



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 азобикаклооктановая 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 азобикаклооктановая 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 сульфанилмочевин, 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 диабет<sup>2</sup>**
- ➔ **Диабет, не контролируемый метформином<sup>2</sup>**
- ➔ **Уникальная защита почек<sup>1</sup> 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 гемовазкулярные 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 микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (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<sub>1c</sub>. **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.

<sup>1</sup> 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<sup>+</sup> channels: regulation by intracellular nucleotides and K<sup>+</sup> 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