



# Рациональный подход к сахароснижающей терапии диабета 2 типа

Н.А. Петунина, А.Л. Терехова

Адрес для переписки: Нина Александровна Петунина, napetunina@mail.ru

*Подходы к сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа основаны на патофизиологических механизмах развития и прогрессирования заболевания. С накоплением знаний о патогенезе и течении заболевания появляются новые группы эффективных лекарственных средств, например ингибиторы дипептидилпептидазы 4 и агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1, разрабатываются новые формы препаратов. Алгоритмы лечения становятся более гибкими и индивидуализированными. На современном этапе врач и пациент имеют возможность выбора оптимальной терапии исходя из ее преимуществ и недостатков в конкретной ситуации. Действительно, рациональная терапия наряду с эффективностью и безопасностью должна иметь ряд дополнительных преимуществ, таких как удобство применения, хорошая переносимость и разумная стоимость. Этим требованиям удовлетворяет фиксированная комбинация метформина и микронизированной формы глибенкламида – препарат Глюкованс.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, дисфункция бета-клеток, гипогликемия, риск сердечно-сосудистых осложнений, Глюкованс

Четвертая за историю человечества резолюция Организации Объединенных Наций о заболевании, принятая в 2006 г., посвящена борьбе с сахарным диабетом (СД). По приблизительной оценке, в 2011 г. больных СД в мире насчитывалось 366 млн, к 2030 г. прогнозируется увеличение их числа до 552 млн. Соразмерная по масштабам с пандемией распространенность этого заболевания, тяжелые осложнения, ранняя инвалидизация, снижение качества жизни пациентов, дорогостоящее лечение и, наконец, высокая смертность определяют медико-социальную значимость СД [1]. Больные СД 2 типа составляют до 80–95% общего числа пациентов с СД. Инсулинорезистентность и дисфункция бета-клеток поджелудочной железы – основные звенья патогенеза этого типа диабета. Сахарный диабет не развивается, пока снижение чувствительности к инсулину компенси-



# Эндокринология

руется соразмерным увеличением его эндогенной продукции, то есть компенсаторной гиперинсулинемией. Однако на фоне прогрессирующей дисфункции бета-клеток преодоление инсулинерезистентности становится менее возможным и появляется основной симптом заболевания – хроническая гипергликемия.

При стремительном снижении толерантности к глюкозе в первую очередь развивается постпрандиальная гипергликемия, которая проявляется как глюкозотоксичность. Она индуцирует окислительный стресс, приводящий к апоптозу бета-клеток и истощению резервных возможностей инсулярного аппарата. Повышение уровня глюкозы натощак возникает, как правило, позднее, на фоне неадекватной регуляции глюконеогенеза в печени. Скорее следствием СД 2 типа, а не его причиной является снижение инкретинового эффекта в ответ на пероральный прием углеводов, что вносит существенный вклад в развитие и поддержание хронической гипергликемии как постпрандиальной, так и тощаковой [2].

Хроническая гипергликемия предопределяет метаболические нарушения и микроangiопатию. Следствия хронической гипергликемии, особенно постпрандиальной, – эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, системное воспаление, быстрое прогрессирование атеросклероза – демонстрируют ее вклад в развитие макроangiопатии. Сейчас неоспоримо, что на этапе нормогликемии инсулинерезистентность в сочетании с компенсаторной гиперинсулинемией повышает риск макрососудистых осложнений.

Современные представления о патогенезе СД 2 типа определяют подходы к медикаментозной и немедикаментозной терапии, основными целями которой являются снижение/преодоление инсулинерезистентности и оптимизация инсулинсекретирующей способности бета-клеток. В современных рекомендациях отсутствуют жесткие указания на приоритет-

ное использование определенных групп сахароснижающих препаратов для начала и динамической коррекции СД 2 типа [3, 4]. Выбор должен базироваться на показаниях, преимуществах и недостатках того или иного класса препаратов, данных об их влиянии на массу тела и риск развития гипогликемии, стоимости лекарства и предпочтениях пациента. Однако неизменным остается приоритет метформина в качестве препарата первой линии (при отсутствии противопоказаний и нормальной переносимости) и, конечно, изменение образа жизни, соблюдение диеты [3–7]. Остановимся подробнее на свойствах этого препарата. Основной механизм действия метформина направлен на преодоление резистентности периферических тканей к действию инсулина, особенно мышечной и печечночной. Эффекты метформина: снижение всасывания углеводов в кишечнике, повышение экспрессии гена – транспортера глюкозы 1 (ГЛЮТ-1), перемещение ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4 к поверхностной мембране клеток, усиление связывания инсулина с рецепторами, повышение активности анаэробного пути метаболизма глюкозы с образованием лактата, снижение активности глюконеогенеза, гликогенолиза и липолиза, а также уменьшение уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности и увеличение количества липопротеинов высокой плотности.

Эффективность и безопасность метформина доказана многочисленными исследованиями и 50-летней клинической практикой. Проведенные работы продемонстрировали нейтральный эффект препарата в отношении массы тела, а в ряде случаев даже значимое ее уменьшение [3, 8]. Метформин способен снижать риск сердечно-сосудистых событий [3, 9–11]. Работы зарубежных и отечественных авторов свидетельствуют о положительном влиянии метформина на течение неалкогольной жировой болезни печени [12–14]. Применение метформина, согласно последним

данным, связано со снижением риска развития злокачественных новообразований – главным образом пищевода, желудка, толстого кишечника и прямой кишки, печени, поджелудочной железы – и онкоассоциированной смерти [15–19].

Таким образом, применение метформина при СД 2 типа патогенетически обоснованно, не со связано с прибавкой массы тела и высоким риском развития гипогликемии, а также имеет ряд преимуществ, не связанных с гликемическим контролем.

Сложность патофизиологии СД 2 типа и его прогрессирующее течение часто обуславливают недостаточную эффективность однокомпонентной терапии. Метаанализ 15 рандомизированных клинических исследований, проведенный O.J. Phung и соавт. (2014), продемонстрировал потенциальные преимущества исходной комбинированной сахароснижающей терапии перед монотерапией метформином в отношении достижения контроля гликемии [20]. Наиболее рациональным способом интенсификации терапии в большинстве случаев является добавление препаратов, способствующих оптимизации секреции инсулина. К категории такого рода лекарственных средств относятся препараты сульфонилмочевины (ПСМ), глиниды, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), а также аналоги агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). Работа W.L. Bennett и соавт. (2011) продемонстрировала сходные возможности снижения уровня гликированного гемоглобина на фоне комбинаций метформина с препаратами вышеуказанных групп при различных рисках гипогликемии и других побочных эффектов [21]. Несмотря на доказанную эффективность и очевидные преимущества ингибиторов ДПП-4 и агонистов рецепторов ГПП-1 (низкий риск гипогликемии и отсутствие прибавки/снижения массы тела), данных относительно безопасности их долгосрочного применения



на сегодняшний момент еще недостаточно [3, 22–24]. Кроме того, данные препараты отличаются высокой стоимостью [25, 26]. Все это сдерживает их широкое применение. В подобной ситуации альтернативой могут стать ПСМ, высокая эффективность которых проверена временем.

Основной мишенью ПСМ являются панкреатические бета-клетки островков Лангерганса. ПСМ взаимодействуют со специфическими рецепторами плазматической мембраны бета-клеток – SUR1, интегрированными в структуру АТФ-зависимых К-каналов плазмолеммы. В результате воздействия препаратов указанные каналы закрываются, что ведет к прекращению трансмембранного потока ионов K+. Возникающая при этом деполяризация мембранны активирует потенциалзависимые Ca-каналы. Поступление Ca<sup>2+</sup> в клетки увеличивается, что приводит к сокращению внутриклеточных миофибрилл и секреции инсулина, синтезированного ранее и накопленного в бета-клетках. Если терапия ПСМ осуществляется корректно, препараты повыша-

ют чувствительность бета-клеток к стимуляции глюкозой и основная часть стимулированного выброса инсулина более физиологично соответствует приему пищи. Приемлемая стоимость большинства ПСМ в сочетании с высокой эффективностью объясняет их частое применение в рамках моноили комбинированной сахароснижающей терапии у лиц пожилого и старческого возраста. Однако высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний при СД, увеличивающаяся с возрастом, побуждает оценивать сердечно-сосудистые риски проводимой терапии, в том числе препаратами сульфонилмочевины. Имеющиеся на сегодняшний день данные о влиянии ПСМ на риск развития сердечно-сосудистых осложнений, показатели общей и сердечно-сосудистой смертности, а также адаптивные способности миокарда требуют уточнения. Об этом, на наш взгляд, свидетельствуют и результаты последних крупных метаанализов. O.J. Phung и соавт. (2013) по результатам своей работы сделали вывод о связи приема ПСМ с по-

вышением общего сердечно-сосудистого риска (включающего риск инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями) (относительный риск (ОР) 1,10 (1,04–1,16)) и риска сердечно-сосудистой смерти (ОР 1,27 (1,18–1,34)) у больных СД 2 типа, хотя достоверность полученных данных не достигает уровня статистической значимости ( $p = 0,63$  и  $p = 0,11$  соответственно). При подгрупповом анализе достоверное повышение риска сердечно-сосудистых исходов отмечалось лишь в группе когортных исследований (ОР 1,11 (1,05–1,17),  $p = 0,02$ ), а частоты инфарктов миокарда только в работах «случай – контроль» (ОР 1,30 (1,09–1,54),  $p = 0,03$ ) [27].

M. Monami и соавт. (2013) по итогам анализа 116 рандомизированных клинических исследований установили, что применение ПСМ как в целом, так и отдельных препаратов этой группы не сопровождалось повышением риска инфаркта миокарда, показателей общей и кардиальной смертности в сравнении с другими сахароснижающими препаратами (метформином, тiazолидиндинами, аналогами агонистов ГПП-1, инсулином). Исключением стало только значимое повышение общего сердечно-сосудистого риска и риска развития инсульта на фоне приема ПСМ по сравнению с приемом ингибиторов ДПП-4 (ОР 1,20 (1,85–2,87),  $p = 0,005$  против ОР 4,51 (1,60–12,66),  $p = 0,004$ ) [28].

Оба представленных анализа имеют ограничения. Первый – недостаток включенных в обзор рандомизированных исследований, второй – короткий период наблюдения в большинстве отобранных исследований (от 24 недель).

В отличие от нуждающихся в уточнении результатов двух представленных работ отсутствие отрицательного влияния ПСМ на выживаемость больных с инфарктом миокарда и СД 2 типа было продемонстрировано неоднократно и убедительно [29–31].

Можно сделать вывод, что в настоящий момент нет однозначных

## NB

### Глюкованс: фармакодинамика

Глюкованс – фиксированная комбинация двух пероральных гипогликемических средств различных фармакологических групп – метформина и глибенкламида.

Метформин относится к группе бигуанидов, снижает содержание как базальной, так и постпрандиальной глюкозы в плазме крови. Не стимулирует секрецию инсулина и в связи с этим не вызывает гипогликемии. Имеет три механизма действия:

- ✓ снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
- ✓ повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину, потребление и утилизацию глюкозы клетками в мышцах;
- ✓ задерживает всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте.

Препарат также оказывает благоприятное действие на липидный состав крови, снижая уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

Глибенкламид относится к группе производных сульфонилмочевины второго поколения. Содержание глюкозы при приеме глибенкламида снижается в результате стимуляции секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы



и убедительных данных о безопасности ПСМ в отношении повышения сердечно-сосудистых рисков, в связи с чем очевидна необходимость долгосрочных, хорошо спланированных работ для всеобъемлющей оценки соответствующих показателей. Между тем, учитывая соотношение фактов за и против, ПСМ сохраняют прочные позиции среди часто назначаемых пероральных сахароснижающих препаратов.

Один из старейших и наиболее используемых представителей класса ПСМ – глибенкламид.

Существует две формы препарата. Первая – немикронизированная. Она обладает более низким профилем безопасности: медленное всасывание приводит к тому, что максимальная концентрация вещества в плазме ( $C_{max}$ ) и соответственно максимальная секреция инсулина достигаются спустя 1,5–4 часа после приема препарата, то есть его активное действие приходится преимущественно на постабсорционный период, характеризующийся постепенно снижающимся уровнем гликемии. Это объясняет повышенный риск отсроченной гипогликемии (развивается через 4–6 часов после приема препарата). Вторая, микронизированная форма глибенкламида, обладая почти 100%-ной биодоступностью (первая форма – биодоступность 29–69%), быстро всасывается и быстро начинает действовать –  $C_{max}$  препарата в плазме достигается уже через 30 минут после приема, что в большей степени соответствует постпрандиальному подъему гликемии, восстанавливает столь значимую острую fazу инсулинового ответа и позволяет значительно снизить риск отсроченной гипогликемии [32].

Кроме отсутствия доказанного неблагоприятного влияния глибенкламида на сердечно-сосудистые исходы у него есть дополнительное преимущество перед другими представителями препаратов сульфонилмочевины [27, 28, 33]. Это выраженное антиаритмическое действие при остром инфаркте миокарда, связанное со способ-

ностью закрывать АТФ-зависимые К+-каналы и предотвращать чрезмерную потерю ионов К-клетками миокарда при выраженной ишемии. По данным ряда работ, глибенкламид снижает риск развития такого жизнеугрожающего осложнения инфаркта миокарда, как фибрилляция желудочков [34–36]. Следовательно, при корректном проведении терапии применение микронизированной формы глибенкламида отличается эффективностью и безопасностью.

Прогрессирование СД неизбежно приводит к необходимости интенсификации терапии – значительному повышению дозы исходного препарата и/или увеличению числа лекарственных средств, что неблагоприятно оказывается на приверженности пациентов лечению. Ситуация усугубляется высокой частотой полиморбидности у больных СД 2 типа, нередко ассоциированной с полиграмазией. Один из возможных путей решения данной проблемы – использование фиксированных комбинаций сахароснижающих препаратов. Наиболее рациональным представляется одновременное воздействие на два звена патогенеза СД 2 типа – инсулино-резистентность и нарушение секреции инсулина. Оптимальным сочетанием является комбинация бигуанида с препаратом сульфонилмочевины: наряду с высокой эффективностью обеих групп препаратов их совместное применение не ассоциируется с повышением риска сердечно-сосудистых событий, показателей общей и кардиальной смертности [37]. Удачным и хорошо изученным примером такой фиксированной комбинации можно назвать сочетание метформина и глибенкламида (препарат Глюкованс). Входящая в состав комбинации микронизированная форма глибенкламида обеспечивает быстрое и 100%-ное всасывание действующего вещества, что оптимизирует контроль уровня постпрандиальной гликемии и снижает риск отсроченных гипогликемий. Сходная фармакокинетика мет-

формина и микронизированного глибенкламида позволяет принимать Глюкованс два раза в сутки и независимо от приема пищи. Две формы выпуска – 5 мг/500 мг и 2,5 мг/500 мг – облегчают подбор индивидуальной дозы. Исследования продемонстрировали большую эффективность Глюкованса в отношении контроля постпрандиальной, тощаковой гликемии и уровня гликированного гемоглобина по сравнению с монотерапией его составляющими в отдельности. Свободное сочетание метформина и глибенкламида также проигрывает фиксированной комбинации по частоте побочных эффектов, в частности в отношении эпизодов гипогликемии и диспептических явлений. Последние реже развиваются на фоне терапии Глюковансом. При этом указанные положительные результаты достигаются при меньших средних дозах метформина и глибенкламида в сравнении с монотерапией указанными лекарственными средствами или сочетанием их отдельных форм [38–43]. Еще одно преимущество Глюкованса – приемлемая стоимость. Это позволяет сократить затраты пациентов на лечение и способствует повышению приверженности терапии [44].

Все перечисленное характеризует терапию фиксированной комбинацией метформина и микронизированного глибенкламида (Глюкованса) как эффективную, при корректном проведении безопасную и хорошо переносимую, удобную в применении и экономически выгодную для пациентов, а следовательно, рациональную. Таким образом, существующие подходы к сахароснижающей терапии СД 2 типа опираются на патофизиологические механизмы развития и прогрессирования заболевания. С накоплением новых знаний о патогенезе и течении заболевания появляются и новые группы эффективных лекарственных средств. Остается все меньше жестких алгоритмов проводимого лечения и все четче и обоснованнее становятся рекоменда-



ции по его индивидуализации. Таким образом, на современном этапе врач и пациент имеют возможность выбора оптимальной терапии исходя из ее достоинств и недостатков для конкретного больного. Действительно, рацио-

нальная терапия наряду с эффективностью и безопасностью должна иметь ряд дополнительных преимуществ, таких как удобство применения, хорошая переносимость и разумная стоимость. Всем этим требованиям удовлетворяет

фиксированная комбинация метформина и микронизированной формы глибенкламида – препарат Глюкованс, который уже около 10 лет занимает важное место в сахароснижающей терапии СД 2 типа. ☀

## Литература

1. Whiting D.R., Guariguata L., Weil C., Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 // Diabetes Res. Clin. Pract. 2011. Vol. 94. № 3. P. 311–321.
2. Hoist J. The physiology and pharmacology of incretins in type 2 diabetes mellitus // Diabetes, Obesity and Metabolism. 2008. Vol. 10. Suppl. 3. P. 14–21.
3. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2014 // Diabetes Care. 2014. Vol. 37. Suppl. 1. P. S14–S80.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М.: Российская ассоциация эндокринологов, 6-е изд., 2013.
5. Foster P.D., Mamdani M.M., Juurlink D.N. et al. Trends in selection and timing of first-line pharmacotherapy in older patients with type 2 diabetes diagnosed between 1994 and 2006 // Diabet. Med. 2013. Vol. 30. № 10. P. 1209–1213.
6. International Diabetes Federation Guideline for Type 2 Diabetes. 2005.
7. ESC and EASD Guidelines Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text // Eur. Heart J. 2007. doi:10.1093/eurheartj/ehl261.
8. Pfeiffer A.F., Klein H.H. The treatment of type 2 diabetes // Dtsch. Arztbl. Int. 2014. Vol. 111. № 5. P. 69–81.
9. Merck Diabetes and the heart. 2<sup>nd</sup> Edition. CardioMetabolic Care, 2005.
10. Holmes D., Fitzgerald P., Goldberg S. et al. The PRESTO (Prevention of restenosis with tranilast and its outcomes) protocol: a double-blind, placebo-controlled trial // Am. Heart. J. 2000. Vol. 139. Pt. 1. P. 23–31.
11. Scarpello J.H. Improving survival with metformin: the evidence base today // Diabetes Metab. 2003. Vol. 29. Pt. 2. P. 6S36–6S43.
12. Бутрова С.А., Елисеева А.Ю., Ильин А.В. Эффективность метформина и больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени // Ожирение и метаболизм. 2008. № 2. С. 17–22.
13. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G. et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // Lancet. 2001. Vol. 358. № 9285. P. 893–894.
14. Nair S., Diehl A.M., Wiseman M. et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. Vol. 20. № 1. P. 23–28.
15. Franciosi M., Lucisano G., Lapice E. et al. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 8. P. e71583.
16. Wang Z., Lai S.T., Xie L. et al. Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis // Diabetes Res. Clin. Pract. 2014. № 18.
17. Decensi A., Puntoni M., Goodwin P. et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis // Cancer Prev. Res. 2010. Vol. 3. № 11. P. 1451–1461.
18. Singh S., Singh P.P., Singh A.G. et al. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 108. № 6. P. 881–891.
19. Romero I.L., McCormick A., McEwen K.A. et al. Relationship of type II diabetes and metformin use to ovarian cancer progression, survival, and chemosensitivity // Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 119. № 1. P. 61–67.
20. Phung O.J., Sobieraj D.M., Engel S.S., Rajpathak S.N. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // Diabetes. Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 5. P. 410–417.
21. Bennett W.L., Maruthur N.M., Singh S. et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations // Ann. Intern. Med. 2011. Vol. 154. № 9. P. 602–613.
22. Li L., Shen J., Bala M.M. et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies // BMJ. 2014. Vol. 348.
23. Karagiannis T., Paschos P., Paletas K. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2012. Vol. 344.
24. McIntosh B., Cameron C., Singh S.R. et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis // Open Med. 2011. Vol. 5. № 1. P. e35–48.
25. Inzucchi S.E., Bergenfelz R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetes Care. 2012. Vol. 35. № 6. P. 1364–1379.
26. Klarenbach S., Cameron C., Singh S., Ur E. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin // CMAJ. 2011. Vol. 183. № 16. P. E1213–1220.
27. Phung O.J., Schwartzman E., Allen R.W. et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis // Diabet. Med. 2013. Vol. 30. № 10. P. 1160–1171.

Сахарный диабет 2 типа  
Задача одна – достичь цели  
метформин 500 мг + глибенкламид 2,5 мг / 5 мг

**ГЛЮКОВАНС<sup>®</sup>**

*Вместе сильнее, чтобы идти дальше*



Реклама

## Микронизированный глибенкламид в составе таблетки обеспечивает<sup>1, 2</sup>

- Более выраженное воздействие на гипергликемию
- Меньший риск гипогликемии

## Две дозировки препарата 500/2,5 и 500/5 мг

- Удобство при подборе терапии<sup>3</sup>
- Удобство при длительном лечении<sup>3</sup>



### Сокращенная информация по назначению.

Торговое название препарата: ГЛЮКОВАНС<sup>®</sup>. Группировочное название: Глибенкламид+Метформин. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа у взрослых: при неэффективности диетотерапии, физических упражнений и предшествующей монотерапии метформином или производными сульфонилмочевины; для замещения предшествующей терапии двумя препаратами (метформином и производными сульфонилмочевины) у больных со стабильным и хорошо контролируемым уровнем гликемии. Способ применения и дозы: Дозу препарата определяет врач индивидуально для каждого пациента в зависимости от уровня гликемии. Начальная доза составляет 1 таблетку препарата Глюкованс<sup>®</sup> 2,5 мг + 500 мг 1 раз в день. Во избежание гипогликемии начальная доза не должна превышать дневную дозу глибенкламида или метформина, если они применялись в качестве терапии первой линии. Рекомендуется увеличивать дозу не более чем на 5 мг глибенкламида + 500 мг метформина в день каждые 2 или более недель для достижения адекватного контроля содержания глюкозы в крови. Максимальная суточная доза составляет 4 таблетки препарата Глюкованс<sup>®</sup> 5 мг + 500 мг или 6 таблеток препарата Глюкованс<sup>®</sup> 2,5 мг + 500 мг. Режим дозирования зависит от индивидуального назначения. Таблетки следует принимать во время еды. Каждый прием препарата должен сопровождаться приемом пищи с достаточно высоким содержанием углеводов для предотвращения возникновения гипогликемии. Препарат не рекомендован для применения у детей. Подробное описание способа применения и дозы содержится в инструкции по применению. Противопоказания: повышенная чувствительность к метформину, глибенкламиду или другим производным сульфонилмочевины, а также к вспомогательным веществам; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая кома; почечная недостаточность или нарушение функции почек; острые состояния, которые могут приводить к изменению функции почек: дегидратация, тяжелая инфекция, шок, внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных средств; острые или хронические заболевания, которые сопровождаются гипоксийской тканью: сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок; печеночная недостаточность; порфирия; беременность, период грудного вскармливания; одновременный прием миоканзола; обширные хирургические операции; хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация; лактоацидоз; соблюдение гипокалорийной диеты. Не рекомендуется применять препарат у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза. Содержит лактозу, поэтому его применение не рекомендовано пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции. Побочное действие (частое и очень частое). Гипогликемия; в начале лечения может возникнуть временное нарушение зрения из-за снижения содержания глюкозы в крови; частое нарушение вкуса; очень часто: тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью: лихорадочный синдром, надпочечниковая недостаточность, гипофункция передней доли гипофиза, заболевание щитовидной железы с некомпенсированым нарушением её функции. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Donahue S.R. et al. Clinical Pharmacokinetics; 2002, 15 (41): 1301–9. 2. Howlett H. et al., Current Medical Research and Opinion; 2003, 19 (3): 218–25.

3. Melikian C. et al., Clinical Therapeutics; 2002, 24 (3): 460–7. Информация для специалистов здравоохранения.

000 «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1. Т.: (495) 933 5511, ф: (495) 502 1625. www.takeda.com.ru. Дата выпуска рекламы: июль 2014 г.





28. Monami M., Genovese S., Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials // Diabetes Obes. Metab. 2013. Vol. 15. № 10. P. 938–953.
29. Meier J.J., Deifuss S., Klammann A. et al. Influence of an antidiabetic treatment with sulfonylurea drugs on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. The LAngendreer Myocardial infarction and Blood glucose in Diabetic patients Assessment (LAMBDA) // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2003. Vol. 111. № 6. P. 344–350.
30. Arruda-Olson A.M., Patch R.K., Leibson C.L. et al. Effect of second-generation sulfonylureas on survival in patients with diabetes mellitus after myocardial infarction // Mayo Clin. Proc. 2009. Vol. 84. № 1. P. 28–33.
31. Malmberg K., Ryden L., Wedel H. et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. № 7. P. 650–661.
32. Arnala I., Uusitupa M. A double-blind comparison of two glibenclamide preparations, HB 419 and HB 420, in maturity-onset (type 2) diabetic patients // Ann. Clin. Res. 1983. Vol. 15. Suppl. 37. P. 33–35.
33. Gangji A.S., Cukierman T., Gerstein H.C. 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. Vol. 30. № 2. P. 389–394.
34. Koltai M.Z., Aranyi Z., Ballagi-Podány G., Pogátsa G. The role of hypoglycemic sulphonylureas in arrhythmias contributing to the mortality in acute myocardial ischemia // Acta Physiol. Hung. 1990. Suppl. 75. P. 175–176.
35. Lomuscio A., Vergani D., Marano L. et al. Effects of glibenclamide on ventricular fibrillation in non-insulin-dependent diabetics with acute myocardial infarction // Coron Artery Dis. 1994. Vol. 5. № 9. P. 767–771.
36. Davis T.M., Parsons R.W., Broadhurst R.J. et al. Arrhythmias and mortality after myocardial infarction in diabetic pa-
- tients. Relationship to diabetes treatment // Diabetes Care. 1998. Vol. 21. № 4. P. 637–640.
37. Sillars B., Davis W.A., Hirsch I.B., Davis T.M. Sulphonylurea-metformin combination therapy, cardiovascular disease and all-cause mortality: the Fremantle Diabetes Study // Diabetes Obes. Metab. 2010. Vol. 12. № 9. P. 757–765.
38. Howlett H., Porte F., Allavoine T. et al. The development of an oral antidiabetic combination tablet: design, evaluation and clinical benefits for patients with type 2 diabetes // Curr. Med. Res. Opin. 2003. Vol. 19. № 3. P. 218–225.
39. Dailey G.E. Glyburide/metformin tablets: a new therapeutic option for the management of Type 2 diabetes // Expert Opin. Pharmacother. 2003. Vol. 4. № 8. P. 1417–1430.
40. Davidson J.A., Scheen A.J., Howlett H.C. Tolerability profile of metformin/glibenclamide combination tablets (Glucovance): a new treatment for the management of type 2 diabetes mellitus // Drug. Saf. 2004. Vol. 27. № 15. P. 1205–1216.
41. Blonde L., Joyal S., Henry D., Howlett H. Durable efficacy of metformin/glibenclamide combination tablets (Glucovance) during 52 weeks of open-label treatment in type 2 diabetic patients with hyperglycaemia despite previous sulphonylurea monotherapy // Int. J. Clin. Pract. 2004. Vol. 58. № 9. P. 820–826.
42. Bruce S., Park J.S., Fiedorek F.T., Howlett H.C. Beta-cell response to metformin-glibenclamide combination tablets (Glucovance) in patients with type 2 diabetes // Int. J. Clin. Pract. 2006. Vol. 60. № 7. P. 783–790.
43. Lamos E.M., Stein S.A., Davis S.N. Combination of glibenclamide-metformin HCl for the treatment of type 2 diabetes mellitus // Expert Opin. Pharmacother. 2012. Vol. 13. № 17. P. 2545–2554.
44. Lim P.C., Lim S.L., Oiyammaal C. Glycaemic control and cost analysis when changing from gliclazide co-administered with metformin to pre-combined glibenclamide-metformin tablets in type 2 diabetes mellitus // Med. J. Malaysia. 2012. Vol. 67. № 1. P. 21–24.

### Rational Approach to Hypoglycemic Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus

N.A. Petunina, A.L. Terekhova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Nina Aleksandrovna Petunina, napetunina@mail.ru

*Approaches to hypoglycemic therapy in type 2 diabetes mellitus are pathophysiology-based. Accumulation of knowledge on pathogenesis and course of the disease results in the emergence of new effective pharmacotherapeutic groups, i.e. dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists, and in the development of new dosage forms. Flexible treatment algorithms and individualized approaches allow a physician/a patient to choose optimal management taking into account therapy advantages and disadvantages on a patients-specific basis. Metformin/micronized glibenclamide fixed combination (Glucovance) meets requirements for rational therapy of type 2 diabetes being an effective and safe modern preparation provided with some additional advantages including usability, good tolerability and acceptable cost.*

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, beta-cells dysfunction, hypoglycemia, cardiovascular risk, Glucovance