



Актуальные подходы к лечению СД 2 типа

Проблеме эффективного лечения сахарного диабета (СД) 2 типа был посвящен симпозиум компании «Сервье», организованный в рамках юбилейной научно-практической конференции «Современные проблемы и инновации в эндокринологии» (Москва, 10 октября 2017 г.).

На симпозиуме эксперты представили современные взгляды на патогенетические механизмы СД 2 типа, рассмотрели различные стратегии достижения контроля гликемии и профилактики сосудистых осложнений, определили место препарата Диабетон МВ в алгоритмах ведения пациентов с СД 2 типа.



Профессор
А.С. Аметов

Почему, несмотря на научные и монетарные усилия, ежегодно в мире от факторов, ассоциированных с сахарным диабетом (СД), умирает около 5 млн человек? По словам Александра Сергеевича АМЕТОВА, заведующего кафедрой эндокринологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО), заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н.,

Гомеостаз глюкозы в норме и при сахарном диабете 2 типа

профессора, более 80% пациентов на протяжении длительного периода времени имеют неконтролируемую глюкозотоксичность, создающую отрицательный метаболический фундамент. Этот метаболический фундамент в сочетании с генетической предрасположенностью приводит к выраженной клинике СД 2 типа.

Как же противостоять этой невидимой болезни, учитывая, что на момент постановки диагноза более 50% больных уже имеют поздние осложнения СД?

Приходится констатировать, что большинство алгоритмов по ведению больных СД 2 типа нацелены на снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) с помощью одного из шести классов сахароснижающих препаратов. Однако не меньшую роль играет вариабельность глюкозы в крови. L. Monnier и соавт. (2003) при проведении суточного мониторинга

глюкозы в крови у больных СД с HbA1c 6,5% установили значительную ее вариабельность в течение суток – от нарастания гипергликемии натощак, связанной с острой глюкозотоксичностью, до гипогликемии¹. В конечном итоге это негативно влияет на эндотелий. Подтверждением служат собственные данные, полученные при проведении суточного глюкокардио мониторинга пациентов с СД 2 типа, – многочисленные эпизоды ишемии с депрессией ST-сегмента, связанные с колебаниями глюкозы.

Гомеостаз – способность открытой системы сохранять постоянство внутреннего состояния посредством скоординированных реакций, направленных на поддержание динамического равновесия.

Контроль гомеостаза глюкозы представляет сложную, много-

¹ Monnier L., Lapinski H., Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c) // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 3. P. 881–885.



Юбилейная научно-практическая конференция «Современные проблемы и инновации в эндокринологии»

факторную, многоуровневую систему, обеспечивающую в финале физиологические параметры, практически исключают наличие временных колебаний глюкозы. Особая роль в нем отводится бета-клеткам поджелудочной железы.

В организме человека от 1 до 3 млн островковых клеток. Установлено, что существует триггерный механизм, который дает разрешение на поступление глюкозы в клетки, где происходит метаболизм глюкозы с образованием аденозинтрифосфатазы (АТФ), закрытие камер АТФ-зависимых калиевых каналов, деполяризация клеточной мембраны, открытие кальциевых каналов, повышение концентрации внутриклеточного кальция и экзоцитоз гранул инсулина. Существует также метаболический механизм, работающий при наличии триггерного.

Следует напомнить, что помимо двухфазной секреции инсулина существует базальная и пульсовая секреция. Принципиально важно, чтобы пульсовая секреция инсулина совпадала с таковой глюкозы.

Функция бета-клеток помимо достижения гликемического контроля направлена на обеспечение органов и тканей важнейшим энергетическим субстратом, в первую очередь в ответ на системный запрос энергии в тканях головного мозга. Поэтому в данном случае можно говорить не просто о гомеостазе глюкозы, а о гомеостазе энергии в организме.

Исследование, проведенное сотрудниками кафедры эндокри-

нологии РМАНПО (15 здоровых добровольцев в возрасте $24 \pm 1,4$ года, с индексом массы тела $21,5 \pm 1,7$ кг/м², уровнем HbA1c $4,9 \pm 0,3\%$), целью которого стала оценка вариабельности гликемии в различных ситуациях, в очередной раз подтвердило, что только жесткий ее контроль является залогом стабильного энергообеспечения.

Итак, специфический мембранный транспортер глюкозы 1-го типа (GLUT-1) от 50 до 60% глюкозы направляет в кору головного мозга, а транспортер 4-го типа (GLUT-4) – в мышцы и жировую ткань, откуда лептин «оповещает» головной мозг о запасах энергии. Далее целый ряд факторов (глюкокортикоиды, минералокортикоиды и пр.) контролирует высокие и низкие концентрации глюкозы, а также скорость, с которой глюкоза поступает в кору головного мозга. Организм защищается от глюкозотоксичности, она представляет опасность в первую очередь для коры головного мозга, так же как дефицит глюкозы, который чреват нейрогликопенией.

Свою лепту в регулирование гомеостаза глюкозы вносят глюкагон и инсулин, гепатоциты и гепатокины, синтезируемые клетками печени, миокины, гормоны желудочно-кишечного тракта.

Секреция инсулина и регулирование гомеостаза глюкозы реализуются под влиянием циркадных ритмов. На центральные часы влияет множество внешних сигналов, одним из основных признан свет, индуцирующий сигналы от сетчатки глаза через

ретиногипоталамический тракт. Помимо центральных существуют периферические часы. Центральные и периферические часы регулируют все клеточные и метаболические функции, участвуют в обеспечении осцилляции, пульсовой секреции инсулина и глюкозы.

По мере старения организма прогрессирующе уменьшается масса функционирующих бета-клеток, снижается пропорция между инсулином и проинсулином, развивается гиперинсулинемия, последствием которой может стать развитие СД 2 типа.

Ведущую роль в дисфункции и гибели бета-клеток играют глюкозо- и липотоксичность.

Согласно новой концепции, СД 2 типа может развиваться не только вследствие апоптоза бета-клеток, но и вследствие бета-клеточной дедифференцировки и возможного перепрограммирования бета-клеток в альфа-клетки.

Этапы прогрессирования бета-клеточной недостаточности можно представить следующим образом. Здоровая клетка под действием фактора FoxO1 становится метаболически негибкой с последующим преобразованием с учетом особенности клеток-предшественников и выполнением функций альфа-клеток. Итогом подобной дифференцировки становится потеря функции бета-клеток.

Однако не так давно получены обнадеживающие данные. Гипергликемия может не убивать бета-клетки, а делать их «молчаливыми»: они не будут реагировать на стимулы, в первую очередь на глюкозу. Следовательно, есть возможность восстановить их функцию, чувствительность.

«Сегодня мы стоим у истоков патогенетически обоснованной терапии, которую можно будет назначать, исходя из имеющихся дефектов», – констатировал профессор А.С. Аметов в заключение.

Не так давно получены обнадеживающие данные. Гипергликемия может не убивать бета-клетки, а делать их «молчаливыми»: они не будут реагировать на стимулы, в первую очередь на глюкозу. Следовательно, есть возможность восстановить их функцию, чувствительность

эндокринология



Профессор
А.М. Мкртыян

Для того чтобы продемонстрировать алгоритм выбора оптимальной терапевтической опции при ведении больных с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми рисками, Ашот Мусаелович МКРТУМЯН, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, начал свое выступление с разбора клинического случая. Пациент (рост – 175 см, масса тела – 90 кг) курит, любит веселые застолья, ведет малоподвижный образ жизни (лишь изредка занимается теннисом, во время игры ощущает боли за грудиной и выраженную одышку). В апреле 2011 г. госпитализирован в клинику с сердечным приступом. Проведенное при госпитализации обследование показало наличие аритмии, тахикардии (по данным электрокардиограммы глубокие Т-зубцы), повышенного артериального давления (АД) – 160/90 мм рт. ст., дислипидемии (уровень общего холестерина – 6,2 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности

Старые и новые пероральные сахароснижающие препараты: конкуренты или выгодный тандем

(ЛПНП) – 4,1 ммоль/л, триглицеридов – 3,4 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – 1,03 ммоль/л (в пределах нормы)), повышенного уровня глюкозы натощак – от 6,6 до 7,7 ммоль/л. Оценка HbA1c не проводилась.

Как известно, коррекция сердечно-сосудистого риска требует многофакторного подхода, который предусматривает модификацию образа жизни, улучшение липидного обмена, нормализацию углеводного обмена, снижение АД².

При выписке из стационара пациенту рекомендовано лечение варфарином, бисопрололом 5 мг, периндоприлом 5 мг, симвастатином 20 мг. Сахароснижающие препараты не назначены.

За следующие четыре года состояние больного ухудшилось, на фоне депрессии масса тела увеличилась на 10 кг.

По словам профессора А.М. Мкртыяна, увеличение индекса массы тела (ИМТ) является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, повышение ИМТ на 1 кг/м² ассоциируется с увеличением риска ишемической болезни сердца (ИБС) на 13%, окружности талии на 1 см – риска развития ССЗ на 2%³⁻⁵.

В июне 2015 г. после застолья пациент был госпитализирован в клинику с приступом острого панкреатита.

Распространенность панкреатита среди больных СД 2 типа и ожирением достаточно высока. Острый панкреатит может стать причиной развития диабетического кетоацидоза, что считается неблагоприят-

ным прогнозом и ассоциируется с увеличением риска смерти.

При диабетическом кетоацидозе отмечается неспецифическое повышение уровней сывороточной амилазы и липазы. Необходимо отметить, что СД 2 типа считается одним из факторов риска развития рака поджелудочной железы.

Пациенту при госпитализации проведено лабораторное исследование крови и мочи. Результаты анализов показали повышенный уровень амилазы (1400 ЕД/л) и липазы (3200 ЕД/л) на фоне нормального уровня печеночных ферментов и снижения уровня общего холестерина (5,4 ммоль/л), ЛПНП (2,7 ммоль/л) и триглицеридов (2,03 ммоль/л). Выявлены гипергликемия (> 9,9 ммоль/л), повышенный уровень HbA1c (7,7%) и микроальбуминурия (55 мг/дл) при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 65 мл/мин/1,73 м².

Согласно алгоритму терапии СД 2 типа, принятому Международной диабетической федерацией (International Diabetes Federation – IDF) в 2012 г., пациенту необходимы модификация образа жизни и назначение препарата первой линии – метформина. Альтернативой метформину служат сульфонилмочевина, ингибиторы альфа-глюкозидазы. При неэффективности монотерапии назначается двойная комбинация пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), затем трехкомпонентная терапия и, наконец, комбинированная инъекционная терапия. Сегодня обсуждается уже четырехкомпонентная терапия⁶.

² Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. М., 2017.

³ Carr D.B., Utzschneider K.M., Hull R.L. et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome // Diabetes. 2004. Vol. 53. № 8. P. 2087–2094.

⁴ Eeg-Olofsson K., Cederholm J., Nilsson P.M. et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients // Diabetologia. 2009. Vol. 52. № 1. P. 65–73.

⁵ De Koning L., Merchant A.T., Pogue J., Anand S.S. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies // Eur. Heart J. 2007. Vol. 28. № 7. P. 850–856.



Юбилейная научно-практическая конференция «Современные проблемы и инновации в эндокринологии»

Эндокринология

Пациенту был назначен метформин 1000 мг с соблюдением диеты и повышением физической активности. Однако на фоне лечения целевые показатели не были достигнуты.

В январе 2016 г. во время обследования установлено, что на фоне лечения удалось снизить уровень HbA1c до 7,0%, массу тела – на 5 кг. Какова должна быть дальнейшая терапевтическая тактика? Повысить дозу метформина невозможно. Так, на фоне метформина нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта отмечаются в 20–30% случаев, кроме того, около 60% пациентов не достигают целевых значений на такой терапии⁷⁻⁹.

Было принято решение о снижении дозы метформина до 500 мг/сут, что оказалось явно недостаточным. Это показали результаты обследования при очередном визите к врачу в декабре 2016 г. На фоне хорошей переносимости малой дозы метформина отмечались повышение массы тела на 5 кг, уровня HbA1c до 8,5%, снижение СКФ до 45 мл/мин/1,73 м² и микроальбуминурия (50 мг/дл). Другие лабораторные показатели были в норме.

Поскольку больной перенес инфаркт миокарда, к терапии метформин в низкой дозе следует добавить препарат с хорошим профилем сердечно-сосудистой безопасности. Что является лучшим выбором для данного пациента?

Можно было бы использовать ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), однако больно-

му, имеющему в анамнезе острый панкреатит, следует назначать их с осторожностью. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) применяются в виде инъекций, а пациент предпочитает препараты в таблетированной форме. Это касается и инсулина, который еще рано использовать в данном случае и который к тому же ассоциируется с риском развития гипогликемии и прибавки массы тела. Нельзя назначить ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), поскольку у больного низкая СКФ.

Улучшению контроля СД 2 типа на раннем этапе способствует терапия Диабетоном МВ 60 мг в одной таблетке. Диабетон МВ 60 мг (гликлазид) характеризуется высокой эффективностью, низким риском гипогликемий, нейтральным эффектом в отношении массы тела, хорошим профилем сердечно-сосудистой безопасности¹⁰.

В крупномасштабном исследовании ADVANCE с участием российских центров продемонстрировано, что на фоне терапии Диабетоном МВ в дозе 120 мг 71% пациентов достигали целевого уровня HbA1c 6,5% с низкой частотой гипогликемий. Кроме того, отмечались нормализация микроальбуминурии в 57% случаев и тенденция к снижению сердечно-сосудистой смертности на 12%¹¹.

Таким образом, Диабетон МВ вполне укладывается в представление практикующего врача об оптимальном ПССП. К его преиму-

ществам также следует отнести простоту применения, хорошую переносимость и приемлемую стоимость.

Производные сульфонилмочевины (ПСМ) – обоснованный и все еще ценный выбор.

Гликлазид позиционируется как один из предпочтительных препаратов. Это нашло отражение в Южно-Азиатском согласительном заключении (2015), Датских рекомендациях (2013), Словацких рекомендациях (2015), Болгарских рекомендациях (2016).

Хорошо изучено влияние Диабетона МВ на массу тела и функцию бета-клеток поджелудочной железы.

Диабетон МВ снижает уровень окислительного стресса достоверно более выражено, чем глибенкламид ($p < 0,005$), и более эффективно уменьшает апоптоз клеток. Для пациентов это означает прекращение гибели бета-клеток и сохранение их секреторной функции, следовательно, низкий риск вторичной резистентности и отсрочку назначения инсулинотерапии практически на шесть лет.

Важно и то, что Диабетон МВ в большей степени, чем глибенкламид, тормозит риск развития атеросклероза.

С чем это связано? В отличие от других молекул сульфонилмочевины у молекулы гликлазида есть аминоазабициклооктильное кольцо. С ним связывают нейтрализацию свободных радикалов и уникальные антиоксидантные свойства – влияние на апоптоз, уменьшение уровня очень мелких

⁶ International Diabetes Federation, 2012 // booksmedia.online/files/international-diabetes-federation-2012.pdf.

⁷ Garber A.J., Duncan T.G., Goodman A.M. et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial // *Am. J. Med.* 1997. Vol. 103. № 6. P. 491–497.

⁸ Krentz A.J., Ferner R.E., Bailey C.J. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents // *Drug Saf.* 1994. Vol. 11. № 4. P. 223–241.

⁹ Saaddine J.B., Cadwell B., Gregg E.W. et al. Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988–2002 // *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 144. № 7. P. 465–474.

¹⁰ Cefalu W.T., Buse J.B., Del Prato S. et al. Beyond metformin: safety considerations in the decision-making process for selecting a second medication for type 2 diabetes management: reflections from a diabetes care editors' expert forum // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 9. P. 2647–2659.

¹¹ Zoungas S., Chalmers J., Kengne A.P. et al. The efficacy of lowering glycosylated haemoglobin with a gliclazide modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE trial // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010. Vol. 89. № 2. P. 126–133.



и плотных ЛПНП и превращение их в менее атерогенные.

Избирательное влияние гликлазида на бета-клетки позволяет выделить его из группы ПСМ. Существуют разные пути секреции инсулина, среди которых классическим считается связывание с SUR1-рецептором. Диабетон МВ действует только на классический SUR1-рецептор, осуществляя иной путь активации секреции инсулина – без гиперсекреции. Отсутствие двойной стимуляции позволяет избежать гиперсекреции, в том числе в условиях нормогликемии.

Бесспорно, гипогликемия – основной ограничивающий фактор к достижению гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа. Риск гипогликемии служит барьером, который удерживает врачей от интенсификации терапии для достижения контроля над заболеванием.

В исследовании Ramadan Диабетон МВ 60 мг продемонстрировал беспрецедентную безопасность в отношении риска развития гипогликемии, сопоставимую с таковой ингибитора ДПП-4 ситаглиптина: частота случаев в группе Диабетона МВ 60 мг составила 6,6 против 6,7% в группе ситаглиптина¹².

Несомненным преимуществом препарата Диабетон МВ 60 мг считается нейтральное влияние на массу тела, даже у больных СД 2 типа с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ 25–30 кг/м²) (результаты исследования ADVANCE).

На конгрессе Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) в Барселоне в 2009 г. были представлены данные о влиянии различных ПСМ на риск смерти вследствие

ССЗ у 8220 пациентов с СД 2 типа и инфарктом миокарда в анамнезе. Оценивалось влияние таких ПСМ, как глимепирид, Диабетон МВ, глибенкламид, глипизид, толбутамид, репаглинид, акарбоза. Для сравнения использовали данные по метформину. Превосходство продемонстрировал только Диабетон МВ. Терапия препаратом снижала риск смерти от ССЗ на 13%.

Проведенное после исследования Steno-2 наблюдение (в течение 21 года), цель которого заключалась в изучении влияния интенсивного многофакторного подхода к лечению СД 2 типа на отдаленный прогноз, показало преимущество Диабетона МВ¹³. Благодаря интенсивному многофакторному подходу у больных СД 2 типа прибавлялось 8,1 года жизни без сердечно-сосудистых осложнений.

Нарушение функции почек накладывает серьезные ограничения на выбор сахароснижающего препарата. Доказано, что Диабетон МВ улучшает почечные исходы – его применение приводит к снижению микроальбуминурии на 9%, протеинурии – на 30%, риска развития хронической почеч-

ной недостаточности у пациентов с нормальной почечной функцией – на 84%¹⁴.

Таким образом, Диабетон МВ является оптимальным выбором вследствие высокой эффективности, хорошей переносимости, защиты почек, нейтрального влияния на массу тела, хорошей сердечно-сосудистой безопасности, возможности титрации и сочетания с другими препаратами. Именно Диабетон МВ стал для пациента препаратом выбора среди других ПСМ.

В марте 2017 г. в рамках обследования было отмечено, что пациент хорошо переносит Диабетон МВ, не имеет эпизодов гипогликемий, а также соблюдает все рекомендации по диете и физической активности – занимается теннисом два раза в неделю, похудел на 4 кг.

Лабораторные исследования крови и мочи также свидетельствуют, что выбранная терапевтическая опция в сочетании с модификацией образа жизни оказалась эффективной: гликемия – 5,8 ммоль/л, НbA1c – 7,1%, общий холестерин – 4,3 ммоль/л, ЛПНП – 1,9 ммоль/л, триглицериды – 1,8 ммоль/л, СКФ – 55 мл/мин/1,73 м².

Заключение

Стратегия интенсивного контроля гликемии имеет определяющее значение в снижении риска развития сосудистых осложнений при СД 2 типа. Применение Диабетона МВ 60 мг способствует достижению и поддержанию долгосрочного контроля гликемии, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора для больных СД 2 типа, особен-

но с сердечно-сосудистой патологией, а также с факторами риска ее развития.

Диабетон МВ является оптимальным выбором. Он продемонстрировал высокую эффективность, хорошую переносимость, протективное действие в отношении почек, нейтральное влияние на массу тела, сердечно-сосудистую безопасность. ❁

¹² Al Sifri S., Basiounny A., Ehtay 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.

¹³ Gaede P., Oellgaard J., Carstensen B. et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial // Diabetologia. 2016. Vol. 59. № 11. P. 2298–2307.

¹⁴ Wong M., 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.

эндокринология

10 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ

ДИАБЕТОН® МВ 60



Шаг вперед в лечении ваших пациентов с диабетом 2 типа:

- ➔ **Впервые выявленный диабет²**
- ➔ **Диабет, не контролируемый метформином²**
- ➔ **Уникальная защита почек¹ на протяжении длительного времени**



Краткая инструкция по применению ДИАБЕТОН® МВ

Международное непатентованное название: Гликлизид. **Лекарственная форма.** Таблетки с модифицированным высвобождением. **Состав.** Одна таблетка содержит: *Активное вещество:* гликлизид — 60,0 мг вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика. Гликлизид является производным сульфонилмочевины, гипогликемическим препаратом для приёма внутрь, который отличается от аналогичных препаратов наличием N-содержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью. Гликлизид снижает концентрацию глюкозы крови, стимулируя секрецию инсулина β-клетками островков Лангерганса. Повышение концентрации постпрандиального инсулина и C-пептида сохраняется после 2 лет терапии. Помимо влияния на углеводный обмен гликлизид оказывает гемодинамические 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 гликлизиду, другим производным сульфонилмочевины; сульфаниламидам или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; сахарный диабет типа 1; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; тяжелая почечная или печеночная недостаточность (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); прием миконазола (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); беременность и период кормления грудью (см. раздел «Беременность и период кормления грудью»); возраст до 18 лет. В связи с тем, что в состав препарата входит лактоза, Диабетон® МВ не рекомендуется больным с врожденной непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Не рекомендуется применять в комбинации с фенилбутаноном или даназолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью.** Пожилой возраст, нерегулярное и/или несбалансированное питание, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, гипотиреоз, надпочечниковая или гипопитуитарная недостаточность, почечная и/или печеночная недостаточность, длительная терапия глюкокортикостероидами (ГКС), алкоголизм. **Беременность и период кормления грудью.** Опыт применения гликлизидов во время беременности отсутствует. Кормление грудью во время терапии препаратом противопоказано. **Способ применения и дозы.** Препарат предназначен только для лечения взрослых. Рекомендуемую дозу препарата следует принимать внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30–120 мг (1/2 – 2 таблетки) в один приём. Рекомендуется проглотить таблетку или половину таблетки целиком, не разжевывая и не измельчая. При пропуске одного или более приемов препарата нельзя принимать более высокую дозу в следующий прием, пропущенную дозу следует принять на следующий день. Как и в отношении других гипогликемических лекарственных средств, дозу препарата в каждом случае необходимо подбирать индивидуально, в зависимости от концентрации глюкозы крови и HbA_{1c}. **Побочное действие.** Учитывая опыт применения гликлизидов, следует помнить о возможности развития следующих побочных эффектов. *Гипогликемия.* Как и другие препараты группы сульфонилмочевины, препарат Диабетон® МВ может вызывать гипогликемию в случае нерегулярного приема пищи и особенно, если прием пищи пропущен. *Другие побочные эффекты.* Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запоры. Прием препарата во время завтрака позволяет избежать этих симптомов или минимизировать их. Более подробная информация размещена в инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка.** При передозировке производными сульфонилмочевины может развиваться гипогликемия. Возможно развитие тяжелых гипогликемических состояний, сопровождающихся комой, судорогами или другими неврологическими нарушениями. При появлении таких симптомов необходимо оказание скорой медицинской помощи и немедленная госпитализация. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** 1) Препараты и вещества, способствующие увеличению риска развития гипогликемии: Миконазол, Фенилбутазон, Этанол®; 2) Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови: Даназол, Хлорпромазин, Глюкокортикостероиды, Ритодрин, сальбутамол, тербуталин (внутривенное введение); 3) Сочетания, которые должны быть приняты во внимание: Антикоагулянты (например, варфарин). Производные сульфонилмочевины могут усиливать действие антикоагулянтов при совместном приеме. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** В связи с возможным развитием гипогликемии при применении препарата Диабетон® МВ пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность во время управления транспортными средствами или выполнения работы, требующей высокой скорости физических и психических реакций, особенно в начале терапии. **Форма выпуска.** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 1 или 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 15 таблеток в блистер из ПВХ/Ал. По 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

¹ Более подробную информацию см. в Полной инструкции по медицинскому применению препарата.

1. ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med. 2008;358:2560–2572.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Диабетон МВ, 2013 год

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ «Лаборатории Сервь Индастри», Франция. 000 «Сердикс», Россия

