



Голубев С.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Клинико-фармакологическая характеристика препаратов сульфонилмочевины: выводы для амбулаторной практики

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 15.12.2023

Принята: 09.01.2024

Контакты: golubev2000@yahoo.com

Резюме

Арсенал средств для лечения сахарного диабета второго типа в настоящее время существенно расширился. Препараты – производные сульфонилмочевины являются одним из старейших классов сахароснижающих средств и широко применяются до настоящего времени. В данном практико-ориентированном обзоре представлены имеющиеся данные и научные доказательства по вопросам сравнительной эффективности и безопасности препаратов сульфонилмочевины. Кратко отражены вопросы разработки, классификации и механизма действия представителей данной группы. Представлены параметры фармакокинетики, требующие учета при рациональном клиническом применении, и характеристики сахароснижающего действия. Описаны основные вопросы оценки и коррекции профиля безопасности, включая гипогликемию, увеличение массы тела, сердечно-сосудистую безопасность. Отражены основания для индивидуального дифференцированного применения различных препаратов данного класса, включая учет нарушения функции почек и печени, длительности действия. Даны рекомендации по дифференцированному выбору препаратов сульфонилмочевины, врачебной тактике по оптимизации эффективности и безопасности применения. Подчеркнута оптимальность применения гликвидона при диабетической нефропатии. Определено место препаратов сульфонилмочевины в современной иерархии антигипергликемических средств. Препараты сульфонилмочевины продолжают занимать достойное место в качестве препаратов второй линии лечения сахарного диабета второго типа в составе комбинированной терапии с метформином.

Ключевые слова: сахарный диабет второго типа, антигипергликемические средства, производные сульфонилмочевины, глибенкламид, гликвидон, гликлазид, сердечно-сосудистый риск, гипогликемия, диабетическая нефропатия



Golubev S.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Clinical and Pharmacological Characterization of Sulfonylurea Preparations: Conclusions for Outpatient Practice

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 15.12.2023

Accepted: 09.01.2024

Contacts: golubev2000@yahoo.com

Abstract

The arsenal of agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus has now significantly expanded. Sulfonylurea derivative drugs are one of the oldest classes of sugar-lowering agents and are widely used to date. This practice-oriented review presents the available data and scientific evidence on the comparative efficacy and safety of sulfonylureas. The development, classification and mechanism of action of this group are summarized. Pharmacokinetic parameters to be taken into account in rational clinical use and characteristics of sugar-lowering effect are presented. The main issues of safety profile assessment and correction are described, including hypoglycemia, weight gain, cardiovascular safety. The grounds for individual differentiated use of various drugs of this class, including consideration of renal and hepatic dysfunction, duration of action are reflected. Recommendations on differentiated choice of sulfonylurea drugs, medical tactics to optimize the effectiveness and safety of use are given. Optimality of glyquidone use in diabetic nephropathy is emphasized. The place of sulfonylurea drugs in the modern hierarchy of antihyperglycemic agents has been determined. SM drugs continue to occupy a worthy place as second-line drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus in combination therapy with metformin.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, antihyperglycemic agents, sulfonylureas, glibenclamide, gliquidone, gliclazide, cardiovascular risk, hypoglycemia, diabetic nephropathy

■ ВВЕДЕНИЕ

За последние два десятилетия арсенал средств для лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2) впечатляюще расширился, увеличившись с трех групп лекарств в 90-е гг. прошлого века (инсулины, бигуаниды, препараты сульфонилмочевины (СМ)) до 12 классов, представленных различными препаратами. Такое изобилие выбора, наряду с растущей распространенностью СД2 и увеличением числа пациентов, нуждающихся в лечении, существенно осложнило выбор оптимальной стратегии и тактики проведения сахароснижающей фармакотерапии.

Препараты СМ являются представителями одного из старейших классов сахароснижающих средств, часто назначаемых во всем мире, однако соотношение риска и пользы их применения до сих пор активно обсуждается, в том числе в контексте

сравнения между собой, а также с недавно одобренными антигипергликемическими средствами. Цель настоящего сообщения – предоставить практикующему врачу актуальный обзор имеющихся данных и научных доказательств по вопросам эффективности, безопасности и дифференцированному применению лекарственных средств – производных СМ, чтобы облегчить и оптимизировать принятие клинических решений, прежде всего в условиях амбулаторной практики.

■ ИСТОРИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Как и многие другие важные открытия в медицине, открытие, послужившее основой для разработки препаратов СМ, было случайным. Марсель Жанбон, французский химик, исследовавший сульфаниламидные антибактериальные средства в 1942 г., заметил возникновение тяжелой гипогликемии у экспериментальных животных [1]. По окончании Второй мировой войны это открытие привело к разработке наиболее распространенного класса сахароснижающих препаратов, первый представитель которого появился на рынке в 1955 г.

Препараты СМ – это пероральные антигипергликемические средства, вызывающие независимую от глюкозы стимуляцию секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Хотя структура этих веществ подобна таковой у их сульфониламидного предшественника, они не обладают антибактериальной активностью. Производные СМ сгруппированы в два поколения в основном на основе хронологии их разработки (табл. 1). Некоторые авторы выделяют глимеиприд в качестве препарата третьего поколения, отмечая тем самым то, что данный препарат появился на фармацевтическом рынке позже всех остальных производных СМ. В конце 1950-х гг. толбутамид и хлорпропамид были наиболее часто назначаемыми препаратами при СД2, но потеряли свою популярность из-за высокого уровня побочных эффектов. В настоящее время они полностью заменены препаратами СМ второго поколения. Имеются существенные географические различия в доступности и популярности этих препаратов; так, например, в США гликлазид не применяется, а в Республике Беларусь отсутствует глипизид.

Препараты СМ являются наиболее экономически доступным вариантом лечения для пациентов с СД2 и, следовательно, особенно привлекательными для плательщика. Частота их использования относительно других средств лечения СД2 за последние несколько десятилетий снизилась во всем мире, но объем выписываемых рецептов при этом остается относительно постоянным за счет роста распространенности заболевания. Даже в США (стране с наиболее агрессивным проникновением в практику новых сахароснижающих средств) препараты СМ остаются в тройке наиболее часто назначаемых препаратов для лечения диабета, при этом они связаны с самыми низкими национальными аптечными расходами среди всех противодиабетических лекарств [2].

■ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Важным достоинством обсуждаемого класса антигипергликемических средств являются достаточно ясные представления о механизме их первичного эффекта. Установлено, что эти агенты связываются со специфическими структурами клеточных мембран – рецепторами сульфонилмочевины (SUR), закрывая чувствительные к аденозинтрифосфату (АТФ) калиевые каналы. Имеются различные изоформы

и варианты SUR; помимо бета-клеток поджелудочной железы, они локализуются на мембранах кардиомиоцитов, гепатоцитов, скелетных мышц, гладких мышц, эпителия почек, клеток жировой ткани и мозга. В мембране бета-клеток связывание препарата СМ с SUR1 запускает каскад событий, который в конечном итоге приводит к деполяризации мембраны, увеличению притока кальция в клетку и высвобождению инсулина в кровоток – основному механизму сахароснижающего эффекта этих препаратов [3]. В условиях хронического воздействия препаратов СМ количество SUR может уменьшаться – явление даунрегуляции, приводящее к снижению клинического эффекта [4].

Практически для всех препаратов СМ описаны экстрапанкреатические, в том числе не связанные с влиянием на гликемию, эффекты. Их характер и выраженность опосредованы различиями в активности по отношению к различным вариантам SUR. Отмечено, например, что по крайней мере некоторые препараты СМ (гликвидон, глимепирид, глипизид) способны улучшать чувствительность периферических тканей к инсулину [5]. Хотя этот и ряд других эффектов, выявленных в лабораторных условиях, представляет теоретическую полезность для контроля метаболических процессов при СД2, их клиническая значимость не до конца ясна. Поэтому определено судить о клинических преимуществах препаратов СМ в зависимости от особенностей их влияния на различные варианты SUR, органы и ткани не представляется возможным.

Таблица 1
Классификация и современные представители производных сульфонилмочевины, зарегистрированные в Республике Беларусь
Table 1
Classification and current representatives of sulfonylureas registered in the Republic of Belarus

Поколение	Международное непатентованное наименование	Торговые наименования и производитель препаратов, зарегистрированных в Республике Беларусь*
I	Acetohexamide, carbutamide, chlorpropamide, glycyclamide (tolcyclamide), metahexamide, tolazamide, tolbutamide	–
II	Glibenclamide (glyburide)	ГЛИБЕНКЛАМИД-БЕЛМЕД (Белмедпрепараты)
	Glibornuride	–
	Gliclazide	ГЛИКЛАЗИД (Борисовский завод медицинских препаратов) ГЛИКЛАЗИД МВ (Борисовский завод медицинских препаратов, Лекфарм) ДИАБЕТОН МВ (Сервье), ДИАДЕОН (Сервье/Академфарм)
	Glipizide	–
	Gliquidone	ГЛИНОР (Фармлэнд) ГЛЮРЕНОРМ (Берингер Ингельхайм)
	Glisoxepide	–
	Glycopyramide	–
	Glimepiride	ГЛИМЕПИРИД (Максфарма)

Примечание: * по данным Государственного реестра лекарственных средств (www.rceth.by, дата доступа 01.12.2023).

■ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Как класс препараты СМ являются одними из наиболее мощных сахароснижающих средств, приводящих к снижению гликированного гемоглобина (HbA1c) в среднем на 1–2%, что начинается проявляться в первые дни лечения и достигает максимума к 3–6-му месяцу после начала применения [6]. Систематический обзор и мета-анализ данных, собранных в 31 рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) со средней продолжительностью 16 недель, показали, что монотерапия препаратами СМ снижает уровень HbA1c на 1,51% (95% доверительный интервал (ДИ) 1,25–1,78) больше, чем плацебо, и на 1,62% больше (95% ДИ 1,0–2,24) при сочетании с другими пероральными сахароснижающими средствами (метформин и тиазолидиндионы (ТЗД)) [7].

В РКИ ADOPT сравнили эффекты монотерапии росиглитазоном (ТЗД), метформином и глибенкламидом у 4360 впервые диагностированных пациентов с СД2. Было показано, что глибенкламид приводил к наибольшему улучшению гликемического контроля в первые 6 месяцев лечения [8]. К сожалению, как в ADOPT, так и в других исследованиях последующая степень снижения эффективности лечения была самой высокой при применении препаратов СМ [9]. Наиболее часто в качестве объяснения этого явления приводят потерю функции бета-клеток при прогрессировании заболевания и даже «истощение» этой функции под действием производных СМ. Заметим, что четкие клинические доказательства последней гипотезы отсутствуют, равно как и возможность измерения функции бета-клеток у конкретного пациента в клинической практике. С учетом сроков наблюдаемого снижения эффективности применения препаратов СМ в виде монотерапии более вероятной представляется роль даунрегуляции SUR при длительной монотерапии препаратами СМ. Наоборот, в исследованиях, сравнивавших долгосрочную эффективность комбинированной терапии препаратами СМ и метформина с новыми классами сахароснижающих препаратов, было установлено, что такая комбинация не уступает комбинации метформина с лираглутидом (аналог глюкагоноподобного пептида GLP-1) или эмпаглифлозином (ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа SGLT2) через 2 и даже 4 года наблюдения соответственно [10, 11].

■ СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Хотя все СМ препараты обладают сходной величиной сахароснижающего эффекта как *in vitro*, так и *in vivo*, их фармакокинетические свойства и режимы применения существенно различаются (табл. 2). Препараты имеют разные периоды полувыведения, но длительность их действия определяется также кинетикой взаимодействия с рецепторами, а в случае наличия активных метаболитов – их периодом полувыведения. Максимальной продолжительностью действия обладает глибенкламид, минимальной – гликвидон. Длительным действием также обладают глимепирид и гликлазид модифицированного высвобождения (МВ). Гликвидон кардинально отличается от остальных представителей класса практически полным выведением с желчью, что представляет особую ценность при лечении пациентов с СД2 и наличием или риском развития диабетической нефропатии [12]. Следует также отметить, что все препараты СМ обладают высокой биодоступностью и имеют выраженную степень связывания с белками крови. Последнее обуславливает возможность взаимодействия с препаратами других групп и объясняет возможные колебания выраженности



гипогликемического эффекта в процессе лечения. Прием пищи мешает всасыванию препаратов СМ, действие которых должно в идеале быть максимальным в постпрандиальном периоде; в связи с этим прием препаратов рекомендуется за 30 минут до еды [4].

■ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ: ГИПОГЛИКЕМИЯ

Профиль безопасности фармакологических препаратов играет важную роль в определении соотношения риска и пользы, особенно когда эти препараты используются для лечения хронических заболеваний, требующих пожизненного лечения, таких как СД2. Эпизоды гипогликемии и увеличение веса являются наиболее частыми побочными эффектами препаратов СМ [4, 9]. Тяжелая гипогликемия имеет наиболее значимые медицинские, социальные и экономические последствия и является основной проблемой при оценке баланса риска и пользы любой сахароснижающей терапии. Препараты СМ могут повышать риск гипогликемии за счет их независимого от глюкозы влияния на секрецию инсулина. Кроме того, они снижают печеночный клиренс инсулина, а также выход глюкозы из печени [4].

Проспективное исследование диабета в Соединенном Королевстве (UKPDS) изучало роль интенсивного лечения впервые диагностированного СД2 – в первую очередь с использованием инсулина или СМ – в предотвращении микро- и макрососудистых осложнений. Хотя в группе интенсивного лечения наблюдалось значительное снижение частоты долгосрочных микрососудистых осложнений, частота гипогликемии была намного выше по сравнению с группой стандартного лечения (которое в основном заключалось в диете). Частота (% пациентов в год) клинически значимой гипогликемии в этом исследовании составила 0,1% в группе, соблюдавшей диету, 0,3% – в группе, принимавшей метформин, 1,2% – в группе СМ.

Таблица 2
Сравнительная клинико-фармакологическая характеристика препаратов сульфонилмочевины, зарегистрированных в Республике Беларусь (по [4], с дополнениями)

Table 2
Comparative clinical and pharmacological characteristics of sulfonylurea preparations registered in the Republic of Belarus (according to [4], with additions)

Международное непатентованное наименование	Диапазон изученных доз*, мг	Период полувыведения, час	Период полувыведения активных метаболитов, час	Продолжительность действия, минимум, час	Продолжительность действия, максимум, час	Путь выведения
Глибенкламид	2,5–15	5–7	10	16	24	Почки/печень, ~50%
Гликвидон	15–180	3–4	НП*	6	10	Печень, 95%
Гликлазид	40–320	10	НП*	12	20	Почки, ~65%
Гликлазид модифицированного высвобождения	30–120	12–20	НП*	18	24	Почки, ~65%
Глимепирид	1–6	5–8	3–6	12	24	Почки, ~80%

Примечания: * может отличаться от диапазона доз, одобренных в локальной общей характеристике лекарственного препарата; * НП – неприменимо, активные метаболиты отсутствуют.

У пациентов, получавших инсулин, наблюдалась еще более высокая частота эпизодов гипогликемии: 3,8% для одного базального инсулина и 5,5% для базально-болюсного режима [13].

Кокрейновский систематический обзор и метаанализ, включающий 14 РКИ с участием 4560 пациентов, сравнил монотерапию СМ с монотерапией метформинем в течение периода вмешательства продолжительностью не менее 24 недель. Частота легкой гипогликемии (относительный риск (ОР) 2,95, 95% ДИ 2,13–4,07) и тяжелой гипогликемии (ОР 5,64, 95% ДИ 1,22–26,00) была выше при приеме СМ по сравнению с приемом метформина [14].

Существуют различия между разными препаратами СМ в отношении риска гипогликемии. Метаанализ 21 исследования показал, что использование глибенкламида связано с увеличением риска гипогликемии на 83% по сравнению с другими препаратами СМ (ОР 1,83, 95% ДИ 1,35–2,49) [15]. Другой метаанализ 25 клинических исследований (22 для СМ и 3 для инсулина) показал, что у 5,9% (95% ДИ 2,5–13,4) пациентов, принимавших СМ, был по крайней мере один эпизод легкой гипогликемии и у 0,8% (95% ДИ 0,5–1,3) пациентов был хотя бы один эпизод тяжелой гипогликемии [16]. Индивидуальный анализ различных СМ показал, что наименьшая частота легкой гипогликемии наблюдалась в исследованиях гликлазида – у 1,4% (95% ДИ 0,8–2,4%), при этом только у 0,1% (95% ДИ 0–0,7%) пациентов наблюдалась тяжелая гипогликемия. Таким образом, авторы пришли к выводу, что риск гипогликемии при приеме СМ выше, чем при применении любого другого перорального сахароснижающего средства, но ниже по сравнению с инсулином. Гликлазид был связан с самым низким риском гипогликемии, тогда как глибенкламид – с самым высоким [15]. Гликвидон не оценивался в данной работе, между тем он также продемонстрировал превосходство над глибенкламидом в отношении частоты развития гипогликемий (5,6/1000 пациенто-лет) [12].

Таким образом, в условиях клинических исследований подавляющее большинство пациентов с СД2 не испытывают эпизодов гипогликемий на фоне применения препаратов СМ второго поколения. Однако нужно иметь в виду, что в условиях обычной клинической практики частота гипогликемий может быть выше, что необходимо учитывать, планируя и осуществляя наблюдение пациентов.

■ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ: УВЕЛИЧЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА

Увеличение веса (на 1–4 кг) отмечалось у пациентов с СД2, у которых лечение было начато препаратом СМ [8]. СМ-опосредованная гипогликемия может играть в этом роль по механизму «защитного питания», но этому эффекту, вероятно, способствуют и другие механизмы, такие как нарушение действия лептина [17]. В исследовании UKPDS пациенты, получавшие хлорпропамид, прибавили в среднем 2,6 кг, тогда как пациенты, получавшие глибенкламид, прибавили в весе 1,7 кг. При этом участники исследования, получавшие инсулин, демонстрировали наибольшее увеличение массы тела – 4,0 кг [18].

Однако не все исследования сообщают об увеличении веса при приеме СМ. В ретроспективном обсервационном когортном исследовании ZODIAC-39 изучали влияние на массу тела толбутамида, глибенкламида, глимепирида и гликлазида в качестве дополнения к метформину у 2958 пациентов с СД2 при наблюдении в течение 5 лет. Авторы пришли к выводу, что добавление любых препаратов СМ к метформину



существенно не меняет массу тела [19]. В исследовании ADVANCE также не было зарегистрировано увеличения веса при применении гликлазида-MB [20]. Не отмечается также увеличения веса на фоне применения гликвидона [12]. В сравнительном исследовании пяти производных СМ через 1 год лечения наблюдалось достоверное увеличение массы тела при применении глибенкламида (+2,03 кг) и отсутствие достоверных изменений этого показателя при применении гликвидона (+0,03 кг), глипизида (+0,86 кг), гликлазида (+0,18 кг) [21].

В заключение отметим, что при применении производных СМ может иметь место отрицательное влияние на массу тела, хотя этот эффект у представителей второго поколения относительно невелик и нивелируется сочетанным применением метформина и/или дифференцированным выбором препарата внутри класса.

■ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ:

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Корни жарких дебатов в отношении сердечно-сосудистой безопасности СМ уходят в далекий 1970 г., когда Университетская группа по диабетической программе (UGDP) в США опубликовала результаты исследования, описывающие возможную связь между применением толбутамида и летальными сердечно-сосудистыми осложнениями [22]. Это исследование вызвало много споров, но привело к быстрой потере популярности толбутамида (но не всей группы СМ).

Со времени отчета UGDP было проведено множество исследований и выдвинуто несколько гипотез, пытающихся объяснить механизмы, ответственные за предполагаемые неблагоприятные сердечно-сосудистые события, связанные с лечением препаратами СМ [9]. Отмечали возможную роль увеличения уровня циркулирующего проинсулина, что может повышать уровни ингибитора активатора плазмина-гена-1 – основного физиологического ингибитора фибринолиза, тем самым увеличивая риск атеротромбоза. Другая гипотеза предполагает, что СМ могут ингибировать ишемическое прекондиционирование – кардиопротекторный механизм, при котором короткие периоды ишемии миокарда могут уменьшить будущий размер инфаркта. Остается неясным, насколько препараты СМ могут различаться по данным характеристикам и каково их клиническое значение.

При этом увеличение частоты эпизодов гипогликемии при применении СМ считается фактором повышения сердечно-сосудистого риска, что объясняют сопутствующей гипогликемией активацией симпатoadреналовой системы, а также провоспалительных и атеротромботических факторов, усугублением эндотелиальной дисфункции и удлинением интервала QT на электрокардиограмме [23–25]. Всего перечисленного вполне достаточно, чтобы утверждать, что управление риском гипогликемии является важнейшим и применимым на практике подходом обеспечения сердечно-сосудистой безопасности современных препаратов СМ.

Снижение бремени сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2 стало важной целью лечения и предметом нескольких крупных РКИ. Многие такие исследования планировались для оценки различных уровней гликемического контроля как основного вмешательства для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Поскольку в этих исследованиях группы интенсивного подхода имели более высокий уровень применения СМ, эти исследования также предоставляют косвенные доказательства безопасности препаратов СМ. Специальные исследования

с оценкой окончательных сердечно-сосудистых исходов при применении СМ в сравнении с плацебо или другими классами сахароснижающих средств не проводились. Имеющиеся РКИ (VADT, ADVANCE, ACCORD и UKPDS) продемонстрировали снижение микрососудистых осложнений, но ни одно из них не продемонстрировало однозначного снижения макрососудистых конечных точек [9]. Единственным, но важным исключением является долгосрочное наблюдение за пациентами, включенными в исследование UKPDS, показавшее, что у пациентов, которые первоначально были рандомизированы для интенсивного лечения (целевой уровень глюкозы натощак <108 мг/дл (6 ммоль/л)), наблюдалось статистически значимое (15%) снижение частоты инфаркта миокарда по сравнению с консервативным лечением (целевой уровень глюкозы натощак <15 ммоль/л)), несмотря на отсутствие дальнейшего вмешательства после завершения активной фазы исследования. Поскольку большинство пациентов в группе интенсивного лечения получали СМ или инсулин, это исследование предоставляет по крайней мере косвенные доказательства того, что эти препараты безопасны и, возможно, даже полезны за счет улучшения контроля гликемии (снижения глюкозотоксичности) на ранних стадиях заболевания [26]. Важно также учитывать контекст, в котором оценивается сердечно-сосудистая безопасность СМ, поскольку было показано, что некоторые сахароснижающие препараты (ингибиторы SGLT2, аналоги/агонисты GLP-1) обладают кардиопротекторным действием. Таким образом, при оценке сердечно-сосудистых исходов худший результат применения СМ в сравнении с этими препаратами не означает автоматически риск и может просто отражать отсутствие защитного эффекта [9].

Радос и др. провели метаанализ 47 РКИ продолжительностью более 52 недель с участием в общей сложности 37 650 пациентов с целью оценки сердечно-сосудистой безопасности современных препаратов СМ [27]. Авторы работы сообщили, что во всех этих исследованиях применение СМ не было связано с повышенным риском какого-либо из ключевых исходов, которые они оценивали: смерть от всех причин (отношение шансов (ОШ) 1,12 (95% ДИ 0,96–1,30)), сердечно-сосудистая смерть (ОШ 1,12 (95% ДИ 0,87–1,42)), инфаркт миокарда (ОШ 0,92 [95% ДИ 0,76–1,12]) или инсульт (ОШ 1,16 (95% ДИ 0,81–1,66)). Эти результаты были сходными, когда группы лечения СМ сравнивались с плацебо/диетическими вмешательствами или если их сравнивали с другими активными препаратами. В этом исследовании также оценивалась широко используемая комбинация СМ и метформина и не было обнаружено увеличения сердечно-сосудистого риска по сравнению со всеми другими препаратами сравнения [27].

По крайней мере одно исследование изучало связь между уровнем дозового воздействия препаратов СМ и сердечно-сосудистым риском. Это было ретроспективное исследование административной базы данных, в котором оценивались уровни воздействия лекарств у пациентов, получающих монотерапию, с использованием дозы и истории отпуска. Большой риск смерти был связан с более высокими суточными дозами СМ первого поколения (ОР 2,1 (95% ДИ 1,0–4,7)) и глибенкламида (ОР 1,3 (95% ДИ 1,2–1,4)), но не метформина (ОР 0,8 (95% ДИ 0,7–1,1)) [28].

Вопросу дифференцированной оценки кардиобезопасности производных СМ был посвящен Кокрейновский обзор 2013 года на основе данных 72 РКИ, включавших 22 589 пациентов, рандомизированных в группы СМ или других контрольных вмешательств с продолжительностью вмешательства от 24 недель до 10,7 года. Было



отмечено, что из всех оцененных препаратов СМ применение гликлазида было связано с более низким риском сердечно-сосудистых событий и смертности, сопоставимым с метформином [29]. Этот обзор также показал, что использование СМ первого поколения по сравнению с плацебо было сопряжено со статистически значимым увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 2,63; 95% ДИ 1,32–5,22; $p=0,006$). Следует отметить, что обновленная версия данного обзора 2015 г. была отозвана администрацией Кокрейновского сотрудничества в связи с потенциальным конфликтом интересов одного из авторов; при этом было заявлено, что необходима разработка нового протокола анализа. Наблюдательные исследования по вопросу индивидуальных различий сердечно-сосудистого риска в группе СМ дали противоречивые результаты [30, 31].

Таким образом, однозначно ранжировать препараты СМ по степени сердечно-сосудистой безопасности не представляется возможным. Целесообразно сместить фокус дискуссии на вопросы индивидуализации применения препаратов СМ на основе их определенных фармакологических характеристик, что позволяет улучшить баланс эффективность/переносимость применения любого представителя данного класса, с акцентом на комбинацию с метформином и другими сахароснижающими средствами.

■ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ: ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ И ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Препараты СМ различаются по степени экскреции почками, а патология почек существенно сказывается на безопасности фармакотерапии. Поэтому их применение должно быть дифференцировано в зависимости от молекулы и состояния азотовыделительной функции почек. В табл. 3 приведены детальные данные о рациональном применении препаратов СМ в зависимости от степени нарушения функции почек, имеющиеся в научной печати [32]. Как уже отмечалось, гликвидон в силу уникальной фармакокинетики выведения является в этом отношении препаратом выбора.

Таблица 3

Коррекция режима применения препаратов сульфонилмочевины, зарегистрированных в Республике Беларусь, в зависимости от степени нарушения функции почек (по [32])

Table 3

Correction of the regimen of sulfonylurea drugs registered in the Republic of Belarus depending on the degree of renal dysfunction (according to [32])

Международное непатентованное наименование	Оценочная скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²					
	>60	45–60	30–44	15–29	<15, без диализа	<15, на диализе
Глибенкламид	+*	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Гликвидон	+	+	+	+	+	+
Гликлазид	+	+	+	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Гликлазид модифицированного высвобождения	+	+	+	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Не рекомендуется

Примечание: * рекомендуется консервативный подход в выборе стартовой и поддерживающей дозы с целью снижения риска гипогликемии.

Все препараты СМ противопоказаны при тяжелом нарушении функции печени, поскольку их метаболизм протекает в этом органе, а его нарушения тесно связаны с избыточным гипогликемическим действием, в особенности при наличии активных метаболитов. В целом наличие активных метаболитов расценивается как недостаток препарата (табл. 2), поскольку может непредсказуемо увеличивать продолжительность действия и провоцировать эпизоды длительной гипогликемии.

■ МЕСТО В ИЕРАРХИИ АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Наиболее часто в нашей стране в качестве стартовой терапии СД2 используется метформин. В этой связи практически важным вопросом является выбор наилучшего «компаньона» для метформина при его недостаточной эффективности. Поиску определенного ответа на этот вопрос было посвящено недавнее РКИ GRADE, в котором сравнили глимепирид (СМ), ситаглиптин (ингибитор дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4)), лираглутид (аналог GLP-1) и инсулин гларгин в качестве дополнения к метформину в отношении сахароснижающего эффекта у лиц с СД2 без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. Оказалось, что все четыре препарата существенно снижали уровень гликированного гемоглобина с небольшим преимуществом у лираглутида и гларгина. Тяжелая гипогликемия, как правило, наблюдалась редко, но она чаще имела место в группе глимепирида (2,2%) по сравнению с группой ситаглиптина (0,7%; $p < 0,001$), лираглутида (1,0%; $p < 0,001$), или гларгина (1,3%, $p = 0,02$). Желудочно-кишечные симптомы встречались значительно чаще при применении лираглутида. За 4 года средняя потеря веса была существенно выше в группах лираглутида и ситаглиптина (3,5 и 2,0 кг соответственно), чем в группах гларгина и глимепирида (0,61 и 0,73 кг соответственно) [33]. Сердечно-сосудистые события являлись важными вторичными точками данного исследования, но мощность исследования не была достаточной, чтобы выявить различия в отношении микро- и макрососудистых осложнений и смертности [34].

Данные РКИ GRADE дополняют результаты РКИ TOSCA IT по сравнению пиоглитазона (ТЗД) и препаратов СМ (глибенкламида, глимепирида или гликлазида) как средства присоединения к метформину, которое включало 3370 пациентов с СД2 50–75 лет. Вопреки ожиданиям, пиоглитазону не удалось продемонстрировать преимущества в отношении влияния на общую смертность, инфаркт миокарда и инсульт [35].

Таким образом, абсолютного лидера по эффективности для присоединения к терапии метформинотерапии выявить пока не удалось. Препараты СМ продолжают занимать достойное место в качестве препаратов второй линии лечения СД2 в составе комбинированной терапии с метформинотерапией. При этом такая комбинация не приводит к росту массы тела, но требует внимательного отношения к управлению риском гипогликемии. При необходимости с применением препаратов СМ можно проводить тройную сахароснижающую терапию в сочетании с метформинотерапией и препаратом группы ТЗД (в Беларуси в настоящее время недоступны), или ингибитором ДПП-4, или аналогом GLP-1.

■ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ВЫБОР ВНУТРИ КЛАССА

Как отмечалось выше, имеется географическое разнообразие в доступности различных препаратов СМ. В условиях современного фармацевтического рынка Республики Беларусь выбор возможен между глибенкламидом, гликлазидом обычного



или модифицированного высвобождения и гликвидоном (на момент подготовки данного обзора препараты глимепирида в аптечной сети страны отсутствовали). Более того, предложение «обычных» препаратов гликлазида на локальном фармацевтическом рынке стремительно сокращается; их вытесняют генерические копии гликлазида модифицированного высвобождения. Как отмечалось выше, глибенкламид в целом уступает как гликлазиду, так и гликвидону по показателям безопасности применения. Прямые сравнительные клинические исследования гликлазида и гликвидона отсутствуют, поэтому при выборе между ними следует учитывать различия в фармакокинетике, изложенные выше, в первую очередь длительность действия и фактор выведения почками (табл. 2). По сути, в нашем распоряжении имеется возможность индивидуального применения двух различных стратегий лечения препаратами СМ: классической – с использованием возможностей ультракороткого действия гликвидона, сопряженного с приемом пищи, и альтернативного – с использованием низкодозовой пролонгированной лекарственной формы гликлазида-МВ (также требующего сопряжения с приемом пищи). Оба подхода тестированы как в условиях клинических исследований, так и в условиях обычной клинической практики; возможность использования обоих вариантов стратегии лечения является важной для оптимизации фармакотерапии у различных контингентов пациентов с СД2.

■ ВРАЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПО ОПТИМИЗАЦИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Хотя для всех препаратов СМ имеется регуляторное одобрение их назначения в виде монотерапии, вышеизложенные данные делают такой вариант их применения недостаточно рациональным. Можно выделить два исключения, когда препарат СМ может быть оптимальным средством первой линии лечения: «спасательная терапия» при тяжелой симптомной гипергликемии у пациента с СД2, а также стероид-индуцированный диабет (off-label-назначение). Оптимальным вариантом применения производных СМ в настоящее время является их комбинация с метформином, обеспечивающая выраженный долгосрочный антигипергликемический эффект и отсутствие прибавки массы тела.

Наиболее актуальной, но управляемой клинической проблемой применения всех препаратов СМ является гипогликемия. Следует учитывать, что риск (частота и тяжесть) эпизодов гипогликемии на фоне терапии производными СМ выше у лиц пожилого и старческого возраста, с высоким сердечно-сосудистым риском и клинически выраженной сердечно-сосудистой патологией, значимым нарушением функции почек (хроническая болезнь почек 3-й стадии и выше), а также с иными тяжелыми коморбидными состояниями. Что касается характеристик препарата, то следует учитывать, что имеется параллелизм между длительностью действия препарата СМ и длительностью возникшей гипогликемии, что особенно опасно для пациентов старших возрастных групп [36, 37].

Критически важными тактическими подходами в рационализации применения любого препарата СМ является постепенная титрация доз без стремления к использованию максимальных; четкая связь приема препарата и приема пищи (о чем должен быть проинструктирован пациент), а также своевременная отмена или замена

препарата СМ при прогрессировании нарушения функции почек (табл. 3). Диабетическая нефропатия является частым осложнением и важным фактором прогноза пациента с СД2, в связи с чем возможность безопасного применения гликвидона при поражении почек следует использовать более активно.

Каждый верифицированный эпизод гипогликемии должен являться основанием для повторного анализа схемы лечения с рассмотрением вопросов соблюдения пациентом времени приема препарата в соответствии с пищевым режимом. Могут быть рассмотрены следующие варианты коррекции схемы приема производных СМ: снижение дозы препарата, замена на препарат СМ короткого действия (гликвидон), отмена препарата. Следует понимать, что после временной отмены лечения СМ по тем или иным основаниям (острая патология, снижение эффективности и др.) возможно его возобновление, причем чувствительность к действию препарата, если она снизилась, может восстановиться.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на длительные сроки изучения и клинического применения (а возможно, и в связи с этим) препаратов СМ, имеет место дефицит, а также вариабельность восприятия информации по их оптимальному применению как среди экспертов, так и в среде практикующих врачей. Опираясь на данные доказательной медицины и клинической фармакологии, мы представили в данном сообщении обобщающую информацию по вопросам эффективности, безопасности и дифференцированного применения препаратов СМ в современных условиях. Наличие на фармацевтическом рынке и, соответственно, в клинической практике различных препаратов СМ является жизненно важным для успеха наблюдения и лечения пациентов, страдающих СД2. Сахароснижающие препараты данного класса разнородны по своим клинико-фармакологическим характеристикам, «золотой стандарт» среди современных препаратов СМ второго поколения отсутствует. СМ в комбинации с метформином являются востребованным вариантом лечения пациентов с СД2, что обусловлено максимальной финансовой доступностью такой схемы наряду с высокой антигипергликемической активностью. Опасения относительно сердечно-сосудистой безопасности препаратов СМ второго поколения не подтверждаются данными последних клинических исследований, дифференцированная оценка в этом отношении конкретных представителей группы требует дальнейшего изучения. Известные клинико-фармакологические подходы на основе управления возможными рисками (прежде всего профилактика эпизодов гипогликемии) позволяют применять современные препараты СМ эффективно и безопасно. Пока новые классы препаратов с доказанной сердечно-сосудистой пользой не станут доступными, позиции препаратов СМ в арсенале средств сахароснижающей терапии вряд ли кардинально изменятся. Врачу амбулаторного звена, играющему ключевую роль в выборе и реализации схем плановой фармакотерапии пациентов с СД2, необходимо понимать и учитывать возможности и ограничения различных препаратов СМ и класса в целом, что позволит повысить эффективность системы здравоохранения в борьбе с пандемией диабета.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Janbon MCJ, Vedel A, Schaap J. Accidents hypoglycémiques graves par un sulfamidodiazol (le VK 57 ou 2254 RP). *Montp Med.* 1942;441:21–2.
2. Turner LW, Nartey D, Stafford RS, et al. Ambulatory treatment of type 2 diabetes in the U.S., 1997–2012. *Diabetes Care.* 2014;37(4):985–92.
3. Burke MA, Mutharasan RK, Ardehali H. The sulfonylurea receptor, an atypical ATP-binding cassette protein, and its regulation of the KATP channel. *Circ Res.* 2008;102(2):164–76.
4. Sola D, Rossi L, Schianca GP, et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci.* 2015;11(4):840–8.
5. Lv W, Wang X, Xu Q, Lu W. Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides. *Curr Top Med Chem.* 2020;20(1):37–56.
6. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, et al. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010;33(8):1859–64.
7. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, et al. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2013;56(5):973–84.
8. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2427–43.
9. Pop LM, Lingvay I. The infamous, famous sulfonylureas and cardiovascular safety: much ado about nothing? *Curr Diab Rep.* 2017;17:124.
10. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(3):204–12.
11. Ridderstrale MAK, Toorawa R, Woerle HJ, Salsali A. Empagliflozin (EMPA) compared with Glimepiride (GLIM) as add-on on Metformin (MET) for 4 years in patients with Type 2 Diabetes (T2DM). *Diabetes.* 2016;65(suppl 1):A47–8.
12. Malaïse WJ. Gliquidone contributes to improvement of type 2 diabetes mellitus management. A review of pharmacokinetic and clinical trial data. *Drugs RD.* 2006;7(6):331–337.
13. Wright AD, Cull CA, Macleod KM, et al. Hypoglycemia in type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diabetes Complicat.* 2006;20(6):395–401.
14. Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J, et al. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open.* 2014;2(3):E162–75.
15. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, et al. 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(2):389–94.
16. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, et al. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(1):11–22.
17. Muller G. The molecular mechanism of the insulin-mimetic/sensitizing activity of the antidiabetic sulfonylurea drug Amaryl. *Mol Med.* 2000;6(11):907–33.
18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837–53.
19. Schrijnders D, Wever R, Kleefstra N, et al. Addition of sulphonylurea to metformin does not relevantly change body weight: a prospective observation-al cohort study (ZODIAC-39). *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(10):973–9.
20. Group AC, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560–72.
21. Harrower AD. Comparison of diabetic control in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients treated with different sulphonylureas. *Curr Med Res Opin.* 1985;9:676–80.
22. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes.* 1970;19(Suppl):789–830.
23. Bedenis R, Price AH, Robertson CM, et al. Association between severe hypoglycemia, adverse macrovascular events, and inflammation in the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2014;37(12):3301–8.
24. Joy NG, Mikeladze M, Younk LM, et al. Effects of equivalent sympathetic activation during hypoglycemia on endothelial function and pro-atherothrombotic balance in healthy individuals and obese standard treated type 2 diabetes. *Metabolism.* 2016;65(12):1695–705.
25. Middleton TL, Wong J, Molyneaux L, et al. Cardiac effects of sulfonylurea-related hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2017;40(5):663–70.
26. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577–89.
27. Rados D, Pinto L, Remonti L, et al. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med.* 2016;13(4):e1001992.
28. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *CMAJ.* 2006;174(2):169–74.
29. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD009008.
30. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. The risk of overall mortality in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide, or glimepiride monotherapy: a retrospective analysis. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1224–9.
31. Douros A, Yin H, Yu OHY, et al. Pharmacologic differences of sulfonylureas and the risk of adverse cardiovascular and hypoglycemic events. *Diabetes Care.* 2017;40(11):1506–1513.
32. Tong L, Adler S. Glycemic control of type 2 diabetes mellitus across stages of renal impairment: information for primary care providers. *Postgraduate Medicine.* 2018. DOI: 10.1080/00325481.2018.1457397.
33. The GRADE Study Research Group. Glycemia reduction in type 2 diabetes – glycemic outcomes. *N Engl J Med.* 2022;387:1063–74.
34. The GRADE Study Research Group. Glycemia reduction in type 2 diabetes – microvascular and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med.* 2022;387:1075–88.
35. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):887–897.
36. Veitch PC, Clifton-Bligh RJ. Long-acting sulfonylureas – long-acting hypoglycaemia. *Med J. Aust.* 2004;180(2):84–5.
37. Douros A, Yin H, Hoi Yun Yu O, et al. Pharmacologic differences of sulfonylureas and the risk of adverse cardiovascular and hypoglycemic events. *Diabetes Care.* 2017;40:1506–1513.