

**К**лючевой 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<sub>1c</sub>) 5,7-6,4%, особенно у лиц с индексом массы тела (ИМТ) >35 кг/м<sup>2</sup>, 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  $\alpha$ -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<sub>1c</sub> 6,5-7,5% возможно назначение монотерапии для достижения целевого уровня HbA<sub>1c</sub> 6,5%. Для этого рекомендованы метформин, тиазолидиндионы, ингибиторы ДПП-4 и ингибиторы  $\alpha$ -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<sub>1c</sub>: если этот показатель <9%, следует назначить метформин, при HbA<sub>1c</sub>  $\geq$ 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

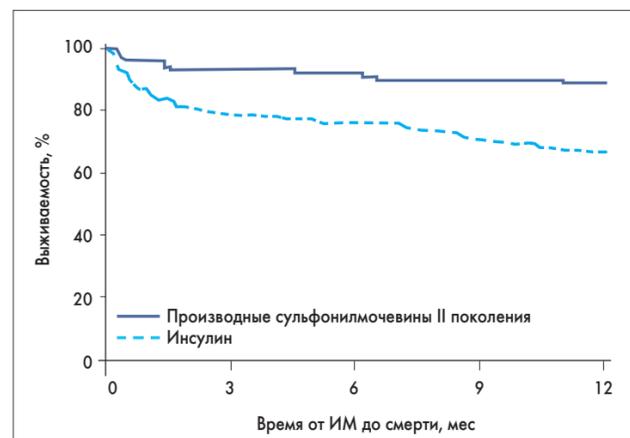


Рис. 1. Выживаемость пациентов с СД, перенесших ИМ

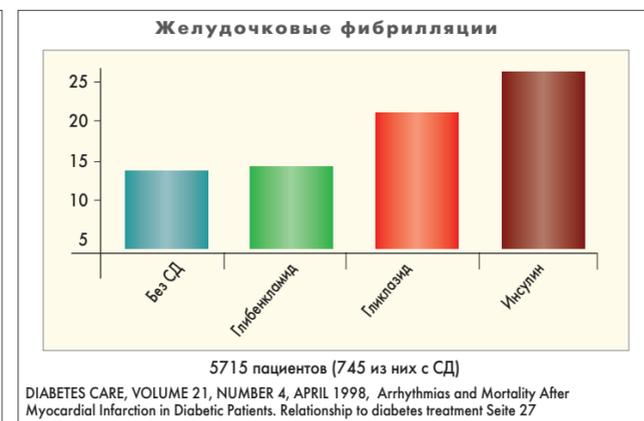


Рис. 2. Аритмии и смертность после инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом. Взаимосвязь между схемами лечения

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 исходы 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;

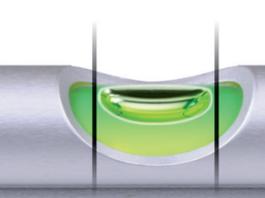
– его применение является экономически обоснованным.

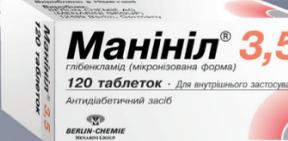
Для того чтобы терапия глибенкламидом была не только эффективной, но и безопасной, следует придерживаться простого правила, рекомендованного консенсусом ADA/EASD: все сахароснижающие преимущества препаратов сульфонилмочевины могут быть реализованы при применении полумаксимальных доз; следует избегать 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

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 сульфонілсечовини. Код АТХ А10ВВ01. **Показання:** Інсулінзалежний діабет у дорослих (цукровий діабет II типу), інсулінзалежний, не-натриєвий, суворе дієтичне дієти, зменшення швидкої ваги тіла, достатня фізична активність не пов'язана з артеріальною гіпертензією та/або глікемією в крові. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини, до глюкози або будь-якого іншого компонента препарату. Підвищена чутливість до інших препаратів сульфонілсечовини, до сульфонілмочевини, до сульфонілсечовини та до пробенциду. У випадках цукрового діабету, коли вимагається раціональне інсулінолікування: інсулінзалежний цукровий діабет (цукровий діабет I типу) після встановлення неадекватності терапії глібенкламідом при цукровому діабеті II типу, метаболізм у хворих на сирого, прекома або діабетична кома, стан після резекції підшлункової залози. Тяжкі порушення функції печінки. Тяжкі порушення функції нирок. Виспівність та період годування груддю. **Фармакологічні властивості:** Глібенкламід знижує гіпоглікемію до рівня, у хворих на цукровий діабет II типу, так у здорових людей, як і в нормальних умовах інсулінолікування. Підвищує чутливість до діючої речовини, до глюкози в сироватці крові. **Побічні реакції:** При оцінці побічних дій за основу прийняті наступні значення частоти виникнення: дуже часто (>10%), часто (<10%, але >1%), інколи (<1%, але >0,1%), але <0,01%), дуже рідко (<0,01% або випадки невідомі). Порушення обміну речовин та нервової системи: часті гіпоглікемії, збільшення маси тіла. Порушення з боку органів зору: дуже рідко: розлади зору та інколи: розлади зору на початку лікування. Порушення з боку травного тракту: інколи: нудота, відсутність перистальтики шлунка, блювотка, біль у животі, тремор; відривок, металічний присмак у роті. Ці симптоми мають менший характер, ніж вказані вище, але можуть призвести до лінійної недостатності, що загрожують життю. Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: інколи: свербіж, уртикарний висип, набуття побіжності, кори подібна або мануопульцувальна ексантема, герпетична, фотосенсибілізація. Ці реакції реакції підвищеної чутливості мають оборотний характер, але дуже рідко можуть призвести до летального результату. У хворих на цукровий діабет, що супроводжується порушеннями функції печінки, Ш. порушення мають оборотний характер після відміни препарату, але можуть призвести до лінійної недостатності, що загрожують життю. Порушення з боку шлунка та підшкірної клітковини: інколи: свербіж, уртикарний висип, набуття побіжності, кори подібна або мануопульцувальна ексантема, герпетична, фотосенсибілізація. Ці реакції реакції підвищеної чутливості мають оборотний характер, але дуже рідко можуть призвести до летального результату. У хворих на цукровий діабет, що супроводжується порушеннями функції печінки, Ш. порушення мають оборотний характер після відміни препарату, але можуть призвести до лінійної недостатності, що загрожують життю. Порушення з боку системи кровообігу та гемодинамічної системи: рідко: тромбозитис. Дуже рідко: лейкопенія, еритропенія, тромбоцитопенія як результат тромбоцитопенії. В окремих випадках: панцитопенія, гемолітична анемія. Перерозуміння з боку крові мають оборотний характер після відміни препарату, але дуже рідко можуть становити загрозу для життя, інш побічні дії. Дуже рідко: слабка дуркотична дія, оборотна протейорія, гіпотензія, дисульфідомісний реакція, перерозуміння енергії з сульфонілмочевини, похідних сульфонілмочевини та пробенциду. Понад 4 В може викликати алергічні реакції. Категорія Катеруку. 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 старші. Новісти медицини та фармації. 2010; 19 (342).

Представлено в Україні «Берлін-Хемі» в Україні: вул. Березняківська, 29, 7-й поверх, 02098, Київ.  
Україна. Тел: +38 (044) 494-33-88. Факс: +38 (044) 494-33-89. E-mail: berlin-chemie@maninil.com.ua

Ефективність | Надійність | Безпечність

Експерт в лікуванні цукрового діабету 2 типу –



Здоров'я України®

Наш сайт [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com) В середньому більше 8000 посещень в день • Архив «Медичної газети «Здоров'я України» с 2003 года \*<http://top.bigmir.net/report/58476>

www.health-ua.com

35