

© О. И. КАРПОВ, 2001

УДК 615.252.349.036.8

О. И. Карпов

ГЛИМЕПИРИД (АМАРИЛ) — КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И КОМПЛАЕНС ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ*

Институт фармакологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Распространенность сахарного диабета (СД) типа 2 в мире нарастает год от года. На пороге нового тысячелетия можно констатировать, что это заболевание носит характер пандемии, поскольку только в США ежегодно диагностируется до 600 тыс. новых случаев [5]. Не лучше обстоят дела и в других регионах. В исследовании, проведенном в 12 азиатских странах, показано, что основную массу больных диабетом составляют пациенты с СД типа 2, среди которых велика распространенность нефропатии, артериальной гипертензии и ИБС [14]. Затраты на лечение больных СД типа 2 составляют многие миллиарды долларов, что существенным образом сказывается на национальных бюджетах [4, 15]. Проблема заключается не только в этих колоссальных расходах, а еще и в том, что у многих больных не удается добиться желаемой компенсации, и не только по медицинским причинам. Дело в том, что значительная часть больных не выполняют врачебные рекомендации, что приводит к неудовлетворительным результатам компенсации болезни и увеличению в дальнейшем затрат на лечение осложнений СД [12]. Поэтому столь остро в последние годы стоит проблема так называемой комплаентности.

Определяя комплаенс (англ. — compliance) как комплекс мероприятий, направленных на безусловное и осознанное выполнение больным врачебных рекомендаций [1], мы отдаем себе отчет в том, что проблема комплаентности имеет 2 составляющие — врачебную компоненту и компоненту больного. Именно врач, назначая сахарпонижающий препарат, берет на себя ответственность за адекватность лечения. В этом решении он исходит из многих факторов, среди которых не последнее место занимают эффективность, безопасность и стоимость лекарства. В его обязанности также входит информирование больного о характере назначений, о возможных неудобствах, связанных с терапией. Тем не менее практика показывает, что больные очень часто оказываются в неведении относительно программы лечения. Так, только немногим более 15% больных знают о том, как действует назначаемое им лекарство, 38% не имеют представления о том, как по отношению к приему пищи его принимать, почти 90% не знают о том, что пероральные сахарпонижающие средства могут вызвать гипогликемические реакции. Все это приводит к отсутствию у больного чувства ответственности за свое лечение, а следовательно, здоровье, о чем красноречиво свидетельствует тот факт, что до 20% больных в течение недели забывают принимать лекарства [3]. Плохой гликемический контроль приводит к значительно более быстрому прогрессированию заболевания и его осложнений [29].

Поэтому для повышения комплаентности врач должен обсудить с больным как минимум следующие вопросы: суть заболевания и обоснование необходимости назначения конкретного лекарственного средства; схему применения препарата, включая дозу, кратность, подбор в соответствии с режимом дня и питания больного; время появления эффекта препарата; преимущества полноценного приема лекарства (повышение качества жизни, профилактика тяжелых осложнений); нежелательные лекарственные реакции и действия больного в случае их появления; существенные взаимодействия (с другими лекарствами, с пищей); стоимостные аспекты лечения; рекомендации по хранению препарата.

За, казалось бы, житейской формулировкой и простотой этих вопросов стоит существенная проблема — какой пероральный сахарпонижающий препарат будет наиболее полно соответствовать критериям комплаенса, чтобы больной мог полноценно лечиться. Среди препаратов сульфонилмочевины наибольшей комплаентностью обладает, безусловно, глимепирид (амарил) [22].

Препараты сульфонилмочевины появились в клинической практике с середины 50-х годов прошлого века после того, как французскими врачами во время второй мировой войны был отмечен гипогликемизирующий эффект сульфаниламидов, применявшихся у раненых в качестве противомикробных средств. Эти пероральные сахарпонижающие средства довольно быстро стали популярными. Однако первое разочарование пришлось на 70-е годы, когда впервые было доказано, что они могут повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний [23]. В препаратах 3-й генерации, к которым относится глимепирид (амарил), недостатки производных сульфонилмочевины предыдущих поколений (толбутамид, глибенкламид) в целом преодолены.

Как и все препараты этого класса, глимепирид (амарил) вызывает высвобождение инсулина из бета-клеток

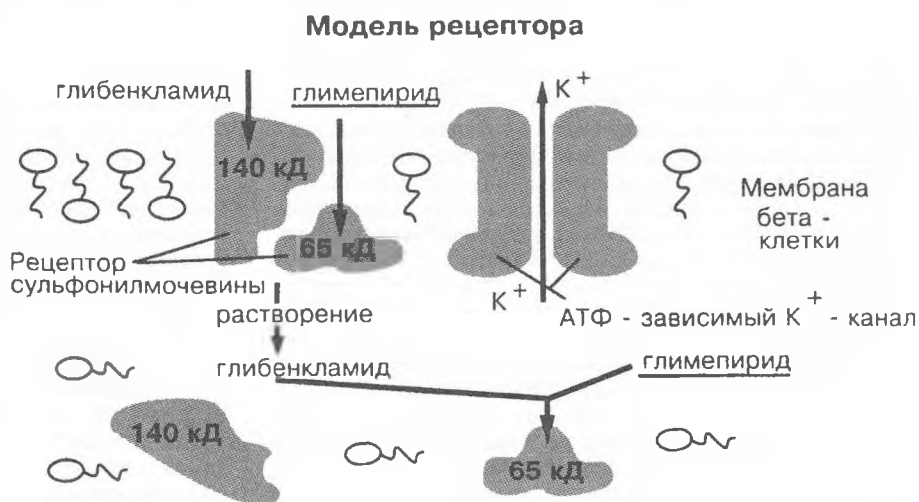


Рис. 1. Взаимодействие глимепирида и глибенкламида с рецептором к сульфонилмочевине.

*Публикуется на правах рекламы.

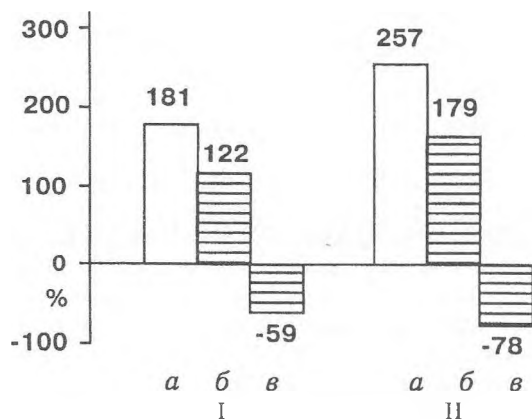


Рис. 2. Действие глимепирида на уровень глюкозы в крови натощак (I) и после еды (II).

По оси ординат — уровень глюкозы (в мг/дл); а — исходный уровень; б — через 10 мес; в — изменение.

поджелудочной железы за счет ингибирования АТФазы, в норме регулирующей выведение ионов калия из клетки. В результате увеличивается поступление ионизированного кальция внутрь панкреатической клетки, что и вызывает экзоцитоз инсулина. Первое отличие глимепирида от других производных сульфонилмочевины, имеющее клиническое значение, — это то, что он связывается с особой субъединицей рецептора к сульфонилмочевине, так называемым протеином 65 кД. Другие препараты этой группы, в частности глибенкламид, вначале действуют на субъединицу 140 кД, после чего, пройдя этап растворения, уже оказывают действие на домен 65 кД [13] (рис. 1).

В результате действие глимепирида по высвобождению инсулина наступает значительно быстрее и в диапазоне доз 1–6 мг носит дозозависимый характер [7]. Второе существенное отличие глимепирида (амарила) — он не только быстрее связывается с рецептором, но и значительно быстрее диссоциирует ("отщепляется") с ним, результатом чего является отсутствие длительной гиперинсулинемии, что является визитной карточкой традиционных препаратов сульфонилмочевины [28]. Гиперинсулинемия в свою очередь рассматривается как ведущий фактор развития метаболических нарушений, приводящих к ожирению, гиперлипидемии, ИБС, артериальной гипертензии и другим нежелательным последствиям [25, 30]. Следовательно, глимепирид (амарил) уже на основании своей фармакодинамики лишен большинства нежелательных метаболических эффектов препаратов сульфонилмочевины и к нему не относятся связываемые с ним вышеперечисленные опасения при назначении. Более того, спектр показаний к его применению расширяется за счет включения больных пожилого возраста, лиц с артериальной гипертензией и ИБС.

Возможность назначения его больным с сопутствующей ИБС тем более обоснована, что у глимепирида (амарила) есть третье кардинальное отличие в фармакодинамике — он, действуя на сульфаниламидные рецепторы в поджелудочной железе (SUR-1), не влияет на родственные рецепторы в сердце (SUR-2), что характерно для большинства других производных сульфонилмочевины [9]. Таким образом, наличие своеобразного "панкреатокардинального лифта" рецепторов, служащего точкой приложения разных пероральных сахаропонижающих средств. "Сердечные" рецепторы к сульфонилмочевине, как полагают, играют существенную роль в реализации вазоспастических реакций, что может приводить к клинически значимой ишемии миокарда. В нормальном физиологическом состоянии калиевые каналы в сердце закрыты, а при ишемии открываются. Следовательно, опасность препятствия открытию этих каналов (основной механизм действия сульфонилмочевины) создает уг-

розу прогрессирования ишемии миокарда. Следует заметить, что этот процесс развивается в условиях, когда большинство препаратов, но не глимепирид (амарил), способствуют высвобождению общего и тканевого ренина [19]. Повышение содержания ренина знаменует собой увеличение образования ангиотензина I и стимуляцию факторов конвертации его в ангиотензин II с последующим взаимодействием последнего со специфическими ангиотензиновыми рецепторами в артериолах. Как следствие описываемого процесса — повышение тонуса сосудов, как периферических, так и коронарных. Принципиально важным клиническим выводом из вышесказанного является то, что глимепирид (амарил), не влияя на "сердечные" каналы, не препятствует дилатации сосудов в ответ на ишемию и не повышает угрозы возникновения острых коронарных синдромов в отличие от глибенкламида [2].

Особенностью фармакодинамики глимепирида (амарила) следует считать наличие у него таких внепанкреатических эффектов, как повышение чувствительности клеток тканей к инсулину и увеличение транспорта глюкозы, что в условиях инсулинорезистентности играет важную роль в оптимизации углеводного обмена и делает это препарат одним из средств выбора в лечении СД типа 2 [17].

Таким образом, уже перечисление достоинств только фармакодинамики глимепирида (амарила), дающего быстрый эффект без длительной гиперинсулинемии, что позволяет использовать препарат без риска метаболических и сердечно-сосудистых осложнений, доказывает возможность большего комплаенса по сравнению с другими сульфанильными производными при его применении.

Картину соответствия вышеперечисленным условиям комплаенса дополняет фармакокинетический профиль глимепирида (амарила). Глимепирид (амарил) действует в течение 24 ч, обеспечивая эффективный гликемический контроль в различных возрастных группах, причем "ускользания" его эффекта, как правило, не наблюдается [8]. Поэтому принципиально важным его отличием от традиционных производных сульфонилмочевины является возможность назначения его 1 раз в день. При этом всасывание препарата полное, а его биодоступность составляет почти 100%, что означает отсутствие пресистемной элиминации и расширяет возможность применения его у больных с патологией печени. Исключительно важным условием для высокого комплаенса можно считать то, что всасывание препарата не зависит от того, до или во время еды его применяют. Как известно, всасывание всех других сахаропонижающих средств может испытывать значительные колебания в присутствии пищи, что затрудняет внедрение их в лечебный процесс без нарушения привычного для больного образа питания и снижает следование полученным от врача рекомендациям [26].

Период полуэлиминации глимепирида (амарила) составляет 9 ч, метаболиты выводятся с мочой (60%) и с фекалиями (40%). Эти метаболиты не являются активными в фармакологическом отношении, и глимепирид (амарил) может быть использован у больных с существенными нарушениями функций почек, в то время как многие другие широко распространенные препараты этой группы применять при низких значениях клиренса креатинина нельзя [21]. Кроме того, при заболеваниях печени и почек разрушение и выведение активных метаболитов практически всех производных сульфонилмочевины замедляется, что приводит к возрастанию числа гипогликемий и снижает и без того невысокое качество жизни пациентов. Очевидное преимущество глимепирида (амарила) в этом отношении перед другими средствами позволяет считать его лидером и у этих категорий больных СД типа 2 [20]. Период полуэлиминации и эффективность глимепирида (амарила) не меняются также при физической нагрузке, что обеспечивает стабильное

по сравнению с глибенкламидом оптимизированное содержание глюкозы в крови.

Достоинства фармакодинамики и фармакокинетики реализуются в хороших клинических результатах. К настоящему времени имеются данные о значительном количестве двойных слепых рандомизированных исследований у более чем 5000 больных, убедительно свидетельствующих не только о надежном контроле гликемии и нормализации уровня $Hb A_{1c}$, но и о повышении качества жизни больных, что, строго говоря, и является истинной целью системы комплаенса [24].

В одном из последних исследований было показано, что глимепирид (амарил) способен обеспечить компенсацию более чем в 80% случаев [10], в том числе и в случае безуспешной терапии глибенкламидом, глипизидом, хлорпропамидом и толбутамидом. Терапия глимепиридом (амарилом) в течение 10 нед приводила к значительному снижению уровня гликемии натощак и после еды (рис. 2).

Эффективная суточная доза у 3/4 пациентов составила 4 мг глимепирида (амарила) и менее. Если начинать лечение с более низкой дозы (1 мг), чем с тех, которые использовались в данном исследовании (2, 3, 4 мг), и постепенно ее повышать до минимальной эффективной, можно добиться оптимального контроля глюкозы крови с хорошей переносимостью препарата. Таким образом, оптимальный диапазон дозировок глимепирида (амарила) составляет 1–4 мг. В этом исследовании также было показано, что под влиянием терапии глимепиридом (амарилом) уменьшается содержание атерогенных фракций липопротеидов, что не согласуется с расхожим мнением о том, что из произвольных сульфонилмочевины только гликлазид способен позитивно влиять на липидный обмен [18].

Основным критерием компенсации СД принято считать уровень $Hb A_{1c}$. Известно, что достигнутый в начале лечения хороший эффект компенсации может "ускользнуть" либо вследствие снижения эффекта препарата, либо из-за того, что больному трудно соблюдать комплаентность, связанную с необходимостью частого применения лекарства и выполнения строгих требований в отношении диеты. С этой точки зрения глимепирид (амарил) выделяется стабильностью компенсаторного действия, которое не снижается в течение по крайней мере 1 года от начала терапии [27] (рис. 3).

Глимепирид улучшает комплаенс и в случае, если возникает необходимость в переводе больного СД типа 2 на инсулин. В тех случаях, когда большинство производных сульфонилмочевины либо не применяются совместно с инсулином, либо их эффект оказывается неубедительным, глимепирид достоверно (в среднем на 30%) снижает потребность в инсулине, что способствует уменьшению доз гормона и количества инъекций. Конечно, многое определяется тяжестью течения болезни и количеством сопутствующих заболеваний, тем не менее сама возможность комбинированной (глимепирид (амарил) + инсулин) терапии позитивно воспринимается больными и повышает уровень исполнительской дисциплины.

Безусловно, комплаентность во многом определяется тем количеством нежелательных реакций, которые возникают при применении любого препарата. Все достоинства лекарства могут быть перечеркнуты, если больной плохо переносит назначенное лечение. И здесь не помогут никакие доводы врача о необходимости его продолжения. С этой точки зрения наиболее серьезными реакциями со стороны сахарпонижающих средств, оказывающими определяющее влияние на приверженность больных выбранному методу лечения, являются гипогликемии. Неизвестно практически ни одно эффективное сахарпонижающее средство, которое бы не вызывало таких осложнений в процессе терапии. Частота эпизодов значимой гипогликемии при лечении пероральными препаратами доходит до 10% [11]. Другое дело — частота эпизодов гипогликемии. При редко возникающих осложнениях такого рода больные готовы мириться с этим.

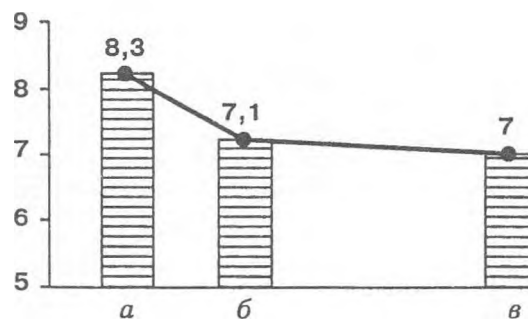


Рис. 3. Средний уровень $Hb A_{1c}$ в течение терапии глимепиридом.

По оси ординат — уровень $Hb A_{1c}$ (%). Здесь и на рис. 4: а — исход; б — 4 мес; в — 1 год.

С этой точки зрения следует признать, что глимепирид (амарил), по-видимому, — самый безопасный из препаратов сульфонилмочевины. Рассматриваемый несколькими ведущими специалистами в качестве "золотого стандарта" глибенкламид в различных лекарственных формах при детальном фармакоэпидемиологическом анализе таковым не является, поскольку в 20 раз более часто вызывает гипогликемии, чем глимепирид (амарил). При этом доза глибенкламида, в которой он чаще всего дает этот нежелательный эффект, ниже среднетерапевтической (5,8 мг в сутки), в то время как у глимепирида (амарила) она является таковой (3 мг).

Повышение массы тела в процессе лечения производными сульфонилмочевины справедливо рассматривается как неизбежная плата за вызываемый ими гиперинсулинизм. Поскольку глимепириду (амарилу) несвойственно вызывать длительную гиперинсулинемию, логично предположить, что он не будет влиять на массу тела. Клинические испытания, проведенные в Австрии, убедительно подтвердили это предположение, когда выяснилось, что через 1 год после начала терапии масса больных не только не нарастала, а даже снижалась [16] (рис. 4).

Это первое исследование такого рода, которое значительно расширяет возможности применения глимепирида (амарила) у больных с ожирением, у которых в качестве альтернативы долгие годы применяют бигуаниды.

И последнее, немаловажное значение для комплаенса имеет то, насколько возможно совместное применение рассматриваемого препарата с другими лекарствами. Этот вопрос для больных СД типа 2 приобретает ключевое значение, поскольку у них одновременно имеется несколько заболеваний, требующих сочетанной фармакотерапии. Наиболее точным тестом, определяющим наличие принципиальной возможности взаимодействия для препаратов, метаболизирующихся в печени, является изучение их содержания в крови при одновременном назначении с "записными" ингибиторами системы микросомального окисления (системы цитохрома Р-450) — H_2 -гистаминоблокаторами. Большинство до сих пор существовавших производных сульфонилмочевины взаимодействуют с циметидином и ранитидином, в результате чего содержание сахарпонижающих средств в крови повышается, что увеличивает риск гипогликемий, особенно у пожилых больных [6]. У глимепирида (амарила) таких взаимодействий не отмечено, поэтому можно считать, что он более безопасен при полифармации.

Таким образом, совокупность позитивных качеств нового производного сульфонилмочевины глимепирида (амарила) позволяет утверждать, что он соответствует условиям, предъявляемым для максимального комплаенса при лечении СД типа 2. Его позитивными качествами, которые должны обеспечить максимальное следование врачебным рекомендациям, являются быстрое и стойкое глюкозонормализующее действие, одинаково выраженное во всех возрастных категориях больных, не сопровождающееся гиперинсулинемией; возможность использо-

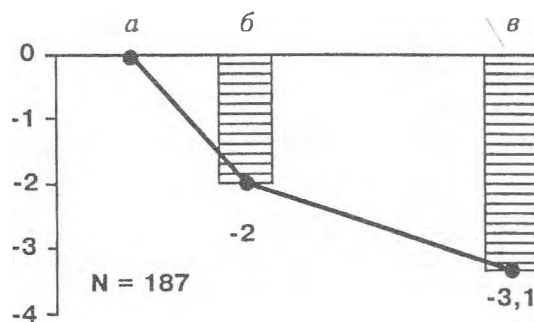


Рис. 4. Средние значения изменения массы тела на фоне лечения глимепиридом.

По оси ординат — снижение массы тела (в кг).

вания у больных с ожирением, ИБС, артериальной гипертензией, в том числе получающих инсулинотерапию; эффективность при однократном приеме в день; малое число осложнений и отсутствие отрицательного взаимодействия с другими препаратами. Дополнительное упрочение позиций этого препарата в системе оказания помощи больным СД типа 2 произойдет, надеемся, в ближайшем будущем, на основе фармакоэкономических доказательств его преимуществ перед другими пероральными сахарпонижающими средствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карнов О. И. // Антибиотики и химиотер. — 1999. — № 8. — С. 37—45.
2. Abbink E. J., Tack C. J., Pickers P. et al. // Abstracts of 36-th Annual Meeting of EASD. — Jerusalem, 2000. — N 155.
3. Browne D. L., Avery L., Turner B. C. et al. // Diabet. Med. — 2000. — Vol. 17, N 7. — P. 528—531.
4. Curran M., Cameron A. // Pharmacoeconomics and Outcomes. News. — 1999. — N 239.
5. Diabetes 1996 Vital Statistics. — Alexandria, 1996.
6. Drug Interactions / Ed. I. H. Stockley. — 3-rd Ed. — Oxford, 1996. — P. 553.
7. Goldberg R. B., Holvey S. M. // Diabetes Care. — 1996. — Vol. 19, N 8. — P. 849—857.

8. Gomis R., Raptis S. A., Ravella R. // Endocrine. — 2000. — Vol. 13, N 1. — P. 117—121.
9. Gribble F. M., Tucker S. J., Sieno S., Ashcroft F. M. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47. — P. 1412—1418.
10. Hariharan R. S., Nihalani K. D., Sahay B. K. et al. // J. Gen. Med. — 1999. — Vol. 11, N 3. — P. 69—74.
11. Holstein A., Plaschke A., Egberts E.-H. // Abstracts of 36-th Annual Meeting of EASD. — Jerusalem, 2000. — N 157.
12. Kamel N. M., Badawy Y. A., el-Zeiny N. A., Merdan I. A. // East Mediterr. Hlth J. — 2000. — Vol. 5, N 5. — P. 967—973.
13. Kramer W., Muller G., Gibig F. et al. // Biochim. Biophys. Acta. — 1994. — Vol. 1191, N 2. — P. 278—290.
14. Lantion-Ang L. C. // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2000. — Vol. 50. — Suppl. 2. — P. S29—S34.
15. Liebl A., Goerts A., Henkel B., Spannheimer A. // Fortschr. Med. — 2000. — Bd 142, N 23. — S. 39—42.
16. Lober R., Steiner-Drapalik S., Krause B., Luger A. // Jatro Diabet. Metab. — 1999. — Special Ed. — Vol. 2.
17. Nattrass M., Bailey C. J. // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 13, N 2. — P. 309—329.
18. O'Brien R. C., Luo M., Balazs N., Mercuri J. // J. Diabet. Compl. — 2000. — Vol. 14, N 4. — P. 201—206.
19. Ochi H., Ikeda T. // Nephron. — 1999. — Vol. 81. — P. 67—71.
20. Rosenkranz B. // Hormone Metab. Res. — 1996. — Vol. 28, N 9. — P. 434—439.
21. Rosenkranz B., Profözic V., Metelko Z. et al. // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39, N 12. — P. 1617—1624.
22. Rosenstock J., Samols E., Muchmore D. B. // Diabetes Care. — 1996. — Vol. 19, N 11. — P. 1194—1196.
23. Samraj G. P. N., Quillen D. M., Kuritzki L. // Hosp. Pract. — 1999. — Vol. 15. — P. 129—137.
24. Schade D. S., Jovanovic L., Schneider J. // J. Clin. Pharmacol. — 1998. — Vol. 38, N 7. — P. 636—641.
25. Schmidt A. M., Stern D. M. // Circulat. Res. — 2000. — Vol. 87, N 9. — P. 722—725.
26. de Smet P. A., Fischer H. R. // Ned. T. Geneesk. — 2000. — Vol. 144. — P. 1206—1209.
27. Sulfonylharnstoff-Therapie ohne Gewichtszunahme // Jatro Diabet. Stoffwechsel. — 1999. — N 3. — P. 1—4.
28. Tian Y. A., Johnson G., Ashcroft S. J. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47, N 11. — P. 1722—1726.
29. Wallace T. M., Matthews D. R. // Quart. J. Med. — 2000. — Vol. 93, N 6. — P. 369—374.
30. Weyere C., Pratley R. E., Snitker S. et al. // Hypertension. — 2000. — Vol. 36, N 4. — P. 531—536.

Поступила 16.01.01

© Н. И. ВЕРБОВАЯ, С. В. БУЛГАКОВА, 2001

УДК 616-056.52-092:577.175.322

Н. И. Вербовая, С. В. Булгакова

ОЖИРЕНИЕ И СОМАТОТРОПНЫЙ ГОРМОН: ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ ОТНОШЕНИЯ

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. Н. И. Вербовая) Самарского государственного медицинского университета

В настоящее время ожирение превратилось в серьезную медико-социальную проблему экономически развитых стран. Его распространенность колеблется от 25 до 53,5% (20—30% составляют мужчины и 30—40% — женщины), в том числе около 10% детей школьного возраста), т. е. ожирение в современном обществе достигло уровня эпидемии [8, 17, 55]. Наблюдается рост заболеваемости около 10% за 10 лет [10, 40]. В популяции параллельно увеличению распространенности ожирения и в одном с нею темпе статистически достоверно растет процент "болезней-спутников": ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета типа 2, желчно-каменной болезни, подагры, рака матки, рака толстой кишки у мужчин [7, 58]. Вследствие этого снижается продолжительность жизни в среднем на 7—12 лет [22, 31].

Согласно современным представлениям, ожирение — полиэтиологическое заболевание, характеризующееся

избыточным содержанием жировой ткани в организме (25% и более от массы тела; индекс массы тела — ИМТ > 25 кг/м²) [1, 5, 24]. Однако патогенез ожирения до конца неясен. Это затрудняет разработку оптимальных методов профилактики и лечения. Полагают, что в основе развития ожирения лежит энергетический дисбаланс, заключающийся в несоответствии между количеством калорий, поступающих с пищей, и энергетическими затратами организма [9, 32]. В свою очередь дисбаланс является следствием неадекватного взаимодействия генетических (найжены гены, ответственные за накопление и распределение жира в организме) и внешнесредовых факторов (социальных, пищевых, психологических факторов, физической нагрузки). Влияние внешних факторов на анаболические процессы в организме реализуется через нервную и эндокринную системы [14, 45]. Установлено, что гипоталамус — центр энергетического баланса, куда поступают нейрогуморальные сигналы с