



ФГБУ  
«Национальный  
медицинский  
исследовательский  
центр  
эндокринологии»  
Минздрава России,  
Москва

# Должны ли препараты сульфонилмочевины остаться? Возможности гликлазида МВ

И.В. Кононенко, О.М. Смирнова

Адрес для переписки: Ирина Владимировна Кононенко, shakhtarina@bk.ru

*В связи с появлением новых классов сахароснижающих препаратов пересматривается отношение к производным сульфонилмочевины (ПСМ). Основным нежелательным побочным действием данного класса препаратов считается гипогликемия. Однако ПСМ существенно различаются по своим эффектам.*

*В статье подробно рассматривается один из препаратов данной группы – гликлазид МВ. Его отличает высокая селективность в отношении бета-клеток, обратимость взаимодействия с рецептором, антиоксидантные свойства и, как следствие, наименьший риск гипогликемических состояний. Представлены доказательства его кардиоваскулярной безопасности и нефропротективного действия при длительном применении. Гликлазид МВ не только возможно, но и необходимо использовать на ранних этапах лечения больных сахарным диабетом 2 типа.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, гликлазид МВ, гипогликемия, АТФ-зависимые калиевые каналы, инкретины, кардиоваскулярная безопасность

**С**ахарный диабет (СД) – тяжелое, хроническое и прогрессирующее заболевание.

Развитие СД 2 типа связано с неуклонным снижением функции бета-клеток. Так, в пятилетнем исследовании с применением клемп-метода изменение углеводного обмена (от нормальной толерантности к глюкозе до развития СД 2 типа) коррелировало со снижением секреции инсулина [1]. Среди причин нарушения секреторной способности бета-клеток выделяют генетическую предрасположенность, наличие глюкозо- и липотоксичности, нарушение эмбриогенеза.

Неблагоприятный прогноз у пациентов с СД 2 типа обусловлен развитием микро- и макрососудистых осложнений. Результаты многочисленных проспективных исследований свидетельствуют, что основную роль в их развитии играет гипергликемия. Именно хроническая гипергликемия является мощным индуктором окислительного стресса, продукции и активации ростовых факторов, в том числе факторов роста фибробластов, клеток иммунной системы, приводит к изменению сосудистой стенки, инициации атеросклероза, тромбообразования. Частота развития микрососудистых осложнений напрямую зави-

сит от длительности заболевания. Однако, по результатам исследования NATION, более половины страдающих СД 2 типа [2] не знают о наличии у себя заболевания. При этом среднее значение гликированного гемоглобина (HbA1c) в данной когорте составляет 7,9%. Это во многом объясняет, что определенный процент пациентов с СД 2 типа на момент постановки диагноза уже имеет те или иные осложнения.

Согласно данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, при СД 2 типа длительностью менее пяти лет микроальбуминурия, как маркер диабетической нефропатии, выявляется в 32,4% случаев, протеинурия – в 5,0%. Это гораздо чаще, чем при СД 1 типа такой же продолжительности [3]. При увеличении длительности заболевания от пяти до девяти лет распространенность микроальбуминурии повышается до 37,6%, от 15 до 20 лет – до 43,1%.

Частота встречаемости микроальбуминурии также возрастает при неудовлетворительном контроле углеводного обмена и артериального давления. Отмечается постепенный рост протеинурии. Через 20 лет ее распространенность достигает 17,3%. В исследовании UKPDS при дебюте СД 2 типа первый признак диабетической ретинопатии – появление микроаневризм отмечался у 39% мужчин и 35% женщин [4], более серьезные изменения – интратретинальные микрососудистые аномалии и мягкие экссудаты – у 8% мужчин и 4% женщин. Многочисленные



исследования свидетельствуют об эффективности скрининга, ранней профилактики микрососудистых осложнений именно на начальных стадиях, до появления тяжелых морфологических изменений [5, 6]. Результаты исследования DCCT, в которое были включены больные с впервые выявленным СД 1 типа [7], продемонстрировали, что строгий и постоянный контроль гликемии (средний уровень HbA1c ~ 7,0% в течение 6,5 года) – основа профилактики прогрессирования микрососудистых осложнений. Согласно результатам исследования UKPDS (длительность около 20 лет) тактика интенсивного контроля гликемии (снижение уровня HbA1c с 7,9 до 7,0%) приводит к уменьшению риска развития любого осложнения или смерти, связанных с СД, на 12% ( $p = 0,029$ ), микроангиопатий на 25% ( $p = 0,0099$ ), инфаркта миокарда на 16% ( $p = 0,052$ ), экстракции катаракты на 24% ( $p = 0,046$ ), ретинопатии в течение 12 лет на 21% ( $p = 0,015$ ), альбуминурии в течение 12 лет на 33% ( $p = 0,000054$ ).

Если важность интенсивного контроля с достижением показателей гликемии, максимально приближенных к нормальным, для первичной и вторичной профилактики микрососудистых осложнений доказана во многих исследованиях, то для макрососудистых – вопрос по-прежнему обсуждается.

Интерес также представляет феномен метаболической памяти [8, 9], под которой понимают сохранение эффекта предшествующего гликемического контроля (хорошего или неудовлетворительного) в отношении развития и прогрессирования сосудистых осложнений. Так, продолжавшееся с 1997 по 2007 г. наблюдение за пациентами исследования UKPDS показало, что преимущества строгого гликемического контроля, достигнутые в первой части исследования, со временем утрачиваются. Суммированные данные о 1525 пациентах продемонстрировали, что через десять лет уровень общей смертности достигает 44%, ведущими ее причинами являются сердечно-сосудистые (51,5%) и онкологические (24,2%) заболева-

ния. Однако хороший контроль гликемии в первые годы заболевания сохранял свою значимость. В группе интенсивного контроля отмечены более низкая смертность и меньшее количество как микро-, так и макрососудистых осложнений. Так, у пациентов из группы интенсивного контроля даже спустя десять лет после завершения рандомизированной контролируемой части исследования отмечалось снижение риска смерти от любых причин на 13% ( $p = 0,007$ ), связанных с СД любых исходов на 9% ( $p = 0,04$ ), инфаркта миокарда на 15% ( $p = 0,01$ ) и микроангиопатий на 24% ( $p = 0,04$ ).

В настоящее время для лечения СД 2 типа помимо инсулина применяются восемь классов сахароснижающих препаратов, разработаны международные и национальные алгоритмы по инициации и стратификации терапии. Однако адекватного гликемического контроля удается достичь только у 30–40% пациентов. По данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, последние годы отмечается тенденция к улучшению показателей углеводного обмена: доля пациентов с уровнем HbA1c < 7,0% достигла 52,1%, уменьшилось количество лиц с выраженной декомпенсацией СД (HbA1c > 9,0 и ≤ 22,1%). Однако экстраполяция этих данных на общую популяцию больных невозможна, так как рассматриваемый показатель исследуется и вводится в регистр только для 29,3% пациентов [10].

Таким образом, несмотря на появление новых классов гипогликемизирующих препаратов, эффективность контроля уровня глюкозы в крови остается одной из главных целей терапии.

#### **Взаимодействие производных сульфонилмочевины с сигнальными путями циклического аденозинмонофосфата в процессе секреции инсулина**

С 1950-х гг. производные сульфонилмочевины (ПСМ) широко используются во всем мире для лечения больных СД 2 типа. Согласно международным рекомендациям они являются препаратами первой

или второй линии вследствие эффективности, хорошей переносимости и доступности.

Сахароснижающий эффект ПСМ обусловлен стимуляцией секреции инсулина. Известно, что нарушение секреции инсулина – одно из основных звеньев патогенеза СД 2 типа.

ПСМ эффективны только тогда, когда есть достаточное количество функционально активных бета-клеток поджелудочной железы. Их стимулирующее влияние на секрецию и высвобождение инсулина усиливается в присутствии глюкозы.

Препараты сульфонилмочевины связываются с АТФ-чувствительными калиевыми каналами ( $K_{ATP}$ -каналы) на поверхности бета-клеток с помощью рецептора сульфонилмочевины (SUR) и закрывают  $K_{ATP}$ -каналы.

$K_{ATP}$ -канал представляет собой октамерный комплекс, включающий SUR-субъединицы (SUR1 или SUR2) и Kir6.x-субъединицы, формирующие пору для переноса ионов калия (Kir6.1 или Kir6.2). Через изменение мембранного потенциала  $K_{ATP}$ -каналы участвуют в регуляции обменных процессов в разных клетках и тканях. Речь, в частности, идет о бета-клетках, сердечной и скелетной мышечной ткани сосудов, тканях мозга.  $K_{ATP}$ -каналы обладают тканевой специфичностью – в зависимости от структуры и молекулярной массы составляющих их субъединиц. В стенке сосудов  $K_{ATP}$ -каналы участвуют в регуляции мышечного тонуса, в коронарных артериях – в вазодилатации в ответ на ишемию.  $K_{ATP}$ -каналы (Kir6.2/SUR1) гипоталамуса задействованы в регуляции секреции глюкагона в ответ на гипогликемию, а также продукции глюкозы печенью.

Препараты инкретиновой группы также оказывают влияние на секрецию инсулина, однако в большей степени оно носит глюкозозависимый характер [11–13]. Так, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) способствуют увеличению секреции глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), вырабатываемого L-клетками подвздошной кишки в ответ на поступление пищи. ГПП-1 и глюкозозависимый инсулинотроп-

эндокринология



ный полипептид (ГИП) усиливают стимулированную глюкозой секрецию инсулина через активацию сигнального пути циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в бета-клетках поджелудочной железы. При этом существует два механизма повышения секреции инсулина: зависящий от протеинкиназы А (ПКА) и не зависящий от ПКА, который включает цАМФ-связывающий белок Ерас2А. Ерас2А напрямую активируется цАМФ. Данный белок участвует в обмене гуаниновых нуклеотидов и необходим цАМФ для усиления стимуляции первой фазы секреции инсулина.

Установлено, что Ерас2А является одной из мишеней ПСМ и для индуцированной ими секреции инсулина необходима активация сигнального пути Ерас2А/Rap1.

Таким образом, Ерас2А – мишень как для сигнального пути инкретинов/цАМФ, так и для ПСМ.

В клинических условиях для достижения контроля СД 2 типа часто используют комбинированную

терапию, в частности препаратами инкретинов и ПСМ. Однако в ряде случаев такое лечение приводит к развитию гипогликемических состояний.

Одновременное назначение препарата, воздействующего на инкретины, и ПСМ усиливает секрецию инсулина (рис. 1). Экспериментальные данные и результаты клинических наблюдений позволили понять, почему активация сигнальных путей инкретинов ингибиторами ДПП-4 усиливает индуцированную ПСМ секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы, причем даже у пациентов с вторичной резистентностью к ПСМ.

Гликлазид в отличие от глибенкламида и глимепирида не взаимодействует с Ерас2А. Как следствие, риск гипогликемических состояний при комбинации гликлазида с препаратами инкретиновой группы снижается.

Нарушение секреции инсулина – одно из патогенетических звеньев СД 2 типа, поэтому применение препаратов, влияющих на его секрецию, является необходимым условием эффективной терапии.

## Риск гипогликемий

Гипогликемии – основной нежелательный эффект терапии ПСМ. Гликемии, несомненно, представляют реальную опасность для пациентов, особенно пожилого возраста. Однако данные о частоте их встречаемости у пациентов с СД 2 типа немногочисленны.

Для оценки распространенности гипогликемических состояний при лечении ПСМ проведен метаанализ 25 рандомизированных клинических исследований продолжительностью  $\geq 12$  недель [14].

Всего в работу было включено 6000 пациентов с СД 2 типа, получавших ПСМ и метформин. Большая часть участников не испытывали гипогликемических состояний. Легкие гипогликемии отмечены у 10% больных, значимые у 0,8%. Реже все-таки эпизоды гипогликемии фиксировались при приеме гликлазида.

Результаты исследований, проведенных в период Рамадана (повышенный риск гипогликемий),

свидетельствуют, что применение гликлазида МВ связано с очень низким риском эпизодов гипогликемии по сравнению с использованием глибенкламида и глимепирида. В группах гликлазида МВ и ингибиторов ДПП-4 симптоматические гипогликемии отмечались с одинаковой частотой (рис. 2) [15, 16]. Достоверной разницы не получено. Добавление гликлазида (по сравнению с добавлением глибенкламида) в схему лечения пациентов, получавших метформин, ассоциировалось с достоверно меньшими рисками как обращений в больницу по поводу гипогликемии, так и смерти от любой причины [17].

Низкий риск гипогликемий на фоне терапии гликлазидом по сравнению с приемом других ПСМ может быть обусловлен высокой обратимостью его связывания с SUR1 на бета-клетках, что сопровождается уменьшением чрезмерной стимуляции поджелудочной железы.

В исследованиях с использованием клэмп-метода установлено, что гликлазид МВ повышает чувствительность бета-клеток к стимуляции глюкозой и восстанавливает физиологически важный ранний пик секреции инсулина [18].

Для молекулы гликлазида характерна высокая селективность в отношении  $K_{ATP}$ -каналов поджелудочной железы. Препарат интактен в отношении кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Во многих экспериментальных и клинических работах продемонстрировано, что другие ПСМ – глибенкламид, толбутамид, глимепирид – обладают значительно меньшей селективностью и способны оказывать влияние на кардиомиоциты, нарушая процессы ишемического прекодиционирования [19]. Физиологический смысл заключается в том, что в результате повторяющихся кратковременных эпизодов сублетальной ишемии, чередующихся с периодами реперфузии, включаются механизмы защиты от инфаркта. Важную роль при этом играет именно  $K_{ATP}$ -каналы. Блокада  $K_{ATP}$ -каналов препаратами может стать пагубной для миокарда в состоянии ишемии вследствие подавления ишемической предподго-

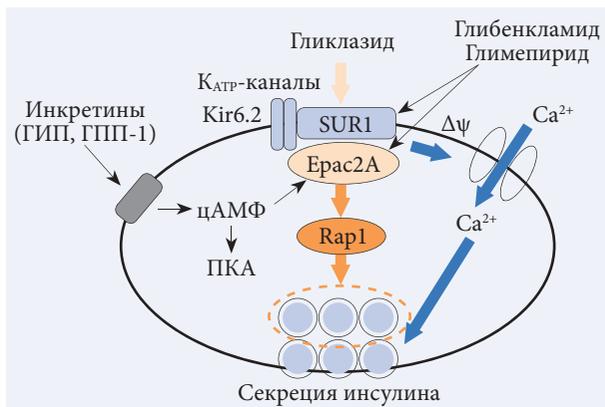


Рис. 1. Механизмы влияния ПСМ и инкретинов на секрецию инсулина

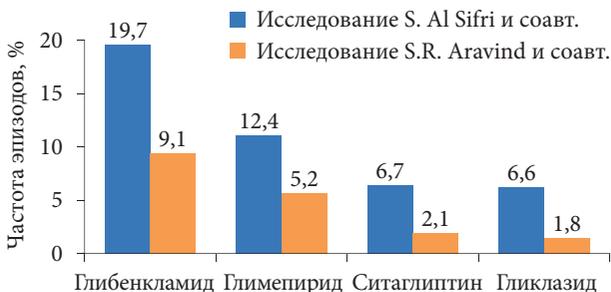


Рис. 2. Риск симптоматической гипогликемии при приеме разных ПСМ и ингибиторов ДПП-4 в исследованиях S. Al Sifri и соавт. (n = 1066) и S.R. Aravind и соавт. (n = 870)



товки. Глибенкламид и толбутамид упраздняют кардиопротективный эффект ишемической предподготовки, поскольку способствуют закрытию калиевых каналов [20].

Обратимость взаимодействия с рецептором сульфонилмочевины и высокая селективность в отношении бета-клетки, скорее всего, связаны с особенностью строения молекулы гликлазида МВ. В ней отсутствует бензамидная группа, которая обеспечивает связывание других ПСМ с рецепторами миокарда. Еще одна особенность молекулы – наличие азотсодержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью. Предполагают, что оно может нейтрализовать свободные радикалы. Этим объясняется способность гликлазида уменьшать окислительный стресс.

### Сердечно-сосудистые и нефропротективные эффекты

Данные о сердечно-сосудистых эффектах ПСМ противоречивы. В ретроспективном когортном исследовании применение больших доз ПСМ ассоциировалось с высоким риском развития застойной сердечной недостаточности по сравнению с использованием больших доз метформина [21].

Однако разные представители ПСМ продемонстрировали различное действие на сердечно-сосудистую систему.

N. Katakami и соавт. [22] изучали способность ПСМ или их комбинации с метформином предотвращать развитие атеросклероза, в частности влиять на такой суррогатный маркер, как толщина комплекса «интима – медиа» (ТКИМ). Участники исследования разделили на три группы: группа глибенкламида ( $n = 59$ ), группа гликлазида ( $n = 30$ ) и группа «глибенкламид + метформин» ( $n = 29$ ). Период наблюдения составил три года.

Применение гликлазида достоверно значительно замедляло прогрессивное увеличение ТКИМ по сравнению с использованием глибенкламида.

Было также показано, что гликлазид снижает окислительный стресс и таким образом защищает эндотелиальные клетки от индуцированного глюкозой апоптоза.

M. Corgnali и соавт. оценивали влияние отрицательной метаболической памяти (гипергликемии на начальных этапах исследования) на функцию и апоптоз эндотелиальных клеток и способность гликлазида воздействовать на данные изменения [23]. Эндотелиальные клетки пупочной вены человека инкубировали в течение 21 дня в среде с нормальным уровнем глюкозы (5 ммоль/л), с высоким уровнем глюкозы (30 ммоль/л) или высоким уровнем глюкозы в течение 14 дней, затем в среде с нормальным уровнем глюкозы еще семь дней.

Гликлазид (10 мкмоль/л) и глибенкламид (1 мкмоль/л) добавляли в культуральную среду рано (в первые 14 дней), позднее (в последние семь дней) или во время исследования.

Изучали параметры окислительного стресса и апоптоза эндотелиальных клеток.

В условиях гипергликемии увеличивалось количество активных форм кислорода, 8-OHdG, нитротирозина, каспазы 3. Эти отрицательные изменения сохранялись и после нормализации гликемии.

Применение гликлазида в разные периоды исследования ассоциировалось с улучшением всех изучаемых показателей. В то же время глибенкламид не оказывал на них существенного влияния.

Был сделан вывод: гликлазид способен предотвращать апоптоз эндотелиальных клеток за счет снижения окислительного стресса, в том числе при наличии отрицательной метаболической памяти.

Анализ Датского национального регистра (6448 пациентов с СД 2 типа и перенесенным инфарктом миокарда) показал, что среди препаратов ПСМ только гликлазид МВ снижает сердечно-сосудистую смертность на 13% ( $p = 0,40$ ) – при сопоставлении с метформином, выбранным в качестве референтного препарата [24].

Принимая во внимание, что глибенкламид взаимодействует с  $K_{ATP}$ -каналами как в сердце, так и в поджелудочной железе, тогда как гликлазид более селективен в отношении бета-клеток, предположили, что риск ос-

трого коронарного синдрома (ОКС) будет выше у пациентов, получавших глибенкламид. Для подтверждения гипотезы проанализировали данные Канадского национального регистра [25]. В анализ было включено 21 325 пациентов с СД 2 типа: 13 884 получали глибенкламид и 7441 – гликлазид. Средний возраст участников был  $75,5 \pm 6,6$  года. Период наблюдения – 5,5 года.

Основную группу составили 4239 пациентов, госпитализированных или умерших от ОКС. Группу контроля – остальные больные. Прием глибенкламида по сравнению с использованием гликлазида ассоциировался с более высоким риском госпитализации или смерти от ОКС (ОР 1,14 при 95%-ном доверительном интервале 1,06–1,23).

Убедительным доказательством сердечно-сосудистой безопасности гликлазида МВ при длительном применении являются результаты исследования ADVANCE-ON [26, 27]. По его окончании еще в течение пяти лет продолжалось наблюдение врачами общей практики за пациентами как группы контроля, так и группы интенсивного лечения. Применение гликлазида МВ в течение десяти лет у пациентов с исходной длительностью заболевания около восьми лет не только было безопасным, но и не приводило к увеличению неблагоприятных макрососудистых событий.

В рандомизированном исследовании ADVANCE интенсивный гликемический контроль с постепенным достижением уровня HbA1c 6,5% был безопасен для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Кроме того, была доказана важность интенсивного контроля гликемии для профилактики и прогрессирования диабетической нефропатии. По сравнению со стандартной терапией риск впервые возникшей микроальбуминурии и макроальбуминурии снизился на 9 и 30% соответственно, а частота развития терминальной стадии почечной недостаточности – на 65%. Через пять лет наблюдения после ухудшения показателей гликемии частота развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности



в группе интенсивного контроля оставалась достоверно ниже, чем в группе обычного контроля, – на 46%.

Таким образом, интенсивный гликемический контроль является основой профилактики микрососудистых осложнений.

Успешная реализация данной стратегии в дебюте заболевания позволяет сделать вывод о надежности первичной профилактики и на более поздних этапах заболевания, возможности снизить темпы прогрессирования осложнений и развития терминальных форм, особенно диабетической нефропатии.

### Заключение

Гликлазид МВ существенно отличается от других представителей ПСМ. Он обладает высокой селективностью к бета-клеткам, обратимостью взаимодействия с рецептором сульфонилмочевины. Кроме того, препарат оказывает антиоксидантное действие. Как следствие, – наименьший риск гипогликемических состояний, сердечно-сосудистые и нефропротективные эффекты.

Доказательная база, полученная в исследованиях, позволила экспертам Всемирной организации

здравоохранения в 2013 г. рекомендовать гликлазид для включения в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств для использования у пожилых пациентов с СД 2 типа.

Подтвержденные нефропротективные свойства и сердечно-сосудистая безопасность позволяют рассмотреть целесообразность назначения гликлазида МВ уже в дебюте заболевания, при сохранной функции бета-клеток.

Вопрос о влиянии препаратов на прогрессирующее снижение функции бета-клеток остается открытым. Активно изучаются процессы и механизмы регенерации бета-клеток, участие в этом процессе иммунной системы, влияние симпатической и парасимпатической регуляции, эффектов глюкозы и липотоксичности [28].

Трудно определить, какую именно роль в снижении не только функции, но и массы бета-клеток играют сахароснижающие препараты. Не только ПСМ и глиниды, но и ингибиторы ДПП-4 и агонисты рецепторов ГПП-1 реализуют свое сахароснижающее действие через усиление секреции инсулина, то есть являются секретогенами.

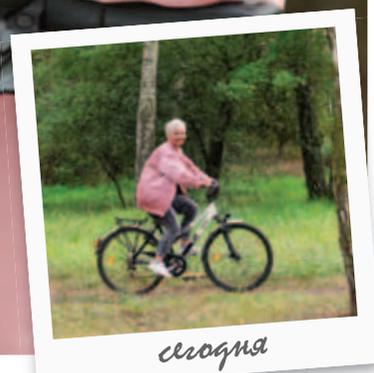
В экспериментальных исследованиях отмечено влияние ГПП-1 на рост и дифференцировку бета-клеток, однако клинических данных, подтверждающих преимущество инкретинов в отношении протективного действия на бета-клетку, пока не получено. Специфическая защита бета-клеток, оказываемая гликлазидом МВ, продемонстрирована на культуре клеток на основании отсутствия апоптоза бета-клеток в условиях гипергликемии при добавлении в среду гликлазида [29]. Добавление глибенкламида и глимепирида не обеспечивало защиту клеток от окислительного стресса и апоптоза, вызванного гипергликемией.

Применение гликлазида МВ наряду с интенсивным контролем позволит снизить риск развития микрососудистых осложнений и сохранить секреторную способность бета-клеток на длительное время.

Гликлазид МВ может быть востребован у лиц пожилого и старческого возраста, если учитывать особенности секреции у них инсулина, низкий риск гипогликемических состояний на фоне такой терапии и высокую вероятность противопоказаний к назначению других сахароснижающих препаратов. ☼

### Литература

1. Weyer C., Bogardus C., Mott D.M., Pratley R.E. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* 1999. Vol. 104. № 6. P. 787–794.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет.* 2016. Т. 19. № 2. С. 104–112.
3. Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Шестакова М.В. Распространенность поражений почек при сахарном диабете 1-го и 2-го типов в Российской Федерации // *Сахарный диабет.* 2009. № 4. С. 48–51.
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. [www.icoph.org/dynamic/attachments/taskforce\\_documents/2012-sci-267\\_diabetic\\_retinopathy\\_guidelines\\_december\\_2012.pdf](http://www.icoph.org/dynamic/attachments/taskforce_documents/2012-sci-267_diabetic_retinopathy_guidelines_december_2012.pdf).
6. Сахарный диабет. Острые и хронические осложнения / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2011.
7. Nathan D.M., DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 1. P. 9–16.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании сосудистых осложнений при СД 2 типа // *Терапевтический архив.* 2015. № 10. С. 4–10.
9. Черников А.А., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета // *Сахарный диабет.* 2017. Т. 20. № 2. С. 126–134.
10. 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. Т. 20. № 1. С. 13–41.
11. Yabe D., Seino Y. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas for type 2 diabetes: Friend or foe? // *J. Diabetes Investig.* 2014. Vol. 5. № 5. P. 475–477.
12. Seino S., Sugawara K., Yokoi N., Takahashi H.  $\beta$ -Cell signaling and insulin secretagogues: A path for improved diabetes therapy // *Diabetes Obes. Metab.* 2017. Vol. 19. Suppl. 1. P. 22–29.



## Контроль СД 2 типа с самого начала и на долгие годы



**Краткая инструкция по применению препарата 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 приема внутрь, который отличается от аналогичных препаратов наличием N-содержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью. Гликлазид снижает концентрацию глюкозы крови, стимулирует 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 гемоваскулярные 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 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 фенилбутанолом 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 гипофизарная 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 прием. 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 развиться 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, фенилбутанол, этанол. 2) Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови: даназол, хлорпропамид, глюкокортикостероиды, ритодрин, салбутамол, тербуталин (внутривенное введение). 3) Сочетания, которые должны быть приняты во внимание: антикоагулянты (например, варфарин). Производные сульфонилмочевины могут усилить 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.

\* Более подробную информацию см. в Полной инструкции по медицинскому применению препарата.  
 АО «Сервье», 125047, Москва, ул. Лесная, д. 7, тел. (495) 937 07 00, факс (495) 937 07 01, www.servier.ru



13. Дедов И.И., Смирнова О.М., Кононенко И.В. Новые представления о нарушении глюкозостимулированной секреции инсулина при развитии сахарного диабета 2 типа. Клинические последствия // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 3. С. 23–31.
14. Schopman J.E., Simon A.C., Hoefnagel S.J. et al. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis // Diabetes Metab. Res. Rev. 2014. Vol. 30. № 1. P. 11–22.
15. Al Sifri S., Basiounny A., Echtay A. et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial // Int. J. Clin. Pract. 2011. Vol. 65. № 11. P. 1132–1140.
16. Aravind S.R., Ismail S.B., Balamurugan R. et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes from India and Malaysia treated with sitagliptin or a sulfonylurea during Ramadan: a randomized, pragmatic study // Curr. Med. Res. Opin. 2012. Vol. 28. № 8. P. 1289–1296.
17. Clemens K.K., McArthur E., Dixon S.N. The hypoglycemic risk of glyburide (glibenclamide) compared with modified-release gliclazide // Can. J. Diabetes. 2015. Vol. 39. № 4. P. 308–316.
18. 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. Vol. 38. № 8. P. 767–772.
19. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // Circulation. 1986. Vol. 74. № 5. P. 1124–1136.
20. Miki T., Seino S. Roles of KATP channels as metabolic sensors in acute metabolic changes // J. Mol. Cell. Cardiol. 2005. Vol. 38. № 6. P. 917–925.
21. McAlister F.A., Eurich D.T., Majumdar S.R., Johnson J.A. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy // Eur. J. Heart Fail. 2008. Vol. 10. № 7. P. 703–708.
22. Katakami N., Yamasaki Y., Hayaishi-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.
23. Corgnali M., Piconi L., Ihnat M., Ceriello A. Evaluation of gliclazide ability to attenuate the hyperglycaemic 'memory' induced by high glucose in isolated human endothelial cells // Diabetes Metab. Res. Rev. 2008. Vol. 24. № 4. P. 301–309.
24. Schramm T.K., Gislason G.H., Vaag A. et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study // Eur. Heart J. 2011. Vol. 32. № 15. P. 1900–1908.
25. Abdelmoneim A.S., Eurich D.T., Gamble J.M. et al. Risk of acute coronary events associated with glyburide compared with gliclazide use in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 1. P. 22–29.
26. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
27. Wong M.G., Perkovic V., Chalmers J. et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. № 5. P. 694–700.
28. Nikolajczyk B.S., Jagannathan-Bogdan M., Shin H., Gyurko R. State of the union between metabolism and the immune system in type 2 diabetes // Genes Immun. 2011. Vol. 12. № 4. P. 239–250.
29. Sawada F., Inoguchi T., Tsubouchi H. et al. Differential effect of sulfonylureas on production of reactive oxygen species and apoptosis in cultured pancreatic beta-cell line, MIN6 // Metabolism. 2008. Vol. 57. № 8. P. 1038–1045.

### Should Sulfonylureas Remain? The Possibilities of Gliclazide MV

I.V. Kononenko, O.M. Smirnova

National Medical Research Centre for Endocrinology

Contact person: Irina Vladimirovna Kononenko, shakhtarina@bk.ru

*In connection with the new classes of hypoglycemic drugs emergence the attitude to sulfonylurea derivatives (PSM) is being revised. The main undesirable side effect of drugs of this class is hypoglycemia. However, PSM significantly differ in their effects.*

*One of the drugs of this group – glyclazide MV is being discussed in the article in details. It is distinguished by high selectivity in relation to beta-cells, reversibility of interaction with the receptor, antioxidant properties and, as a consequence, the lowest risk of hypoglycemic conditions. Provided the evidence of its cardiovascular safety and renal protection actions in the case of long-term use.*

*Glyclazide MV is not only possible, but also necessary to be applied in the early stages of patients with type 2 diabetes treatment.*

**Key words:** diabetes mellitus type 2, glyclazide MV, hypoglycemia, ATP-dependent potassium channels, incretins, cardiovascular safety