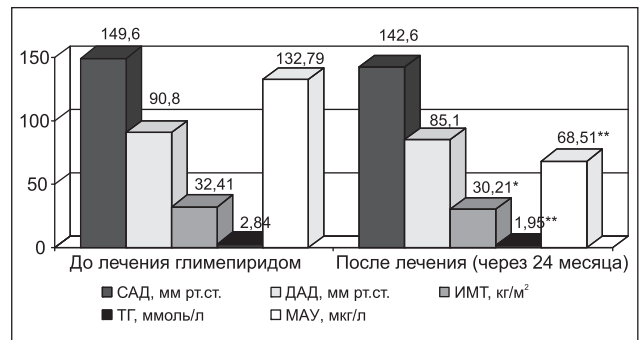


Рисунок 2. Показатели предикторов атерогенеза

Примечания: * — достоверная разница между показателями до и после лечения ($P < 0,01$); ** — достоверная разница между показателями до и после лечения ($P < 0,001$).

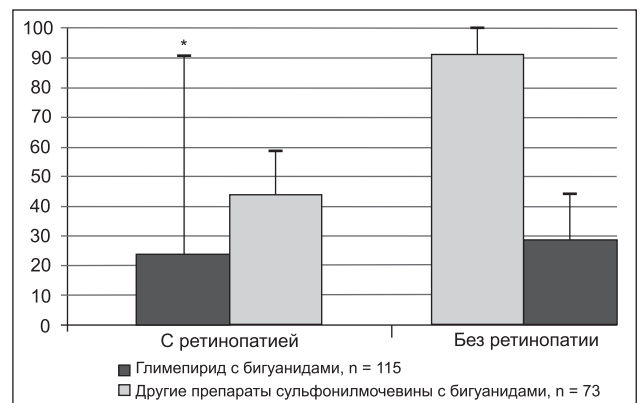


Рисунок 4. Сравнительная оценка частоты ретинопатий у больных СД 2-го типа, n = 188

Примечание: * — $P < 0,05$.

приводит к ГМЛЖ и к развитию диабетической ретинопатии — маркера сердечно-сосудистой патологии.

На основании принципов индивидуального подхода к терапии СД 2-го типа можно сформулировать клинические показания к назначению глимепирида (Амарил®):

— Амарил® является эффективным гипогликемическим препаратом, который снижает постпрандиальную гипергликемию и гипергликемию натощак.

— Амарил® является препаратом выбора в лечении больных СД 2-го типа в тех случаях, когда диетотерапия, физические нагрузки и прием бигуанидов становятся неэффективными.

— Амарил® целесообразно использовать при неэффективности других пероральных сахароснижающих препаратов.

— Амарил® необходимо применять больным с СД 2-го типа, которые занимаются интенсивными физическими нагрузками.

— Амарил® эффективен при приеме больными СД 2-го типа с избыточной массой тела или ожирением.

— Препарат целесообразно использовать у пациентов, имеющих в анамнезе сосудистые катастрофы (инфаркты, инсульты).

— Амарил® целесообразен при наличии у больного психологической резистентности к инсулинотерапии.

— Амарил® рекомендуется применять в комбинации с бигуанидами, ингибиторами дипептидилпептидазы-4, тиазолидиндионом (пиоглитазоном) и инсулином при недостижении целевого уровня HbA_{1c} ($\leq 7\%$) на монотерапии.

— Амарил® является препаратом выбора для больных СД 2-го типа, которые болеют более 5 лет.

Список литературы

1. Клинико-инструментальные особенности хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / Г.А. Батрак, С.Е. Мясоедова, М.Ф. Мухина [и др.] // VI Всероссийский конгресс эндокринологов «Современные технологии в эндокринологии»: Сб. тезисов. Москва, 27–31 мая 2012 г. — М., 2012. — С. 64.

2. Бешлиева Д.Д. Показатели вариабельности ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / Д.Д. Бешлиева, В.Ю. Калашиников, Е.Н. Головенко // VI Всероссийский конгресс эндокринологов «Современные технологии в эндокринологии»: Сб. тезисов. Москва, 27–31 мая 2012 г. — М., 2012. — С. 72.

3. Ярек-Мартынова И.Р. Приоритетные направления в лечении сахарного диабета 1 и 2 типа (по материалам сателлитного симпозиума 47 конгресса EASD) [Текст] / И.Р. Ярек-Мартынова, Л.Л. Болотская // Сахарный диабет. — 2011. — № 4. — С. 115-119.

4. Reutens A.T. Diabetes: individualized therapy for diabetes mellitus — just a promise? [Text] / A.T. Reutens // Nat. Rev. Endocrinol. — 2010. — Vol. 6. — P. 426-427

5. The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach [Text] / P. Pozzilli, R.D. Leslie, J. Chan [et al.] // Diabetes Metab. Res. Rev. — 2010. — Vol. 26. — P. 239-244.

6. Применение амарила в комплексной терапии сахарного диабета типа 2 с метаболическим синдромом [Текст]: метод. рекомендации / М-во здравоохранения Украины, Академия мед. наук Украины, Украинский центр научной медицинской информации и патентно-лицензионной работы [авт. Н.А. Кравчун и др.]. — X., 2004. — 20 с.

7. Сучасна пероральна антидіабетична терапія [Текст]: метод. рекомендації / М-во охорони здоров'я України, Академія мед. наук України [авт. Н.О. Кравчун та ін.]. — X., 2007. — 20 с.

8. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the b-cell sulfonylurea receptor. II. Photoaffinity labeling of a 65 kDa protein by [3H] glimepiride [Text] / G. Müller, D. Hartz, J. Punter [et al.] // Biochem. Biophys. Acta. — 1994. — Vol. 1191. — P. 267-277.

9. Del Guerra S. [et al.] // Acta Diabetol. — 2000. — Vol. 37. — P. 139-141.

10. Müller G. The sulfonylurea drug, glimepiride, stimulates glucose transport, glucose transporter translocation, and dephosphorylation in insulin-resistant rat adipocytes in vitro [Text] / G. Müller, S. Wied // Diabetes. — 1993 — Vol. 42 (12). — P. 1852-1867.

UA.GLI.12.11.02

Получено 12.11.12 □