



Российский
геронтологический
научно-клинический
центр
Российского
национального
исследовательского
медицинского
университета
им. Н.И. Пирогова

Гликлазид МВ: доказанная эффективность и безопасность

Е.В. Иванникова, к.м.н., Е.Н. Дудинская, д.м.н.

Адрес для переписки: Екатерина Наильевна Дудинская, katharina.gin@gmail.com

Для цитирования: Иванникова Е.В., Дудинская Е.Н. Гликлазид МВ: доказанная эффективность и безопасность. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (1): 32–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-1-32-38

На сегодняшний день производные сульфонилмочевины занимают лидирующее положение в структуре терапии сахарного диабета.

В статье рассмотрены эффективность и безопасность применения производных сульфонилмочевины с целью компенсации углеводного обмена, в том числе по сравнению с другими классами сахароснижающих препаратов. Особый акцент сделан на сердечно-сосудистой безопасности.

Ключевые слова: гипогликемия, сахарный диабет 2 типа, гликлазид МВ, сердечно-сосудистые осложнения, дислипидемия

Введение

Уже несколько десятилетий сахарный диабет (СД) 2 типа считается одним из наиболее угрожающих хронических заболеваний, что связано не только с масштабами его распространения, но и медико-социальными последствиями.

Согласно данным Федерального регистра больных СД 2 типа, в 2018 г. в Российской Федерации на диспансерном учете состояли 4,2 млн человек, то есть 92% от общего числа страдающих СД [1]. Однако реальные цифры практически в два – четыре раза превышали официальные [2]. На тот момент времени количество пациентов уже могло достигать 9 млн. При этом большинство из них были лица трудоспособного возраста [3].

Известно, что основной причиной смерти среди взрослого населения являются сердечно-сосудистые заболевания [3]. СД 2 типа ассоциируется с резким возрастанием риска развития ишемической болезни сердца. При этом распространенность ее безболевой формы в данной популяции достигает 15–17% [4]. Так, в масштабном метаана-

лизе данных (102 проспективных исследования с участием 698 782 пациентов, средний возраст которых составлял 52 года и 57% из которых были мужчины) было выявлено повышение относительного риска (ОР) развития ишемической болезни сердца, включая смертельные и несмертельные случаи, в группе с СД по сравнению с контрольной группой [5]. Так, ОР составил 2,00 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,83–2,19. ОР нефатального инфаркта миокарда достиг 1,82 (95% ДИ 1,64–2,03).

СД 2 типа также ассоциируется с дву- и трехкратным увеличением частоты случаев смертельного исхода вследствие инфаркта миокарда [6]. Согласно результатам метаанализа девяти рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которые были включены 9904 пациента с острым коронарным синдромом, уровень смертности в группах с и без СД составил 9,3 и 3,6% соответственно ($p < 0,001$) [6].

При нарушениях углеводного обмена распространенность хронической сердечной недостаточности



в старшей возрастной группе увеличивается в четыре раза у мужчин и в восемь раз у женщин [5]. У таких пациентов повышен риск прогрессирования сердечной недостаточности (ОР 1,17 (95% ДИ 1,04–1,32)) и госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности (ОР 1,19 (95% ДИ 1,04–1,36)). Кроме того, для них характерны более длительные сроки госпитализации и высокие показатели смертности (ОР 1,28 (95% ДИ 1,17–1,41)) [7].

С учетом вышесказанного выбор сахароснижающей терапии должен быть основан на ее способности не только эффективно воздействовать на обмен углеводов, но и контролировать сердечно-сосудистые риски, в первую очередь риск развития сердечно-сосудистых событий.

Сердечно-сосудистые риски

Ряд масштабных РКИ, таких как UKPDS [8], ACCORD [9], ADVANCE [10] и VADT [11], были посвящены оценке влияния интенсивного контроля гликемии на сердечно-сосудистую систему. Метаанализ данных продемонстрировал весьма умеренное и статистически незначимое снижение риска развития основных макрососудистых осложнений у пациентов, находящихся на интенсивной сахароснижающей терапии и под медицинским контролем [12]. В группе интенсивного контроля гликемии в отличие от группы стандартного контроля наблюдалось снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в среднем на 0,88%, что ассоциировалось с достоверным снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на 9% (ОР 0,91 (95% ДИ 0,84–0,99); $p = 0,72$). В группе интенсивного контроля гликемии отмечено снижение риска фатального/нефатального инфаркта миокарда на 15% (ОР 0,85 (95% ДИ 0,76–0,94)) по сравнению с группами с менее интенсивным контролем (ОР 0,85 (95% ДИ 0,76–0,90); $p = 0,52$) [13]. Кроме того, интенсивный контроль уровня глюкозы уменьшал риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, однако увеличивал риск развития тяжелой гипогликемии (ОР 2,03 (ДИ 1,46–2,81) и ОР 39 (ДИ 7–71)).

Важно отметить, что в данном метаанализе было проведено усреднение результатов исследований различных сахароснижающих препаратов, что и повлияло на выводы в целом. Поэтому их нельзя полностью экстраполировать на каждый из исследуемых препаратов. Так, в многоцентровом проспективном исследовании ADVANCE было показано, что интенсивный гликемический контроль с применением гликлазида модифицированного высвобождения (МВ) способствовал сокращению риска прогрессирования диабетической нефропатии и сопровождался низкой частотой гипогликемий. На этом фоне у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском не отмечено повышения частоты развития сердечно-сосудистых событий [14].

Термин «гипогликемия» включает в себя все эпизоды снижения уровня глюкозы, которые потенциально могут причинить определенный вред организму не только путем прямого воздействия, но и вследствие нарушения контррегуляции и чувствительности к гипогликемиям [15]. В 2007 г. в проспективном исследовании UK Hypoglycaemia Study было продемонстрировано, что частота тяжелых эпизодов гипогликемии составляла до 7% в год [16]. Важно отметить, что некоторые пациенты с постоянным неудовлетворительным гликемическим контролем испытывают те или иные симптомы гипогликемии при уровне глюкозы плазмы и более 3,9 ммоль/л.

В исследовании NICE-SUGAR в условиях отделений неотложной терапии с участием 6104 пациентов были сделаны следующие выводы: поддержание более жесткого контроля гликемии в общей популяции (целевой уровень глюкозы 4,5–6,1 ммоль/л) сопровождается увеличением смертности (ОР 1,14 95% (ДИ 1,02–1,28); $p = 0,02$) [17]. Эти данные подтверждают результаты рандомизированного исследования ACCORD. У пациентов с зарегистрированными гипогликемическими событиями смертность оказалась выше. Так, общий показатель смертности у больных СД 2 типа без эпизодов гипогликемии составил 1,2%, при их наличии – 3,3% [9]. В исследовании VADT было показано, что тяжелые гипогликемии являются предиктором развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения [18]. Результаты проспективной части свидетельствовали о том, что на фоне коррекции сахароснижающей терапии и факторов риска гипогликемии через пять лет частота сердечно-сосудистых катастроф снижается на 17% [19].

Полученные результаты перечисленных исследований стали основой для обновления рекомендаций экспертов Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов и алгоритмов назначения сахароснижающих препаратов. В частности, в них подчеркивается необходимость соблюдения требований к сердечно-сосудистой безопасности терапии у пациентов с СД 2 типа и выбора целевых показателей гликемического контроля с учетом возраста больного и наличия сопутствующей патологии. Результатом такой неагрессивной тактики лечения стало снижение смертности [20].

В исследовании HKDSD, в которое были включены 390 071 мужчина и 380 007 женщин старше 20 лет, получивших медицинскую помощь с 2001 по 2016 г., было продемонстрировано снижение показателей смертности в исходе сердечно-сосудистого заболевания у пациентов с СД 2 типа. При этом к 2016 г. наблюдалась смена тенденций в отношении основных причин смерти. Так, основной причиной смерти пациентов в возрасте 45–74 лет были онкологические заболевания.



Гипогликемии

В условиях инсулинорезистентности, характерной для СД 2 типа, в качестве терапии первой линии рекомендуются препараты из группы бигуанидов – метформин. По мере снижения компенсаторных возможностей секреторной активности β -клеток поджелудочной железы рассматривают вопрос о назначении комбинации двух сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы патогенеза СД 2 типа. Наиболее рациональными считаются комбинации метформина и препаратов, стимулирующих секрецию инсулина, а именно производных сульфонилмочевины (ПСМ), ингибиторов дипептидилпептидазы 4, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, а также метформина и ингибиторов α -глюкозидазы и натрий-глюкозного котранспортера 2, эффект которых реализуется независимо от уровня инсулина в крови.

Согласно данным Федерального регистра больных СД 2 типа, наиболее часто назначаемой комбинацией является комбинация метформина и ПСМ. Воздействие на β -клетки поджелудочной железы за счет стимуляции секреции инсулина и коррекции инсулинорезистентности позволяет достигать контроля как гликемии натощак, так и постпрандиальной.

В настоящее время в клинической практике широко используются такие ПСМ, как глибенкламид, гликлазид, глипизид, глимепирид.

ПСМ старого поколения, например толбутамид, в РФ не применяются.

Среди ПСМ новой генерации наиболее изучены гликлазид и глимепирид. Доказано также, что они имеют лучший профиль сердечно-сосудистой безопасности [14, 21].

Частота гипогликемий, как наиболее тяжелого нежелательного эффекта сахароснижающей терапии, служит показателем безопасности терапии.

Риск гипогликемий определяет тяжесть течения сопутствующей патологии, в первую очередь это касается пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В зоне риска также находятся пожилые и лица, соблюдающие религиозный пост, а также принимающие определенную лекарственную терапию, в том числе β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, тетрациклины.

Приведенные выше данные следует учитывать при выборе пероральных сахароснижающих препаратов. Кроме того, следует предупреждать пациентов о необходимости коррекции терапии [22]. Несмотря на наличие значительного числа исследований, продемонстрировавших высокий профиль безопасности современных ПСМ, врачи по-прежнему опасаются высоких рисков развития гипогликемий.

Оценивалась безопасность ПСМ в качестве препаратов первой линии. Так, в исследование К.В. Filion и соавт. были включены 94 750 нахо-

дившихся на монотерапии больных СД 2 типа, 17 612 из которых получали ПСМ, 77 138 – метформин [23]. Монотерапия ПСМ не повышала риск инфаркта миокарда (ОР 1,04 (95% ДИ 0,85–1,25)). При этом была выявлена корреляция с незначительным увеличением риска инсульта (ОР 1,25 (95% ДИ 1,002–1,560)), смерти в исходе сердечно-сосудистого заболевания (ОР 1,25 (95% ДИ 1,06–1,47)).

Безопасность ПСМ второго и третьего поколений подтверждена результатами метаанализа 47 РКИ с участием 37 650 пациентов. В частности, продемонстрировано отсутствие высоких рисков общей смерти (ОР 1,12 (95% ДИ 0,96–1,3)) и смерти в исходе сердечно-сосудистого заболевания (ОР 1,12 (95% ДИ 0,87–1,42)), а также риска инфаркта миокарда (ОР 0,92 (95% ДИ 0,76–1,12)) или инсульта (ОР 1,16 (95% ДИ 0,81–1,66)) [24].

Таким образом, данные РКИ демонстрируют, что ПСМ новых поколений связаны с более низким риском сердечно-сосудистой смерти и смерти от любых причин, они являются эффективными сахароснижающими средствами, риск развития тяжелой гипогликемии при их применении незначителен [25].

Механизм действия ПСМ основан на связывании со специфическими рецепторами плазматической мембраны β -клетки, которые интегрированы в структуру АТФ-зависимых K^+ -каналов плазматических мембран рецепторами сульфонилмочевины. Их взаимодействие приводит к закрытию АТФ-зависимых K^+ -каналов и изменению мембранного потенциала клетки. Как следствие, Ca^{++} -каналы открываются и ионы Ca проникают в клетку. Далее происходят сокращение внутриклеточных миофибрилл и стимуляция секреции инсулина путем экзоцитоза.

Важно отметить, что ПСМ различаются аффинностью к рецептору АТФ-зависимых K^+ -каналов. Чем выше сродство препарата к рецептору, тем дольше его ингибирующее влияние на АТФ-зависимый K^+ -канал и стимуляция секреции инсулина за счет поступления в β -клетки ионов Ca^{++} . Данное свойство наиболее выражено у глибенкламида.

Секреция инсулина протекает в двух пульсирующих режимах с периодичностью 6–10 минут (высокочастотные колебания) и 90 минут (ультрадинамичные колебания). Для базальной секреции инсулина характерен синтез небольшими объемами, величина которых зависит от колебаний уровня гликемии [26]. На постпрандиальную секрецию инсулина влияет уровень глюкозы после приема пищи. Выделяют две фазы постпрандиальной секреции инсулина. В первую, раннюю, фазу инсулин активно высвобождается из гранул в течение нескольких минут. Достигнув пика, он также быстро падает (длительность процесса около 10 минут). Вторая фаза постпрандиальной секреции инсулина более длительная. Для нее ха-



рактенно постепенное нарастание уровня инсулина.

Гликлазид восстанавливает первую фазу секреции инсулина за счет повышения чувствительности β -клеток к глюкозозависимому инсулиноподобному полипептиду [27], последующая стимуляция секреции инсулина зависит от уровня глюкозы в крови, что приводит к снижению постпрандиальной гипергликемии [28]. Необходимо отметить, что в отличие от глимепирида и гликлазида МВ, действие которых зависит исключительно от приема пищи, что обеспечивает низкий риск развития гипогликемий, глибенкламид влияет на базальную и/или постпрандиальную гликемию [29]. Именно поэтому существует настороженность в отношении риска развития сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа на фоне терапии глибенкламидом.

При сравнении частоты эпизодов гипогликемии при приеме глимепирида и гликлазида МВ установлено преимущество второго [30]. Так, гипогликемия зарегистрирована у 12,2% получавших глимепирид и 4,2% принимавших гликлазид МВ [30]. Подобный результат для глимепирида ряд авторов объясняют его более быстрым (в восемь-девять раз) связыванием с субъединицей рецептора на клеточной мембране β -клеток.

При проведении метаанализа результатов 18 РКИ с участием 167 327 больных СД 2 типа были получены данные о смертности на фоне терапии различными ПСМ [25]. Авторы изучили различия риска развития сердечно-сосудистых событий на фоне терапии различными ПСМ с помощью моделей случайных эффектов для прямого попарного сравнения и сетевого метаанализа: ОР смерти на фоне терапии гликлазидом МВ составил 0,65 (95% ДИ 0,53–0,79), глипизидом – 0,98 (95% ДИ 0,80–1,19), толбутамидом – 1,13 (95% ДИ 0,90–1,42), хлорпропамидом – 1,34 (95% ДИ 0,98–1,86) по сравнению с глибенкламидом. Авторы сделали вывод, что терапия гликлазидом МВ и глимепиридом была связана с более низким риском смерти от всех причин и смерти в исходе сердечно-сосудистого заболевания по сравнению с применением глибенкламида [25]. Данный эффект может быть обусловлен отсутствием влияния на механизмы ишемического преколонирования.

Таким образом, применение гликлазида МВ ассоциировано как со значительно более низким риском общей смерти или смерти от сердечно-сосудистого заболевания по сравнению с приемом глибенкламида, так и с более низкой частотой развития гипогликемических состояний по сравнению с другими представителями данного класса.

Аналогичные результаты получены при проведении программы DIAMOND [31]. В исследование были включены 394 пациента с недостаточной компенсацией показателей углеводного обмена (уровень HbA1c – $8,4 \pm 0,9\%$, глюкозы на-

Гликлазид восстанавливает первую фазу секреции инсулина за счет повышения чувствительности β -клеток к глюкозозависимому инсулиноподобному полипептиду, последующая стимуляция секреции инсулина зависит от уровня глюкозы в крови, что приводит к снижению постпрандиальной гипергликемии. В отличие от глимепирида и гликлазида МВ, действие которых зависит исключительно от приема пищи, что обеспечивает низкий риск развития гипогликемий, глибенкламид влияет на базальную и/или постпрандиальную гликемию

тощак – $9,0 \pm 1,9$ ммоль/л) на фоне терапии гликлазидом МВ в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами других классов. Средний возраст больных составил $59,0 \pm 9,2$ года. Через шесть месяцев наблюдения частота гипогликемий достигла 2,28%, при этом тяжелые гипогликемии отсутствовали. Результаты исследования DIAMOND также продемонстрировали эффективность терапии гликлазидом МВ. На фоне лечения уровень глюкозы плазмы натощак в среднем снизился на 3,1 ммоль/л, уровень HbA1c – на 1,7%.

В реальной клинической практике у пациентов с неконтролируемым СД 2 типа сравнивали эффективность и безопасность гликлазида МВ и ситаглиптина [32]. Гликлазид МВ в качестве препарата второй линии терапии продемонстрировал преимущество перед ситаглиптином в снижении уровня HbA1c. Кроме того, у принимавших гликлазид МВ вероятность достижения целевого показателя была на 35% выше, чем у получавших ситаглиптин. Одна из вторичных конечных точек исследования была определена как доля пациентов, достигших значения HbA1c 6,5% (48 ммоль/моль) и менее. Вероятность достижения этой цели была на 50% выше у получавших гликлазид МВ. На протяжении всего исследования в обеих группах отмечалась низкая частота развития гипогликемий – 4,7 и 2,6 случая на 1000 пациенто-лет для гликлазида МВ и ситаглиптина соответственно.

Особый интерес могут представлять результаты проспективного многоцентрового исследования DIA-RAMADAN. В него были включены 1214 пациентов с СД 2 типа, получавшие терапию гликлазидом МВ и планировавшие соблюдать пост во время Рамадана [33]. Средняя длительность СД 2 типа составила $5,4 \pm 5,7$ года, средний уровень HbA1c – $7,5 \pm 0,9\%$. Через 18 месяцев наблю-



дения был зарегистрирован только один (2,2%) эпизод гипогликемии. Тяжелые гипогликемии не наблюдались ($p < 0,001$).

Потенциальное гепатопротективное свойство

Известно, что СД 2 типа способствует прогрессированию патологии печени, в том числе цирроза [34]. Поскольку гликлазид МВ выводится в виде метаболитов с мочой (65%) и через желудочно-кишечный тракт (12%), необходима оценка его безопасности при наличии хронических заболеваний, в том числе хронических заболеваний печени. F.S. Yen и соавт. сравнили частоту случаев дозозависимой смерти от всех причин и в исходе сердечно-сосудистого заболевания у 3781 пациента с СД 2 типа и циррозом печени на фоне терапии гликлазидом МВ и в отсутствие таковой [35]. У пациентов на фоне терапии ПСМ в дозах менее 30 мг, от 30 до 50 мг и более 50 мг имел место более низкий риск смерти от всех причин по сравнению с лицами, не принимавшими ПСМ, – ОР 0,9 (95% ДИ 0,70–1,02), 0,82 (95% ДИ 0,71–0,95), 0,75 (95% ДИ 0,65–0,88) соответственно ($p = 0,004$). Результаты данного исследования продемонстрировали положительное влияние ПСМ на ткань печени, что объяснялось вероятным снижением давления в системе воротной вены и системного сосудистого сопротивления [35].

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. Сахарный диабет. 2019; 22 (2S): 4–61.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19 (2): 104–112.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017; 20 (1): 13–41.
4. Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ. 2006; 332 (7533): 73–78.
5. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010; 375 (9733): 2215–2222.
6. O'Donoghue M.L., Vaidya A., Afsal R., et al. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 60 (2): 106–111.
7. Greenberg B.H., Abraham W.T., Albert N.M., et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). Am. Heart J. 2007; 154 (2): 277.e1–8.
8. 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; 352 (9131): 837–853.
9. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E., et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2008; 358 (24): 2545–2559.
10. Patel A., MacMahon S., Chalmers J., et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2008; 358 (24): 2560–2572.
11. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (2): 129–139.
12. Kelly T.N., Bazzano L.A., Fonseca V.A., et al. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. Ann. Intern. Med. 2009; 151 (6): 394–403.
13. Turnbull F.M., Abraira C., Anderson R.J., et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia. 2009; 52 (11): 2288–2298.

Потенциальное нефропротективное воздействие

Нефропротективный эффект гликлазида МВ показан в исследовании ADVANCE [10]. Так, в ходе 5,4-летнего периода наблюдения значимо снизилась частота развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности. При наличии микро- и макроальбуминурии добавление к терапии гликлазида способствовало редуцированию риска развития диабетической нефропатии на 9 и 30% соответственно.

Заключение

Выбор перорального сахароснижающего препарата должен быть основан на оценке пользы и риска для каждого конкретного пациента.

Согласно данным исследований, назначение ПСМ последних поколений с модифицированным высвобождением, в частности гликлазида МВ, ассоциировано с эффективностью и безопасностью лечения, в том числе в отношении гипогликемий. Гликлазид МВ обладает кардиобезопасностью, а также гепато- и нефропротекцией, что позволяет применять его у пациентов разных возрастных групп.

Гликлазид МВ может быть препаратом выбора у пациентов с СД 2 типа и тяжелой сопутствующей патологией [36].

ДИАБЕТОН® МВ60

Гликлазид

Делимые таблетки

ВАШ НАДЕЖНЫЙ ПАРТНЕР

в достижении цели и в поддержании контроля гликемии¹

► ДО 2 ТАБЛЕТОК В СУТКИ УТРОМ

Показания к применению*

Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела.

Профилактика осложнений сахарного диабета: снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля



Реклама



1. Zaccardi F et al. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(12):2417-2426. Doi:10.1111/dom.14169.

Краткая справочная информация по безопасности – Диабетон® МВ, МУ-23561-52749-17361(2)

СОСТАВ. Одна таблетка с модифицированным высвобождением содержит гликлазид – 60 мг, вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.*** У взрослых: сахарный диабет 2 типа (СД2) при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. Профилактика осложнений сахарного диабета: снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с СД2 путем интенсивного гликемического контроля. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.*** Внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30-120 мг (1/2-2 таб.), в т.ч. для пациентов старше 65 лет и с почечной недостаточностью легкой и средней степени. Рекомендуется проведение тщательного медицинского контроля. 1 таблетка препарата Диабетон® МВ 60 мг эквивалентна 2 таблеткам гликлазида МВ 30 мг. Расчетка на таблетках 60 мг позволяет делить таблетку и принимать суточную дозу 30 мг или 90 мг. У пациентов из группы риска развития гипогликемии рекомендуется начинать с дозы 30 мг. **Комбинированный прием с другими гипогликемическими средствами:** Диабетон® МВ может применяться в сочетании с инсулинами, ингибиторами альфа-глюкозидазы или инсулином. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.*** Гиперчувствительность к гликлазиду или к любому вспомогательным веществам, перечисленным в разделе Перечень вспомогательных веществ, другим производным сульфонилмочевины, сульфаниламидами; сахарный диабет 1 типа; диабетический аспергиллез; диабетическая прекома и кома; почечная недостаточность тяжелой степени или почечная недостаточность тяжелой степени (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); применение миоксалола (см. раздел Взаимодействия); беременность и период грудного вскармливания (см. раздел Фертильность, беременность и лактация); возраст до 18 лет; intolerance лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.*** При приеме производных сульфонилмочевины могут развиваться гипогликемия, в некоторых случаях требующая госпитализации и внутривенного введения раствора глюкозы и в течение нескольких дней. Гипогликемия чаще развивается при низкокалорийной диете, потреблении пищи, бедной углеводами, после продолжительных или энергичных физических нагрузок, у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, при передозировке препаратом Диабетон® МВ. Пациенту необходимо разъяснить важность соблюдения диеты, необходимость регулярных физических нагрузок и регулярного контроля концентрации глюкозы в крови. Препарат может быть назначен только тем пациентам, которые выдают регулярные. Необходимо соблюдать осторожность при назначении гликлазида пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В состав препарата входит лактоза. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ.*** 1) Риск гипогликемии. Препараты: пероральные контрацептивы; фенитоин, этанол; с осторожностью: другие гипогликемические препараты; бета-адреноблокаторы, флуконазол; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл); бактэраи H₂-гистаминовых рецепторов; ингибиторы моноаминоксидазы; сульфаниламиды; хлартромицин и нестероидные противовоспалительные препараты. 2) Риск дислипемии. Не рекомендуется: хлорпрамид в высоких дозах, глицерилэфиры, ритонавир, салбутамол, тербуталин, препараты зверобой продырявленного. 3) Риск дислипемии. С осторожностью: фторантоны. 4) Усиление действия антикоагулянтов (варфарин, варфарин). Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ.*** Беременность: заменить на инсулинотерапию; или заранее, или сразу после выявления беременности. **Лактация:** противопоказана. **Фертильность.*** **УПРАВЛЕНИЕ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ.*** Пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии, особенно в начале терапии. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.*** Гипогликемия, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор. **Риск:** кожная сыпь, крапивница, отек Квинке, зрительная, макулолупульная сыпь, буллезные реакции (такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз) и эпулоидные буллезные нарушения) и в исключительных случаях овариектомия сыпь с эозинофилией и системной гематологией (DRESS-синдром). Гематологические нарушения (лимфоцитопения, тромбоцитопения, тромбоцитоз, лейкоцитоз, токсическая гранулоцитопения), повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза), гепатит (в единичных случаях). При назначении холестатической мочегонной препаратной терапии. Профилактика зрительных расстройств в начале терапии. Кислотостойкие эффекты, присущие производным сульфонилмочевины: эритроцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, панцитопения, аллергический васкулит, титанотрофия, повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени (например, с развитием холестаза и желтухи) и гепатит, в отдельных случаях приводящие к жизнеугрожающему нарушению функции печени. **ПЕРЕДОЗИРОВАНИЕ.*** В случае систематической токсичности рекомендуется введение раствора глюкозы. Необходимо оказание срочной медицинской помощи с немедленной госпитализацией. **ПЕРЕЧЕНЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ.*** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.*** Диабетон® МВ – производное сульфонилмочевины, снижает концентрацию глюкозы крови, стимулирует секрецию инсулина бета-клетками островков Лангерганса, восстанавливая ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает вторую фазу секреции инсулина. Гиповаскулярные эффекты. **ФОРМА ВЫПУСКА.*** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг: По 14 или 15 таблеток в блистер (ЛПХ/Ал), по 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в ланку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости). **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ.*** «Индустриал Серви Индустри», Франция. ООО «СЕРВИ РУС», Россия, АО «Сервиз», 125196 г. Москва, ул. Лесная, дом 7, этаж 7/8/9. Тел: (495) 937 0700, факс: (495) 937 0707

*Для получения подробной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.



14. Zoungas S., de Galan B.E., Ninomiya T., et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: new results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2009; 32 (11): 2068–2074.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2011. *Diabetes Care*. 2011; 34 (Suppl. 1): S11–S61.
16. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007; 50 (6): 1140–1147.
17. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S., Chittock D.R., et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (13): 1283–1297.
18. Becker A., Bos G., de Vegt F., et al. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur. Heart J.* 2003; 24 (15): 1406–1413.
19. Tran K., Reaven P. Review of the veteran affairs diabetes trial: Lessons learned. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020; 21 (4): 537–546.
20. Wu H., Lau E.S.H., Ma R.C.W., et al. Secular trends in all-cause and cause-specific mortality rates in people with diabetes in Hong Kong, 2001–2016: a retrospective cohort study. *Diabetologia*. 2020; 63 (4): 757–766.
21. Rosenstock J., Marx N., Kahn S.E., et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2013; 10 (4): 289–301.
22. Аметов А., Камынина Л. Управление сахарным диабетом типа 2 в период религиозного поста. *Врач*. 2014; 7: 28–31.
23. Filion K.B., Douros A., Azoulay L., et al. Sulfonylureas as initial treatment for type 2 diabetes and the risk of adverse cardiovascular events: a population-based cohort study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2019; 85 (10): 2378–2389.
24. Rados D.V., Pinto L.C., Remonti L.R., 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.
25. Simpson S.H., Lee J., Choi S., et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3 (1): 43–51.
26. Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
27. Gregorio F., Ambrosi F., Cristallini S., et al. Therapeutical concentrations of tolbutamide, glibenclamide, gliclazide and gliquidone at different glucose levels: in vitro effects on pancreatic A- and B-cell function. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1992; 18 (3): 197–206.
28. Hosker J.P., Rudenski A.S., Burnett M.A., et al. Similar reduction of first- and second-phase B-cell responses at three different glucose levels in type II diabetes and the effect of gliclazide therapy. *Metabolism*. 1989; 38 (8): 767–772.
29. Davis S.N. The role of glimepiride in the effective management of type 2 diabetes. *J. Diabetes Complications*. 2004; 3718 (6): 367–376.
30. Scherthaner G., Grimaldi A., Di-Mario U., et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004; 3734 (8): 535–542.
31. Шестакова М.В., Викулова О.К. Результаты открытой наблюдательной программы DIAMOND. *Сахарный диабет*. 2011; 14 (3): 96–102.
32. Zaccardi F., Jacquot E., Cortese V., et al. Comparative effectiveness of gliclazide modified release versus sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2020; 22 (12): 2417–2426.
33. Hassanein M., Al Sifri S., Shaikh S., et al. A real-world study in patients with type 2 diabetes mellitus treated with gliclazide modified-release during fasting: DIA-RAMADAN. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 163: 108154.
34. Elkrief L., Rautou P.E., Sarin S., et al. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver Int.* 2016; 36 (7): 936–948.
35. Yen F.S., Lai J.N., Wei J.C., et al. Sulfonylureas may be useful for glycemic management in patients with diabetes and liver cirrhosis. *PLoS One*. 2020; 15 (12): e0243783.
36. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск, доп. М., 2019.

Gliclazide MV: Proven Efficacy and Safety

E.V. Ivannikova, PhD, E.N. Dudinskaya, MD, PhD

Russian Gerontology Research and Clinical Centre of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Ekaterina N. Dudinskaya, katharina.gin@gmail.com

To date, sulphonylurea derivatives occupy a leading position in the structure of diabetes mellitus therapy. The article discusses the effectiveness and safety of the use of sulphonylurea derivatives in order to compensate for carbohydrate metabolism, including in comparison with other classes of hypoglycemic drugs. Special emphasis is placed on cardiovascular safety.

Key words: hypoglycemia, type 2 diabetes mellitus, gliclazide MV, cardiovascular complications, dyslipidemia