

УДК 616.12-0.03.93-612.017/1

СЕРГІЄНКО О.О., СЕРГІЄНКО В.О., СЕРГІЄНКО Л.М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

## ДІАЗИД МВ — НОВИЙ ГЛІКЛАЗИД МОДИФІКОВАНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ З ОДНОКРАТНИМ ДОБОВИМ ПРИЙОМОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Резюме.** Огляд присвячено темі особливостей використання гліклазиду МВ, зокрема Діабетону МВ та Діазиду МВ, у лікуванні хворих на цукровий діабет 2-го типу. Подано докладну характеристику деяких препаратів гліклазиду. Нова лікарська форма гліклазиду, без сумніву, послужить основою для розробки ще більш ефективних протидіабетичних засобів.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, похідні сульфонілсечовини, гліклазид МВ, Діазид МВ, огляд літератури.

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу — це порушення вуглеводного обміну, спричинене переважною інсулінорезистентністю (ІР) та відносною інсуліновою недостатністю або з переважним дефектом секреції інсуліну з ІР [17].

В Україні, за даними Центру медичної статистики МОЗ України, на початок 2013 року зареєстровано 1 311 335 пацієнтів із ЦД, із них приблизно 90–95 % — пацієнти з ЦД 2-го типу. Проте кількість людей із не діагностованою патологією реально перевищує ці показники в 3–4 рази. За даними світової статистики, кожні 13–15 років кількість людей із ЦД подвоюється. Аналогічна тенденція спостерігається і в Україні, причому це стосується переважно пацієнтів із ЦД 2-го типу. Ситуація ускладнюється також тим, що артеріальна гіпертензія при ЦД 2-го типу спостерігається у 2 рази частіше, ніж у пацієнтів, які не страждають від ЦД [17]. ЦД 2-го типу є гетерогенним та багатофакторним захворюванням, що розвивається в надрах метаболічного синдрому і є основою для розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), ураження нервів, очей та нирок [17].

Рациональна терапія ЦД 2-го типу включає обов'язкову психологічну та соціальну адаптацію хворих, дієтичне, медикаментозне та інші методи лікування, самоконтроль і диспансерне спостереження. Головними завданнями лікування є необхідний метаболічний та біохімічний контроль, запобігання розвитку судинних ускладнень. Основними методами лікування вважають дієтотерапію, фізичні вправи, медикаментозне лікування. Питання про використання пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП) виникає у випадку, якщо на фоні зміни способу життя (раціонального харчу-

вання та підвищення фізичної активності) рівень  $HbA_{1c} > 7\%$  [4, 17, 19].

### Класифікація пероральних цукрознижувальних препаратів за основним механізмом гіпоглікемічної дії (1)

I. Лікарські засоби, що підвищують секрецію інсуліну (секретагоги):

1) похідні сульфонілсечовини (ПСС) (глібенкламід, гліклазид, гліквідон, глімепірид, гліпізид).

Похідні ПСС I покоління: толбутамід, карбутамід, толазамід, ацетогексамід, хлорпропамід; II покоління: глібенкламід, глізоксепід, гліборнурил, гліквідон, гліклазид, гліпізид; III покоління: глімепірид. У даний час в Україні ПСС I покоління практично не застосовують;

2) меглітиніди (натеглілід, репаглілід).

II. Лікарські засоби, що імітують або потенціюють дію інкретинів (при нормальному або підвищеному рівні глюкози крові гормони сімейства інкретинів, які синтезуються деякими типами клітин кишечника, сприяють збільшенню синтезу інсуліну), так звані інкретин-модулятори:

1) інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4, ситагліптин, відагліптин, саксагліптин);

2) аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1, ексенатид, ліраглутид).

III. Лікарські засоби, що переважно підвищують чутливість периферичних тканин до інсуліну (сенситайзери):

1) бігуаніди (метформін);

© Сергієнко О.О., Сергієнко В.О., Сергієнко Л.М., 2014

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

2) тiazолідиндіони (піоглітазон).

IV. Лікарські засоби, що порушують всмоктування вуглеводів у кишечнику;

1) інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази (акарбоза, міглітол).

Препарати першого ряду для лікування ЦД 2-го типу: метформін; інгібітори ДПП-4; аналоги ГПП-1. Альтернативні препарати: ПСС; глініди; тiazолідиндіони (глітазони); інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази [17, 19]. Основні вимоги до цукрознижувальних препаратів: ефективний контроль глікемії протягом доби, без різких коливань вмісту глюкози в крові; мінімальний ризик гіпоглікемічних реакцій; зменшення ІР за рахунок впливу на периферичні інсуліночутливі тканини; селективність впливу (значне переважання дії на  $K^+$ -АТФ-канали  $\beta$ -клітин при мінімальному впливі на  $K^+$ -канали, розташовані в коронарних судинах та інших судинних басейнах); додаткові позитивні ефекти, насамперед на судинну стінку, функцію ендотелію, реологічні властивості крові; антиатерогенні властивості; антиоксидантна дія, блокування оксидантного стресу [2, 4, 17, 21].

Результати ряду великих рандомізованих досліджень свідчать на користь значення жорсткого глікемічного контролю у зниженні ризику прогресування діабетичних судинних ускладнень, що вимагає проведення агресивної тактики лікування ЦД 2-го типу з використанням ефективних і безпечних цукрознижувальних препаратів та їх комбінацій із метою досягнення цільового рівня глікемії [23, 26]. Найбільш популярною комбінацією пероральних цукрознижувальних препаратів є поєднання метформіну та ПСС [22]. Метформін знижує ІР, сприяє нормалізації показників ліпідного обміну [30, 31]. Останнім часом усе більше робіт підтверджують непряму антиоксидантну дію метформіну. Серед усього різноманіття існуючих антигіперглікемічних засобів ПСС, що використовуються більше ніж 50 років, і сьогодні залишаються лідерами серед пероральних цукрознижувальних препаратів. Популярність ПСС ґрунтується не тільки на тому, що вони добре відомі та зручні в застосуванні (у більшості випадків не частіше ніж один раз на добу), а й на доведеній ефективності, відсутності клінічно значущих (за винятком гіпоглікемії) побічних ефектів і низькій вартості [9, 10].

Гліклазид модифікованого вивільнення (МВ) діє повільно й рівномірно протягом 24 год, що дозволяє застосовувати його один раз на добу [5]. Дія ПСС пов'язана головним чином зі стимуляцією  $\beta$ -клітин підшлункової залози, що супроводжується мобілізацією й посиленням викиду ендогенного інсуліну. Основною передумовою для прояву їх ефекту є наявність у підшлунковій залозі функціонально активних  $\beta$ -клітин. Похідні сульфонілсечовини зв'язуються на мембрані  $\beta$ -клітин зі специфічними рецепторами, асоційованими з АТФ-залежними  $K^+$ -каналами. Показано, що, крім вираженої гіпоглікемічної дії, гліклазид має антиоксидантні властивості,

здатність запобігати розвитку мікро- і макросудинних ускладнень ЦД 2-го типу, включаючи інфаркт міокарда та інсульт. Антиоксидантні властивості препарату, відсутність негативного впливу на процеси апоптозу забезпечують його захисний вплив на  $\beta$ -клітини, що також є вагомою перевагою гліклазиду [6, 16]. Результати дослідження ADVANCE, у якому як цукрознижувальний препарат використовувався гліклазид МВ, виявили зниження ризику мікросудинних ускладнень, переважно нефропатії, при інтенсивному лікуванні, виявлена тенденція до зниження ризику макросудинних проявів цукрового діабету. Також раніше було доведено, що гліклазид забезпечує безпосередній превентивний вплив на стан серцево-судинної системи, що пов'язано головним чином з унікальним антиоксидантним ефектом, який сприяє пригніченню окиснення ліпопротеїдів низької щільності і зменшенню продукції вільних радикалів [5, 26].

Механізм цукрознижувальної дії ПСС включає панкреатичні й екстрапанкреатичні ефекти. До перших відносять стимуляцію синтезу інсуліну  $\beta$ -клітинами і його вивільнення з гранул шляхом екзоцитозу за рахунок відновлення чутливості  $\beta$ -клітин до глюкози. Екстрапанкреатичні ефекти ПСС включають збільшення кількості рецепторів до інсуліну на мембранах клітин, потенціювання дії інсуліну на м'язову, жирову тканину й печінку, зниження активності інсулінази і швидкості деградації інсуліну [9, 10].

### Панкреатичні ефекти препаратів сульфонілсечовини

Відомо, що ПСС можуть проявляти цукрознижувальний ефект тільки при збереженні здатності інсулярного апарату підшлункової залози до секреції гормона. ПСС стимулюють секрецію інсуліну за рахунок зв'язування зі специфічними рецепторами плазматичної мембрани  $\beta$ -клітини (SUR), які інтегровані в структуру АТФ-залежних  $K^+$ -каналів плазматичних мембран [20]. SUR1 (субодиниця  $K^+$ -АТФ-каналу  $\beta$ -клітини) пов'язує ПСС із високою константою спорідненості, однак ця константа різна для різних ПСС. Найслабшу константу має толбутамід, а найвищу — глібенкламід. Імовірно, що цим фактом пояснюються відмінності в цукро-знижувальній активності препаратів, оскільки чим вища спорідненість до рецептора, тим триваліший його пригнічуючий вплив на  $K^+$ -АТФ-канал і тим сильніше стимулюється секреція інсуліну за рахунок надходження в  $\beta$ -клітини іонів  $Ca^{2+}$ , що загрожує розвитком гіпоглікемічних станів [9, 10]. Тяжкі гіпоглікемії самі по собі можуть бути пов'язані з летальністю в певній категорії пацієнтів, а не із стратегією лікування (стандартні або інтенсифіковані). Результати ряду досліджень свідчать на користь того, що пацієнти похилого віку, частіше жіночої статі, із більшою тривалістю ЦД 2-го типу, більш високим рівнем  $HbA_{1c}$  і низьким кліренсом креатиніну більш схильні до катастрофічних наслід-

ків гіпоглікемії. Однак саме ця категорія пацієнтів, зважаючи на тривалість анамнезу ЦД 2-го типу, незадовільну компенсацію та наявність ускладнень, потребує максимально ефективної й безпечної терапії. У зв'язку з цим питання вибору препарату групи ПСС у них є особливо актуальним [9, 10].

З огляду на це препаратом вибору слід визнати гліклазид МВ (Діазид МВ), що відноситься до групи ПСС другої генерації, однак відрізняється рядом особливостей, завдяки яким його застосування як в комбінації з метформіном або інсуліном, так і при монотерапії характеризується мінімальним ризиком розвитку гіпоглікемічних станів. У цьому плані Діазид МВ продемонстрував унікальні властивості. Гліклазид (активна речовина) поміщено на матрикс, що складається з двох типів волокон гіпромелози (високої і низької щільності), які при контакті з умістом шлунково-кишкового тракту набухають з утворенням гелю. Процес вивільнення активної речовини має ступінчастий характер. Спочатку при контакті гастроінтестинальним умістом миттєво вивільняється поверхнева фракція активної речовини, а далі рідина дифундує в матрикс, що набухає, і, розчиняючись, перетворюється на гель, у який проникає активна речовина. Гель проходить по кишечнику, не розділяючись на фрагменти, і уповільнює всмоктування активної речовини. Максимальна концентрація препарату відзначається в денний час із поступовим зниженням у нічний період, що дозволяє забезпечити ефективний добовий контроль глікемії при одноразовому прийомі препарату. Завдяки новій фармакологічній формі досягається практично повна (96,7 %) біодоступність активного інгредієнта [2, 3, 21].

## Екстрапанкреатичні ефекти препаратів сульфонілсечовини

Підтвердженням екстрапанкреатичних ефектів ПСС є численні спостереження про зниження інсулінемії при тривалому застосуванні ПСС без погіршення глікемічного контролю [29]. Інсуліноподібні ефекти й підвищення чутливості до інсуліну на тлі ПСС були продемонстровані в багатьох дослідженнях [27], проте молекулярні механізми цих ефектів залишаються маловивченими [10, 24]. Необхідно зауважити, що екстрапанкреатичні ефекти не мають вагомego клінічного значення, до них відносять збільшення чутливості інсулінозалежних тканин до ендogenousного інсуліну та зниження утворення глюкози в печінці. Механізм розвитку таких ефектів обумовлений тим, що ці лікарські засоби (особливо глімепірид) збільшують число інсуліночутливості рецепторів на клітинах-мішенях, покращують інсулінорецепторну взаємодію, відновлюють трансдукцію пострецепторного сигналу. Діазид МВ (гліклазид МВ), ПСС другої генерації, крім універсальних для всіх ПСС властивостей, має додаткові позитивні якості.

**1. Високий афінитет до рецепторів сульфонілсечовини  $\beta$ -клітин, що забезпечує адекватний гіпоглікемічний ефект.** Механізми цих властивостей гліклазиду насамперед пов'язані з особливостями взаємодії молекули зі специфічними рецептора-

ми на АТФ-залежних калієвих каналах ( $K^+$ -АТФ-канали), розташованих у плазматичній мембрані  $\beta$ -клітин. Препарати сульфонілсечовини, закриваючи калієві канали, імітують ефекти глюкози, які порушуються при ЦД 2-го типу. Рецептори сульфонілсечовини знаходяться не тільки в  $\beta$ -клітинах підшлункової залози, а й у волокнах скелетних м'язів, гладком'язових клітинах (ГМК), нейронах головного мозку, кардіоміоцитах (КМЦ). Ізоформи рецепторів варіюють в різних тканинах, наприклад у  $\beta$ -клітинах існує ізоформа SUR1; поперечносмугастих м'язових волокнах і міокарді — SUR2A; ГМК — SUR2B; нейронах головного мозку і ГМК судин — SUR2A і SUR2B. Однією із функцій рецепторів сульфонілсечовини в ГМК є контроль тонуусу судин і, отже, вплив на артеріальний тиск. Фізіологічна роль цих рецепторів у нейронах мозку остаточно не встановлена, проте припускають, що рецептори сульфонілсечовини регулюють вивільнення симпатичного трансмітера, а також можуть бути залучені в процесах реакції/відповіді на ішемію мозку і гіпоглікемію [3, 8, 29]. Ген рецептора сульфонілсечовини клонований. Установлено, що класичний високоафінний рецептор сульфонілсечовини (SUR-1) являє собою білок із молекулярною масою 177 кДа. До складу  $K^+$ -каналу входить внутрішньомембранна субодиниця Kir 6,2 (білок із молекулярною масою 43 кДа), що відповідає за транспорт іонів  $K^+$ . Вважають, що в результаті цієї взаємодії відбувається закриття  $K^+$ -каналів  $\beta$ -клітин. Підвищення концентрації іонів  $K^+$  в середині клітини сприяє деполяризації мембран, відкриттю потенціал-залежних  $Ca^{2+}$ -каналів, збільшенню внутрішньоклітинного вмісту іонів  $Ca^{2+}$ . Результатом цього є вивільнення запасів інсуліну з  $\beta$ -клітин [3, 12, 16].

У умовах фізіологічної норми  $K^+$ -АТФ-канали в міокарді знаходяться в закритому стані і відкриваються тільки у відповідь на метаболічний стрес. Ішемія міокарда супроводжується активацією фізіологічних захисних механізмів, зокрема відкриттям  $K^+$ -АТФ-каналів ГМК судин і КМЦ, що призводить до уповільнення роботи серця, зниження ризику розвитку деяких аритмій і розширення коронарних судин. Найбільш виражену селективну дію щодо рецепторів  $K^+$ -АТФ-каналів  $\beta$ -клітин підшлункової залози справляє гліклазид, молекула якого не містить бензамідної групи (має спорідненість до міокарда і судин). Гліклазид МВ виявляє в 16 000 разів більшу селективність до рецепторів  $\beta$ -клітин порівняно з аналогічними в міокарді, глібенкламід — у 6, глімепірид — в 1,8. Необхідно підкреслити, що ПСС здатні впливати тільки на відкриті  $K^+$ -АТФ-канали. Отже, при ішемії міокарда, що спостерігається в переважній більшості хворих на ЦД 2-го типу, перевагу слід надавати фармакологічним агентам, які не посилюють ішемію, зокрема Діазиду МВ. Таким чином, гліклазид має високу селективність до SUR1-рецепторів  $\beta$ -клітин, що забезпечує на відміну від традиційних ПСС раціональну кардіоваскулярну переносимість [3, 16].

**2. Оборотність взаємодії з рецепторами β-клітин, що дозволяє уникнути тривалої гіперстимуляції β-клітин, їх виснаження і загибелі і, як результат, порівняно нечастий розвиток вторинної сульфаніламідної резистентності.** Зниження дози активної речовини та її раціональний розподіл протягом доби відповідно до профілю глікемії призводить до низької частоти розвитку феномену виснаження β-клітин підшлункової залози, що вимагає інсулінотерапії. У пацієнтів з уперше встановленим діагнозом ЦД 2-го типу і рівнем  $HbA_{1c}$  до початку лікування 8,3 % відбувається зниження показника до 7,3 % через 10 міс. лікування Діабетоном MR; через 24 міс. відзначено збереження досягнутого рівня  $HbA_{1c}$  7,35 % [3, 16].

**3. Здатність відновлювати ранній пік секреції інсуліну, що дозволяє уникнути тривалої гіперінсулінемії (ГІ), сприяє зниженню ризику гіпоглікемії, позитивно впливає на ліпідний спектр крові, призупиняє розвиток атеросклерозу і збільшення маси тіла.** Діазид МВ (гліклазид МВ) сприяє відновленню I (швидкої) фази секреції інсуліну, що має важливе терапевтичне значення. Відомо, що при ЦД 2-го типу I фаза випадає, а її відновлення запобігає розвитку високих піків пре- і постпрандіальної гіперглікемії та ГІ, супроводжується пригніченням процесів гіперглікозилювання протеїнів, а отже, запобігає приєднанню і/або прогресуванню діабетичних мікро- та макроангіопатій. Крім того, гліклазид підвищує чутливість β-клітин до глюкози, запобігає надмірній продукції інсуліну під час II фази, а отже, запобігає ГІ і гіпоглікемії [33]. Крім вираженої цукрознижувальної дії, гліклазид МВ позитивно впливає на стан ліпідного обміну, зокрема сприяє помірному зниженню концентрації загальної холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької щільності і підвищенню рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності. Гліклазид МВ сприяє покращенню периферичної чутливості до інсуліну, особливо в печінці і скелетних м'язах, у пацієнтів із ЦД 2-го типу; підвищує активність глікогенсинтетази в скелетних м'язах із відповідним поліпшенням інсулін-опосередкованої утилізації глюкози; сприяє стабілізації глюкозного транспортера глюкози GLUT1 у мембрані клітин [3, 5, 7, 11].

У дослідженні ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: PreTarAx and DiamicroN Modified Release Controlled Evaluation) [26, 32], де як базову терапію в групі інтенсивного контролю використовували гліклазид МВ, відзначався найменший ризик гіпоглікемії порівняно з іншими дослідженнями з оцінки інтенсивного контролю глікемії, незважаючи на те, що 70 % пацієнтів отримували препарат у максимальній терапевтичній дозі 120 мг/добу. Поряд із вірогідним зниженням ризику мікросудинних ускладнень (нефропатії) ADVANCE показало важливу в клінічному плані тенденцію зниження серцево-судинної смертності на 12 % і загальної

смертності на 7 %. Це дослідження переконливо довело, що вибір найбільш безпечних режимів терапії з меншим ризиком гіпоглікемії відіграє визначальну роль у запобіганні ССЗ при ЦД 2-го типу [18]. DIAMOND (DIAMicrON MB in Daily practice) — наглядова програма з оцінки ефективності та безпеки терапії гліклазидом МВ, що стала спробою відтворення дизайну дослідження ADVANCE в умовах повсякденної клінічної практики. Основною метою програми було вивчення ефективності терапії гліклазидом МВ як монотерапії та/або комбінації з іншими ПЦЗП у пацієнтів із раніше незадовільним контролем ЦД 2-го типу, а також безпеки стратегії збільшення дози Діабетону МВ до максимальної (120 мг/добу). У дослідження включалися пацієнти з незадовільним контролем ЦД 2-го типу на терапії дієтою або монотерапії ПЦЗП: метформіном, глітазонами, інгібітором ДПП-4, акарбозою, глінідами або ПСС (крім гліклазиду МВ). Результати програми DIAMOND показали, що призначення Діабетону МВ як монотерапії або комбінації з іншими ПЦЗП у пацієнтів із незадовільним контролем глікемії на попередній терапії дієтою або одним ПЦЗП має виражений цукрознижувальний ефект і дозволяє досягти цільових показників контролю вуглеводного обміну в значній частині пацієнтів ( $HbA_{1c} < 7$  % через 6 міс. терапії у 95,43 % пацієнтів) поряд з високим профілем безпеки терапії (повна відсутність серйозних небажаних явищ, низька частота гіпоглікемії (2,28 % пацієнтів) і зниження маси тіла) [18].

**4. Висока селективність до рецепторів сульфонілсечовини β-клітин, що на відміну від інших препаратів сульфонілсечовини дозволяє уникнути негативних ефектів стимуляції рецепторів сульфонілсечовини міокарда і судин [28].**

**5. Екстрапанкреатичні ефекти ПСС та феномен ішемічного прекодиціонування.** ПСС підвищують активність ключових ферментів ліпогенезу і глікогенезу, при цьому даний ефект майже вдвічі вищий у глімепіриду, ніж у глібенкламіді. Підвищення активності цих ферментів, а також швидкості поглинання глюкози в м'язовій і жировій тканині пов'язане з підвищенням рівня внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$ , що підтверджує роль SUR у реалізації екстрапанкреатичних ефектів ПСС. Однак стимуляція транспорту глюкози, ліпогенезу, глікогенезу, фосфорилування інсулін-рецепторного субстрату 1 під впливом глібенкламіді і глімепіриду пригнічується блокаторм  $Ca^{2+}$ -каналів діазоксидом. Підвищення внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$ , стимульоване глібенкламідом і глімепіридом, також знижується діазоксидом. Оскільки стимулююча дія ПСС на утилізацію глюкози та її окиснення під впливом діазоксиду при закритті  $Ca^{2+}$ -каналів блокується лише частково, очевидно, що під впливом глібенкламіді і, більшою мірою, глімепіриду включаються також незалежні від впливу SUR на рівень внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$  сигнальні інсуліноподібні ефекти.

Відкриття  $K^+$ -АТФ-каналів індукує феномен так званого ішемічного прекодиціонування (ІПК), що являє собою механізм ендogenous захисту міокарда від ішемічного ушкодження. Центральна роль  $K^+$ -АТФ-каналів у феномені ІПК підтверджена дослідженнями на лінії мишей із відсутнім геном *Kir 6.2*, у яких неможливо було індукувати ІПК. Крім того, відкриття  $K^+$ -каналів знижує судинну резистентність, підвищує коронарний кровотік і постачання міокарда  $O_2$ . Таким чином,  $K^+$ -АТФ-канали відіграють протективну роль щодо пошкодження міокарда при ішемії. Серією експериментальних досліджень *in vitro* і *in vivo* показано, що глімепірид порівняно з глібенкламідом не пригнічує ІПК, незважаючи на наявність бензамідоподібного угруповання в його структурі і більш виражений екстрапанкреатичний ефект [10].

**6. Гемоваскулярні властивості.** Рання інвалідація й висока смертність хворих на ЦД 2-го типу обумовлені в першу чергу розвитком судинних проявів цукрового діабету. Хронічні ускладнення ЦД є результатом взаємодії численних метаболічних, генетичних факторів, а також ряду факторів зовнішнього середовища, серед яких чільне місце займає хронічна гіперглікемія. На нашу думку [13–15], основними факторами, що сприяють розвитку діабетичних судинних порушень, є ГІ (ендо-, екзогенна), ІР, гіперглікемія; порушення ліпідного обміну, гемодинамічних та інших властивостей крові (мікроангіо- і нейропатії), артеріальна гіпертензія, недостатня фізична активність, надмірне вживання жирів і вуглеводів, нервово-психічне перевантаження, тривале вживання ПЦЗП, паління, а також спадкова схильність. Абсолютний і/або відносний дефіцит інсуліну має безпосереднє і провідне значення в механізмах становлення діабетичних мікро- та макроангіопатій. Гемоваскулярні властивості гліклазиду (Діазиду МВ) опосередковані присутністю азобіциклооктанової групи в молекулі цього фармакологічного середника і включають зменшення тромбоутворення завдяки пригніченню процесів агрегації тромбоцитів, активацію пристінкового фібринолізу за рахунок підвищення активатора плазміногену тканин і прекалікрейну, пригнічення оксидантного стресу завдяки активації супероксиддисмутази, нормалізації балансу системи «простагліцин І2 — тромбоксан А2», покращення функціонального стану ендотелію за рахунок зниження концентрації адгезивних молекул та пригнічення синтезу цитокінів. Переваги гліклазиду підтверджені у великомасштабних контрольованих дослідженнях, проведених із використанням оригінальних препаратів гліклазиду МВ [6, 16, 21].

**7. Властивості гліклазиду, що сприяють меншому ризику розвитку гіпоглікемії** [18]. Для гліклазиду МВ на відміну від глібенкламїду і глімепіриду характерна висока оборотність зв'язування з рецептором  $\beta$ -клітин, це дозволяє уникнути трива-

лої стимуляції секреції і розвитку ГІ, а отже, з одного боку, знижує ризик гіпоглікемії і збільшення ваги, а з іншого — виснаження  $\beta$ -клітин і розвиток резистентності до дії препарату. Гліклазид МВ на відміну від глібенкламїду сприяє відновленню раннього піку, а не ІІ фази секреції інсуліну, що сприяє кращому контролю постпрандіальної глікемії і також зменшує ГІ, яка є ключовим патогенетичним ланцюгом підвищення ваги, атерогенних порушень ліпідного спектра крові, приєднання і/або прогресування атеросклерозу при ЦД 2-го типу; фармакологічна форма гліклазиду МВ на гідрофільному матриксі забезпечує поступове вивільнення активної речовини з максимальною концентрацією препарату в денний час і поступовим зниженням вночі, що відповідає добовому профілю глікемії і є додатковим чинником зниження ризику гіпоглікемії. Гліклазид метаболізується в печінці з утворенням 7 неактивних метаболітів. Виведення здійснюється в основному нирками, менше 1 % виводиться в незміненому вигляді, активні метаболіти в плазмі відсутні. Побічними явищами при використанні ПСС вважаються гіпоглікемія і збільшення маси тіла. Завдяки новій формі зі зниженою дозою активної речовини, що вивільняється, відповідно до циркадного профілю глікемії гліклазид МВ має високу безпеку. Ризик гіпоглікемії, що оцінювався за клінічними (суб'єктивним) відчуттями пацієнтів, при лікуванні гліклазидом МВ становив менше 5 %, а гіпоглікемія, підтверджена лабораторно, зустрічалась ще рідше. Установлено, що частота гіпоглікемії при застосуванні гліклазиду МВ на 50 % нижча, ніж при призначенні глімепіриду. Важливо відзначити, що метаболіти гліклазиду МВ не мають гіпоглікемічних властивостей, а їх нирковий кліренс не відрізняється у пацієнтів із нормальною і порушеною функцією нирок, що свідчить про відсутність необхідності титрування дози в осіб із нирковою недостатністю [3, 25].

Отже, подвійна дія гліклазиду МВ на підшлункову залозу й периферичні інсуліночутливі тканини сприяє відновленню фізіологічного профілю секреції й біологічної активності інсуліну. Необхідно зауважити, що показання та протипоказання до лікування гліклазидом МВ принципово не відрізняються від таких для інших препаратів сульфонілсечовини. Отже, гліклазид МВ (Діазид МВ) є препаратом першого вибору для лікування хворих із ЦД 2-го типу та ішемічною хворобою серця, пацієнтів із наявністю або високим ризиком розвитку судинних ускладнень, а також осіб порівняно молодого (працездатного) віку. Гліклазид МВ забезпечує оптимальний метаболічний контроль, відновлює фізіологічні механізми секреції інсуліну; у зв'язку з високою селективністю препарат не створює негативного впливу на стан міокарда, не викликає збільшення маси тіла; зручний у застосуванні і безпечний щодо ризику розвитку гіпоглікемічних станів.

## Список літератури

1. Белоусов Ю.В. Клиническая фармакология и фармако-терапия. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 884 с.
2. Бирюкова Е.В. О рациональном выборе фармакотерапии при сахарном диабете 2 типа // Фарматека. — 2013. — № 5. — С. 13-17.
3. Бирюкова Е.В., Данилова Т.Б. Эффективный и безопасный контроль гликемии с помощью диабета МВ: залог успешной профилактики хронических осложнений сахарного диабета 2 типа // Фарматека. — 2013. — № 16. — С. 14-19.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. — 2011. — № 4 (53). — С. 6-16.
5. Клебанова Е.М., Моргун И.А., Недосугова Л.В., Петунина Н.Ф. Оценка эффективности отечественных гликлазида и метморфина в различных схемах лечения сахарного диабета 2-го типа // Лечащий врач. — 2011. — № 3. — С. 15-23.
6. Кононенко И.В., Смирнова О.В. Комбинированная терапия пероральными сахароснижающими препаратами в лечении сахарного диабета 2 типа // Лечащий врач. — 2007. — № 2. — С. 78-33.
7. Куницына М.А., Кашкина Е.И. Сравнительная оценка эффективности изменения образа жизни и приема гликлазида при лечении панкреатогенного и второго типа сахарного диабета // Современные проблемы науки и образования. — 2012. — № 3; URL: [www.science-education.ru/103-6268](http://www.science-education.ru/103-6268) (дата обращения: 24.03.2014).
8. Моргун И.А., Петунина Н.А., Недосугова Л.В., Клебанова Е.М. Оценка эффективности отечественных гликлазида и метморфина в различных схемах лечения сахарного диабета 2-го типа // Лечащий врач. — 2011. — № 3. — С. 87-89.
9. Недосугова Л.В. Глибенкламид — профиль эффективности и безопасности // Сахарный диабет. — 2011. — № 3. — С. 85-90.
10. Недосугова Л.В. Роль препаратов сульфонилмочевины в развитии сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. — 2013. — № 2. — С. 26-35.
11. Пекарева Е.В. Преимущества применения гликлазида МВ у пациентов сахарным диабетом 2-го типа // Пробл. эндокринологии. — 2012. — Т. 58, Вып. 2. — С. 58-61.
12. Полторац В.В. Феномен ишемического прекодиционирования: эффект глюкозного дисбаланса и антидиабетической терапии // Міжнародн. ендокринолог. журн. — 2013. — № 2 (50). — С. 68-74.
13. Сергієнко В.О. Кардіо- і нейропротекція при автономній нейропатії серця у хворих на цукровий діабет 2 типу (огляд літератури та власні дані) // Пробл. ендокрин. патол. — 2012. — № 3. — С. 125-137.
14. Сергієнко В.О., Сергієнко О.О., Єфімов А.С. Патогенез діабетичної кардіоміопатії (огляд літератури та власних досліджень) // Журн. НАМН України. — 2010. — Т. 16, № 2. — С. 225-244.
15. Сергієнко О.О., Сергієнко В.О. Автономна нейропатія серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу: класифікація, клінічні прояви, діагностика: методичні рекомендації. — К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2011. — 22 с.
16. Смирнова О.М., Кононенко И.В. Диабетон МВ в лечении сахарного диабета 2 типа и профилактике его поздних осложнений // Фарматека. — 2011. — № 16(229). — С. 30-36.
17. Цукровий діабет 2 типу. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. — К.: Департамент стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України», 2012. — 316 с.
18. Шестакова М.В., Викулова О.К. Результаты открытой наблюдательной программы DIAMOND // Сахарный диабет. — 2011. — № 3. — С. 96-102.
19. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2014 // Diabetes Care. — 2014. — Vol. 37, Suppl. 1. — S. 14-80.
20. Ashcroft F.M., Gribble F.M. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels and insulin secretion: their role in health and disease // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42, № 8. — P. 903-919.
21. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. The action to control cardiovascular risk in diabetes study group: effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358, № 11. — P. 2545-2559.
22. International Diabetes Federation treatment algorithm for people with type 2 diabetes. Available from: [http://www.idf.org/Global\\_guideline](http://www.idf.org/Global_guideline). Accessed on March 29, 2012.
23. Kahn S.E., Zinman B., Lachin J.M. et al. (A Diabetes Outcome Progression Trial [ADOPT] Study Group). Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) // Diabetes Care. — 2008. — № 31. — P. 845-851.
24. Kimmel B., Inzucchi E.M. Oral agents for type 2 diabetes: an Update // Clin. Diabetes. — 2005. — Vol. 23, № 2. — P. 64-76.
25. Nyenwe E.A., Jerkins T.W., Umpierrez G.E., Ki A.E. Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes // Metab. Clin. Experim. — 2011. — Vol. 60, № 1. — P. 1-23.
26. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358, № 11. — P. 2560-2572.
27. Pulido N., Casla A., Suarez A. et al. Sulphonylurea stimulates glucose uptake in rats through an ATPsensitive K<sup>+</sup> channel dependent mechanism // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39, № 1. — P. 22-27.
28. Sadikot S.M., Mogensen C.E. Risk of coronary artery disease associated with initial sulphonylurea treatment of patients with type 2 diabetes: a matched case-control study // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2008. — Vol. 82, № 1. — P. 391-395.
29. Sarkar A., Tiwari T., Bhasin P.S., Mitra M. Pharmacological and pharmaceutical profile of Gliclazide: A Review // J. Applied Pharmaceutical Science. — 2011. — № 01(09). — P. 11-19.
30. Scarpello J.H., Howlett H.C. Metformin therapy and clinical uses // Diab. Vasc. Dis. Res. — 2008. — № 5. — P. 157-167.
31. Schramm T.K., Gislason G.H., Vaag A. et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes,

with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study // *Eur. Heart J.* — 2011. — Vol. 32, № 9. — P. 1900-1908.

32. Zoungas S., Chalmers J., Kengne A.P. et al. The efficacy of lowering glycated haemoglobin with a gliclazide modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE

trial // *Diab. Res. Clin. Pract.* — 2010. — Vol. 89, № 1. — P. 126-133.

33. Zoungas S., Patel A., Chalmers J. et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363, № 5. — P. 1410-1418.

Отримано 20.02.14 □

Сергиенко А.А., Сергиенко В.А., Сергиенко Л.М.  
Львовский национальный медицинский университет  
имени Данила Галицкого

**ДИАЗИД МВ — НОВЫЙ ГЛИКЛАЗИД  
МОДИФИЦИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ  
С ОДНОКРАТНЫМ СУТОЧНЫМ ПРИЕМОМ  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**Резюме.** Обзор посвящен теме особенностей использования гликлазида МВ, в частности Диабетона МВ и Диазида МВ, в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа. Дана подробная характеристика некоторых препаратов гликлазида. Новая лекарственная форма гликлазида, несомненно, послужит основой для разработки еще более эффективных противодиабетических средств.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, производные сульфонилмочевины, гликлазид МВ, Диазид МВ, обзор литературы.

Sergiyenko O.O., Sergiyenko V.O., Sergiyenko L.M.  
Lviv National Medical University named after Danylo Galytsky,  
Lviv, Ukraine

**DIAZIDE MR — NEW GLICLAZIDE  
WITH MODIFIED RELEASE  
AND ONCE DAILY DOSING  
(LITERATURE REVIEW)**

**Summary.** This review deals with features of using gliclazide MR, in particular Diabeton MR and Diazide MR, in the treatment of patients with diabetes mellitus type 2. There is provided a detailed description of some gliclazide preparations. New formulation of gliclazide undoubtedly serve as a basis for the development of more effective antidiabetic agents.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, sulfonylurea derivatives, gliclazide MR, Diazide MR, literature review.