



Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Гликлазид МВ: контроль диабета и его осложнений

С.В. Подачина

Адрес для переписки: Светлана Васильевна Подачина, svetlo-vodoley@mail.ru

За последние годы претерпела значительные изменения стратегия лечения сахарного диабета 2 типа. В клиническую практику активно внедряются препараты с качественно новыми механизмами действия. Как следствие, появилась возможность выбора не только наиболее оптимального сахароснижающего средства, но и рациональной схемы терапии для конкретного больного.

Сегодня при назначении препарата учитывается не только его эффективность в отношении коррекции гликемии, но и профиль сердечно-сосудистой безопасности. Среди производных сульфонилмочевины особое место занимает Диабетон МВ в силу своего кардио- и нефропротективного действия.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, производные сульфонилмочевины, гликлазид

Сахарный диабет (СД) 2 типа – гетерогенное заболевание с множеством патогенетических механизмов, которые посредством хронической гипергликемии приводят к необратимым поражениям всех органов и систем. В частности, на регуляцию углеводного обмена оказывают влияние секреторная активность бета-клеток, рецепторная чувствительность периферических тканей, продукция глюкозы печенью, секреция глюкагона [1]. Основными причинами развития СД 2 типа считаются малоподвижный образ жизни и высокока-

лорийное питание. Эти факторы неизменно приводят к развитию ожирения и усилению инсулинорезистентности (ИР).

Нельзя забывать и о вкладе генетических факторов. Результаты исследований показывают, что это сложная комбинация генов. Их сочетанная реализация при наличии соответствующих внешних факторов приводит к развитию заболевания.

Факторами риска развития СД 2 типа признаны пожилой возраст, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, гестационный диабет в анамнезе и др.

Инсулинорезистентность тканей, прежде всего печени, обуславливает повышение синтеза и секреции инсулина бета-клетками [1, 2]. Неспособность бета-клеток преодолеть постепенно нарастающую ИР приводит к манифестации заболевания.

Изменение секреции инсулина бета-клеткой на фоне прогрессирующей ИР связано с генетическими и метаболическими факторами, такими как избыточное количество свободных жирных кислот в крови, глюкозотоксичность, повышенная активность глюкагона, окислительный стресс [3].

В 1995 г. опубликованы результаты шестилетнего проспективного клинического исследования сахарного диабета UKPDS, главной целью которого было предотвратить развитие или уменьшить выраженность осложнений заболевания, достичь удовлетворительного контроля гликемии. В ходе работы получены данные, которые существенно повлияли на понимание патофизиологии СД 2 типа. Так, изучение функциональной активности бета-клеток показало снижение секреции инсулина на момент постановки диагноза, а также на фоне проводимой терапии, что требовало ее интенсификации. Ключевым патогенетическим механизмом



признано нарушение секреции инсулина бета-клеткой [4].

Лечение СД 2 типа предполагает выполнение комплекса мероприятий, направленных на достижение компенсации углеводного обмена: соблюдение низкокалорийной диеты, дозированные физические нагрузки, обучение и самоконтроль и, наконец, прием сахароснижающих препаратов [5, 6].

При этом лекарственное средство должно выбираться с учетом возможности его влияния на метаболические процессы, сердечно-сосудистую систему, развитие гипогликемических состояний [6].

Традиционно для лечения пациентов с СД 2 типа используются производные сульфонилмочевины. В данную группу препаратов входят глибенкламид, глипизид, гликлазид, глимепирид и гликвидон.

Препараты производных сульфонилмочевины имеют достаточно большую доказательную базу в отношении эффективности при использовании как в моно-, так и в комбинированной терапии. В частности, монотерапия препаратами данной группы способствует снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в среднем на 1,5% [3].

В Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД (2017 г.) рекомендуется использовать производные суль-

фонилмочевины (за исключением глибенкламида) при непереносимости метформина, а также на всех этапах лечения в составе рациональных комбинаций.

Однако нельзя забывать, что терапия производными сульфонилмочевины ассоциируется с более высоким риском развития гипогликемических состояний по сравнению с терапией другими пероральными сахароснижающими препаратами [7]. Не исключают также возможность их влияния на функциональную активность и массу бета-клеток [8], риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Производные сульфонилмочевины стимулируют секрецию инсулина бета-клетками островков Лангерганса посредством взаимодействия со специфическими белками-рецепторами SUR на цитоплазматических мембранах. После взаимодействия препарата с рецептором АТФ-зависимые калиевые каналы закрываются, отток калия из клетки снижается, приток кальция усиливается. Повышенный уровень кальция приводит к экзоцитозу инсулина из секреторных гранул. SUR-рецепторы присутствуют и на других клетках организма, в том числе на кардиомиоцитах [9, 10]. Нарушение метаболизма калия в кардиомиоцитах может привести к нежелательным последствиям при назначении указанных препаратов.

В ходе дальнейшего изучения SUR-рецепторов калиевых каналов были выявлены два подтипа: SUR1- и SUR2-рецепторы – в зависимости от способности связывать сульфонильный фрагмент лиганда или же бензамидную группу. В клетках сердечной мышцы представлены SUR2-рецепторы [11].

Глибенкламид и глимепирид обладают примерно одинаковой способностью связываться с SUR1- и SUR2-рецепторами. Более избирательно с SUR1-рецепторами (бета-клетки) взаимодействует гликлазид. Его сродство с SUR1-рецепторами превышает сродство с SUR2-рецепторами в 16 000 раз [12]. Гликлазид не имеет в своей химической структуре бензамидного фрагмента и связывается только с сульфонильным компонентом клетки. Именно этим объясняется высокая селективность действия гликлазида на бета-клетки [3, 13].

Эффективность и безопасность гликлазида были доказаны в крупном исследовании ADVANCE (Диабетон МВ, «Лаборатории Сервье», Франция). Оно было посвящено изучению влияния на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа интенсивных режимов сахароснижающей терапии, а также гипотензивной терапии (препарат Нолипрел – фиксированная комбинация периндоприла и индапамида). В исследовании приняло участие 11 140 больных СД 2 типа из 20 разных стран, в том числе из России. Продолжительность наблюдения составила пять лет. Длительность заболевания – в среднем более восьми лет. У всех пациентов фиксировали факторы высокого сердечно-сосудистого риска.

Участников рандомизировали на две группы: стандартного (HbA1c – 7,5–8%) и интенсивного (HbA1c < 6,5%) лечения.

В группе интенсивного лечения (терапия основывалась на применении Диабетона МВ) уровень HbA1c снижался постепенно – в среднем до 6,5%. До-

Глибенкламид и глимепирид обладают примерно одинаковой способностью связываться с SUR1- и SUR2-рецепторами. Более избирательно с SUR1-рецепторами (бета-клетки) взаимодействует гликлазид. Его сродство с SUR1-рецепторами превышает сродство с SUR2-рецепторами в 16 000 раз. Гликлазид не имеет в своей химической структуре бензамидного фрагмента и связывается только с сульфонильным компонентом клетки. Именно этим объясняется высокая селективность действия гликлазида на бета-клетки

Эндокринология



зу гликлазида МВ титровали под контролем гликемии, и к концу исследования более 70% больных принимали 120 мг/сут. При этом достигнутые через год лечения показатели удерживались в течение пяти лет. У пациентов в группе стандартного лечения уровень HbA1c в среднем снизился до 7,3%. Различия между группами – 0,67% ($p < 0,0001$) [14].

Исследование ADVANCE также продемонстрировало, что длительное применение гликлазида МВ улучшает отдаленные исходы заболевания. Так, риск развития микро- и макрососудистых осложнений снизился на 10% ($p < 0,013$), нефропатии – на 21% ($p < 0,006$), макроальбуминурии – на 30% ($p < 0,001$). Кроме того, уменьшился риск сердечно-сосудистой смерти на 12% ($p < 0,12$) и общей – на 7% ($p < 0,28$) [15].

В химической структуре гликлазида МВ присутствует азобикарбонильная группа. Это объясняет его антиоксидантный и вазопротективный эффекты, не зависящие от сахароснижающего эффекта [11, 16]. Гликлазид МВ воздействует на патогенетические механизмы сосудистых осложнений: уменьшает выраженность окислительного стресса и агрегацию тромбоцитов. В терапевтических концентрациях гликлазид МВ увеличивает время между воздействием прооксидантов на липопротеины низкой плотности и началом окисления, то есть препятствует окислению липидов. Ангиопротективные механизмы у других препаратов этой группы не наблюдаются [15, 17].

Указанные свойства имеют большое значение для больных СД 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших сердечно-сосудистое событие, а также с факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В 2010 г. было принято решение провести наблюдательное исследование ADVANCE-ON. Количество больных – 8494. Исследователи оценивали сердечно-сосудистые события у больных,

В химической структуре гликлазида МВ присутствует азобикарбонильная группа. Это объясняет его антиоксидантный и вазопротективный эффекты, не зависящие от сахароснижающего эффекта.

Гликлазид МВ воздействует на патогенетические механизмы сосудистых осложнений:

уменьшает выраженность окислительного стресса и агрегацию тромбоцитов

получавших сахароснижающую терапию на основе гликлазида МВ (Диабетона МВ), в течение пяти лет после окончания исследования ADVANCE. Установлено, что Диабетон МВ обладает высоким профилем сердечно-сосудистой безопасности и нефропротективным действием у пациентов, в течение десяти лет получавших такую терапию. Частота достижения терминальной стадии хронической почечной недостаточности (диализ или трансплантация почки) у них оказалась на 46% ниже, чем в группе контроля [14].

Результаты ADVANCE-ON свидетельствуют, что интенсивный контроль гликемии на основе гликлазида МВ (Диабетон МВ) в долгосрочной перспективе не снижает и не увеличивает частоту смертей от любых причин, а также не влияет на макрососудистые осложнения [7].

Исследование STENO-2 (более 13 лет наблюдения) показало, что интенсивная терапия на основе Диабетона МВ не только обеспечивает жесткий контроль гликемии, но и достоверно (на 59%) уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. При этом риск смерти от всех причин снижается на 46%, от сердечно-сосудистых событий – на 57% [18]. Исследование DIAMOND, в котором участвовало 394 пациента с СД 2 типа, находившихся до его начала на диетотерапии или терапии одним сахароснижающим препаратом: метформином, глитазоном, ингибитором

дипептидилпептидазы 4, акарбозой, глинидом или производным сульфонилмочевины, кроме гликлазида МВ, были переведены в соответствии с протоколом исследования на лечение гликлазидом МВ (Диабетон МВ) с продолжением или отменой предшествующей терапии (если ранее пациент принимал препарат из группы секретогогов). Через шесть месяцев лечения Диабетон МВ целевой уровень HbA1c $< 7\%$ достигнут у 64,7% участников. Применение Диабетона МВ сопровождалось снижением количества пациентов как с микроальбуминурией (с 29,19 до 22,59%), так и с протеинурией (с 5,08 до 3,30%).

Об оптимальной эффективности и безопасности свидетельствовала и низкая частота эпизодов гипогликемии при значимом снижении уровня HbA1c (на 1,6%) и небольшом снижении массы тела [19].

Таким образом, последние достижения в диабетологии свидетельствуют о необходимости определения конкретного механизма развития заболевания у каждого пациента и выработки стратегии лечения на основе этого и других факторов.

В свою очередь появившиеся сегодня в арсенале врачей препараты могут способствовать выбору наиболее эффективных и безопасных схем лечения. Один из таких препаратов – Диабетон МВ. Результаты клинических исследований продемонстрировали,

эндокринология

10 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ

ДИАБЕТОН® МВ 60

Шаг вперед в лечении ваших пациентов с диабетом 2 типа:

- ➔ **Впервые выявленный диабет²**
- ➔ **Диабет, не контролируемый метформином²**
- ➔ **Уникальная защита почек¹ на протяжении длительного времени**



Краткая инструкция по применению ДИАБЕТОН® МВ

Международное непатентованное название: Гликлазид. **Лекарственная форма.** Таблетки с модифицированным высвобождением. **Состав.** Одна таблетка содержит: *Активное вещество:* гликлазид — 60,0 мг вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика. Гликлазид является производным сульфонилмочевины, гипогликемическим препаратом для приёма внутрь, который отличается от аналогичных препаратов наличием N-содержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью. Гликлазид снижает концентрацию глюкозы крови, стимулируя секрецию инсулина β-клетками островков Лангерганса. Повышение концентрации постпрандиального инсулина и C-пептида сохраняется после 2 лет терапии. Помимо влияния на углеводный обмен гликлазид оказывает гемодинамические эффекты. *Влияние на секрецию инсулина.* При сахарном диабете 2 типа препарат восстанавливает ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает вторую фазу секреции инсулина. Значительное повышение секреции инсулина наблюдается в ответ на стимуляцию, обусловленную приемом пищи или введением глюкозы. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. *Профилактика осложнений сахарного диабета:* снижение риска микроangiопатий (нефропатия, ретинопатия) и макроangiопатий (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к гликлазиду, другим производным сульфонилмочевины; сульфаниламидам или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; сахарный диабет типа 1; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; тяжелая почечная или печеночная недостаточность (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); прием миконазола (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); беременность и период кормления грудью (см. раздел «Беременность и период кормления грудью»); возраст до 18 лет. В связи с тем, что в состав препарата входит лактоза, Диабетон® МВ не рекомендуется больным с врожденной непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Не рекомендуется применять в комбинации с фенилбутаноном или даназолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью.** Пожилой возраст, нерегулярное и/или несбалансированное питание, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, гипотиреоз, надпочечниковая или гиповидарная недостаточность, почечная и/или печеночная недостаточность, длительная терапия глюкокортикостероидами (ГКС), алкоголизм. **Беременность и период кормления грудью.** Опыт применения гликлазида во время беременности отсутствует. Кормление грудью во время терапии препаратом противопоказано. **Способ применения и дозы.** Препарат предназначен только для лечения взрослых. Рекомендуемую дозу препарата следует принимать внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30–120 мг (1/2 – 2 таблетки) в один приём. Рекомендуется проглотить таблетку или половину таблетки целиком, не разжевывая и не измельчая. При пропуске одного или более приемов препарата нельзя принимать более высокую дозу в следующий прием, пропущенную дозу следует принять на следующий день. Как и в отношении других гипогликемических лекарственных средств, дозу препарата в каждом случае необходимо подбирать индивидуально, в зависимости от концентрации глюкозы крови и HbA_{1c}. **Побочное действие.** Учитывая опыт применения гликлазида, следует помнить о возможности развития следующих побочных эффектов. *Гипогликемия.* Как и другие препараты группы сульфонилмочевины, препарат Диабетон® МВ может вызывать гипогликемию в случае нерегулярного приема пищи и особенно, если прием пищи пропущен. *Другие побочные эффекты.* Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запоры. Прием препарата во время завтрака позволяет избежать этих симптомов или минимизировать их. Более подробная информация размещена в инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка.** При передозировке производными сульфонилмочевины может развиваться гипогликемия. Возможно развитие тяжелых гипогликемических состояний, сопровождающихся комой, судорогами или другими неврологическими нарушениями. При появлении таких симптомов необходимо оказание скорой медицинской помощи и немедленная госпитализация. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** 1) Препараты и вещества, способствующие увеличению риска развития гипогликемии: Миконазол, Фенилбутазон, Этанол®; 2) Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови: Даназол, Хлорпромазин, Глюкокортикостероиды, Ритодрин, сальбутамол, тербуталин (внутривенное введение); 3) Сочетания, которые должны быть приняты во внимание: Антикоагулянты (например, варфарин). Производные сульфонилмочевины могут усиливать действие антикоагулянтов при совместном приеме. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** В связи с возможным развитием гипогликемии при применении препарата Диабетон® МВ пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность во время управления транспортными средствами или выполнения работы, требующей высокой скорости физических и психических реакций, особенно в начале терапии. **Форма выпуска.** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 1 или 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 15 таблеток в блистер из ПВХ/Ал. По 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

¹ Более подробную информацию см. в Полной инструкции по медицинскому применению препарата.

1. ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med. 2008;358:2560–2572.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Диабетон МВ, 2013 год

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ «Лаборатории Сервь Индастри», Франция. 000 «Сердикс», Россия





что гликлазид МВ (Диабетон МВ) может рассматриваться не только как эффективный и безопасный сахароснижающий препарат, но и

как препарат для профилактики развития диабетических микро- и макрососудистых осложнений. Он также препятствует развитию

и прогрессированию нефропатии. Все вышесказанное обуславливает его востребованность в клинической практике. ☺

Литература

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Руководство. М.: Медицина, 2002.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 6-й вып. М.: Информполиграф, 2015.
4. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
5. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // *Русский медицинский журнал*. 2001. Т. 9. № 2. С. 56–60.
6. Суницов Ю.И. Современные сахароснижающие препараты, используемые в России при лечении сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. 2012. № 1. С. 6–10.
7. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 359. № 15. P. 1577–1589.
8. Reaven G.M. HOMA-beta in the UKPDS and ADOPT. Is the natural history of type 2 diabetes characterised by a progressive and inexorable loss of insulin secretory function? Maybe? Maybe not? // *Diab. Vasc. Dis. Res*. 2009. Vol. 6. № 2. P. 133–138.
9. Terzic A., Jahangir A., Kurachi Y. Cardiac ATP-sensitive K⁺ channels: regulation by intracellular nucleotides and K⁺ channel-opening drugs // *Am. J. Physiol*. 1995. Vol. 269. № 3. Pt. 1. P. 525–545.
10. Billman G.E. The cardiac sarcolemmal ATP-sensitive potassium channel as a novel target for anti-arrhythmic therapy // *Pharmacol. Ther*. 2008. Vol. 120. № 1. P. 54–70.
11. Maddock H.L., Siedlecka S.M., Yellon D.M. Myocardial protection from either ischaemic preconditioning or nicorandil is not blocked by gliclazide // *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2004. Vol. 18. № 2. P. 113–119.
12. Inoue H., Ferrer J., Welling C.M. et al. Sequence variants in the sulphonylurea receptor (SUR) gene are associated with NIDDM in Caucasians // *Diabetes*. 1996. Vol. 45. № 6. P. 825–831.
13. Кондратьева Л.В., Исакова М.Р. Пути коррекции патогенетических звеньев при сахарном диабете 2 типа: препараты сульфонилмочевины и бигуаниды // *Русский медицинский журнал*. 2007. № 22. С. 1630–1635.
14. Perkovic V., Heerspink H.L., Chalmers J. et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes // *Kidney Int*. 2013. Vol. 83. № 3. P. 517–523.
15. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S.N. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *Engl. J. Med*. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
16. Katakami N., Yamasaki Y., Hayashi-Okano R. et al. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2004. Vol. 47. № 11. P. 1906–1913.
17. Gross J.L., de Azevedo M.J., Silveiro S.P. et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 1. P. 164–176.
18. Oellgaard J., Gæde P., Rossing P. et al. Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits // *Kidney Int*. 2017. Vol. 91. № 4. P. 982–988.
19. Шестакова М.В., Вукулова О.К. Результаты открытой наблюдательной программы DIAMOND // *Сахарный диабет*. 2011. № 3. С. 90–96.

Gliclazide MV: a Control over Diabetes and Its Complications

S.V. Podachina

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Svetlana Vasilyevna Podachina, svetlo-vodoley@mail.ru

Over the last years, a strategy for treating type 2 diabetes mellitus has undergone substantial modifications. Drugs exhibiting qualitatively novel mode of action are extensively introduced into clinical practice. As a consequence, an opportunity for choosing not only more optimal sugar-lowering agent, but also rational individualized therapeutic regimen has emerged.

Today, efficacy of glycemia correction as well as cardiovascular safety profile are considered while administering therapy. Among sulphonylurea derivatives, special place is held by Diabetes MW due to its cardio- and neuroprotective effects.

Key words: type 2 diabetes mellitus, sulphonylurea derivatives, Gliclazide