

Ключевой темой II конгресса Ассоциации эндокринологов Украины, проходившего в апреле в г. Киеве, были современные подходы к лечению сахарного диабета (СД), прежде всего СД 2 типа, – наиболее распространенной эндокринной патологии среди взрослого населения. В данной статье предлагаем читателям ознакомиться с докладами ведущих украинских специалистов, которые представили свой взгляд на выбор пероральных сахароснижающих препаратов для лечения СД 2 типа с учетом современных клинических рекомендаций, данных доказательной медицины и практического опыта.



Старший научный сотрудник ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины» (г. Киев), кандидат медицинских наук **Алексей Валентинович Каминский** напомнил участникам конгресса причины, по которым метформин сегодня

считается препаратом первой линии для лечения СД 2 типа.

– В настоящее время в мире наблюдается пандемия СД. По оценкам экспертов Международной диабетической федерации (IDF), в США СД диагностирован у 8,3% населения, в Канаде – у 7%, в Европе – у 6,5%, в Юго-Восточной Азии – у 11-19%. В Украине, согласно статистическим данным, СД болеет более 1 млн человек, что составляет около 2,7% населения. Есть все основания полагать, что этот показатель не отражает реальную ситуацию и на самом деле имеет место значительная гиподиагностика СД 2 типа. Как уже было отмечено, в США, по мнению экспертов, распространенность СД составляет около 8,3%, при этом 2,25% приходится на невыявленные случаи заболевания. В нашей стране доля лиц с недиагностированным СД среди всех больных диабетом, по всей видимости, значительно выше.

Распространенность СД очень высока в популяции, но еще больше лиц с так называемым предиабетом – нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и повышенной гликемией натощак (ПГН). По приблизительным оценкам экспертов Американской диабетической ассоциации (ADA), предиабет имеет место у четверти взрослого населения США.

Важно понимать, что СД 2 типа – не поддающееся излечению, но предотвратимое заболевание, профилактика указанной патологии предпочтительнее лечения с медицинской и экономической точек зрения. Правильное питание, регулярная физическая активность, поддержание нормальной массы тела и отказ от курения – высокоэффективные методы профилактики СД 2 типа. Давно обсуждается вопрос о целесообразности применения медикаментозных средств для профилактики развития СД 2 типа, прежде всего использования с этой целью метформина.

В апреле в журнале Diabetes Care была опубликована статья W.T. Cefalu, в которой проанализирована экономическая эффективность различных методов профилактики СД 2 типа. Автор сделал вывод, что скрининг предиабета, изменение образа жизни и применение метформина являются экономически эффективными. Использование метформина с целью предупреждения развития СД 2 типа у лиц с предиабетом позволяет уменьшить затраты здравоохранения. Применение метформина ассоциируется с относительно небольшим, но устойчивым снижением массы тела (значение которого не может быть переоценено), безопасно и хорошо переносится. И хотя в нашей стране показанием для назначения метформина пока является только СД, авторитетные международные диабетологические организации

Пероральная сахароснижающая терапия СД 2 типа: клинические акценты

уже рекомендуют применение данного препарата в качестве средства профилактики СД 2 типа. Так, в рекомендациях ADA 2012 года имеется следующее положение: «Терапия метформином для профилактики СД 2 типа может быть рассмотрена у пациентов с НТГ, ПГН или при уровне гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) 5,7-6,4%, особенно у лиц с индексом массы тела (ИМТ) >35 кг/м², в возрасте <60 лет и у женщин с гестационным СД в анамнезе».

Что касается лечения манифестного СД 2 типа, то сегодня предлагается использовать 11 классов сахароснижающих средств: бигуаниды (метформин), препараты сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), глиниды, тиазолидиндионы (пиоглитазон), ингибиторы α -глюкозидазы, инсулин и некоторые другие. Несколько классов сахароснижающих средств находятся на этапе доклинических исследований.

Согласно всем международным практическим руководствам препаратом 1-й линии для лечения СД 2 типа является метформин. Последний синтезирован еще в 1922 г., а для лечения СД используется с 1957 г. Впервые для клинического применения препарат был разрешен в Великобритании в 1958 г., в Канаде в 1972 г., в США в 1994 г. В Украине метформин применяется с 2001 г., при этом первым, получившим наибольшую популярность, стал препарат Сиофор компании «Берлин-Хеми».

Таким образом, метформин – препарат с многолетней историей клинического применения и внушительной доказательной базой. Он обладает оптимальным на сегодняшний день соотношением эффективности (прежде всего в отношении жестких клинических конечных точек, таких как частота диабетических осложнений и смертность) и безопасности. Его применение ассоциируется с низким риском гипогликемии и не вызывает увеличения массы тела. Немаловажным является и тот факт, что метформин обладает многими другими благоприятными эффектами, помимо контроля гликемии, в том числе гиполипидемическими, кардиопротекторными, противовоспалительными и другими свойствами. Несмотря на то что препарат применяется в клинической практике уже более полувека, исследователи продолжают открывать все новые его эффекты, к счастью, только положительные. Так, в последние годы появилось много публикаций, демонстрирующих способность метформина предупреждать развитие онкологических заболеваний и повышать выживаемость пациентов с СД и раком различной локализации.

Как уже было отмечено, метформин – препарат 1-й линии во всех современных клинических руководствах. Так, консенсус ADA и EASD (Европейской ассоциации по изучению диабета) 2009 года предлагает назначать метформин в комплексе с изменением образа жизни сразу после установления диагноза СД 2 типа, а затем при необходимости

(отсутствии или утрате гликемического контроля) добавлять к метформиному другие сахароснижающие средства. У больных СД 2 типа метформин не следует отменять даже при назначении инсулинотерапии.

Рекомендации ADA 2012 года также предусматривают инициацию терапии СД 2 типа с модификации образа жизни и назначения метформина, если к таковому нет противопоказаний. При исходно очень высоких показателях гликемии следует рассмотреть возможность инсулинотерапии.

В консенсусе Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ) и Американской коллегии эндокринологии (АСЕ) предложен следующий подход. Пациентам с исходным уровнем HbA_{1c} 6,5-7,5% возможно назначение монотерапии для достижения целевого уровня HbA_{1c} 6,5%. Для этого рекомендованы метформин, тиазолидиндионы, ингибиторы ДПП-4 и ингибиторы α -глюкозидазы. Сделан акцент на том, что благодаря высокой безопасности и эффективности метформин в большинстве случаев является оптимальным выбором для стартовой монотерапии СД 2 типа.

Американская коллегия врачей (АКВ) в руководстве по пероральной сахароснижающей терапии СД 2 типа (2012) также рекомендует для стартовой фармакотерапии СД 2 типа большинству пациентов назначать метформин, добавляя к нему другие сахароснижающие средства, если гликемический контроль не достигнут. В этом руководстве сделан такой вывод: «На основании доказательства, рассмотренных в настоящем документе, АКВ нашла убедительные доказательства того, что у большинства пациентов с СД 2 типа, у которых изменение образа жизни не в состоянии адекватно контролировать гликемию, пероральная фармакотерапия метформином (при отсутствии противопоказаний) является эффективной стратегией управления диабетом. Этот подход дешевле, чем применение других препаратов, более эффективен и ассоциируется с меньшей частотой нежелательных явлений, не приводит к повышению массы тела».

Итальянские эксперты (P. Pozzilli et al., 2010) рекомендуют выбирать тактику лечения пациентов с впервые выявленным СД 2 типа в зависимости от исходного уровня HbA_{1c}: если этот показатель <9%, следует назначить метформин, при HbA_{1c} \geq 9% – инсулинотерапию.

Согласно Консенсусу совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа, препаратами первого ряда для старта терапии являются метформин, ингибиторы ДПП-4 и агонисты рецепторов ГПП-1. При этом подчеркивается, что с точки зрения эффективности и безопасности метформин остается наиболее изученным препаратом для монотерапии СД 2 типа.

Согласно руководству IDF/ISPAD (2011), метформин – единственный препарат 1-й линии для лечения СД 2 типа у детей и подростков, если не удастся контролировать гликемию с помощью модификации образа жизни.

Обязательным условием эффективности сахароснижающей терапии является применение препаратов в адекватных дозах. Начинать монотерапию метформином рекомендуют с приема 500 мг 1-2 р/сут или 850 мг 1 р/сут во время еды с дальнейшим повышением дозы до 2000 мг (по 1000 мг 2 р/сут) или 1700 мг (по 850 мг 2 р/сут). Дальнейшее увеличение дозы нерационально, поскольку незначительно повышает эффективность терапии и в то же время существенно увеличивает риск нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Подводя итог сказанному, можно сделать вывод о том, что благодаря наиболее благоприятному соотношению эффективности и безопасности метформин, например препарат Сиофор, сегодня является оптимальным выбором для инициации медикаментозной терапии СД 2 типа у большинства больных. В настоящее время все авторитетные диабетологические организации рассматривают метформин как базовый препарат фармакотерапии СД 2 типа.



Заведующая курсом эндокринологии кафедры внутренней медицины №1 Тернопольского государственного университета им. И.Я. Горбачевского, доктор медицинских наук, профессор **Надежда Васильевна Пасечко** начала доклад с вопроса: «Способны ли препараты сульфонилмочевины сокращать риск макрососудистых осложнений при СД 2 типа?».

– В настоящее время нет ни одного рандомизированного плацебо контролируемого исследования, в котором было бы показано достоверное снижение частоты инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта при использовании препаратов сульфонилмочевины. Как же можно сократить риск макрососудистых осложнений при СД? С помощью назначения метформина, например препарата Сиофор.

На сегодня из всех пероральных сахароснижающих средств только метформин убедительно продемонстрировал способность уменьшать риск сердечно-сосудистых осложнений. Так, хорошо известное врачам исследование UKPDS показало, что терапия метформином обеспечивает снижение общей смертности на 36%, смертности по причине СД – на 42%, всех осложнений СД – на 32%, ИМ – на 39%. Поэтому в подавляющем большинстве случаев впервые выявленного СД 2 типа медикаментозное лечение следует начинать с метформина, что предусмотрено рядом авторитетных клинических руководств. На современном этапе другие сахароснижающие препараты не могут рассматриваться как полноценная альтернатива метформину при инициации терапии СД 2 типа. Без метформина (например, Сиофора) лечение СД 2 типа может проводиться только

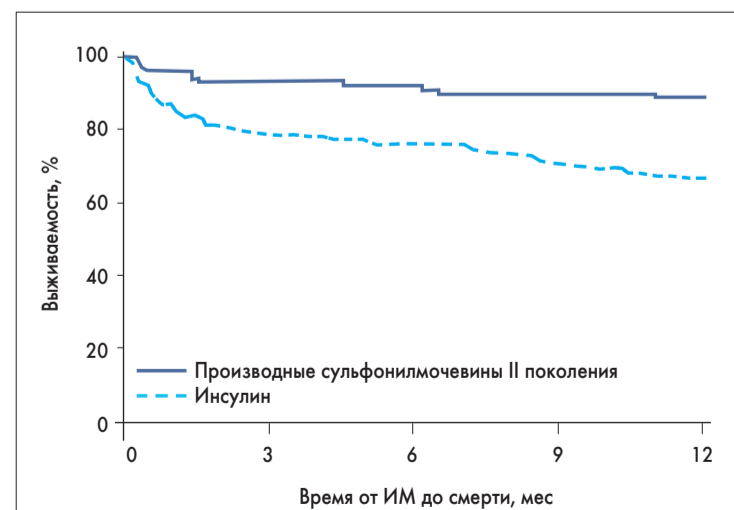


Рис. 1. Выживаемость пациентов с СД, перенесших ИМ

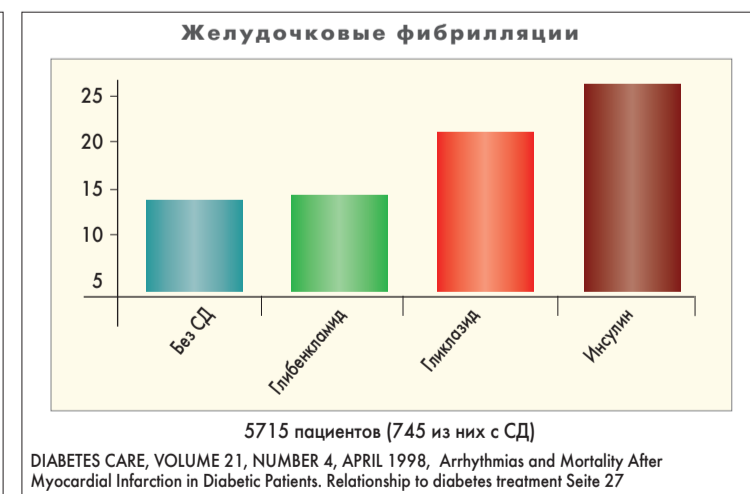


Рис. 2. Аритмии и смертность после инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом. Взаимосвязь между схемами лечения

в некоторых случаях: при индивидуальной непереносимости метформина, почечной недостаточности, алкогольной зависимости.

К сожалению, СД 2 типа – непрерывно прогрессирующее заболевание, поэтому у большинства пациентов с течением времени не удается поддерживать контроль гликемии только с помощью монотерапии метформином, возникает необходимость в добавлении других пероральных сахароснижающих средств. Одной из наиболее эффективных и изученных считается комбинация метформина и препаратов сульфонилмочевины, из которых наиболее широко используются глибенкламид, глимепирид и гликлазид.

Какие положительные эффекты можно получить при назначении производных сульфонилмочевины? Во-первых, это позволяет достичь контроля гликемии и, соответственно, сократить риск развития микрососудистых осложнений. Во-вторых, применение некоторых препаратов указанного класса может повысить выживаемость пациентов с СД 2 типа и макрососудистыми осложнениями. Это было показано в ретроспективном анализе А.М. Arruda-Olson и соавт. (2009), в котором оценивали уровни смертности от ИМ в когорте из 409 пациентов с СД 2 типа в зависимости от того, какая схема лечения последнего применялась до инфаркта. Оказалось, что у пациентов, принимавших исходно препараты сульфонилмочевины (63% получали глибенкламид, 33% – глипизид, 4% – глимепирид), летальность от ИМ была достоверно меньшей, чем у больных в группе инсулинотерапии (относительный риск 0,41; 95% доверительный интервал 0,21-0,80; $p=0,009$) (рис. 1).

Ученые предполагают, что более высокая выживаемость пациентов, принимавших до ИМ глибенкламид, может быть объяснена антиаритмическим эффектом данного препарата, обусловленным блокадой АТФ-зависимых калиевых каналов в миокарде и подтвержденным в ряде исследований. Так, А. Lomuscio и соавт. (1994) изучили влияние терапии глибенкламидом на риск развития фибрилляции желудочков и смерти у больных СД 2 типа в случае развития ИМ. В исследовании принимали участие 232 пациента с СД 2 типа (106 исходно принимали глибенкламид, 126 – другие сахароснижающие средства) и 830 человек без СД, которые были госпитализированы с ИМ. Частота фибрилляции желудочков составила 1,9% в группе глибенкламида, 7,9% в группе других сахароснижающих средств и 9,9% в группе лиц без СД. Разница между группами глибенкламида и других сахароснижающих средств была статистически значимой ($p<0,05$). В результате и смертность оказалась достоверно ниже в группе глибенкламида – 11% по сравнению с 25,5% в группе других сахароснижающих средств.

Похожий ретроспективный анализ был проведен Т.М.Е. Davis и соавт. (1998). Его целью было установить, зависят ли уровень смертности и частота осложнений (аритмии, остановка сердца, отек легких) у пациентов с ИМ от наличия диабета и применявшейся до инфаркта сахароснижающей терапии. Из 5715 пациентов у 745 (12,9%) был СД. Смертность диабетиков в первые 28 дней после ИМ была достоверно выше по сравнению с таковой в группе лиц без СД (28,1 и 12% соответственно; $p<0,001$), при этом частота фибрилляции желудочков составила 11% у лиц без диабета, 11,8% в группе глибенкламида, 18% – гликлазида, 22,8% – инсулина (рис. 2).

Масштабное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование ADOP, которое было посвящено сравнительной эффективности и безопасности розиглитазона, глибенкламида и метформина у 4360 пациентов с недавно диагностированным СД 2 типа, ранее не получавших фармакотерапию, показало достоверно более низкий риск серьезных кардиоваскулярных событий и сердечной недостаточности при применении глибенкламида, чем на фоне лечения препаратами сравнения.

В исследовании Н. Kunte и соавт. (2007) было установлено, что терапия производными сульфонилмочевины может улучшать исход острого ишемического инсульта у пациентов с СД 2 типа. В настоящее время

проводятся исследования по изучению эффективности глибенкламида у пациентов с травматическим повреждением головного мозга и злокачественным отеком (набуханием) головного мозга на фоне инсульта.

Подтверждением того, что сегодня глибенкламид является производным сульфонилмочевины с наибольшей доказательной базой и наилучшей доступностью, является тот факт, что наряду с метформином и препаратами инсулина он включен в список жизненно важных лекарств Всемирной организации здравоохранения в разделе «Инсулин и другие противодиабетические средства».

Значение глибенкламида, в частности его микронизированной формы, для мировой диабетологии было по достоинству оценено престижной фармацевтической премией Крейцфельда, присужденной в июле 2010 г. за разработку глибенкламида в рамках

ежегодного конкурса лекарственных средств, который проводится Институтом им. Г.Г. Крейцфельда (г. Киль, Германия). Эксперты привели 7 критериев, согласно которым глибенкламид заслужил данную премию:

- эффективность, подтвержденная многолетней клинической практикой;
- снижение риска отдаленных осложнений заболевания;
- эффективность и безопасность, подтвержденные в долгосрочных клинических исследованиях;
- возможность назначения пожилым пациентам и больным с множественной коморбидностью;
- наличие выраженного эффекта и возможности комбинированного применения с другими лекарственными средствами;
- препарат включен в список основных лекарственных средств ВОЗ;

– его применение является экономически обоснованным.

Для того чтобы терапия глибенкламидом была не только эффективной, но и безопасной, следует придерживаться простого правила, рекомендованного консенсусом ADA/EASD: все сахароснижающие преимущества препаратов сульфонилмочевины могут быть реализованы при применении полумаксимальных доз; следует избегать назначения максимальных доз препаратов сульфонилмочевины. Для Манинила 3,5 (глибенкламид «Берлин-Хеми») эта доза составляет 2 таблетки в сутки, которые принимаются утром. Именно такая схема позволяет уменьшить вероятность такого осложнения, как гипогликемия, и эффективно контролировать уровень гликемии.

Подготовила **Наталья Мищенко**



Збалансований рівень глікемії







Манініл®

глібенкламід



Ефективність | Надійність | Безпечність

Експерт в лікуванні цукрового діабету 2 типу –



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Інформація про лікарський засіб:
 Розповсюджені посвідчення МОЗ України №: UA/0669/01/02 від 13.10.2009, №: UA/0669/01/01 від 13.05.2009. Представлено в Україні «Берлін-Хемі».
 Діюча речовина: Глібенкламід. Лікарська форма: Таблетки. Фармакотерапевтична група: Пероральні гіпоглікемічні препарати. Сульфонілмочевини, похідні сульфонілсукциніми. Код АТХ: A10BA02. Показання: Інсуліннезалежний діабет у дорослих (цукровий діабет II типу), інсуліннезалежний, не-натриєвий, суворе дієтичне дієти, зникнення швидкої ваги тіла, достатня фізична активність не призводить до зародкової корекції рівня глюкози в крові. Протипоказання: Підвищена чутливість до діючої речовини, до глюкози або будь-якого іншого компонента препарату. Підвищена чутливість до інших препаратів сульфонілсукциніми, до сульфонілмочевин, до сульфонілмочевини та до пробенкаду. У випадках цукрового діабету, коли вимагається раціональне інсулінове інсулінозалежний цукровий діабет (цукровий діабет I типу) після втраченої неадекватності терапії глібенкламідом при цукровому діабеті II типу, метаболізм у людини або виважено, промова або діабетична кома, стан після розриву підшлункової залози. Тяжкі порушення функції печінки. Тяжкі порушення функції нирок. Випиття та період годування груддю. **Фармакологічні властивості.** Глібенкламід знижує гіпоглікемію до 10% у хворих на цукровий діабет II типу, так у здорових людей, особливо ввечері, сприяє поступовому зменшенню підшлункової залози за рахунок її стимуляції. Ця дія залежить від концентрації глюкози в сироватці, що становить 1-4 ммоль/л. Побічні реакції: При оцінці побічних дій за основу прийняти наступні значення частоти виникнення: дуже часто (>10%), часто (<10%, але >1%), інколи (<1%, але >0,1%), рідко (<0,1%, але >0,01%), дуже рідко (<0,01% або випадки невідомі). Порушення обміну речовин та жирів: часті гіпоглікемії, збільшення маси тіла. Порушення з боку органів зору: Дуже рідко: розлади зору та інволюція, особливо на початку лікування. Порушення з боку травного тракту: інколи: нудота, відсутня переносимість їжі, блювотка, біль у животі, тривожні видрачки, металічний присмак у роті. Ці симптоми мають менший характер, ніж виважено, і не вимагають відміни препарату. Порушення функції печінки та жовчного міхура: Дуже рідко: менше підвищення АСАТ та АЛАТ, рідко: фосфатази, медіаніотрансферази, внутрішньої печінкової желатини, що можливо, виникли алергічного реакцією гіперчутливого типу клітин печінки. Ці порушення мають оборотний характер після відміни препарату, але можуть призвести до печінкової недостатності, що загрожують життю. Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: інколи: свербіж, уртикарний висип, нудота, набряток, кори подібна або мануопульцувальна ексантема, пурпура, фотосенсибілізація. Ці реакції реакції підвищеної чутливості мають оборотний характер, але дуже рідко можуть призвести до життєво небезпечних станів, що супроводжуються колапсом та зниженням артеріального тиску, аж до розвитку шоку. Дуже рідко: генералізовані реакції підвищеної чутливості, що супроводжуються шкірним висипом, артралгією, проносацією, протейнією та жовтячкою, алергічний васкуліт, що становить загрозу для життя. При появі шкірних реакцій треба звернутися до лікаря. Порушення з боку системи кровообігання та імунної системи: Рідко: тромбоцитопенія. Дуже рідко: лейкопенія, агранулоцитоз, гранулоцитопенія аж до розвитку агранулоцитозу. В окремих випадках: панцитопенія, гемолітична анемія. Перерозуміння зміни крові мають оборотний характер після відміни препарату, але дуже рідко можуть становити загрозу для життя, інш побічні дії. Дуже рідко: слабка дуркотична дія, оборотна протейнія, гіпотензія, дисульфідна реакція, нервово-м'язова втому з сульфонілмочевини, похідних сульфонілмочевини та пробенкаду. Понад 48 неже викликали алергічні реакції. Категорія Катеру: За ризиком. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності спеціалістів з охорони здоров'я: * В.І. Паньків. Манініл (глібенкламід) 40 лет назад и сегодня. Здоровье Украины 2011; 20 (27): 72-74. 2. В.І. Паньків. Глібенкламід в XXI столітті: хороше не забувають старі. Новості медицини і фармації. 2010; 19 (342).