



Лечение сахарного диабета 2 типа в сочетании с хронической болезнью почек: фокус на гликлазид модифицированного высвобождения

К.В. Овсянников, к.м.н.^{1,2}, А.Н. Федосеев, д.м.н., проф.³,
Н.Л. Бондаренко, к.м.н.¹, М.Э. Григорьев, д.м.н., проф.¹, А.П. Королев, к.м.н.^{1,3},
Е.А. Праскурничий, д.м.н., проф.², А.В. Потемкин, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Константин Валерьевич Овсянников, kvovsn@gmail.com

Для цитирования: Овсянников К.В., Федосеев А.Н., Бондаренко Н.Л. и др. Лечение сахарного диабета 2 типа в сочетании с хронической болезнью почек: фокус на гликлазид модифицированного высвобождения. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (34): 38–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-34-38-44

Диабетическая болезнь почек (ДБП) является одной из важнейших проблем в клинической практике в связи с высокой распространенностью и ухудшением прогноза у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. В настоящее время выделяют несколько вариантов развития ДБП – классический, непротеинурический и быстро прогрессирующий. Вариант развития ДБП определяет почечный и сердечно-сосудистый прогноз, равно как и терапевтический подход, ключевыми аспектами успеха которого являются коррекция дислипидемии и макрогемодинамических нарушений, борьба с инсулинорезистентностью, ожирением и окислительным стрессом. При выборе сахароснижающего препарата для лиц с ДБП встает широкий спектр вопросов: его эффективность в достижении целевых значений гликированного гемоглобина, безопасность, в том числе в отношении гипогликемий, наличие плейотропных свойств, длительность применения в клинической практике, наличие обширной доказательной базы, полученной как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в исследованиях в условиях реальной клинической практики, место в актуальных клинических рекомендациях. Востребованность производного сульфонилмочевины – оригинального гликлазида МВ при сочетании СД 2 типа и ДБП определяется его сахароснижающей эффективностью и профилем безопасности, а также значимым влиянием на прогноз диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая болезнь почек, хроническая болезнь почек, производные сульфонилмочевины, гликлазид МВ

Диабетическая болезнь почек (ДБП) развивается примерно у 40% пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД), и является основной причиной формирования хронической болезни почек (ХБП).

Метаболические изменения, связанные с СД, приводят к гипертрофии клубочков, гломерулосклерозу, тубулоинтерстициальному воспалению и фиброзу.

Естественное течение ДБП включает клубочковую гиперфильтрацию, прогрессирующую альбуминурию, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и в конечном итоге формирование терминальной стадии почечной недостаточности. Терминальная стадия хронической почечной недостаточности является наиболее серьезным последствием ДБП. Однако большинство пациентов еще до того, как им потребуется заместительная почечная терапия, умирают от сердечно-сосудистых заболеваний и инфекционных осложнений.

Несмотря на последние достижения в области лечения СД, существует большой остаточный риск возникновения и прогрессирования ДБП. Именно поэтому необходимы широкомасштабные инновации, равно как и более эффективное использование уже существующих вариантов лечения, для улучшения прогноза у пациентов с ДБП. Термин ДБП впервые был предложен в 1980-е гг. С.Е. Mogensen и соавт. [1] для обозначения прогрессирующего заболевания, начинающегося с потери небольшого количества альбумина с мочой (30–300 мг/сут). Данное состояние известно как микроальбуминурия, скрытая или начинающаяся нефропатия. Увеличение количества выводимого с мочой альбумина и обнаружение альбуминурии с помощью тест-полосок (> 300 мг/сут) свидетельствуют о макроальбуминурии, или явной нефропатии. За макроальбуминурией следуют неуклонное снижение функции почек, развитие почечной недостаточности и в конечном итоге достиже-



ние ее терминальной стадии. Данная парадигма оказалась полезной в клинических исследованиях для выявления когорт с повышенным риском плохого прогноза и неблагоприятного исхода.

В настоящее время установлено, что течение ХБП у многих пациентов с СД отличается от классического. Например, очень часто при ДБП не наблюдается чрезмерной потери альбумина с мочой [2]. Так, в исследовании UKPDS при детальном обследовании было показано, что у половины из 28% пациентов с СД и расчетной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² предшествующая альбуминурия отсутствовала [3]. Кроме того, у большинства пациентов с микроальбуминурией экскреция альбумина с мочой не увеличивается прогрессивно, как при классическом течении ХБП, и обычно наблюдается вызванная лечением и спонтанная ремиссия альбуминурии [4]. В нескольких исследованиях отмечено, что у пациентов с СД прогрессирование ДБП, в частности изменение СКФ и альбуминурии с течением времени, отличалось от такового при классическом фенотипе ДБП.

На сегодняшний день выделено несколько фенотипов ДБП. Первый, классический, характеризуется нарастанием альбуминурии до протеинурии с дальнейшим быстро прогрессирующим снижением СКФ и переходом почечной недостаточности в терминальную стадию. Второй фенотип, напротив, ассоциируется с устойчивым снижением СКФ без появления или усугубления незначительной альбуминурии. Третий фенотип представляет собой снижение СКФ с одновременным нарастанием альбуминурии. При наличии этого фенотипа достижение терминальной стадии хронической почечной недостаточности происходит в кратчайшие сроки. Именно поэтому он получил название *rapid decliner* [5].

Для диагностики ДБП проведения биопсии почки обычно не требуется. Однако при изучении нескольких образцов, взятых у пациентов с ДБП, установлено, что нарушение функции почек связано со специфическими гистопатологическими изменениями вследствие СД. Кроме того, различные клинические и биохимические параметры связаны с траекториями СКФ и альбуминурией, поэтому их можно использовать для прогнозирования траекторий СКФ и альбуминурии при сахарном диабете.

В когортных исследованиях также было показано, что риск поражения почек и сердечно-сосудистой системы может различаться в зависимости от фенотипа ДБП. Поэтому знание разных вариантов клинического течения ДБП имеет решающее значение для улучшения стратификации риска и обеспечения возможности раннего вмешательства, предотвращающего неблагоприятный исход. Традиционно ДБП рассматривалась как микрососудистое заболевание, наряду с ретинопатией и нейропатией. Ее обособляли от макрососудистых заболеваний, включающих ишемическую болезнь сердца, заболевания периферических сосудов и цереброваскулярные заболевания. В настоящее время осложнения СД представляются как тканеспецифические проявления одного и того же патогенетического процесса – хронической гипергликемии. Таким образом, ДБП – это почечное проявление хронической гипергликемии.

Гипергликемия системно воздействует на большинство органов и тканей, однако ее влияние на почечную ткань имеет свои специфические особенности.

Гипергликемия является обязательным, но не единственным фактором возникновения ДБП. Патогенетические процессы, инициируемые и поддерживаемые в почках повышенным уровнем глюкозы, могут усиливаться при избытке жирных кислот, карбонильном и окислительном стрессе, наличии гемодинамических факторов, в том числе стресса, вызванного системной гипертензией, нарушении ауторегуляции, гиперперфузии и гипоперфузии, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [6]. Сами по себе указанные факторы не вызывают развития ДБП, но в условиях гипергликемии они усиливают общие патогенетические механизмы, которые включают повышение уровня факторов роста, вазоактивных гормонов, цитокинов и хемокинов в почках. Например, эндотелиальная дисфункция, связанная с гипергликемией, увеличивает восприимчивость сосудов к гиперперфузионным, окислительным и другим стрессорам. Эндотелиальная дисфункция и последующее снижение плотности капилляров, также вызванное гипергликемией, снижают кровоток, в то время как потребление кислорода увеличивается, что приводит к гипоксии почечной ткани. В свою очередь почечная гипоксия вызывает компенсаторные и в конечном итоге дезадаптивные изменения в кровотоке, появление гломерулярного неангиогенеза [7].

Особая роль в развитии ДБП отводится окислительному стрессу. Усиленное окисление глюкозы в митохондриях увеличивает потенциал митохондриальной мембраны, что способствует перепроизводству супероксида. Одновременно с этим повышенный внутриклеточный поток глюкозы активирует НАДФН-оксидазу и приводит к разобщению синтазы оксида азота [8]. Кроме того, при повреждении ДНК активными формами кислорода происходит ингибирование ключевых гликолитических ферментов, что обуславливает накопление ранних гликолитических промежуточных продуктов. В результате увеличиваются метаболический поток в полиоловом пути, активность гексозаминового пути, образование высокореактивного α -дикарбонилметилглиоксаля, экспрессия рецептора конечных продуктов гликирования, а также активность различных протеинкиназ. Таким образом, окислительный стресс, вызванный гипергликемией, приводит к дисфункции, воспалению, апоптозу и фиброзу в клетках. Каждый из указанных процессов можно предотвратить, если ограничить выработку активных форм кислорода, опосредованную гипергликемией [9], либо проводить терапию, направленную на их инактивацию.

Оптимизация лечения СД 2 типа потенциально способна повлиять на факторы, способствующие развитию ХБП: гипергликемию, гипертензию, увеличенный вес и дислипидемию. Так, убедительно доказано, что интенсивное лечение СД, то есть с достижением целевых значений, значительно снижало кумулятивную частоту развития альбуминурии, почечной недостаточности и терминальной стадии почечной недостаточности. Считается, что значительное снижение заболеваемости ХБП



за последние 30 лет во многом связано именно с улучшением лечения сахарного диабета.

Первым гипотезу о связи между уровнем глюкозы и осложнениями сахарного диабета выдвинул E.P. Joslin [10]. Впоследствии эта причинно-следственная связь была подтверждена в рандомизированных контролируемых исследованиях [11].

С частотой микроальбуминурии ассоциирован уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Однако у многих пациентов с плохим гликемическим контролем почечные осложнения не развиваются, а у некоторых больных, несмотря на интенсивные вмешательства и строгое соблюдение режима лечения, наоборот, возникают. Частично это можно объяснить тем, что при использовании в качестве маркера уровня HbA1c невозможно отследить динамическую дисгликемию. Даже в отсутствие хронической гипергликемии транзиторная гипергликемия, транзиторная гипогликемия или повышенная вариабельность гликемии могут иметь долгосрочные последствия в отношении развития и прогрессирования диабетических осложнений, включая заболевания почек [12]. Кроме того, долгосрочные последствия для почек может иметь плохой контроль уровня глюкозы в анамнезе, а текущий или недавний уровень HbA1c – не отражать риск развития ДБП. Данный феномен получил название «метаболическая память», «метаболическая карма» или «эффект наследия» [13]. Он объясняет многие клинические наблюдения, касающиеся СД 2 типа и его лечения, включая стойкие преимущества для почек интенсивного контроля, продемонстрированные в долгосрочном исследовании UKPDS [14], а также очевидное отсутствие преимуществ во многих краткосрочных исследованиях. Так, результаты терапии в значительной степени могут определяться длительным воздействием гипергликемии.

Механизмы, ответственные за метаболическую карму, еще плохо изучены. Они могут включать эпигенетическое программирование, ремоделирование и стойкие посттрансляционные модификации, такие как конечные продукты гликирования [15]. Безусловно, дальнейшее исследование молекулярной основы метаболического наследия сахарного диабета предоставит новые цели для вмешательства, направленного на снижение бремени ХБП у пациентов с диабетом.

Еще одним важным фактором риска развития ХБП у пациентов с СД 2 типа является повышенное артериальное давление. Особая роль гипертензии в повреждении почек при СД 2 типа частично может быть обусловлена утратой почечной ауторегуляции, при которой системное давление напрямую передается на уязвимые капилляры клубочков [16]. Важно отметить, что не существует порогового артериального давления, выше которого можно обозначить специфический риск возникновения ХБП или ниже которого можно игнорировать влияние контроля артериального давления на развитие альбуминурии. В связи с этим рекомендуется тщательный контроль артериального давления с достижением цифр, максимально приближенных к целевым.

Дислипидемия – немаловажный фактор риска развития ХБП при сахарном диабете. В частности, повышенный

уровень триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), аполипопротеина В (апо-В) или низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) независимо связаны с риском развития ХБП при СД 2 типа [17]. Кроме того, было установлено, что при ХБП липопротеины высокой плотности могут не только утрачивать вазопротективные, антиоксидантные и противовоспалительные свойства в отношении сосудов почек, но и приобретать патогенные свойства [17]. Детальный анализ липидных фракций показал, что повышение уровня ЛПВП, сфингомиелина, апо-А1 и апо-АII, апо-С1 и триглицеридов может быть независимо связано с прогрессированием ДБП [18].

С помощью липидномики предпринимались попытки установить липидный отпечаток пальца для оценки риска развития осложнений сахарного диабета [19]. Однако конкретные липиды или липопротеины, играющие наиболее важную роль в патогенезе ХБП при СД 2 типа, еще не установлены. Контроль дислипидемии с достижением целевых уровней ЛПНП и не-ЛПВП холестерина при ДБП является наиболее важной задачей, особенно с учетом повышенного сердечно-сосудистого риска, неизбежно сопровождающего альбуминурию и снижение СКФ.

Инсулинорезистентность связана с развитием ДБП как прямым, так и косвенным образом – через уровень глюкозы, артериальное давление, массу тела и контроль липидов [20]. Инсулин-сенситизирующие вмешательства, например терапия тиазолидиндионом, физические упражнения и снижение веса, помимо воздействия на метаболизм уменьшают альбуминурию. В подоцитах резистентность к передаче сигналов инсулина, возникающая в результате делеции инсулинового рецептора или его нижестоящих эффекторов (каскада пострецепторных реакций), приводит к прогрессирующему повреждению клубочков. Нарушение чувствительности к инсулину способствует изменению метаболизма глюкозы в нефронах. В то же время в результате компенсаторной гиперинсулинемии в условиях селективной резистентности к инсулину могут возникнуть аномальная вазореактивность, ангиогенез, фиброгенез и другие нарушения, вовлеченные в прогрессирование заболевания почек [21].

ХБП чаще распространена и быстрее развивается у больных СД 2 типа с ожирением, чем с нормальным весом [22]. Это одна из причин более высокой кумулятивной заболеваемости ХБП при СД 2 типа, чем при СД 1 типа [23]. Ожирение отрицательно влияет на контроль уровня липидов, артериального давления и глюкозы, а также способствует развитию резистентности к инсулину. Ожирение также изменяет внутриклубочковую гемодинамику, повышает симпатическую активность, системное воспаление, усиливает эндотелиальную дисфункцию, нарушает экспрессию факторов роста и компрессию почек. Последнее в большей степени связано с висцеральным ожирением. Даже в отсутствие диабета ожирение способно увеличивать частоту и тяжесть альбуминурии [24]. Кроме того, уже давно доказана связь ожирения и гломерулопатии [25].

Прогрессирование ДБП могут замедлить изменение диеты и образа жизни, а также интенсивное лечение



диабета, то есть контроль уровня глюкозы, липидов и артериального давления [26]. Доказано, что ранний мультифакторный подход обеспечивает регресс гиперлипидемии на ранних стадиях. К сожалению, в условиях реальной клинической практики терапия в лучшем случае способствует отсрочке неизбежного. Тем не менее любая задержка развития ХБП может внести существенный вклад в улучшение прогноза у пациентов.

Улучшение контроля уровня глюкозы с использованием стандартной терапии приводит к значительному снижению альбуминурии и скорости ее прогрессирования [27]. Так, в ходе исследования EDIC в группе интенсивного контроля заместительная почечная терапия (гемодиализ, перитонеальный диализ или трансплантация почки) потребовалась только восьми пациентам, в группе традиционного контроля – 16.

В исследовании S. Zoungas и соавт., в котором приняли участие 11 140 пациентов с СД 2 типа, интенсивное сахароснижающее вмешательство ассоциировалось с сокращением количества нуждавшихся в заместительной почечной терапии [14].

Пятилетнее наблюдение в исследовании ADVANCE подтвердило положительное влияние интенсивного гликемического контроля на почечный прогноз, отмеченное в исследовании EDIC [28].

В то же время интенсивный гликемический контроль у пациентов с диабетом и ХБП может быть проблематичным, поскольку часто требует применения нескольких препаратов и их высоких доз и, как следствие, повышает риск развития гипогликемий. В частности, риск тяжелой гипогликемии независимо связан со снижением расчетной СКФ и повышенной экскрецией альбумина с мочой [29]. Повышенный риск гипогликемии у пациентов с ХБП может определяться рядом факторов, включая назначение инсулина и фармакологом лекарств (накопление активных веществ и метаболитов, неадекватный компенсаторный глюконеогенез и повышенная вариабельность гликемии).

Таким образом, важными компонентами лечения ХБП являются тщательный подбор терапии, обучение пациентов, планирование и настороженность в отношении гипогликемий.

У пациентов с СД и ХБП предпочтительны сахароснижающие средства с низким риском гипогликемий, прием которых не ограничен наличием почечной недостаточности или сопутствующих заболеваний, прежде всего сердечной недостаточности.

Для некоторых пациентов с ХБП может быть целесообразен менее интенсивный гликемический контроль. В этой связи важно отметить, что при своевременной интенсификации сахароснижающей терапии с одновременным плавным и постепенным снижением уровня HbA1c можно избежать риска, связанного с более интенсивным снижением гликемии. Так, в исследовании ADVANCE гликемия снижалась медленнее, чем ожидалось, однако в дальнейшем это обеспечило значительные преимущества.

Было убедительно доказано превосходство именно многофакторного, интенсивного контроля, реализованного в исследовании ADVANCE, над агрессивным, проде-

монстрированным в исследовании ACCORD. Последнее было досрочно прекращено из-за повышения смертности на 22% в группе агрессивного, очень быстрого снижения гипергликемии. В исследовании ADVANCE относительно медленное, плавное снижение уровня HbA1c (с 7,5 до 6,5% в течение года) на фоне приема оригинального гликлазида модифицированного высвобождения (МВ) (препарата Диабетон МВ) и поддержание достигнутого результата позволили снизить риск возникновения микро- и макрососудистых событий на 10%. Положительные результаты были зафиксированы и в отношении почечных исходов. Интенсивный гликемический контроль, основанный на применении оригинального гликлазида МВ (препарата Диабетон МВ), по сравнению со стандартным лечением уменьшил относительный риск (ОР) возникновения или утяжеления нефропатии на 21%, развития микроальбуминурии – на 9%. При этом в среднем за пять лет наблюдения риск достижения терминальной стадии хронической почечной недостаточности снизился на 65% (ОР 0,35 (0,15–0,83), $p = 0,01$).

Полученные в исследовании ADVANCE результаты были подтверждены в исследовании ADVANCE-ON. Таким образом, была продемонстрирована реальная и доступная возможность сохранения достигнутых показателей, что является принципиально важным в долгосрочном, эффективном и безопасном управлении СД 2 типа.

Помимо скорости достижения сахароснижающего эффекта представляется важным анализ терапии, лежащей в основе интенсивного гликемического контроля. В исследовании ADVANCE 91% пациентов находились на терапии оригинальным гликлазидом МВ (препаратом Диабетон МВ), молекула которого наряду с собственно сульфаниламидной частью содержит аминокзабицикло-октильное кольцо, активное в отношении связывания активных форм кислорода, что способствует снижению активности окислительного стресса [30]. Обратимое связывание с рецептором сульфонилмочевины 1 на поверхности β -клетки приводит к ограниченной стимуляции секреции инсулина, что позволяет избежать избыточной гиперинсулинемии [31]. При этом риск гипогликемии более низкий по сравнению с таковым у других производных сульфонилмочевины и сопоставимый с таковым у ингибиторов дипептидилпептидазы 4 [32].

Отсутствие избыточной гиперинсулинемии нивелирует негативное влияние на массу тела, в целом характерное для всех секретаторов. Так, к концу исследования ADVANCE средняя прибавка веса составила 0,1 кг.

В исследовании ADVANCE у пациентов с альбуминурией в ветке интенсивного гликемического контроля удалось не только предотвратить впервые возникшую альбуминурию (снижение ОР на 9%), макроальбуминурию (снижение ОР на 20%), но и способствовать ее регрессу до первой степени (ОР составил 15%), а также нормоальбуминурии (ОР составил 20%) [14]. Таким образом, были получены надежные доказательства, что интенсивный гликемический контроль с использованием оригинального гликлазида МВ может не только предотвратить появление альбуминурии, но и способствовать ее значительному регрессу у больных с уже развившимся заболеванием.




Как следствие, в клинических рекомендациях по лечению сахарного диабета гликлазид МВ был представлен в качестве препарата первой линии выбора у пациентов с СД 2 типа и ХБП [33].

На выбор препарата для конкретного пациента также может повлиять сравнительная оценка эффективности и безопасности представителей не только одного класса сахароснижающих агентов, но и разных классов сахароснижающих агентов.

В исследовании А. Maloney и соавт. основанный на модели метаанализ 24 сахароснижающих препаратов, применяемых при СД 2 типа, позволил получить данные об их эффективности и безопасности [34]. Ученые проанализировали 229 рандомизированных контролируемых исследований, включавших более 120 тыс. пациентов. Снижение уровня HbA1c на фоне приема гликлазида (1,04%) было статистически значимо больше, чем при использовании ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (0,58–0,72%), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (0,65–1,01%) и тиазолидиндионов (0,62–0,98%). Риск развития гипогликемий по сравнению с плацебо был наибольшим при использовании производных сульфонилмочевины, но для гликлазида он оказался значительно мень-

ше (3,6), чем для глимепирида (8,9), глибенкламида (глибурида, США) (10,2), глипизида (13,9).

Таким образом, в исследовании А. Maloney и соавт. продемонстрирована высокая сахароснижающая эффективность гликлазида, а также его лучший профиль безопасности среди других производных сульфонилмочевины [34].

В заключение необходимо подчеркнуть, что общие стратегии терапии пациентов СД 2 типа, направленные на эффективные и безопасные подходы к достижению гликемического контроля, снижению микро- и макрососудистых осложнений, должны рассматриваться через призму конкретного препарата. Важно учитывать не только механизм его сахароснижающего действия, эффективность и безопасность, но и возможные побочные эффекты, наличие крупных рандомизированных исследований, а также опыт применения в широкой клинической практике, наличие наблюдательных исследований и исследований в условиях реальной клинической практики. Именно переход от общих принципов терапии заболевания к частным вопросам применения конкретного препарата в рамках этой стратегии позволит избежать ошибок и неверных трактовок отсутствия ожидаемого результата. 

Литература

1. Mogensen C.E., Christensen C.K., Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. 1983; 32 (Suppl. 2): 64–78.
2. Thomas M.C., Macisaac R.J., Jerums G., et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care*. 2009; 32 (8): 1497–1502.
3. Retnakaran R., Cull C.A., Thorne K.I., et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. 2006; 55 (6): 1832–1839.
4. Adler A.I., Stevens R.J., Manley S.E., et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003; 63 (1): 225–232.
5. Oshima M., Shimizu M., Yamanouchi M., et al. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. *Nat. Rev. Nephrol*. 2021; 17 (11): 740–750.
6. Cooper M.E. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet*. 1998; 352 (9123): 213–219.
7. Blantz R.C. Phenotypic characteristics of diabetic kidney involvement. *Kidney Int*. 2014; 86 (1): 7–9.
8. Inoguchi T., Li P., Umeda F., et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*. 2000; 49 (11): 1939–1945.
9. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001; 414 (6865): 813–820.
10. Joslin E.P. Arteriosclerosis and diabetes. *Ann. Clin. Med*. 1927; 5: 1061.
11. Chalmers J., Cooper M.E. UKPDS and the legacy effect. *N. Engl. J. Med*. 2008; 359 (15): 1618–1620.
12. Penno G., Solini A., Bonora E., et al. HbA1c variability as an independent correlate of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care*. 2013; 36 (8): 2301–2310.
13. Bianchi C., Del Prato S. Metabolic memory and individual treatment aims in type 2 diabetes – outcome-lessons learned from large clinical trials. *Rev. Diabet. Stud*. 2011; 8 (3): 432–440.
14. Patel A., MacMahon S., Chalmers J., et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2008; 358 (24): 2560–2572.
15. Watson A.M., Li J., Samijono D., et al. Quinapril treatment abolishes diabetes-associated atherosclerosis in RAGE/apolipoprotein E double knockout mice. *Atherosclerosis*. 2014; 235 (2): 444–448.
16. Christensen P.K., Hansen H.P., Parving H.H. Impaired autoregulation of GFR in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. *Kidney Int*. 1997; 52 (5): 1369–1374.
17. Moore K.J., Fisher E.A. Dysfunctional HDL takes its toll in chronic kidney disease. *Immunity*. 2013; 38 (4): 628–630.
18. Makinen V.P., Soininen P., Kangas A.J., et al. Triglyceride-cholesterol imbalance across lipoprotein subclasses predicts diabetic kidney disease and mortality in type 1 diabetes: the FinnDiane Study. *J. Intern. Med*. 2013; 273 (4): 383–395.

ДИАБЕТОН® МВ60

Гликлазид

Делимые таблетки

ВАШ НАДЕЖНЫЙ ПАРТНЕР

в достижении цели и в поддержании контроля гликемии!

► ДО 2 ТАБЛЕТКИ В СУТКИ УТРОМ

Показания к применению*

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

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



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

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

Состав: Одна таблетка с модифицированным высвобождением содержит: гликлазид – 60 мг, вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ*** У взрослых: сахарный диабет 2 типа (СД2) при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. Профилактика осложнений сахарного диабета: снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с СД2 путем интенсивного гликемического контроля. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*** Внутрь, 1 раз в сутки, продолжительное время во время завтрака. Суточная доза может составлять 30-120 мг (1/2-2 таб.1, в т.ч. для пациентов старше 65 лет и с почечной недостаточностью легкой и средней степени. Рекомендуется проведение тщательного медицинского контроля. 1 таблетка препарата Диабетон® МВ 60 мг эквивалентна 2 таблеткам гликлазида МВ 30 мг. Начиная на таблетках 60 мг позволяет делить таблетку и принимать суточную дозу 30 мг или 90 мг. У пациентов из группы риска развития гипогликемии рекомендуется начинать с дозы 30 мг. **Комбинированный прием с другим гипогликемическим средством:** Диабетон® МВ может применяться в сочетании с Сулиндами, ингибиторами альфа-глюкозидазы или инсулином. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*** Гиперчувствительность к гликлазиду или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в разделе Перечень вспомогательных веществ, другим производным сульфонилмочевины, сульфаниламидам; сахарный диабет 1 типа; диабетической кетоацидоз; диабетическая кома; почечная недостаточность тяжелой степени или почечная недостаточность тяжелой степени (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); применение миконазола (см. раздел Взаимодействие); беременность и период грудного вскармливания (см. раздел Фертильность, беременность и лактация); возраст до 18 лет; intolerантность лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*** При приеме производных сульфонилмочевины может развиваться гипонатриемия, в некоторых случаях требующая госпитализации и внутривенного введения раствора глюкозы в течение нескольких дней. Гипонатриемия чаще развивается при низкокалорийной диете, потреблении пищи, бедной углеводами, после продолжительных или тяжелых физических нагрузок, у пациентов с почечной или почечной недостаточностью, при передозировке препаратом Диабетон® МВ. Пациенту необходимо регулярно измерять уровень натрия, необходимость регулярной физиологической нагрузки и регулярного контроля концентрации глюкозы в крови. Препарат может быть назначен только тем пациентам, которые питаются регулярно. Необходимо соблюдать осторожность при назначении гликлазида пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В состав препарата входит лактоза. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ*** 1) Риск гипонатриемии. Препараты: мочегонные; мочеконцентрирующие; фуросемид; урические; с осторожностью: другие гипотензивные препараты; бета-адреноблокаторы; функциональные ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл); блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов; ингибиторы моноаминоксидазы; сульфаниламиды; мазепропиран и нестероидные противовоспалительные препараты. 2) Риск гипогликемии. Не рекомендуется: этероэстрогены в высоких дозах, гликолитические средства, ретиноиды, салицилаты, вербугали, препараты зверобоя продырявленного. 3) Риск Астении. 4) С осторожностью: ферменты. 4) Удлинение действия ингибиторов (кадринер, варфарин). Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ*** Беременность: избегать на инсулинотерапии; или заранее, или сразу после вызванной беременности. Лечение: прогестерон. **Фертильность*** УПРАВЛЕНИЕ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ*. Пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипонатриемии, особенно в начале терапии. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ*** Головокружение, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запор. Риск: кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, отек Квинке, эритема, макулопапулезная сыпь, буллезные реакции (такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и синдром Лайелла) и в исключительных случаях лекарственная сыпь с зудящей сыпью с зудящей сыпью и системной симптоматикой (DRESS-синдром). (гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения), повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза), гепатит (редкие случаи)). При появлении кожной сыпи прекратить терапию. Профилактика артериальных расстройств в начале терапии. Класс: специфические эффекты, при приеме производных сульфонилмочевины: эритроцитопения, агранулоцитоз, гематитическая анемия, лейкоцитопения, аллергический васкулит, гипонатриемия, повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени (например, с развитием желтухи и икоты) и гепатит, в отдельных случаях приводящих к кожно-токсическому нарушению функции печени. **ПЕРЕДОЗИРОВАНИЕ*** В случае гипогликемической комы внутривенно вводят раствор глюкозы. Необходимо оказание срочной медицинской помощи с немедленной госпитализацией. **ПЕРЕЧЕНЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ*** Фармакологические свойства. **СВОЙСТВА*** Диабетон® МВ – производное сульфонилмочевины, снижает концентрацию глюкозы крови, стимулирует секрецию инсулина бета-клетками островков Лангерганса, восстанавливает ритмичный ритм секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает оторгу фазы секреции инсулина. Гемостатические эффекты. **ФОРМА ВЫПУСКА*** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 14 или 13 «бубликов» в блистерах ПХВ/АЛ, по 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в картонной упаковке (при необходимости). **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ*** «Сервьер» С.А.С. – «Сервьер» С.А.С., Франция. ООО «СЕРВИЕР РУС», Россия. АО «Сервьер», Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению зарегистрированного препарата.

АО «Сервьер», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9.
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

SERVIER



19. Reis A., Rudnitskaya A., Chariyavilaskul P., et al. Top-down lipidomics of low density lipoprotein reveal altered lipid profiles in advanced chronic kidney disease. *J. Lipid Res.* 2015; 56 (2): 413–422.
20. Parvanova A.I., Trevisan R., Iliiev I.P., et al. Insulin resistance and microalbuminuria: a cross-sectional, case-control study of 158 patients with type 2 diabetes and different degrees of urinary albumin excretion. *Diabetes.* 2006; 55 (5): 1456–1462.
21. Groop P.H., Forsblom C., Thomas M.C. Mechanisms of disease: pathway-selective insulin resistance and microvascular complications of diabetes. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2005; 1 (2): 100–110.
22. Zeitler P., Hirst K., Pyle L., et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (24): 2247–2256.
23. Yokoyama H., Okudaira M., Otani T., et al. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int.* 2000; 58 (1): 302–311.
24. Sharma K. The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction. *Kidney Int.* 2009; 76 (2): 145–148.
25. Tsuboi N., Utsunomiya Y., Hosoya T. Obesity-related glomerulopathy and the nephron complement. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28 (Suppl. 4): iv108–113.
26. Andresdottir G., Jensen M.L., Carstensen B., et al. Improved survival and renal prognosis of patients with type 2 diabetes and nephropathy with improved control of risk factors. *Diabetes Care.* 2014; 37 (6): 1660–1667.
27. Coca S.G., Ismail-Beigi F., Haq N., et al. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172 (10): 761–769.
28. Zoungas S., Woodward M., Li Q., et al. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2014; 57 (12): 2465–2474.
29. Zoungas S., Patel A., Chalmers J., et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (15): 1410–1418.
30. Forbes J.M., Coughlan M.T., Cooper M.E. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes.* 2008; 57 (6): 1446–1454.
31. Ashcroft F.M., Gribble F.M. Tissue-specific effects of sulfonylureas: lessons from studies of cloned K(ATP) channels. *J. Diabetes Complicat.* 2000; 14 (4): 192–196.
32. Zaccardi F., Jacquot E., Cortese V., et al. Comparative effectiveness of gliclazide modified release versus sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2020; 22 (12): 2417–2426.
33. https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/saharnyy_diabet_2_tipa_u_vzroslyh.pdf (дата обращения 11.09.2023).
34. Maloney A., Rosenstock J., Fonseca V. A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019; 105 (5): 1213–1223.

Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Combination with Chronic Kidney Disease: Focus on Modified-Release Gliclazide

K.V. Ovsyannikov, PhD^{1,2}, A.N. Fedoseyev, MD, PhD, Prof.³, N.L. Bondarenko, PhD¹, M.E. Grigoryev, MD, PhD, Prof.¹, A.P. Korolev, PhD^{1,3}, E.A. Praskurnichy, MD, PhD, Prof.², A.V. Potemkin, PhD¹

¹ Clinical Hospital No. 85, Moscow

² Medico-Biological University of Innovation and Continuing Education of A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center

³ Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center

Contact person: Konstantin V. Ovsyannikov, kvovsn@gmail.com

Diabetic kidney disease (DKD) is one of the most important problems in clinical practice due to the high prevalence and worsening of the prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). Currently, there are several variants of the development of DKD – classical, non-proteinuric and rapidly progressing. The variant of the development of DKD determines the renal and cardiovascular prognosis, as well as the therapeutic approach, the key aspects of the success of which are the correction of dyslipidemia and macrohemodynamic disorders, the fight against insulin resistance, obesity and oxidative stress.

When choosing any hypoglycemic drug for people with DKD, a wide range of issues arise: its effectiveness in achieving the target values of glycated hemoglobin, safety, including with respect to hypoglycemia, the presence of pleiotropic properties, the duration of use in clinical practice, the availability of the extensive evidence base obtained both in randomized clinical trials and in real-life studies clinical practice, place in current clinical recommendations. The demand for a sulfonylurea derivative, the original gliclazide MR, in combination with type 2 diabetes and DKD is determined by its hypoglycemic efficacy and safety profile, as well as a significant effect on the prognosis of diabetic nephropathy.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, diabetic kidney disease, chronic kidney disease, sulfonylurea derivatives, gliclazide MR