

# Производные сульфонилмочевины

# История

Гипогликемические свойства у производных сульфонилмочевины были выявлены случайно. Способность соединений этой группы оказывать гипогликемическое действие была обнаружена в середине 40-х гг., когда у больных, получавших антибактериальные сульфаниламидные препараты для лечения инфекционных заболеваний, было отмечено понижение содержания глюкозы в крови. В связи с этим начался поиск производных сульфаниламидов с выраженным гипогликемическим эффектом и в 55-56-е гг. был осуществлен синтез первых производных сульфонилмочевины, которые можно было применять для лечения сахарного диабета.

Первыми такими препаратами были карбутамид и толбутамид.

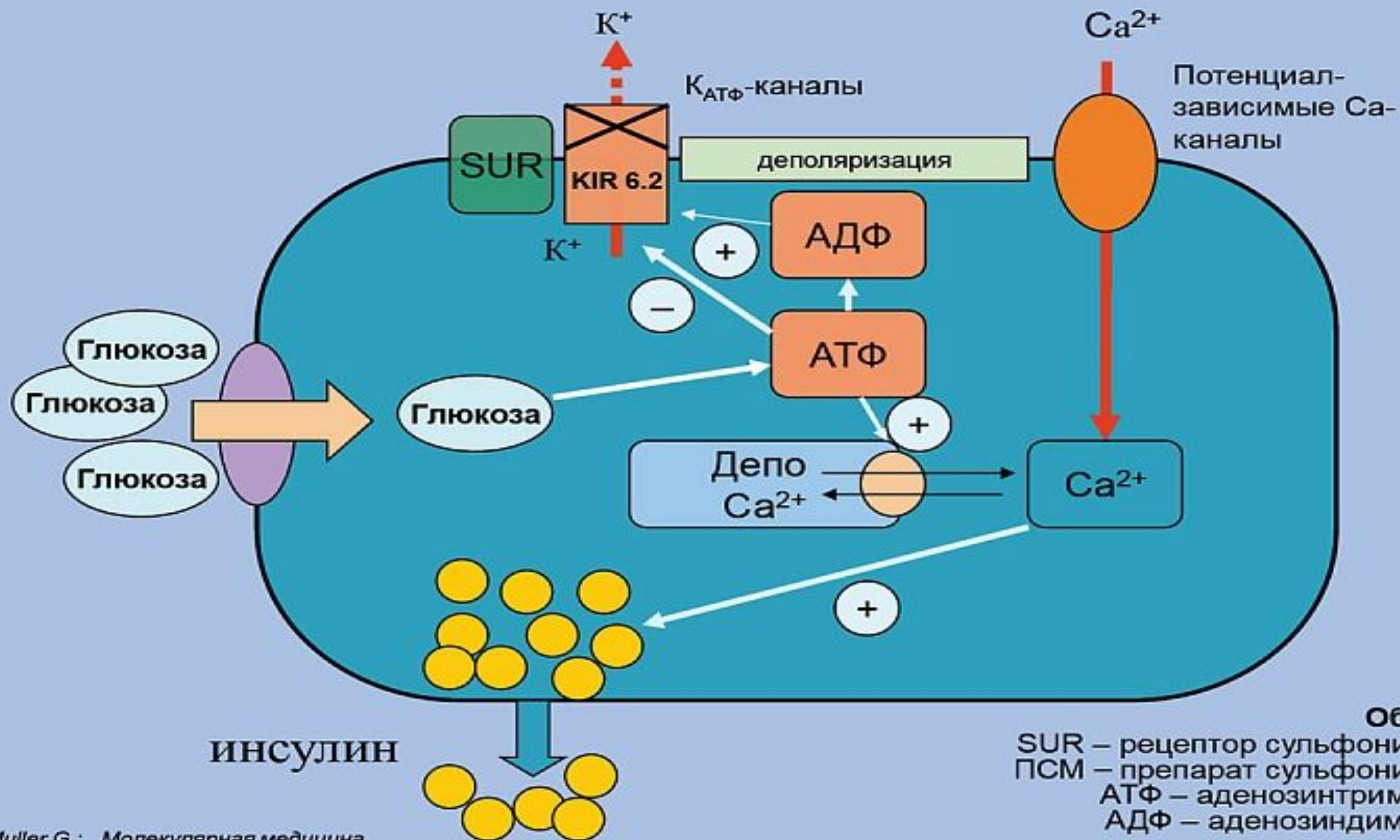
В 60–70-х гг. появились препараты сульфонилмочевины II поколения. Первый представитель препаратов сульфонилмочевины второй генерации — глибенкламид — начал применяться для лечения сахарного диабета в 1969 г., в 1970 г. начали использовать глиборнурид, с 1972 г. — глипизид. Почти одновременно появились гликлазид и гликвидон.

Препараты III поколения были произведены в 1995 г. - глимепирид (амарил).

# Механизм действия

- Действие *производных сульфонилмочевины* связано главным образом 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 сульфонилмочевины связываются со специфическими рецепторами, ассоциированными с АТФ-зависимыми калиевыми каналами.
- Ген рецептора сульфонилмочевины клонирован. Установлен классический высокоаффинный рецептор сульфонилмочевины - SUR-1. Глимепирид связывается с другим белком, сопряженным с АТФ-зависимыми калиевыми каналами - SUR-X. Кроме того, в состав  $K^+$ -канала входит внутримембранная субъединица Kir 6.2, которая

- Считают, что в результате этого взаимодействия происходит «закрытие» калиевых каналов бета-клеток. Повышение концентрации ионов  $K^+$  внутри клетки способствует деполяризации мембран, открытию потенциалзависимых  $Ca^{2+}$ -каналов, увеличению внутриклеточного содержания ионов кальция. Результатом этого является высвобождение запасов инсулина из бета-клеток.
- При длительном лечении производными сульфонилмочевины их первоначальный стимулирующий эффект на секрецию инсулина исчезает. Полагают, что это обусловлено уменьшением числа рецепторов на бета-клетках. После перерыва в лечении реакция бета-клеток на прием препаратов этой группы восстанавливается.



**Обозначения:**  
 SUR – рецептор сульфонилмочевины;  
 РСМ – препарат сульфонилмочевины;  
 АТФ – аденозинтримонофосфат,  
 АДФ – аденозиндимонофосфат;





(+) – стимулирующее влияние, (-) – супрессивное влияние

# Эффекты

- Стимулируют секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы.
- Повышают чувствительность периферических тканей к инсулину.
- Уменьшают промежуток времени от момента приема пищи до начала секреции инсулина.
- Восстанавливают ранний пик секреции инсулина, уменьшают постпрандиальный пик гипергликемии.
- Стимулируют высвобождение соматостатина и тем самым подавляют секрецию глюкагона.
- Уменьшают глюконеогенез.
- Уменьшают адгезию и агрегацию тромбоцитов, замедляют развитие пристеночного тромба, повышают сосудистую фибринолитическую активность. Нормализуют проницаемость сосудов.
- Обладают антиатерогенными свойствами: понижают концентрацию в крови общего холестерина и ЛПНП, повышают концентрацию ЛПВП.
- Улучшают микроциркуляцию.
- Уменьшают чувствительность сосудов к адреналину.



# Препараты Сульфонилмочевины

Препарат	Мак Доза	Кратность приема	Особенности	
Манинил (глибенкламид)	14 мг	2	Чаше всего гипогликемии	
Амарил (глимеперид)	6 мг	1		
Диабетом МВ (Гликлазид)	120 мг	1		
Глюреном (Гликвидон)	120 мг	2	Не выводится почками (можно при ХБП)	

↑  
мощность

Снижает гликированный гемоглобин до 2,5% и более



# Показания

- Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела.
- Профилактика осложнений сахарного диабета 2 типа: снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт).

# Противопоказания

- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома;
- тяжелые нарушения функции печени;
- тяжелые нарушения функции почек, в т.ч. пациенты, находящиеся на гемодиализе (разрешены при ХБП С1-4 - СКФ > 45 - препараты резерва; глибенкламид противопоказан при СКФ < 60);
- беременность и лактация;
- детский возраст;
- редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;

- *С осторожностью* следует применять препарат в первые недели лечения (повышенный риск развития гипогликемии); при наличии факторов риска для развития гипогликемии; при интеркуррентных заболеваниях во время лечения или при изменении образа жизни пациентов (изменение диеты и времени приема пищи, увеличение или уменьшение физической активности); при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; при нарушениях всасывания пищи и лекарственных средств из ЖКТ (кишечная непроходимость, парез кишечника).

# Побочные действия

- *Со стороны обмена веществ:* высокий риск развития гипогликемии.
- *Со стороны органа зрения:* возможны (особенно в начале лечения) транзиторные нарушения зрения, обусловленные изменением концентрации глюкозы в крови.
- *Со стороны пищеварительной системы:* редко - тошнота, рвота, ощущение тяжести или переполнения в эпигастрии, боли в животе, диарея; в отдельных случаях - гепатит, повышение активности печеночных ферментов и/или холестаза и желтуха, которые могут прогрессировать до угрожающей жизни печеночной недостаточности, но могут подвергнуться обратному развитию при отмене препарата.

- *Со стороны системы кроветворения:* редко - тромбоцитопения; в отдельных случаях - лейкопения, гемолитическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз и панцитопения.
- *Аллергические реакции:* редко - аллергические и псевдоаллергические реакции, такие как зуд, крапивница, кожная сыпь.
- *Прочие:* в отдельных случаях - гипонатриемия, фотосенсибилизация.
- Повышение массы тела при приеме препаратов 2 поколения за счет стимуляции позднего пика секреции инсулина, что вызывает чувство голода.

# Режим дозирования

- Гликлазид (глидиаб, глидиаб МВ, диабетон, диабетон МВ 30; 60; 80 мг): Начальная суточная доза составляет 30 мг, средняя суточная доза 160-320 мг, частота приема - 1-2 раза/сут перед едой.
- Гликвидон (глюренорм 30 мг): Начальная доза 1/2 таб. (15 мг) во время | С Г В  
2 приема.



- Глимепирид (амарил 1; 2; 3; 4 мг): Начальная доза составляет 1 мг 1 раз/сут. При необходимости суточная доза может быть постепенно увеличена (с интервалами в 1-2 недели) в следующем порядке: 1 мг-2 мг-3 мг-4 мг-6 мг (-8 мг) 1 раз/сут утром перед едой.
- Глибенкламид (манинил 1,75; 3,5; 5 мг): Начальная суточная доза 1,75 мг 1 раз/сут, максимальная суточная доза 15 мг. Манинил следует принимать 1 раз/сут - утром, непосредственно перед завтраком, более высокие дозы делят на утренний и вечерний прием перед едой.





## ХАРАКТЕРИСТИКА ДОЗ И ПРИЕМА ПРЕПАРАТОВ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

ПРЕПАРАТ	ФОРМА ВЫПУСКА	СУТОЧНАЯ ДОЗА, МГ	КРАТНОСТЬ ПРИЕМА, РАЗ/СУТКИ	особенности
ГЛИБЕНКЛАМИД (глюкоред форте 5/500)	5 мг	2,5-20	2-3	Максимальный гипогликемизирующий эффект, высокий риск гипогликемических эпизодов
ГЛИБЕНКЛАМИД МИКРОНИЗИРОВАННЫЙ	3,5 мг (Эквивал. Т.5мг)	1,75-14	2-3	
ГЛИМЕПИРИД	1; 2; 3; 4 мг	1-6	1	Низкий риск гипогликемических эпизодов
ГЛИКЛАЗИД	80 мг	80-320	1-2	Минимальный риск гипогликемических реакций, может использоваться при нарушении функции почек
ГЛИКЛАЗИД МВ	30 мг 60 мг	30-120	1	
ГЛИКВИДОН	30 мг	30-120	1-3	На 95% выводится через ЖКТ