



ЗИЛОВ А.В., к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Московская медицинская академия, Россия

## ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА НЕОБХОДИМЫ ЭФФЕКТИВНЫЕ, КЛИНИЧЕСКИ ПРОВЕРЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Сахарный диабет 2-го типа является тяжелым метаболическим расстройством, которое характеризуется высоким уровнем глюкозы в плазме крови на фоне инсулинорезистентности и относительного инсулинодефицита. Первоначально для борьбы с диабетом могут быть увеличены физические нагрузки и внесены изменения в диету, однако для предотвращения развития тяжелых вторичных осложнений на органном уровне неизбежно должна быть назначена длительная терапия лекарственными средствами.

Препараты сульфонилмочевины стали одной из первых групп лекарственных средств, которые были разработаны для снижения повышенного уровня глюкозы в плазме крови. Механизм действия данных препаратов связан с ингибированием АТФ-зависимых калиевых каналов в бета-клетках поджелудочной железы. Это приводит к запуску цепи событий, которая, в конечном счете, оканчивается усилением высвобождения инсулина. В результате уровень глюкозы в плазме крови снижается. Глибенкламид (Манинил®) является одним из наиболее сильных противодиабетических средств из группы препаратов сульфонилмочевины и проявляет также ряд дополнительных экстрапанкреатических эффектов, которые, по всей вероятности, вносят вклад в его сахароснижающий эффект [1]. Учитывая десятилетия клинического применения глибенкламида, его следует признать одним из наиболее хорошо проверенных лекарственных средств для лечения сахарного диабета 2-го типа. Фармакологические и клинические эффекты глибенкламида описаны в большом количестве обзорных статей и во всей стандартной литературе, касающейся фармакологических средств. Следовательно, глибенкламид все еще продолжает рассматриваться в качестве некоего эталона, с которым сравнивают все остальные лекарственные средства из группы препаратов сульфонилмочевины (<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=glyburide>).

### Достоверное снижение количества микрососудистых осложнений

Глибенкламид является единственным представителем препаратов сульфонилмочевины, в отношении которого накоплены веские доказательства о наличии подобного эффекта (монотерапия глибенкламидом в рамках Британского проспективного исследования сахарного диабета (UKPDS)) [2]. UKPDS было наибольшим клиническим исследованием сахарного диабета из всех, выполненных в то время. В рамках этого исследования сравнивали влияние интенсивной сахароснижающей терапии с помощью препаратов сульфонилмочевины или инсулина и традиционной диетотерапии на риск развития микрососудистых и макрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Глибенкламид и хлорпропамид были основными представителями группы сульфонилмочевинных препаратов, используемыми в рамках исследования, причем последний в настоящее время не рекомендуется применять в связи с большим количеством вызываемых им побочных эффектов по сравнению с другими средствами данного класса. Полученные результаты однозначно свидетельствуют о том, что снижение повышенного уровня глюкозы в плазме крови с помощью глибенкламида приводит к достоверному снижению числа микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа — эффект, который не был продемонстрирован с тех пор ни для одного другого перорального противодиабетического средства.

### Достаточная безопасность

Будучи препаратом с большой доказательной базой научных данных, высоким соотношением между потенциальными выгодами и возможными рисками и невысокой стоимостью, глибенкламид является одним из двух пероральных противодиабетических средств, которые были включены в Список незаменимых лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (вто-

рым препаратом стал метформин) [3]. Для глибенкламида характерен предсказуемый профиль безопасности и переносимости. Эпизоды гипогликемии, не представляющие угрозы для жизни, могут быть в целом отнесены к предсказуемому риску, которого можно избежать путем обучения пациентов, соблюдения рекомендаций по питанию и правильного подбора дозы препарата. Необходимо довести до сведения пациентов, что регулярное потребление пищи и суточные ритмы вносят весомый вклад в формирование достаточной безопасности глибенкламида. Безопасность препарата может быть увеличена, если избегать его приема вечером, что предотвращает риск развития гипогликемических эпизодов ночью.

### Эпизоды гипогликемии возникают редко

Хотя риск развития гипогликемии при приеме глибенкламида все еще продолжает обсуждаться, данные из исследования UKPDS, других исследований и внутренних отчетов свидетельствуют о том, что этот риск значительно завышен. В исследовании UKPDS только у 1,4 % пациентов, получавших глибенкламид, наблюдались тяжелые гипогликемии в расчете на 1 год по сравнению с 0,7 % пациентов, получавших диетотерапию [2]. По состоянию на сегодняшний день нет строгих научных доказательств из больших клинических исследований, подтверждающих тот факт, что другие препараты сульфонилмочевины вызывают меньшую частоту гипогликемий по сравнению с глибенкламидом. Только в одном исследовании было показано, что частота гипогликемических эпизодов при назначении глимепирида была меньше, чем при назначении глибенкламида [4]. Однако в этом исследовании выделенные группы были гетерогенны по включенным в них пациентам, поэтому клиническая значимость полученных различий в частоте тяжелой гипогликемии остается спорной. Периодически обновляющиеся отчеты о безопасности Манинила® также подтверждают тот факт, что тяжелые эпизоды гипогликемии при приеме глибенкламида встречаются редко и связаны главным образом с передозировкой препарата, случайным приемом препарата либо пропуском приема пищи [5].

### Назначение глибенкламида при сочетанной патологии

Фармакология, побочные эффекты и взаимодействия глибенкламида тщательно исследованы и хорошо известны. Поэтому глибенкламид, с учетом противопоказаний, может быть назначен мультиморбидным пациентам в дополнение к получаемой ими терапии. Это очень важно, поскольку у большей части пациентов с сахарным диабетом 2-го типа наблюдается метаболический синдром, включающий гипертензию или другие сердечные заболевания и гиперлипидемию. Поскольку такой огромный положительный опыт длительной терапии, как у глибенкламида, не был накоплен ни у одного другого перораль-

ного противодиабетического средства (за исключением метформина), применение глибенкламида рекомендуется в международных руководствах по лечению сахарного диабета (например, Немецкой федерации диабета) [6].

### Микронизированные формы — путь к более эффективному дозированию

Глибенкламид является важным препаратом для использования в виде комбинированной терапии в тех случаях, когда монотерапия метформинном перестает быть достаточно эффективной. Однако, с учетом десятилетиями клинического опыта и хорошей доказательной базы, глибенкламид можно рассматривать как препарат первого выбора для монотерапии сахарного диабета 2-го типа в том случае, если терапия метформинном не переносится или противопоказана. Во многих странах Манинил® выпускают в виде лекарственных форм, содержащих 1,75 или 3,5 мг глибенкламида. Активный ингредиент в этих таблетках микронизирован, что позволяет применять более низкие дозы по сравнению с немикронизированной формой Манинила® 5 мг, которая также доступна в некоторых странах. Для минимизации риска развития гипогликемии рекомендуется начинать терапию с 1,75 мг препарата ежедневно и постепенно увеличивать дозу до достижения адекватного гликемического контроля. Максимальная доза не должна превышать 3 таблеток в сутки Манинила® 3,5 мг. Во время подбора дозы обязательно нужно учитывать возраст пациента и его образ жизни.

Благодаря длительной и хорошо подтвержденной эффективности, достаточному профилю безопасности, способности предотвращать развитие микрососудистых осложнений и пригодности к назначению в составе комбинированной терапии всемирно известный Институт им. Г.Г. Крейцфельда в г. Киль награждает продукт Манинил® престижной фармацевтической премией *Arzneimittelpreis 2010* [7]. Эта высокая награда свидетельствует о тех больших преимуществах, которые имеет Манинил® в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа — не только в терминах снижения повышенного уровня глюкозы в плазме крови, но и в отношении безопасности, возможностей комбинирования с другими лекарственными средствами и ценовой эффективности.

### Список литературы

1. Groop L., Luzi L., Melander A. et al. // *Diabetes*. — 1987. — 36. — 1320-8.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. — 1998. — 352. — 837-53.
3. WHO Model List of Essential Medicines, 15<sup>th</sup> list, March 2007.
4. Holstein A., Plaschke A., Hammer C. et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2003. — 59. — 91-97.
5. Maninil® Periodic Safety Update Reports No. I to VII, internal data, Berlin-Chemie AG.
6. <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/leitlinien.php>
7. *Diabetes aktuell*. — 2010. — 8(5). — 232.

Получено 18.01.12 □