Выбор пероральных сахароснижающих средств: современный взгляд на проблему

Проф. Т.Ю. ДЕМИДОВА

The choice of oral hypoglycemic agents: the current view of the problem

T.YU.DEMIDOVA

ГБОУ ДПО РМАПО, Москва

Рассматриваются преимущества комбинированной терапии сахарного диабета (СД) глибенкламидом и метформином. К важнейшим преимуществам фиксированных комбинаций следует отнести низкие дозы каждого лекарственного компонента без потери противодиабетической эффективности, существенное сокращение побочных эффектов со стороны ЖКТ, минимизацию рисков гипогликемических реакций и др. Фиксированная комбинация глибенкламида и метформина позволяет использовать простые гибкие схемы терапии, повышает комплаентность больных, обеспечивает психологический комфорт и улучшает качество жизни.

Ключевые слова: глибенкламид, метформин, комбинированная терапия.

The advantages of combined therapy of diabetes mellitus (DM) with the use of fixed combinations, such as glybenclamide plus metformin are discussed. The principal ones are the lowered dose of each component without the loss of therapeutic efficacy, marked reduction in the frequency of adverse reactions affecting the gastrointestinal tract, minimal risk of hypoglycemic episodes, etc. The fixed combination of glybenclamide plus metformin makes it possible to prescribe flexible dosage regimes, enhanves compliance, ensures psychological comfort, and improves the quality of life.

Key words: glybenclamide, metformin, combined therapy

XXI век ознаменовался глобальными изменениями в понимании этиологии, патогенеза и путей коррекции метаболических и других нарушений, характерных для сахарного диабета (СД) 2-го типа (СД2), что поставило новые задачи перед клиницистами. Арсенал современных лекарственных средств, применяемых врачами-диабетологами, включающий традиционные пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), в последние годы существенно расширился за счет нового класса гипогликемизирующих средств — инкретинов. Для лечения СД2 предложены лекарственные вещества, влияющие на семейство инкретиновых гормонов, которые вырабатываются в клетках тонкого кишечника и активно участвуют в метаболизме углеводов. Терапия, основанная на инкретинах, оказывает в основном опосредованный эффект, повышая концентрацию и увеличивая продолжительность действия глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), уровень которого при СД2 значительно снижен. Среди эффектов инкретиновых препаратов также следует указать глюкозозависимое изменение инсулинсекреторной активности β-клеток, глюкозозависимое подавление гиперсекреции глюкагона на уровне α-клеток.

Расширение возможностей медикаментозного контроля течения СД2 привело к переосмыслению целей и стратегии терапии и определению новых критериев выбора лекарственных препаратов. На сегодняшний день почти все международные алгоритмы терапии СД2 включают инкретиновые препараты, однако в большинстве случаев они рекомендованы к применению в рамках комбинированной терапии на 2—3 этапе интенсификации лечения [1]. Национальные стандарты оказания помощи больным СД, изданные в 2011 г., содержат рекомендации по применению этих веществ на самых ранних этапах медикаментозного лечения как в монотерапии, так и в комбинации с метформином и даже инсулинотерапией, ставя перед врачом непростую задачу выбора между «старыми» препаратами и современным классом инкретинов [2]. Вопрос о том, какой медикаментозный подход является более эффективным и обоснованным, остается наиболее обсуждаемым во всем мире. Насколько обосновано стремительное и широкомасштабное вытеснение проверенных десятилетиями гипогликемизирующих агентов, сопряженное с удорожанием лечения, пока не совсем понятно, но с практической точки зрения нацеливает врачей на оценку индивидуальных потребностей пациента и возможных отдаленных преимуществ.

Обсуждая оптимальный выбор лекарственной терапии, следует помнить, что СД2 гетерогенен, а клиническая характеристика больных чрезвычайно разнообразна. Гетерогенность больных СД2 означает, что контроль течения этого хронического прогрессирующего заболевания не может быть обеспечен только каким-либо одним классом гипоглике-

© Т.Ю. Демидова, 2012

e-mail: t.y.demidova@gmail.com

мизирующих препаратов. Выбор медикаментозной стратегии является сложной комплексной задачей и должен опираться на данные доказательной медицины [3[.

Таким образом, комплексная терапия СД2 должна быть адаптирована к потребностям каждого больного и учитывать его клинические особенности. Только такой путь может привести к улучшению результатов, уменьшить экономические потери и продлить жизнь больных. В силу ряда причин пациенты с СД2 с трудом модифицируют свой образ жизни, что приводит к быстрой декомпенсации углеводных нарушений, прогрессии заболевания, а также к сосудистым и неврологическим нарушениям. Эксперты отводят немедикаментозной коррекции углеводных нарушений лишь второстепенную роль и настойчиво требуют раннего назначения медикаментозной терапии в целях профилактики диабетических осложнений и замедления прогрессии СД [4].

С первого дня обнаружения СД больным требуется медикаментозная поддержка. Препаратом выбора на первом этапе противодиабетической терапии во всем мире считается метформин, поскольку он обладает высокой эффективностью и безопасностью, положительным влиянием на массу тела, доказанной способностью снижать нежелательные сердечно-сосудистые исходы и рядом других потенциальных преимуществ. Арсенал первой линии терапии, предложенный российскими рекомендациями, значительно шире и, наряду с метформином, включает инкретиновые препараты обоих доступных классов. Российские эксперты [5] выделили ключевые параметры, позволяющие индивидуализировать стратегию гипогликемизирующей терапии, четко обозначив критерии назначения монотерапии, комбинированных препаратов и инсулинотерапии как в дебюте болезни, так и на последующих этапах. Особое внимание уделяется препаратам класса сульфонилмочевины (СМ), долгие годы занимавших лидирующие позиции среди всех ПССП. Поскольку препараты СМ могут стимулировать секрецию инсулина, обусловливая вариабельность гликемического профиля, повышать риск гипогликемий и способствовать истощению бета-клеток, они были смещены в категорию альтернативного выбора, особенно на ранних сроках СД2 и при уровне HbA_{1c} ⩽7,5%. Однако такого мнения придерживаются не все эксперты [6], что нашло отражение в соответствующих рекомендациях. Эксперты Международной диабетической федерации (IDF) в декабре 2011 г., обновив алгоритм лечения СД2, указали на особое место препаратов СМ и ингибитора α-гликозидазы в качестве терапии первой линии при невозможности применения метформина, независимо от других факторов **(см. таблицу)**. Кроме того, следует отметить, что именно эта группа лекарственных препаратов осталась приоритетным выбором интенсификации терапии второй и третьей линии. Что же послужило основанием для такого неожиданного решения?

Первый аргумент — это, конечно, эпидемиологические данные, указывающие на стремительный прирост числа больных СД2, которое требует комплексного контроля не только глюкозы крови, но и липидных параметров, артериального давления и тромботических факторов. На сегодняшний день в мире насчитывается более 500 млн больных (через 10 лет, согласно прогнозам, их количество превысит 1 млрд), нуждающихся в качественном и интенсивном гликемическом контроле, включающем три параметра: уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозы плазмы крови натощак (ГПН), и постпрандиальной гликемии (ППГ) с целью предотвращения развития микро- и макрососудистых осложнений. С увеличением распространенности СД2 возрастет потребление ПССП, что должно ассоциироваться с увеличением числа побочных эффектов, включая нарушение функции печени и почек, ССЗ, и неминуемо приведет к росту экономических затрат. Согласно отчетам центров США по контролю за отравлениями (Poison Control Centers, США), потребление ПССП выросло за период с 2001 по 2004 г. на 35% [7]. Это требует особого внимания к изучению безопасности лекарственных средств, особенно «новых», менее изученных классов, применительно ко всем системам органов.

Второй аргумент — это понимание реальной картины современной фармакотерапии СД2: из всех ПССП врачи-клиницисты наиболее часто назначают метформин и препараты СМ. Как правило, международные эксперты по рациональному использованию лекарственных средств не рекомендуют спешить с включением принципиально новых препаратов в формулярные списки, за исключением тех редких ситуаций, когда новый препарат позволяет «произвести революцию» в терапии какого-либо заболевания. В значительной степени это обусловлено тем, что истинная безопасность фармакологических препаратов может быть определена в среднем лишь спустя 10 лет его широкого применения в реальной медицинской практике. В перечне жизненно важных препаратов ВОЗ указаны только метформин и глибенкламид, а значит, именно они имеют наибольшую доказательную базу как по эффективности, так и по безопасности, и наилучшее из всех ПССП соотношение «эффективность/безопасность/стоимость лечения» [8]. Действительно, наиболее цитируемое длительное проспективное независимое исследование в области СД2 UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) оценивало клинические эффекты метформина и глибенкламида [9]. Подчеркивается, что основные выводы и наиболее полные представления о возможностях контроля течения СД2 были получены при применении этих препаратов. Другое крупно-

Достоинства и недостатки ПССП, применяемых для лечения СД2

Фармакологические классы/препараты	Снижение HbA_{1c}/ Механизм действия	Достоинства	Недостатки
Бигуаниды (метформин)	1—2% Подавление продукции глюкозы печенью	Длительный опыт применения Нет прибавки массы тела Нет гипогликемий Вероятно, снижает риск сердечно-сосудистых событий (UKPDS)	Побочные эффекты со стороны ЖКТ Риск лактоацидоза (редко) Дефицит витамина B_{12} Много противопоказаний: ХБП, ацидоз, гипоксия, дегидратация и т.д.
Производные сульфонилмочевины	1—2% Повышение секреции инсулина	Длительный опыт применения Снижение микрососудистых осложнений (UKPDS)	Гипогликемия Прибавка в массе тела Неясное влияние на ишемическое прекондиционирование Низкая долгосрочность эффектов
Меглитиниды (глиниды)	1—1,5% Повышение секреции инсулина	Снижение экскурсий ППГ Гибкость дозировки	Гипогликемия Прибавка в массе тела Неясное влияние на ишемическое прекондиционирование Частые визиты титрации
Тиазолидиндионы	0,5—1,4% Повышение чувствительности к инсулину	Нет гипогликемий Долгосрочность эффектов Повышение ХС ЛПВП Снижение ТГ (пиоглитазон) Потенциальное снижение риска ИБС (пиоглитазон)	Прибавка в массе тела Задержка жидкости/ХСН Переломы костей Повышение ХС ЛПНП (росиглитазон) Потенциальное повышение риска ИМ (росиглитазон) Потенциальное повышение риска рака мочевого пузыря (пиоглитазон)
Ингибиторы α-глюкозидазы	0,5—0,8% Замедление переваривания/ всасывания углеводов в ЖКТ	Нет гипогликемий Снижение экскурсий ППГ Потенциальное снижение риска ИБС Несистемное действие	Обычно умеренное снижение HbA_{1c} Частые побочные эффекты со стороны ЖКТ Частые визиты титрации
Агонисты ГПП-1 рецепторов	0,5—1,0% Глюкозозависимое повышение секреции инсулина Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона Замедление опустошения желудка Повышение насыщения	Нет гипогликемий Снижение массы тела Потенциальное улучшение функции β-клеток Потенциальное кардиопротективное действие	Побочные эффекты со стороны ЖКТ Потенциально острый панкреатит С-клеточная гиперплазия/медуллярный рак щитовидной железы у животных Инъекционный путь введения Требуется обучение
Ингибиторы ДПП-4	0,5—0,8% Глюкозозависимое повышение секреции инсулина Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона	Нет гипогликемий Хорошо переносятся	Обычно умеренное снижение HbA_{1c} Крапивница/сосудистый отек Потенциально — панкреатиты

масштабное исследование ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) [10], продолжительностью 5 лет, оценивавшее эффективность и безопасность метформина, глибенкламида и росиглитазона у больных СД2, также убедительно показало высокую эффективность двух «старых» препаратов и большую их безопасность в сравнении с «новым» росиглитазоном.

Третий аргумент — важность достижения самого по себе хорошего гликемического контроля, как наиболее доказанного способа предотвращения и замедления скорости прогрессии микро- и макрососудистых осложнений. Именно это положение имеет наивысший уровень доказательности и было подтверждено большим числом эпидемиологических, экспериментальных и клинических наблюдений. Современные данные позволяют с уверенностью говорить, что гипергликемия, наравне со свободными жирными кислотами (СЖК) и инсулинорезистентностью, приводит к развитию оксидативного стресса, активации протеинкиназы-С (PKC) и активации рецепторов конечных продуктов гликирования (RAGE), что вызывает вазоконстрикцию, воспаление и тромбозы. Постоянно увеличивающаяся доказательная база убедительно подтверждает ассоциированность ППГ с оксидативным стрессом, толщиной *intima media* сонных артерий и эндотелиальной дисфункцией, т.е. маркерами ССЗ [11]. Доказана также взаимосвязь ППГ с ретинопатией, когнитивной дисфункцией у лиц пожилого возраста и некоторыми видами рака. Анализ 12 исследований с описанием показателей ГПН и 6 исследований, в которых были представлены данные по ППГ, вновь продемонстрировал линейное, беспороговое повышение частоты развития ССЗ в зависимости от

уровней ППГ, тогда как для ГПН был выявлен возможный порог ее влияния, равный 5,5 ммоль/л [12]. Балтиморское исследование старения (Baltimore Longitudinal Study of Aging), в которое были включены 1236 мужчин, находившихся под наблюдением 13,4 года, выявило взаимосвязь между уровнями ГПН и ППГ с показателями смертности от всех причин [13]. Было четко показано увеличение показателей смертности от всех причин при уровне ГПН выше 6,1 ммоль/л (110 мг%), но не при более низких уровнях, а также значительное возрастание риска при увеличении показателей ППГ более 7,8 ммоль/л (140 мг%). Следует вновь вспомнить данные исследования UKPDS, доказавшего, что снижение уровней HbA_{1c} на 1% сопряжено со снижением риска развития кумулятивных микрососудистых осложнений на 37% и инфаркта миокарда на 14% [14].

Четвертый аспект связан с безопасностью применения ПССП и инсулина с позиции их потенциального влияния не только на печень, почки и другие жизненно важные органы, но и на сердечно-сосудистую систему, массу тела, риск гипогликемических реакций [15]. Анализируя профиль безопасности ключевых «старых» ПССП и инсулина, можно отметить, что каждый отдельный класс имеет свои наиболее ожидаемые нежелательные эффекты, среди которых в основном отмечаются гипогликемические реакции, повышение массы тела, сердечно-сосудистые риски или более специфические реакции. Однако для «старых» ПССП побочные реакции хорошо изучены и почти все из них предсказуемы, тогда как для «новых» ПССП инкретинового ряда побочные эффекты могут быть непредвиденными и внезапными. Вот почему так важны долгосрочные исследовательские и наблюдательные программы, особенно для лекарственных препаратов, эффекты которых распространяются на многочисленные гомеостатические системы. Некоторые побочные эффекты ПССП могут быть особенно «разрушительными» у наиболее типичных больных с СД2. Даже такие последствия, как гипогликемия, нарастание массы тела, не говоря об угрозе отеков, остеопороза, хронической сердечной недостаточности (ХСН), очень неблагоприятны для больных СД2, чрезвычайно предрасположенных к сочетанной патологии. В свете изложенного предусмотрительнее начинать лечение с наиболее изученных препаратов, имеющих не только хороший профиль безопасности, но и выраженную гипогликемизирующую эффективность. «Новые» препараты не только не успели доказать свою долгосрочную безопасность, но и (что очень важно) не продемонстрировали превосходящий, более мощный гипогликемизирующий эффект по сравнению с традиционными, «старыми» ПССП. Эти выводы базируются на обзоре 216 контролируемых когортных исследований и 2 метаанализах, изучавших ПССП, представленные на рынке США [16]. Для препаратов СМ, особенно глибенкламида, как наиболее мощного представителя этого класса, гипогликемические реакции являются наиболее частым побочным явлением, хотя тяжелые эпизоды гипогликемии зарегистрированы не более чем у 1,9—3,5% больных. Серьезные последствия тяжелых гипогликемий — транзиторная гемиплегия, конвульсии, кардиальные аритмии и другие — встречаются преимущественно среди пациентов старшей и пожилой возрастной группы и при длительном стаже СД2. Кроме того, известны другие причины гипогликемических реакций, такие как нарушение правил приема пищи, физическая активность, нарушения функции почек, потребление алкоголя, которые необходимо учитывать. Однако важно понимать, что существуют очень эффективные возможности минимизации гипогликемических реакций с помощью терапевтического обучения больных и самоконтроля глюкозы крови.

Пятый аргумент возвращает нас к современному пониманию патогенеза СД2 как заболевания с тенденцией к прогрессированию вне зависимости от качества и способа контроля модифицируемых факторов риска. Международные эксперты определили необходимость инициации комбинированной терапии при уровне HbA_{1c} >8,5%. Российские стандарты медицинской помощи при СД2 указывают на необходимость перехода на комбинированное лечение при уровне HbA_{1c} от 7,6 до 9,0% [17]. Как российские, так и международные эксперты, говоря о первом шаге интенсификации на второй линии терапии СД2, рациональными и приоритетными признают две комбинации ПССП: метформин + препараты СМ и метформин + ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Однако эксперты IDF в своих последних рекомендациях 2011 г. отдают предпочтение препаратам СМ. В качестве альтернативы препаратам СМ указаны ингибиторы α-глюкозидазы и только потом — ингибиторы ДПП-4.

Очевидно, что основные расхождения взглядов касаются интенсификации лечения после неэффективности максимальных рекомендованных терапевтических доз метформина. Неоднозначность выбора первого шага интенсификации терапии предопределяет дилемма между ожиданием лучших исходов при применении «новых» инкретиновых веществ и предсказуемостью эффективности, безопасности и в целом позитивного прогноза, как минимум на 5—10 лет, при назначении препаратов СМ. Какой из этих аргументов более весом, на сегодняшний день однозначно решить невозможно. Потребуются длительные наблюдения, клинические исследования и накопление практического опыта.

Ключевым аргументом, положенным в основу Консенсуса по ведению пациентов с СД2 Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) и Американской диабетической ассоциации (ADA),

выработанного еще в 2009 г. и подтвержденного в 2011 г., стало наличие достаточной доказательной (исследовательской) базы, подтверждающей преимущества и безопасность любого класса ПССП и инсулина с позиции отдаленных осложнений и продолжительности жизни. Таким образом, сколь заманчивыми ни казались бы возможные преимущества инновационных ПССП, их использование остается перспективой, требующей подтверждения практикой. В Европе и США подавляющее большинство пациентов продолжают лечиться проверенными и хорошо изученными «старыми» препаратами.

Эксперты-диабетологи IDF, предлагая в 2011 г. новый алгоритм лечения СД2, вновь отдали предпочтение веществам с большой доказательной базой. Приоритетным средством в дебюте СД2 остается метформин, с учетом всех его положительных эффектов, а производные СМ — приоритетным классом ПССП для интенсификации лечения и перехода на комбинированную терапию на всех этапах контроля СД. Если учитывать безопасность лечения, достижение лучших отдаленных результатов, влияние на качество и продолжительность жизни, а также экономическую целесообразность, «старые» классические, традиционные препараты — метформин и производные СМ — остаются международным стандартом в лечении СД2, по крайней мере, до тех пор, пока не станет доступна дополнительная информация о новых средствах и крупные исследования не продемонстрируют их более высокую эффективность по сравнению с традиционными препаратами [18].

В связи с этим хочется вновь привлечь внимание к наиболее часто используемому, самому мощному и самому изученному классу гипогликемических лекарственных средств — препаратам СМ, появившимся на рынке противодиабетических препаратов в 60-е годы прошлого века и к настоящему времени прочно укрепившим свои позиции. Наряду с метформином, препараты СМ и сегодня занимают важное место в контроле СД2 во всем мире, являются наиболее апробированными в условиях реальной клинической практики веществами. К основным достоинствам препаратов СМ относят быстрое и предсказуемое гипогликемическое действие, понятный механизм действия, опосредованный связыванием со специфическими рецепторами, небольшое количество побочных эффектов, способность снижать риск всех микрососудистых осложнений, а также выгодное соотношение «стоимость/эффект». Данные доказательной медицины пока не продемонстрировали существенных преимуществ «новых» препаратов инкретиновых классов по влиянию на «суррогатные» промежуточные точки, а их влияние на «твердые» конечные точки (риски микро- и макрососудистых осложнений и их исходов, заболеваемость и смертность) не изучены.

Группа ПССМ представлена на рынке большим количеством средств, поэтому выбор среди них может вызывать определенные трудности. Основным органом-мишенью ПССМ, как известно, являются β-клетки панкреатических островков, в плазматической мембране которых располагаются специфические рецепторы к сульфонилмочевине. Терапия ПССМ сопряжена с повышением чувствительности β-клеток к глюкозе, что улучшает их функциональные свойства и, уменьшая дефицит инсулина, способствует улучшению гликемического контроля. Однако разные ПССМ имеют разную аффинность к SUR1- и SUR2-рецепторам, различаются по биодоступности, скорости всасывания и элиминации. Эти фармакокинетические параметры определяют гипогликемизирующую активность, продолжительность действия, режим дозирования и безопасность.

В многочисленных исследованиях неоднократно сравнивались эффективность и безопасность отдельных секретагогов, однако только глибенкламид выделен ВОЗ и Минздравом России как наиболее рекомендованный к применению представитель класса СМ. Глибенкламид действительно обладает уникальным механизмом действия, а также является единственным препаратом СМ, безопасность которого продемонстрирована при беременности. Имеющиеся данные также свидетельствуют о том, что он не проникает в молоко матери и безопасен для детей, находящихся на грудном вскармливании [19]. Эффективность и безопасность глибенкламида были проверены многочисленными проспективными рандомизированными долгосрочными исследованиями в области СД2, впервые доказавшими дополнительное влияние глибенкламида на снижение микрососудистых осложнений при длительном применении [20]. Даже монотерапия глибенкламидом на протяжении многих десятилетий рассматривалась как приоритетное, порой единственно эффективное лечение. Наблюдательные исследовательские программы ADOPT (продолжительность 5 лет) и UKPDS (продолжительность 10 лет) подтвердили высокую эффективность и безопасность глибенкламида, а также метформина, в том числе и в отношении ССЗ [21].

Последняя программа ADOPT, завершившаяся в 2005 г., доказала возможность с помощью глибенкламида быстро достигать целевых значений HbA_{1c} <7% и длительно — в течение 33 мес — поддерживать результат у пациентов с СД2 [22]. В этой же исследовательской программе было показано, что скорость исчезновения гипогликемизирующей эффективности, согласно динамике уровня HbA_{1c}, для глибенкламида составляет 0,24% в год (для сравнения: у метформина — 0,14% в год; лучшие результаты доказаны только в отношении розиглитазона — 0,07% в год, однако он уже не рекомендован к клиническому применению в большинстве стран). Исследование ADOPT убедительно продемонстриро-

вало, что количество нежелательных явлений, госпитализаций по любой причине, заболеваний периферических сосудов, фатальных и нефатальных инфарктов миокарда, инсультов и даже смертность по любой причине при лечении глибенкламидом сопоставимы с таковыми при использовании метформина. Однако при лечении глибенкламидом сердечно-сосудистая заболеваемость фиксировалась достоверно реже, чем на фоне приема метформина: 26 (1,8%) против 46 (3,2%); также было зарегистрировано меньше случаев развития ХСН: 3 (0,2%) против 12 (0,8%) ($p<0,05$) [23].

Следует отметить и избирательность действия глибенкламида в отношении поджелудочной железы: его сродство к АТФ-зависимым K^+-каналам кардиомиоцитов более чем в 1000 раз ниже, чем к аналогичным каналам в β-клетках поджелудочной железы, в связи с чем в дозах, применяемых для лечения СД2, он не оказывает неблагоприятного влияния на сердце. Напротив, в ряде работ показан кардиопротективный, антиаритмический эффект глибенкламида при ишемии или инфаркте миокарда, который связывают с его способностью предотвращать чрезмерную потерю K^+ кардиомиоцитами [24]. Так, крупный австралийский ретроспективный анализ историй болезни 56 715 пациентов с острым инфарктом миокарда и СД2 или без него показал, что частота фибрилляции желудочков у больных СД2, получавших глибенкламид, была такой же, как у пациентов без СД (11,8 и 11% соответственно), но меньшей, чем у пациентов, принимавших гликлазид и инсулин [25]. В проспективном исследовании LAMBDA (Langendreer Myocardial Infarction and Blood Glucose in Diabetic Patients Assessment) продемонстрировано отсутствие негативного влияния глибенкламида на выживаемость больных с СД2 после перенесенного инфаркта миокарда [26]. Кроме того, показано наличие у глибенкламида протективного эффекта в отношении поражений сосудистого эндотелия, вызванных гипергликемией. В 2007 г. был опубликован метаанализ 21 рандомизированного клинического исследования, проведенного за период 1966—2005 гг. [27]. Одной из его целей явилось сравнение безопасности монотерапии глибенкламидом, другими секретагогами и инсулином в отношении риска развития кардиоваскулярных событий. Авторы заключили, что применение глибенкламида не сопровождается повышением риска кардиоваскулярных событий и смерти. Таким образом, признано, что глибенкламид является наиболее изученным и, вполне оправданно, наиболее часто назначаемым представителем класса СМ.

Более 10 лет назад начали применять микронизированную форму глибенкламида, обладающую лучшей, практически 100% биодоступностью (в отличие от 70% у немикронизированного предшественника), действие которого начинается существенно быстрее, достигая C_{max} в плазме уже через 30 мин после приема. Микронизация способствует значительному увеличению растворимости глибенкламида и обеспечивает полное высвобождение действующего вещества в течение 5 мин после растворения, быстрое всасывание и возможность приема непосредственно перед едой. Практически полная биодоступность микронизированной формы позволяет снизить суточную потребность в препарате на 30—40% и уменьшить риск развития гипогликемии. При этом длительность гипогликемизирующего действия микронизированной формы (24 ч) аналогична таковой кристаллического глибенкламида. В результате в большей степени достигается совпадение секреции инсулина и повышение гликемии после приема пищи, а значит, снижается риск гипогликемий, достигается большее удобство применения и комплаентность [28].

В заключение следует подчеркнуть, что по совокупности данных на сегодняшний день приоритет отдается комбинированной терапии, что позволяет реализовать стратегию интенсивной терапии на более ранних этапах болезни и повышает возможности своевременного достижения целевого долгосрочного гликемического контроля. Ранняя комбинированная терапия глибенкламидом (представитель класса СМ) и метформином приводит к комплексной коррекции различных нарушений, присущих СД2 [29]. Учитывая гетерогенную природу СД, прогрессирующий характер и множественность патогенетических дефектов, это является несомненным преимуществом. Фиксированная комбинация глибенкламида и метформина позволяет использовать простые гибкие схемы терапии, повышает приверженность больных к лечению, обеспечивает психологический комфорт и улучшает качество жизни [30, 31]. К важнейшим преимуществам фиксированных комбинаций следует отнести низкие дозы каждого лекарственного компонента без потери противодиабетической эффективности, существенное сокращение побочных эффектов со стороны ЖКТ и минимизацию рисков гипогликемических реакций, нарастания массы тела и др.

Таким образом, на современном этапе метформин и препараты СМ являются основой терапии СД2 и представляют собой наиболее часто используемые классы противодиабетических препаратов, несмотря на появление в последние годы множества новых фармакологических средств, таких как ингибиторы α-глюкозидазы, тиазолидиндионы, агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4. Результаты долгосрочных клинических исследований и огромный опыт, приобретенный практикой, по-видимому, являются самыми надежными и наиболее обоснованными аргументами при выборе пациент-ориентированной медикаментозной терапии, позволяющими реально взвешивать соотношение «риск/эффект», а также оценивать преимущества и недостатки в отдаленной перспективе.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Blicklé J.F.* Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials. Diabet Metab 2006; 32: 2: 113—120.
2. Стандарты медицинской помощи. www.rspor.ru/index.php?mod1=standarts3&mod2=db1
3. *Lincoff A.M., Wolski K., Nicholls S.J., Nissen S.E.* Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2007; 298: 10: 1180—1188.
4. *Saenz A., Fernandez-Esteban I., Mataix A., Ausejo M., Roque M., Moher D.* Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005; 20: 3: CD002966.
5. Перечень лекарственных средств для оказания медицинской помощи в условиях стационара (стационарный формуляр). www.rspor.ru/mods/formular/Perechen_stac_formular.pdf
6. *Salpeter S., Greyber E., Pasternak G., Salpeter E.* Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2006; 25: 1: CD002967.
7. *Singh S., Loke Y.K., Furberg C.D.* Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. Diabet Care 2007; 30: 8: 2148—2153.
8. Примерный перечень ВОЗ Основных лекарственных средств. 15-й перечень, март 2007. www.who.int/medicines/publications/EML15.pdf
9. *Black C., Donnelly P., McIntyre L., Royle P.L., Shepherd J.P., Thomas S.* Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2007; 2: CD004654.
10. *Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., Herman W.H., Holman R.R., Jones N.P., Kravitz B.G., Lachin J.M., O'Neill M.C., Zinman B., Viberti G.* Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355: 23: 2427—2443.
11. *Homko C.J., Sivan E., Reece A.E.* Is there a role for oral antihyperglycemics in gestational diabetes and type 2 diabetes during pregnancy? Treat Endocrinol 2004; 3: 3: 133—139.
12. *Krentz A.J.* Comparative safety of newer oral antidiabetic drugs. Exp Opin Drug Saf 2006; 5: 6: 827—834.
13. *Kahler K.H., Rajan M., Rhoads G.G., Safford M.M., Demissie K., Lu S.E., Pogach L.M.* Impact of oral antihyperglycemic therapy on all-cause mortality among patients with diabetes in the Veterans Health Administration. Diabet Care 2007; 30: 7: 1689—1693.
14. *Eurich D.T., McAlister F.A., Blackburn D.F., Majumdar S.R., Tsuyuki R.T., Varney J., Johnson J.A.* Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. BMJ 2007; 335: 7618: 497.
15. *Schwartz A.V., Sellmeyer D.E., Vittinghoff E., Palermo L., Lecka-Czernik B., Feingold K.R., Strotmeyer E.S., Resnick H.E., Carbone L., Beamer B.A., Park S.W., Lane N.E., Harris T.B., Cummings S.R.* Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 9: 3349—3354.
16. *Gangji A.S., Cukierman T., Gerstein H.C., Goldsmith C.H., Clase C.M.* A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabet Care 2007; 30: 2: 389—394.
17. Приказ Минздрава РФ №328 от 23.08.99 «О рациональном назначении лекарственных средств, правилах выписывания рецептов на них и порядке их отпуска аптечными учреждениями (организациями)».
18. *Golay A.* Metformin and body weight. Int J Obes (Lond) 2008; 32: 1: 61—72.
19. *Flechtner I., Vaxillaire M., Cavé H., Scharfmann R., Froguel P., Polak M.* Diabetes in very young children and mutations in the insulin-secreting cell potassium channel genes: therapeutic consequences. Endocrin Dev 2007; 12: 86—98.
20. *Bolen S., Feldman L., Vassy J., Wilson L., Yeh H.C., Marinopoulos S., Wiley C., Selvin E., Wilson R., Bass E.B., Brancati F.L.* Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2007; 147: 6: 386—399.
21. *Davis T.M., Parsons R.W., Broadhurst R.J., Hobbs M.S., Jamrozik K.* Arrhythmias and mortality after myocardial infarction in diabetic patients. Relationship to diabetes treatment. Diabet Care 1998; 21: 4: 637—640.
22. *Shimabukuro M., Higa N., Takasu N.* Comparison of the antioxidant and vascular effects of gliclazide and glibenclamide in Type 2 diabetic patients: a randomized crossover study. J Diabet Complicat 2006; 20: 3: 179—183.
23. *Malaisse W.J.* Gliquidone contributes to improvement of type 2 diabetes mellitus management: a review of pharmacokinetic and clinical trial data. Drugs R D 2006; 7: 6: 331—337.
24. *Massi-Benedetti M.* Glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a review of the worldwide therapeutic experience. Clin Ther 2003; 25: 3: 799—816.
25. *Stephan D., Winkler M., Kuhner P., Russ U., Quast U.* Selectivity of repaglinide and glibenclamide for the pancreatic over the cardiovascular K(ATP) channels. Diabetologia 2006; 49: 9: 2039—2048.
26. *Wulffelé M.G., Kooy A., de Zeeuw D., Stehouwer C.D., Gansevoort R.T.* The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. J Intern Med 2004; 256: 1: 1—14.
27. *VanDeKoppel S., Choe H.M., Sweet B.V.* Managed care perspective on three new agents for type 2 diabetes. J Manag Care Pharm 2008; 14: 4: 363—380.
28. *Meier J.J., Deifuss S., Klamann A., Launhardt V., Schmiegel W.H., Nauck M.A.* Plasma glucose at hospital admission and previous metabolic control determine myocardial infarct size and survival in patients with and without type 2 diabetes: the Langendreer Myocardial Infarction and Blood Glucose in Diabetic Patients Assessment (LAMBDA). Diabet Care 2005; 28: 10: 2551—2553.
29. *Van de Laar F.A., Lucassen P.L., Akkermans R.P., Van de Lisdonk E.H., Rutten G.E., Van Weel C.* Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005; 18: 2: CD003639.
30. *Решетько О.В., Шведова А.М., Герасимов В.Б., Яворский А.Н.* Анализ «стоимость-эффективность» лечения различными препаратами глибенкламида больных с сахарным диабетом 2 типа. Проблемы стандартизации в здравоохранении 2005; 12: 136—139.
31. *Килимчук В.* Применение глибенкламида при сахарном диабете 2-го типа: объективный взгляд на pro et contra. Здоровье Украины 2008; 8: 20—21.
32. *Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Ferrannini E., Holman R.R., Sherwin R., Zinman B.* Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidinediones. Diabetologia 2008; 51: 1: 8—11.