



Препараты сульфонилмочевины: кардио- и нефропротекция

Успешное управление сахарным диабетом 2 типа по-прежнему остается одной из основных проблем современной диабетологии. Это предполагает не только эффективность, но и безопасность лечения в отношении сердечно-сосудистых и почечных исходов в долгосрочной перспективе.

Рассмотрению актуальных подходов к выбору препарата сульфонилмочевины с учетом его потенциальных кардио- и нефропротективных возможностей был посвящен симпозиум компании «Сервье», организованный в рамках VIII Национального конгресса эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 24 мая 2019 г.).



Д.м.н., профессор
А.М. Мкртыян

Одной из основных целей лечения сахарного диабета (СД) 2 типа является достижение целевых показателей углеводного обмена, чего можно добиться только с помощью многофакторного подхода. По словам профессора Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА, заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова (МГМСУ им. А.И. Евдокимова), руководителя отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, заслу-

Сульфонилмочевина в эпоху масштабного изучения сердечно-сосудистой безопасности препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа

женного врача РФ, д.м.н., гипергликемия является главной причиной развития и прогрессирования осложнений СД. Так, краткосрочная вариабельность глюкозы в крови и в большей степени долгосрочная (изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c)) ассоциированы с развитием сердечно-сосудистой вегетативной нейропатии¹.

Следует учитывать, что СД 2 типа, как правило, манифестирует задолго до установления диагноза. И естественно, что еще задолго до постановки диагноза пациент испытывает деструктивное действие гипергликемии. Поэтому даже после назначенного лечения преодоление эффекта метаболической памяти может занять некоторое время.

В целом ряде исследований, проведенных с 2008 по 2016 г., продемонстрирована эффективность интенсифицированного терапевтического подхода к достижению целевых показателей углеводного обмена.

Необходимо отметить, что в 2008 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и Европейское агентство лекарственных средств ужесточили критерии регистрации антигипергликемических препаратов, внося требование по кардиоваскулярной безопасности. Как следствие, были проведены исследования кардиоваскулярной безопасности зарегистрированных и разрабатываемых лекарственных средств. Исследования в отношении ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (SAVOR-TIMI, EXAMINE, TECOS, CARMELINA) доказали, что в целом препараты данной группы сопоставимы с плацебо по профилю кардиоваскулярной безопасности. В то же время, согласно результатам исследования SAVOR-TIMI, ингибитор ДПП-4 саксаглиптин статистически значимо повышал частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН). Тщательный анализ полученных

¹ Jun J.E., Jin S.M., Baek J. et al. The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes // Cardiovasc. Diabetol. 2015. Vol. 14. ID 70.



Сателлитный симпозиум компании «Сервье»

данных позволил сделать вывод, что ингибиторы ДПП-4 не обладают преимуществом в отношении снижения риска госпитализаций по поводу СН и развития нефропатии²⁻⁴.

Оценке кардиоваскулярных исходов у пациентов с СД 2 типа на фоне ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) также было посвящено несколько масштабных исследований – EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI. Применение ингибиторов НГЛТ-2 сопровождалось значимым снижением частоты госпитализаций по поводу СН и случаев прогрессирования болезни почек.

Кардиоваскулярная безопасность агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) оценивалась в исследованиях LEADER, EXSCCEL, HARMONY, SUSTAIN. Полученные данные оказались неоднозначными, например в отношении риска развития диабетической ретинопатии. В исследовании SUSTAIN диабетическая

ретинопатия выявлена у 50 пациентов в группе семаглутида и 29 пациентов в группе плацебо. Аналогичная тенденция наблюдалась в исследовании LEADER. Так, диабетическая ретинопатия обнаружена у 106 пациентов в группе лираглутида и 92 пациентов в группе плацебо. В целом агонисты рецепторов ГПП-1 продемонстрировали преимущества в отношении снижения частоты наступления кардиоваскулярных событий, за исключением частоты госпитализаций по поводу СН⁵⁻⁷.

Не менее интересны результаты наблюдательного исследования CVD-REAL Nordic, включившего более 91 тыс. пациентов с СД 2 типа, в большинстве своем (75%) не имевших кардиоваскулярных заболеваний в анамнезе. Установлено, что терапия ингибиторами НГЛТ-2 приводила к снижению риска смерти от кардиоваскулярных заболеваний на 47%, частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности – на 30%.

Однако преимущество ингибиторов НГЛТ-2 в снижении сердечно-сосудистой смертности было статистически значимым только при условии приема на исходном этапе производных сульфонилмочевины (ПСМ)⁸.

В эпоху широкомасштабных исследований новых классов препаратов должны ли производные сульфонилмочевины «сойти со сцены»? Играют ли они какую-либо роль в современной стратегии лечения СД 2 типа?

По словам докладчика, есть доводы за и против. К первым следует отнести эффективный контроль гликемии, снижение частоты микрососудистых осложнений (исследования ADVANCE, ADVANCE-ON и UKPDS), невысокую стоимость, а также низкую частоту гипогликемий при приеме ПСМ нового поколения⁹⁻¹¹. Ко вторым – противоречивые данные о положительном влиянии на сердечно-сосудистые исходы и смерть¹²⁻¹⁴.

² White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 14. P. 1327–1335.

³ Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C. et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial // Lancet. 2015. Vol. 385. № 9982. P. 2067–2076.

⁴ Rosenstock J., Perkovic V., Alexander J.H. et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Cardiovascular safety and Renal Microvascular outcome study with LINagliptin (CARMELINA[®]): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes and high cardio-renal risk // Cardiovasc. Diabetol. 2018. Vol. 17. № 1. ID 39.

⁵ Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 4. P. 311–322.

⁶ Marso S.P., Bain S.C., Consoli A. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 19. P. 1834–1844.

⁷ Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J. et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 13. P. 1228–1239.

⁸ Birkeland K.I., Jørgensen M.E., Carstensen B. et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis // Lancet Diabetes Endocrinol. 2017. Vol. 5. № 9. P. 709–717.

⁹ Hirst J.A., Farmer A.J., Dyar A. et al. Estimating the effect of sulphonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis // Diabetologia. 2013. Vol. 56. № 5. P. 973–984.

¹⁰ 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.

¹¹ Patel A., ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // Lancet. 2007. Vol. 370. № 9590. P. 829–840.

¹² Phung O.J., Schwartzman E., Allen R.W. et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis // Diabet. Med. 2013. Vol. 30. № 10. P. 1160–1171.

¹³ Rao A.D., Kuhadiya N., Reynolds K., Fonseca V.A. Is the combination of sulphonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 8. P. 1672–1678.

¹⁴ Varvaki Rados D., Catani Pinto L., Reck Remonti L. et al. The association between sulphonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials // PLoS Med. 2016. Vol. 13. № 4. ID e1001992.

эндокринология



Поэтому один из выводов мета-анализа результатов исследований кардиоваскулярной безопасности ПСМ длительностью шесть месяцев и более указывает, что делать окончательное заключение о кардиоваскулярной безопасности ПСМ можно будет только после завершения исследований с долгосрочной оценкой кардиоваскулярных исходов¹⁵.

Гетерогенность результатов исследований ADVANCE, UKPDS и UKPDS с дополнительной фазой наблюдения, а также исследований ACCORD и VADT с оценкой макрососудистых исходов в общей сложности у 27 тыс. пациентов с СД 2 типа стала основанием для проведения метаанализа CONTROL¹⁶. Анализ данных показал, что более интенсивный контроль глюкозы был связан со снижением риска развития инфаркта миокарда на 14%, при снижении общего количества сердечно-сосудистых событий на 9%.

В ходе исследования, проведенного D.D. Shramm и соавт., оценивался риск смерти от кардиоваскулярных заболеваний у 8220 больных СД 2 типа с инфарктом миокарда в анамнезе на фоне разных ПСМ. Препаратом сравнения был выбран метформин. Согласно полученным результатам, среди препаратов сульфонилмочевины только Диабетон МВ (гликлазид) способствовал снижению риска смерти¹⁷. Согласно результатам систематического обзора и метаанализа по оценке риска развития гипогликемией при добавлении ПСМ к метформину, наилучшим профилем безопасности в отношении риска развития таковых обладает гликлазид (по сравнению с глипепиридом, глибенкламидом, глипизидом и плацебо)¹⁸.

Место производных сульфонилмочевины в современных алгоритмах лечения обозначено в рекомендациях Американской диабетической ассоциации 2018 г. В них указано, что производные сульфонилмо-

чевины продолжают цениться за высокую эффективность и низкую стоимость. Не случайно в США на их долю приходится 31% от объема продаж диабетических препаратов, в Великобритании – 41–45%, в Нидерландах – 47%, а в исследованиях с оценкой кардиоваскулярных исходов – 41–51%^{19,20}.

Таким образом, при правильном выборе препарата сульфонилмочевины и назначении соответствующей дозы этот вариант терапии может быть приемлемым и оптимальным у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми осложнениями.

Профессор А.М. Мкртумян завершил свое выступление словами знаменитого американского ученого Стивена Ниссена: «В момент, когда мы начинаем лечить больного, заболевание уже достаточно выражено. Не существует такого понятия, как первичная профилактика. Это чистая фикция. Мы всегда проводим вторичную профилактику».



Д.м.н., профессор
О.М. Смирнова

Препараты сульфонилмочевины: история и современность

Профессор отдела кардиологии и сосудистой хирургии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (НМИЦ эндокринологии), д.м.н. Ольга Михайловна СМЕРНОВА начала свое выступление с краткого экскурса в историю.

Впервые сахароснижающее действие производных сульфонилмочевины было отмечено в 1942 г. фран-

цузским врачом Марселем Жанбоном, который, применяя один из сульфаниламидных препаратов у больных брюшным тифом, отметил, что на фоне таковых развиваются состояния, напоминающие гипогликемию и купируемые внутривенным введением глюкозы. Далее французский эндокринолог Огюст Лубатье доказал, что применявшийся сульфаниламидный препарат, действительно, сти-

¹⁵ Monami M., Genovese S., Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabetes Obes. Metab.* 2013. Vol. 15. № 10. P. 938–953.

¹⁶ Control Group, Turnbull F.M., Abraira C. et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes // *Diabetologia.* 2009. Vol. 52. № 11. P. 2288–2298.

¹⁷ Schramm D.D. et al. Risk of death differs according to type of oral glucose-lowering therapy in patients with diabetes and a previous myocardial infarction: a nationwide study // *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30. Suppl. 1. Ehp. 414. P. 304.

¹⁸ Andersen S.E., Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016. Vol. 82. № 5. P. 1291–1302.

¹⁹ Lipska K.J., Yao X., Herrin J. et al. Trends in drug utilization, glycemic control, and rates of severe hypoglycemia, 2006–2013 // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40. № 4. P. 468–475.

²⁰ Sharma M., Nazareth I., Petersen I. Trends in incidence, prevalence and prescribing in type 2 diabetes mellitus between 2000 and 2013 in primary care: a retrospective cohort study // *BMJ Open.* 2016. Vol. 6. № 1. ID e010210.



Сателлитный симпозиум компании «Сервье»

мулирует секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы. В 1958 г. один из четырех препаратов первого поколения – Растинон (толбутамид) – был внедрен в клиническую практику. С 1969 по 1972 г. на фармацевтический рынок были выведены препараты второго поколения – глибенкламид, глипизид, глимепирид, гликлазид, гликвидон, которые продолжают использоваться в настоящее время.

Препараты второго поколения сопоставимы по эффективности с препаратами первого поколения, однако их суточная доза в 50–100 раз меньше. Как следствие, они характеризуются более низкой частотой побочных эффектов. Сейчас препараты сульфонилмочевины первого поколения для лечения СД 2 типа в России не применяются.

Далее выступающая подробно остановилась на причинах развития осложнений СД. «Чем больше продолжительность гипергликемии, тем выше частота возникновения микро- и макрососудистых диабетических осложнений», – отметила О.М. Смирнова. Данная связь сохраняется даже после достижения гликемического контроля, что свидетельствует о наличии внутреннего механизма метаболической памяти, одной из при-

чин которого являются конечные продукты гликирования (КПГ).

КПГ – это гликированные белки, которые могут служить медиаторами метаболической памяти в связи с их усиленной выработкой в условиях гипергликемии и, как правило, медленного обмена. Повышение уровня КПГ может приводить к аномальному перекрестному сшиванию вне- и внутриклеточных белков и, как следствие, нарушению их структуры, а также функции²¹.

КПГ распознаются двумя классами рецепторов, которые либо активируют, либо подавляют образование реактивных форм кислорода. Развившийся окислительный стресс влияет на функцию сосудов и возникновение ишемической болезни сердца за счет повышения ригидности артерий, вазодилатации, кальциноза сосудов, развития атеросклероза, апоптоза гладких мышц и т.д.

Было высказано предположение, что ранняя гипергликемия приводит к пропорциональному увеличению образования КПГ и окислительного стресса. Со временем белки дыхательной цепи митохондрий становятся более гликированными и происходит повреждение митохондриальной ДНК. Это поддерживает цикл образования КПГ и окислительного стресса независимо от гипергликемии²².

Известно, что секреция инсулина является динамичным процессом, который регулируется разными факторами. Классическим механизмом считается глюкозо-индуцированная секреция инсулина: при проникновении глюкозы в бета-клетку меняется ее метаболизм, что обуславливает закрытие аденозинтрифосфатзависимых K⁺-каналов на мембране. Регуляторной субъединицей АТФ-зависимых K⁺-каналов признан SUR-1. Последний является основной мишенью ПСМ. Производные сульфонилмочевины меняют потенциал электрической мембраны, вольтажзависимые Са-каналы открываются, кальций проникает в клетку, происходит секреция инсулина.

Определен еще один путь секреции инсулина, через который в основном действует инкретин. Центральной точкой этого процесса считается белок Ерас2А. Это обменный белок, напрямую активируемый циклическим аденозинмонофосфатом и участвующий в обмене гуаниновых нуклеотидов с малой ГТФазой белка Rap1. Идентифицировано уже три подтипа данного белка.

В экспериментальном исследовании оценивалась секреция инсулина в клетках островков Лангерганса мышей при введении ПСМ (глибенкламида, глимепирида, гликлазида) и агонистов рецепторов ГПП-1. В отличие от гликлазида глибенкламид и глимепирид способны запускать Ерас2А-зависимый путь.

Следовательно, Диабетон МВ (гликлазид) – единственный препарат из группы ПСМ, который обладает электрогенным Ерас2А-независимым механизмом регуляции секреции инсулина, действуя лишь через аденозинтрифосфатзависимый калиевый канал, и, обратно связываясь с SUR-1, вызывает секрецию инсулиновых гранул.

С 1969 по 1972 г. на фармацевтический рынок были выведены препараты второго поколения – глибенкламид, глипизид, глимепирид, гликлазид, гликвидон, которые продолжают использоваться в настоящее время. Препараты второго поколения сопоставимы по эффективности с препаратами первого поколения, однако их суточная доза в 50–100 раз меньше. Как следствие, они характеризуются более низкой частотой побочных эффектов

²¹ Fishman S.L., Sonmez H., Basman C. et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review // Mol. Med. 2018. Vol. 24. № 1. ID 59.

²² Testa R., Bonfigli A.R., Prattichizzo F. et al. The 'metabolic memory' theory and the early treatment of hyperglycemia in prevention of diabetic complications // Nutrients. 2017. Vol. 9. № 5. ID E437.

Эндокринология



Другие ПСМ и инкретиномиметики характеризуются двойным механизмом влияния на секрецию инсулина и через АТФ-зависимый калиевый канал, и через Ерас2А-зависимый путь^{23, 24}, что может приводить к чрезмерно выраженному по силе и продолжительности воздействию, обуславливая повышение риска гипогликемии. ПСМ и ингибиторы ДПП-4 в лечении СД 2 типа – друзья или враги? Как показывают результаты работ японских исследователей, внедрение в 2009 г. в клиническую практику ингибиторов ДПП-4, в том числе в комбинации с ПСМ, привело к возрастанию количества случаев тяжелых гипогликемий. Наибольшее число гипогликемических состояний было зафиксировано при комбинации глибенкламида с ситаглиптином, минимальное – при комбинации гликлазида с ситаглиптином. В связи с получением указанных данных были обновлены клинические рекомендации. Теперь у пациентов на терапии ПСМ,

особенно у пожилых и/или пациентов с почечной недостаточностью, перед началом лечения ингибиторами ДПП-4 рекомендуется снизить дозу ПСМ и использовать глимепирид ≤ 2 мг/сут, гликлазид ≤ 40 мг/сут, глибенкламид $\leq 1,5$ мг/сут. Если после добавления в схему лечения ингибитора ДПП-4 оптимальный контроль гликемии не достигнут, следует рассмотреть возможность увеличения дозы ПСМ. В случае подтверждения эпизодов гипогликемий необходимо уменьшить дозу ПСМ.

Комбинированная терапия ингибиторами ДПП-4 и ПСМ целесообразна и оправдана при наличии резистентности бета-клеток к глюкозе, вторичной резистентности к пероральным сахароснижающим препаратам.

Гликлазид (Диабетон МВ) уникален тем, что, воздействуя специфически только на АТФ-зависимые калиевые каналы бета-клетки, не активирует Ерас2А. Это обеспечивает снижение риска развития гипогликемий.

В 2018 г. К. Khunti и соавт. опубликовали данные систематического обзора, целью которого было определить, какое место в клинической практике занимают производные сульфонилмочевины²⁵. Были изучены результаты 628 рандомизированных клинических исследований, в которые были включены 575 734 пациента. На их основании авторы сформулировали следующие выводы:

- после 60 лет клинического применения и исследований преимущества и недостатки ПСМ хорошо известны;
- ПСМ – это эффективные препараты длительного применения без избыточного влияния на массу тела;
- ПСМ последнего поколения более безопасны в отношении гипогликемий;
- доступность и приемлемая цена, эффективность и безопасность оправдывают применение ПСМ у большинства пациентов и в любой системе здравоохранения.



К.м.н.
О.Ю. Сухарева

Нефропротекция как фактор снижения сердечно-сосудистого риска. Возможности препаратов сульфонилмочевины

Несмотря на определенные успехи в снижении частоты осложнений СД 2 типа, достигнутые за последние 20 лет, распространенность поражения почек у таких пациентов по-прежнему остается высокой. По данным, представленным в докладе ведущего научного сотрудника отделения диабетической болезни почек и посттрансплантационной

реабилитации НМИЦ эндокринологии, к.м.н. Ольги Юрьевны СУХАРЕВОЙ, практически 50% взрослых пациентов с СД 2 типа страдают диабетической нефропатией, у 31,6% лиц отмечаются проявления хронической болезни почек еще до постановки диагноза СД²⁶⁻²⁸.

Сахарный диабет в сочетании с хронической болезнью почек ас-

²³ Zhang C.L., Kato M., Shibasaki T. et al. The cAMP sensor Epac2 is a direct target of antidiabetic sulfonylurea drugs // Science. 2009. Vol. 325. № 5940. P. 607–610.

²⁴ Seino S., Zhang C.L., Shibasaki T. Sulfonylurea action re-revisited // J. Diabetes Investig. 2010. Vol. 1. № 1–2. P. 37–39.

²⁵ Khunti K., Chatterjee S., Gerstein H.C. et al. Do sulphonylureas still have a place in clinical practice? // Lancet Diabetes Endocrinol. 2018. Vol. 6. № 10. P. 821–832.

²⁶ Bailey R.A., Wang Y., Zhu V., Rupnow M.F. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging // BMC Res. Notes. 2014. Vol. 7. ID 415.

²⁷ Thomas M.C., Cooper M.E., Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease // Nat. Rev. Nephrol. 2016. Vol. 12. № 2. P. 73–81.

²⁸ Gatwood J., Chisholm-Burns M., Davis R. et al. Evidence of chronic kidney disease in veterans with incident diabetes mellitus // PLoS One. 2018. Vol. 13. № 2. ID e0192712.



Сателлитный симпозиум компании «Сервье»

социруется с повышенным риском инфаркта миокарда и смерти. Так, общая смертность возрастает почти в полтора раза²⁹.

При неудовлетворительном контроле гликемии на фоне диабетической нефропатии риск развития почечной недостаточности увеличивается в два с половиной раза, сердечной недостаточности – в два раза³⁰.

Основные факторы, которые вовлечены в повреждение почек при сахарном диабете, взаимопроникающие и взаимодействующие. Свой вклад вносят ожирение, инсулинорезистентность и дисфункция бета-клеток, гипергликемия, артериальная гипертензия и, наконец, нарушение почечной гемодинамики, дисбаланс носящих сосудов почечного клубочка. В совокупности это приводит к изменению внутривенного давления, в почечном клубочке начинает преобладать процесс склероза³¹.

Маркерами нарушения функции почек выступают низкий уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурия. Они же являются независимыми факторами риска кардиоваскулярной смерти, особенно у пациентов с СД³².

Результаты исследования STENO-2 продемонстрировали значимость одномоментного интенсивного воздействия на несколько факторов риска – гипергликемию, ар-

териальную гипертензию, микроальбуминурию. Многофакторная интенсивная терапия почти в два раза снижала риск прогрессирования альбуминурии по сравнению со стандартной терапией. В то же время наблюдался остаточный риск нефропатии³³.

В исследованиях EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI продемонстрирована способность ингибиторов НГЛТ-2 не только снижать риск кардиоваскулярных событий, но и оказывать положительное влияние на почечные исходы у больных СД 2 типа. Это было подтверждено в исследовании CREDENCE, результаты которого продемонстрировали нефропротективный эффект ингибитора НГЛТ-2 в популяции с хронической болезнью почек с воспроизведением кардиопротективных преимуществ.

С точки зрения нефропротекции ингибиторы НГЛТ-2 показали более впечатляющие результаты по сравнению с агонистами рецепторов ГПП-1. Полученные в ходе исследований LEADER и SUSTAIN-6 данные по оценке развития или прогрессирования нефропатии позволяют предположить, что агонисты рецепторов ГПП-1 оказывают нефропротективное воздействие преимущественно за счет уменьшения новых случаев развития стойкой макроальбуминурии^{5,6}.

В исследовании ADVANCE и его продленной десятилетней фазе – исследовании ADVANCE-ON – зафиксирована долгосрочная кардио- и нефропротекция интенсивной терапии с применением препарата Диабетон МВ.

Согласно результатам исследования ADVANCE, интенсивная стратегия, основанная на применении Диабетона МВ, способствовала снижению частоты развития альбуминурии на 9%, возникновения или прогрессирования нефропатии – на 21%, достижения терминальной стадии почечной недостаточности – на 65%, регрессу альбуминурии до первой степени – на 15%^{34,35}.

Кроме того, согласно данным исследования ADVANCE-ON, интенсивная терапия с применением Диабетона МВ приводила к снижению относительного риска развития патологии почек на 46% (95%-ный доверительный интервал 15–66%) без повышения риска наступления кардиоваскулярных событий и смерти, в том числе у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском³⁶.

Основные результаты исследования ADVANCE-ON с оценкой контроля гликемии доказали преимущество интенсивной стратегии с помощью препарата Диабетон МВ, которая независимо от начального уровня HbA1c способствовала:

²⁹ Tonelli M., Muntner P., Lloyd A. et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9844. P. 807–814.

³⁰ Shurraw S., Hemmelgarn B., Lin M. et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study // Arch. Intern. Med. 2011. Vol. 171. № 21. P. 1920–1927.

³¹ Muskiet M.H., Smits M.M., Morsink L.M., Diamant M. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? // Nat. Rev. Nephrol. 2014. Vol. 10. № 2. P. 88–103.

³² Fox C.S., Matsushita K., Woodward M. et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9854. P. 1662–1673.

³³ Fioretto P., Dodson P.M., Ziegler D., Rosenson R.S. Residual microvascular risk in diabetes: unmet needs and future directions // Nat. Rev. Endocrinol. 2010. Vol. 6. № 1. P. 19–25.

³⁴ 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.

³⁵ 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.

³⁶ Zoungas S., Chalmers J., Neal B. et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. № 15. P. 1392–1406.

Эндокринология



- снижению уровня микро- и макрососудистых осложнений (первичная конечная точка) на 10%;
- микрососудистых событий на 14%;
- появления или ухудшения нефропатии на 21%;
- достижения терминальной стадии хронической почечной недостаточности на 65%.

Доказанные кардио- и нефропротективные эффекты гликлазида МВ стали основанием для его сохранения (наряду с ингибиторами НГЛТ-2 и агонистами рецепторов ГПП-1) в перечне приоритетных препаратов для терапии больных диабетом с хронической болезнью почек 1–3а степени (СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м²),

Согласно данным исследования ADVANCE-ON, интенсивная терапия с применением Диабетона МВ приводила к снижению относительного риска развития патологии почек на 46% (95%-ный доверительный интервал 15–66%) без повышения риска наступления сердечно-сосудистых событий и смерти, в том числе у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском

что нашло отражение в последних отечественных алгоритмах оказания специализированной медицинской помощи больным сахар-

ным диабетом с комментарием, что, возможно, определенный вклад вносит улучшение гликемического контроля³⁷.



Д.м.н., профессор
Т.Н. Маркова

Как отметила профессор кафедры эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, заведующая эндокринологическим отделением городской клинической больницы № 52, д.м.н. Татьяна Николаевна МАРКОВА, оптимальный антигипергликемический препарат должен характеризоваться высокой эффективностью, низким риском развития гипогликемических состояний, нейтральным воздействием на массу тела, хорошей

Препараты сульфонилмочевины: простая тактика в непростых ситуациях

переносимостью и влиять на дополнительные факторы, такие как функция бета-клеток, сердечно-сосудистый риск³⁸.

Сложность с выбором антигипергликемического препарата, как правило, возникает у пожилых пациентов и лиц с коморбидными состояниями, больных MODY-диабетом (диабетом зрелого типа у молодых людей), в условиях ограниченного приема пищи, например во время священного для мусульман месяца Рамадан.

Согласно алгоритмам оказания специализированной медицинской помощи 2019 г., диагностические критерии СД у лиц пожилого возраста не отличаются от таковых для общей популяции. Однако на показатель HbA1c у них может влиять анемия, хроническая болезнь почек и т.д.

В алгоритмах также уточняется, что диета, назначенная для снижения массы тела, не должна влиять

на костную ткань, развитие саркопении, поступление витаминов.

При выборе медикаментозной терапии рекомендуется отдавать предпочтение препаратам с низким риском развития гипогликемий.

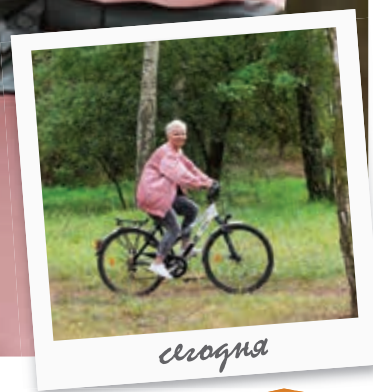
Метформин остается препаратом первого выбора для старта терапии у пациентов пожилого возраста, однако он снижает всасываемость витамина B₁₂³⁹.

С точки зрения безопасности более предпочтительными являются ингибиторы ДПП-4, однако они демонстрируют среднюю эффективность. На их фоне уровень HbA1c снижается на 0,5–1,0%. Более высокой эффективностью обладают ингибиторы НГЛТ-2. В то же время они способны повышать риск гиповолемии, генитальных инфекций, поэтому имеют ограничения по возрасту. Кроме того, препараты данной группы не показаны при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м².

³⁷ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. М.: УП ПРИНТ, 2019.

³⁸ Zinman B., Skyler J.S., Riddle M.C., Ferrannini E. Diabetes research and care through the ages // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. № 10. P. 1302–1313.

³⁹ Niafar M., Hai F., Porhomayon J., Nader N.D. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review // Intern. Emerg. Med. 2015. Vol. 10. № 1. P. 93–102.



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 1 типа; 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_{1c}. **Побочное действие.** Учитывая опыт применения гликлазида, следует помнить о возможности развития следующих побочных эффектов. **Гипогликемия.** Как и другие препараты группы сульфонилмочевины, препарат **ДИАБЕТОН® МВ** может вызывать гипогликемию в случае нерегулярного приема пищи и особенно, если прием пищи пропущен. **Другие побочные эффекты.** Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запоры. Прием препарата во время завтрака позволяет избежать этих симптомов или минимизировать их. Более подробная информация размещена в инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка.** При передозировке производными сульфонилмочевины может 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, хлорпромазин, 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», 125196, Москва, ул. Лесная, д. 7, тел. (495) 937 07 00, факс (495) 937 07 01, www.servier.ru



Агонисты рецепторов ГПП-1 характеризуются низким риском гипогликемий, но используются в виде инъекций и имеют высокую стоимость.

Что касается производных сульфонилмочевины, то их следует назначать с осторожностью из-за риска гипогликемий, стартовать с половины дозы, ограничить применение глибенкламида. Последний не рекомендован для лечения пациентов пожилого возраста.

При переводе пациента на инсулин рекомендуется выбирать базальный инсулин или готовые смеси инсулина, избегая назначения их в базис-болюсном режиме. В исследованиях VADT, ACCORD, ADVANCE оценивалось влияние антигипергликемических препаратов на риск развития гипогликемий. Результаты, полученные в исследовании ADVANCE, свидетельствуют о преимуществах гликлазида МВ над другими ПСМ в отношении частоты гипогликемических эпизодов.

Далее профессор Т.Н. Маркова рассмотрела подходы к выбору сахароснижающих препаратов в условиях ограниченного приема пищи и у больных MODY-диабетом. На данный момент времени в мире проживает порядка 1,1–1,5 млрд мусульман, в России – 16–20 млн. По данным эпидемиологического исследования EPIDIAR, среди мусульман 43% с СД 1 типа и 79% с СД 2 типа в период священного месяца Рамадан соблюдают пост. Во время поста у больных СД 1 типа риск тяжелых гипогликемий увеличивается в 4,7 раза, у больных СД 2 типа – в 7,5 раза, что требует коррекции сахароснижающей терапии.

Безусловно, выбор препарата для данной категории пациентов должен осуществляться с позиции безопасности в отношении риска развития гипогликемий.

В этой связи особый интерес представляют результаты исследования Ramadan, в котором Диабетон МВ продемонстрировал безопасность в отношении риска развития гипогликемий, сопоставимую с безопасностью ситаглиптина (частота развития гипогликемии 6,6 и 6,7% соответственно).

Одна из непростых ситуаций, с которой сталкиваются врачи-эндокринологи, – это распознавание MODY-диабета. Его распространенность невысока. В структуре СД на его долю приходится от 2 до 5% случаев. Это генетически обусловленное аутосомно-доминантным наследованием заболевание. Обычно оно дебютирует до 25 лет и характеризуется дисфункцией бета-клеток, мягким течением. На сегодняшний день выделено 13 подтипов MODY-диабета. MODY-диабет – это диагноз исключения. В трудных случаях прибегают к молекулярно-генетическому типированию.

Специалисты отмечают высокую чувствительность пациентов с MODY-диабетом к терапии ПСМ. В большинстве случаев больные MODY-диабетом отвечают на терапию препаратами данного класса.

Наиболее частыми формами MODY-диабета считаются MODY-2, MODY-3 и MODY-1. MODY-2-диабет, который вызван мутацией гена GCK, встречается в 40–60% случаев. Для него характерно нарушение способности гексокиназы фосфорилировать глюкозу. Как правило, это пациенты с умеренной гипергликемией, которым в качестве терапии достаточно скорректировать образ жизни. Лечение возможно во время беременности и в пожилом возрасте.

В основе развития MODY-3-диабета, который встречается в 20–

25% случаев, лежит мутация гена HNF1A, в результате чего нарушается функционирование НГЛТ-2. Эта форма MODY-диабета начинается с легкой глюкозурии, преимущественного повышения постпрандиальной гликемии с дальнейшим развитием диабетических осложнений. Препаратами выбора для лечения таких пациентов являются производные сульфонилмочевины.

Более агрессивным течением отличается MODY-1-диабет, на долю которого приходится 10% случаев. В основе развития MODY-1-диабета лежит мутация гена HNF4A, который играет ключевую роль в развитии, дифференцировке и функционировании бета-клеток. MODY-1-диабет может развиваться стремительно – от бессимптомного течения до кетоацидоза. Пациентам с MODY-1-диабетом показано лечение препаратами сульфонилмочевины или инсулинотерапия⁴⁰.

Завершая выступление, профессор Т.Н. Маркова отметила, что, согласно отечественным алгоритмам оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2019 г., производные сульфонилмочевины характеризуются быстрым эффектом и способностью снижать HbA1c на 1–2% и заслуженно остаются востребованными.

Заключение

Несмотря на внедрение в клиническую практику инновационных сахароснижающих препаратов, производные сульфонилмочевины по-прежнему занимают важное место в алгоритмах ведения больных СД. Это объясняется не только их эффективностью, безопасностью, но и простотой применения, низкой стоимостью. 🌐

⁴⁰ Зубкова Н.А., Гюева О.А., Тихонович Ю.В. и др. Персонализация коррекции нарушений углеводного обмена с учетом генотипа у пациентов с сахарным диабетом типа MODY, обусловленной мутацией в генах GCK, HNF1A, HNF4A // Personalized Medicine. 2017. Т. 1. № 1. С. 40–48.