

М.Б.АНЦИФЕРОВ, д.м.н., профессор, А.К.ВОЛКОВОЙ, к.м.н., Эндокринологический диспансер, Москва

# Пероральные сахароснижающие препараты

## В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

**Сахарный диабет (СД) является серьезной медико-социальной проблемой практически всех стран мира. В последнее время отмечена тенденция к росту заболеваемости диабетом. В настоящее время в мире зарегистрировано более 150 млн. больных СД типа 2.**

Согласно прогнозам ВОЗ, к 2025 г. ожидается увеличение числа больных СД до 300 млн. человек. На сегодняшний день доказано, что СД типа 2 (СД 2) является гетерогенным заболеванием, развитие которого обусловлено наличием инсулинорезистентности и нарушением секреции инсулина  $\beta$ -клетками островков поджелудочной железы [2].

Первостепенной задачей лечения СД 2 является достижение компенсации заболевания на протяжении длительного времени. Крупнейшее проспективное клиническое исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) убедительно показало, что нормализация гликемии предупреждает или задерживает развитие всех осложнений СД 2. Снижение уровня HbA1c на 1% приводит к уменьшению общей смертности на 21%, сердечно-сосудистой заболеваемости — на 14%, нарушений микроциркуляторного русла — на 37%. Вместе с тем при снижении уровня HbA1c на 2 и 3% риск смерти при СД 2 уменьшается на 42 и 63% соответственно. Другое крупное исследование — DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) — показало, что постприандиальная гипергликемия (до 11 ммоль/л) ведет к увеличению сердечно-сосудистой смертности в 2 и более раза вне зависимости от уровня гликемии натощак. Прогрессирование распространенности СД 2 сопровождается 2–3-х кратным возрастанием кардиоваскулярной патологии.

Основными принципами лечения СД 2 в настоящее время являются:

- диетотерапия;
- физическая нагрузка;
- назначение пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) и инсулина;
- обучение больных, в т.ч. самоконтролю уровня гликемии;
- профилактика и раннее начало лечения диабетических осложнений [1, 4].

Если физические нагрузки и диетотерапия не могут привести к удовлетворительной компенсации углеводного обмена, то следующим этапом лечения СД 2 является терапия одним или комбинацией ПССП.

В настоящее время для терапии больных СД 2 имеется широкий арсенал средств, способных воздействовать практически на все известные звенья патогенеза данного заболевания (табл. 1), а в сочетании с субкалорийной диетой, физическими нагрузками, обучением и самоконтролем — обеспечить достижение компенсации углеводного обмена.

Механизмы действия ПССП различны, но в целом направлены на устранение трех основных метаболических нарушений, приводящих к гипергликемии. Это нарушение секреции инсулина поджелудочной железой (ПЖЖ), периферическая инсулинорезистентность, избыточная продукция глюкозы печенью. Еще один механизм действия ПССП — замедление всасывания глюкозы в тонком кишечнике, снижающее постприандиальную гликемию.

При выборе того или иного препарата важно представлять себе, какой механизм доминирует в развитии СД 2 у данного конкретного больного. У лиц с избыточной массой тела преобладает инсулинорезистентность, а у лиц с нормальной или пониженной массой тела — снижение секреции инсулина. Оба механизма редко существуют в изолированном виде и, как правило, сопутствуют друг другу.

### ■ ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФАНИЛМОЧЕВИНЫ

Производные сульфанилмочевины (ПСМ) относятся к группе секретогогов, т.к. их действие основано на способности стимулировать секрецию инсулина  $\beta$ -клетками ПЖЖ, особенно в присутствии глюкозы. Все ПСМ имеют в целом сходную структуру, а их фармакологический эффект опосредуется через единый механизм. Препараты связываются со специфическими рецепторами на плазматической мембране  $\beta$ -клеток (рис. 1). Это приводит к быстрому закрытию АТФ- $K^+$  каналов, пассивному выходу  $K^+$

**Таблица 1. Пероральные сахароснижающие препараты и основные механизмы патогенеза СД типа 2, на которые они оказывают воздействие**

| Группа ПССП                      | Механизм действия                                                      |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Секретагоги                      | Стимулируют выделение инсулина                                         |
| — производные сульфанилмочевины  |                                                                        |
| — глитазоны                      |                                                                        |
| Бигуаниды                        | Увеличивают утилизацию глюкозы периферическими тканями                 |
| Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидазы | Замедление всасывания углеводов                                        |
| Инсулиновые сенситайзеры:        | Увеличивают утилизацию глюкозы периферическими тканями                 |
| Комбинированный препарат         | Стимулируют выделение инсулина<br>и/или снижают инсулинорезистентность |

из  $\beta$ -клеток и деполяризации мембраны. В свою очередь, открываются потенциалзависимые  $\text{Ca}^{2+}$  каналы, что ведет к поступлению  $\text{Ca}^{2+}$  внутрь  $\beta$ -клетки. Быстрое увеличение цитозольного пула  $\text{Ca}^{2+}$  приводит к активации эффекторных систем, контролирующей внутриклеточную транслокацию секреторных гранул, дегрануляцию инсулина и его экзоцитоз [6]. В результате происходит повышение секреции инсулина (рис. 1).

Неодинаковое связывание со специфическими рецепторами ПСМ обуславливает их различную способность стимулировать секрецию инсулина; наиболее выражен этот эффект у глибенкламида [30]. Вторичная резистентность к ПСМ встречается у 5–20% больных СД 2 и связана со снижением остаточной секреции инсулина.

Глибенкламид (манинил 1,75/ 3,5/ 5мг, глибенкламид 5 мг) — сульфаниламидный препарат II-ой генерации. На сегодняшний день является «золотым стандартом» в лечении СД 2. Он связывается с рецептором сульфанилмочевины с молекулярной массой 177 кДа (рис. 2) и обладает максимальным срод-

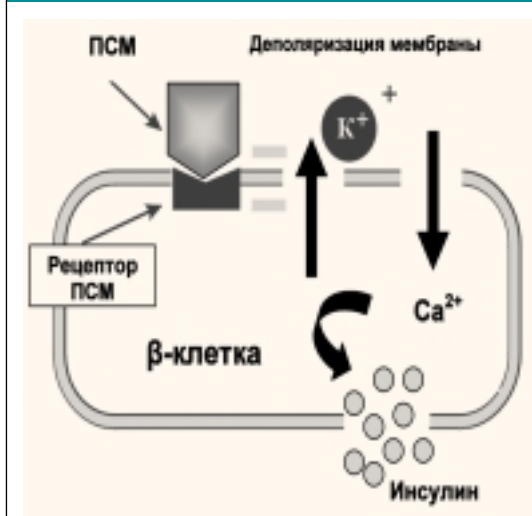
ством к АТФ-зависимым  $\text{K}^{+}$  — каналам  $\beta$ -клеток ПЖЖ, в связи с чем оказывает мощное гипогликемизирующее действие. В настоящее время преимущественно применяются микронизированные формы глибенкламида (манинил 1,75/3,5 мг).

Помимо основного действия (стимулирования синтеза инсулина), глибенкламид повышает чувствительность тканей к инсулину за счет повышения числа инсулиновых рецепторов и их сродства к гормону даже в условиях гиперинсулинемии [20,33]. Увеличение чувствительности к инсулину связывают с возрастанием активности рецепторной тирозинкиназы, инициирующей биологический эффект гормона, что проявляется повышением активности гликогенсинтетазы в мышечной ткани [26], снижением печеночной продукции глюкозы [31] и повышением утилизации глюкозы в периферических тканях.

В ряде клинических работ показан кардиопротективный [13, 16], противоаритмический эффект глибенкламида [19, 28], который обусловлен его способностью закрывать АТФ-зависимые  $\text{K}^{+}$ -каналы

■ При снижении уровня  $\text{HbA1c}$  на 3% при СД 2 риск смерти уменьшается на 63%.

**Рисунок 1. Механизм действия производных сульфанилмочевины**



**Рисунок 2. Схематичное изображение рецептора сульфанилмочевины на мембране  $\beta$ -клетки**



и предотвращать чрезмерную потерю  $K^+$  клетками миокарда при ишемии.

Доказана эффективность комбинации глибенкламида с инсулином [8], сочетания с метформином [9], акарбозой [34], а также глитазонами [23]. Комбинированное лечение различными ПССП позволяет не только улучшить гликемический контроль, но и добиться снижения дозы глибенкламида. А это, в свою очередь, уменьшает вероятность гипогликемии.

Биодоступность немикронизированной формы глибенкламида (манинил 5 мг) составляет 70%, а его концентрация в крови достигает максимума через 4–6 ч после приема. Период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) равняется 10–12 ч, а сахароснижающий эффект сохраняется в течение 24 ч. Выводится из организма почками (65%) и кишечником (35%). Лечение манинилом рекомендуется начинать с 2,5 мг утром. При необходимости дозу увеличивают с недельными интервалами на 2,5 мг до достижения компенсации. Суточная доза может варьировать от 2,5 до 20 мг (как правило, 10–15 мг) и назначается в 2 приема. Применяемый иногда 3-х кратный прием не является обоснованным в отношении увеличения эффек-

тивности действия препарата. Обычно соотношение утренней и вечерней доз составляет 1:1. Препарат рекомендуется принимать за 30 мин. до еды.

Появившиеся в последние годы микронизированные формы (манинил 1,75 и 3,5 мг) характеризуются 100%-ной биодоступностью и большей эффективностью при употреблении в меньшей разовой и суточной дозе, они также обеспечивают полное высвобождение действующего вещества в течение 5 мин. после растворения и быстрое всасывание. Максимальная концентрация обеспечивается через 1,7 ч (1,75 мг) и 2,5 ч (3,5 мг), т.е. на пике постпрандиальной гипергликемии. Это приводит к снижению риска гипогликемий в периоды между приемами пищи, что, без сомнения, актуально для больных пожилого возраста.

Длительность сахароснижающего эффекта микронизированных форм — 24 ч. В связи со 100%-ной биодоступностью глибенкламида суточная потребность в препарате ниже на 30–40% по сравнению с обычной формой. При обеспечении адекватной секреции инсулина в течение суток это способствует снижению риска гипогликемических состояний. Максимальная доза микронизированного глибенкламида составляет 14 мг/сут. Средняя терапевтическая доза 3,75–10 мг. Препарат принимают 2 раза в день.

Глимепирид (амарил 1/ 2/ 3/ 4 мг; глемаз 4 мг), как ПСМ, стимулирует секрецию инсулина. Однако

он имеет ряд специфических особенностей, обусловленных уникальной структурой молекулы. Глимепирид также связывается с белком, сопряженным с АТФ-зависимыми  $K^+$ -каналами  $\beta$ -клеток ПЖЖ, но имеющим молекулярную массу 65 кДа (в отличие от других препаратов ПСМ) (рис. 2). Препарат вступает во взаимодействие с рецептором  $\beta$ -клеток в 2,5 раза быстрее традиционных ПСМ и диссоциирует из связанного с рецептором состояния в 8–9 раз активнее. Эти свойства способствуют инсулиносберегающему действию глимепирида [21]. Препарат не блокирует снижение секреции инсулина при физической нагрузке, а, следовательно, значительно снижает риск развития гипогликемических реакций. Помимо стимулирования секреции инсулина, глимепирид также снижает инсулинорезистентность в периферических тканях [29]. При длительном применении препарата отмечается снижение веса тела пациентов [22].

Т.к. препарат выводится из организма не только с мочой, но и с желчью, его можно назначать при умеренной или легкой почечной недостаточности. Продолжительность действия глимепирида — 24 ч. Однократное употребление препарата (утром перед завтраком), обеспечивающее его необходимую концентрацию в течение суток, снижает вероятность пропуска приема лекарства. В начале лечения назначают по 1 мг глимепирида, при необходимости суточная доза препарата может быть увеличена максимально до 8 мг. Однако снижение уровня глюкозы в крови натошак достигается только через 1–2 нед. терапии, в связи с этим изменение дозы следует проводить только после минимального периода лечения. Увеличение дозы проводится при регулярном мониторинге уровня сахара в крови и постепенно, с интервалами в 1–2 нед. в следующем порядке: 1 мг → 2 мг → 3 мг → 4 мг → 6 мг → 8 мг.

Гликвидон (глюренорм 30 мг) — препарат из группы сульфаниламочевины, назначение которого возможно лицам с умеренно выраженными заболеваниями почек. Около 95% полученной дозы препарата выводится через ЖКТ и лишь 5% — через почки, поэтому применение этого препарата возможно даже на начальной стадии ХПН при условии адекватного контроля гликемии.

Следует отметить, что по сравнению с другими препаратами гликвидон является более короткодействующим, поэтому кратность приема может быть увеличена до 3 раз в день. Краткосрочное действие препарата позволяет корректировать гипергликемию без риска развития длительной гипогликемии. Глюренорм можно рекомендовать в качестве «препарата выбора» для лечения СД 2 с диабетической нефропатией. В то же время многочисленные исследования показали недостаточную эффективность монотерапии глюренормом. Поэтому для до-

■ При СД 2 вторичная резистентность к ПСМ встречается у 5–20%.

стижения компенсации углеводного обмена оправдана комбинация с другими препаратами. Начальная доза 30 мг, при отсутствии эффекта ее постепенно увеличивают до 180 мг в 3 приема.

Гликлазид (диабетон 80 мг, диабетон МВ 30 мг; глидиаб 30 мг), помимо сахароснижающего действия, оказывает положительное влияние на микроциркуляцию, систему гемостаза, некоторые гематологические показатели и реологические свойства крови, что является крайне актуальным для больных СД. Гликлазид наиболее хорошо стимулирует раннюю фазу секреции инсулина, которая нарушается при СД 2. Поэтому самая распространенная схема приема — 2 раза в день: перед завтраком и ужином за 20–30 мин. до еды. Препарат метаболизируется в печени, большая часть метаболитов выводится через почки. Начальная доза диабетона составляет 40 мг, максимальная суточная доза — 320 мг.

В последнее время преимущественно используется новая форма гликлазида с модифицированным высвобождением — диабетон МВ 30 мг. Эта форма препарата была создана для того, чтобы обеспечить высвобождение активного действующего вещества в соответствии с колебаниями уровня гликемии у больных СД 2 в течение суток. При взаимодействии с желудочно-кишечным соком гидрофильный матрикс образует гель, что приводит к постепенному высвобождению препарата. Максимальная концентрация препарата отмечается в дневное время, в ночное время происходит ее постепенное снижение. Его биодоступность составляет практически 100%, что позволяет снизить суточную дозу до 30–120 мг. А  $t^{1/2}$  составляет 17 ч. Диабетон МВ принимается 1 раз в сутки утром. Восстановление первой фазы секреции инсулина улучшает прандиальный контроль гликемии и способствует уменьшению запоздалого повышения уровня инсулина, что приводит к уменьшению частоты гипогликемий. У больных, принимающих диабетон МВ, не наблюдается прибавки в весе. Все эти качества препарата позволяют использовать его у лиц пожилого возраста. Благодаря высокой селективности к рецепторам  $\beta$ -клеток диабетон МВ не оказывает отрицательного влияния на состояние миокарда [5, 15]. Выводится препарат через почки и ЖКТ.

Глипизид (глибенез 5 мг) в настоящее время представлен двумя основными формами: традиционной и пролонгированной (глибенез ретард, или ГИТС: гастроинтестинальная терапевтическая система). В отличие от традиционной формы, глибенез ретард поступает из таблетки в ЖКТ постепенно и постоянно. Препарат имеет осмотически активное ядро, окруженное полупроницаемой для воды мембраной. Ядро таблетки разделено на два слоя: «активный» слой, содержащий препарат, и слой, содержащий инертные компоненты, обладающие осмотической активностью.

Мембрана, окружающая таблетку, проницаема для воды, но не для препарата или осмотического акцептора. Вода из кишечного тракта поступает в таблетку, увеличивая давление в осмотическом слое, которое «выдавливает» активную часть препарата из центральной зоны. Это ведет к выходу препарата через мельчайшие, образованные лазером отверстия в наружной мембране таблетки. Биологически инертные компоненты препарата остаются неповрежденными в течение всего периода транзита лекарственной формы через ЖКТ и удаляются в виде нерастворимой капсулы.

Начальная доза традиционной формы глибенеза — 2,5–5 мг, максимальная суточная — 20 мг. Время действия препарата составляет 12–24 ч, поэтому он назначается 2 раза в день перед приемами пищи.

После приема препарата пролонгированного действия концентрация его в плазме достигает максимума через 6–12 ч. Эффективная концентрация в плазме поддерживается в течение 24 ч, что позволяет сократить число приемов препарата до 1 раза в сутки. Это повышает качество жизни пациентов, настраивает больных на лечение. Таблетки глибенез-ретарда следует проглатывать целиком, их нельзя разжевывать, делить на части или разламывать.

## БИГУАНИДЫ

Метформин (500/850/1000 мг глюкофаж, метформин, сиофор, формин) является единственным бигуанидом, рекомендованным для фармакотерапии больных СД 2 [3, 10, 11].

Влияние метформина на гликемию можно оценить скорее как антигипергликемическое, а не гипогликемическое, т.к. процесс снижения гликемии при использовании данного препарата непосредственно не связан с повышением содержания эндогенного инсулина в крови. Данный эффект метформина обусловлен следующими основными механизмами:

- подавлением глюконеогенеза в печени [25];
- снижением периферической инсулинорезистентности и улучшением утилизации глюкозы в печени, мышцах и жировой ткани [1, 24];
- замедлением абсорбции глюкозы в кишечнике [3, 10].

Метформин подавляет в большей степени процессы глюконеогенеза и в меньшей — гликогенолиза, что приводит к снижению на 25–30% уровня гликемии натощак [25].

Метформин стимулирует рецепторные и пострецепторные пути передачи инсулинового сигнала [10, 18, 25, 27]. Это приводит к увеличению поглощения глюкозы печеночными, мышечными и жировыми

**■ Больные СД 2 типа с избыточной массой тела составляют 80–90% всех больных СД 2.**



ми клетками. Под его влиянием происходит стимуляция экспрессии и активности транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4), увеличение их количества и транслокация из внутриклеточного пула на клеточную мембрану [10, 11, 25]. Замедляя всасывание углеводов в ЖКТ, а также снижая аппетит, метформин способствует уменьшению постпрандиальной гликемии [3, 10].

Повышая печеночную и периферическую чувствительность к эндогенному инсулину, метформин напрямую не влияет на секрецию инсулина и лишь опосредованно улучшает ее, сохраняя функциональную активность  $\beta$ -клеток, снижая глюкозотоксичность и липотоксичность [11]. Благодаря всем указанным эффектам происходит снижение уровня глюкозы без риска гипогликемических состояний.

Наряду с этим, метформин обладает вазопротективным, гиполипидемическим и антиатерогенным действием; положительно влияет на систему гемостаза и реологию крови, обладает способностью тормозить агрегацию тромбоцитов и снижать риск образования тромбов [11, 18]. Таким образом, он не только эффективно контролирует уровень гликемии, но и влияет на многочисленные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, имеющих у большинства больных СД 2. Метформин является препаратом выбора в лечении больных СД типа 2 с избыточной массой тела или ожирением, составляющих 80–90% всех больных СД.

Согласно результатам исследования DPP (Diabetes Prevention Program, 2002), прошедшего в 27 диабетических центрах США, терапия метформином может эффективно и безопасно предотвращать развитие СД 2 у пациентов с низкой толерантностью к глюкозе (НТТ), особенно у больных с избыточной массой тела и имеющих высокий риск развития СД.

В 1998 г. клиническое исследование UKPDS показало, что, в отличие от других ПССП (глибенкламид, хлорпропамид, инсулин), прием метформина приводил к снижению риска сосудистых осложнений СД на 32%, смертности, связанной с СД, — на 42%, общей смертности — на 36%, инфаркта миокарда — на 39%, инсульта — на 41%. Кроме того, применение метформина снизило число приступов стенокардии.

Основным побочным эффектом метформина является развитие лактоацидоза. Однако четкое соблюдение противопоказаний к применению препарата практически исключает данное осложнение. Среди побочных действий также следует отметить диарею и другие диспепсические явления, которые наблюдаются почти у 20% больных, но самостоятельно проходят через несколько дней. Этих осложнений можно избежать путем назначения минимальной дозы препарата (500 мг).

Начальная доза препарата составляет 500 мг в последний прием пищи (после ужина или перед сном, запивая стаканом воды/чая). При необходимости доза постепенно увеличивается до 2000 мг/сут: 850–1000 мг х 2 раза в день. Препарат принимается во время или после еды. Эффект от назначения препарата оценивается на 7–10 день от начала приема. В отличие от обычной, ретардная форма метформина (багомет 850 мг) назначается 1 раз в сутки.

У больных СД 2 с избытком массы тела и умеренно повышенными цифрами гликемии метформин назначается в качестве монотерапии. В случае плохой компенсации углеводного обмена на максимальной суточной дозе 2000 мг следует добавить ПСМ или инсулин. Обязательным является контроль уровня печеночных ферментов и показателей азотистого обмена.

### ИНСУЛИНОВЫЕ СЕНСИТАЙЗЕРЫ

Тиазолидиндионы (пиоглитазон, росиглитазон) снижают инсулинорезистентность периферических тканей. Не стимулируя секрецию инсулина, тиазолидиндионы снижают инсулинорезистентность за счет связывания с рецепторами, активирующими пролиферацию пероксисом (PPAR $\gamma$ ) на ядерной мембране. PPAR $\gamma$  рецепторы обнаруживаются в печени, жировой, мышечной тканях, клетках эндотелия [17, 32]. Это приводит к стимуляции синтеза в клетке инсулинчувствительных белков (ферментов), участвующих в метаболизме глюкозы. В результате действия этой группы препаратов повышается чувствительность к инсулину как бы «изнутри клетки», вследствие чего они получили свое второе название — «инсулиновые сенситайзеры». Важным клиническим эффектом действия тиазолидиндионов является улучшение липидного профиля (повышается уровень ЛПВП, снижается содержание триглицеридов). На фоне их применения уменьшается выраженность микроальбуминурии, умеренно снижается АД. Стоит отметить, что препараты стимулируют транскрипцию генов, поэтому для получения максимального эффекта от терапии требуется до 2–3 мес.

Препараты данного класса могут применяться в сочетании с ПСМ, глинидами, метформином или инсулином. Сочетание с метформином обосновано тем, что его действие направлено в большей степени на подавление глюконеогенеза в печени, а действие тиазолидиндионов — на повышение периферической утилизации глюкозы.

При монотерапии сенситайзеры практически не вызывают гипогликемии, но, как и бигуаниды, способны повышать частоту гипогликемий в сочетании с секретагогами (ПСМ, глиниды). Положительные эффекты тиазолидиндионов на углеводный и ли-

пидный метаболизм могут быть использованы не только в терапии СД типа 2, но и у пациентов с НТГ. Результаты исследования DREAM показали уменьшение на 75% количества новых случаев СД типа 2 в группе высокого риска на фоне терапии инсулиновыми сенситайзерами [14].

Препараты данной группы оказывают также протективное действие в отношении  $\beta$ -клеток, что может быть связано не только со снижением липотоксического действия свободных жирных кислот (СЖК), но и непосредственного воздействия тиазолидиндионов на процессы апоптоза. Поскольку тиазолидиндионы инактивируются в печени, выделяясь преимущественно с желчью, нарушение печеночного обмена у больного является одним из противопоказаний для назначения глитазонов.

В настоящее время в России из группы инсулиновых сенситайзеров применяется препарат росиглитазон (авандия 4/8 мг). Биодоступность препарата составляет 99%. Применяют авандию 1–2 раза в сутки. Суточная доза 4–8 мг (8 мг однократно утром или по 4 мг х 2 раза в день). Инактивация препарата происходит в печени, выделяется преимущественно с желчью. Из побочных эффектов можно выделить появление отеков, а также прибавку в весе. При повышении АЛТ в 3 и более раз по сравнению с нормальными значениями препа-

рат отменяется. Глитазоны противопоказаны больным с хронической сердечной недостаточностью III и IV класса.

#### ИНГИБИТОРЫ $\alpha$ -ГЛЮКОЗИДАЗЫ

Ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы (акарбоза, глюкобай 50/100 мг), представляющие собой псевдотетрасахариды, конкурентно ингибируют кишечные ферменты ( $\alpha$ -глюкозидазы), участвующие в расщеплении ди-, олиго- и полисахаридов. Вследствие этого замедляется усвояемость углеводов из пищи и поступление глюкозы в кровь. Препарат не оказывает стимулирующего влияния на ПЖЖ, поэтому при монотерапии акарбозой исключен риск развития гипогликемий, особенно в ночное время. Однако при комбинированной терапии с секретагогами может возникнуть гипогликемическая реакция. В этом случае нужно помнить, что для купирования гипогликемии необходимо принимать препараты или продукты, содержащие глюкозу (виноградный сок, таблетированную глюкозу), но не обычный сахар, который будет неэффективным.

В исследовании STOP-NIDDM (2002 г.) при применении акарбозы у пациентов с НТГ было показано снижение риска перехода НТГ в СД на 35,8%, риска инфаркта миокарда — на 91% и риска всех сердечно-сосудистых осложнений — на 49%. Таким образом, терапия акарбозой способна обеспечить как



Фруктовые, сахаросодержащие напитки D2 Диабет & Диета выпускаются по технологии D2Pro, что позволяет людям, страдающим сахарным диабетом и соблюдающим диету, потреблять их практически без ограничений. Продукция D2 Диабет & Диета успешно прошла клинические испытания в ГУ НИИ питания РАМН и рекомендована экспертами в качестве диетического напитка, в том числе больным сахарным диабетом 2 типа, и людям, контролирующим массу тела.

#### ✓ Пониженное содержание углеводов

Применение технологии D2Pro позволяет снизить содержание углеводов до 1,5г на 100г продукта, а калорийность — до 6 ккал на 100г продукта.

#### ✓ Без сахара

Продукция D2 Диабет & Диета выпускается без сахара с использованием современных и безопасных сахарозаменителей, в том числе натурального подсластителя стевии — экстракта травяной травы стеви.

#### ✓ Без консервантов

Напитки D2 Диабет & Диета выпускаются с применением асептической технологии, сохраняющей полезные свойства продукта не менее 12 месяцев.



СПРАШИВАЙТЕ В АПТЕКАХ



Фруктовые напитки  
для диеты и диабета



Наиболее эффективным способом продления жизни и профилактики десятков заболеваний в современном мире остается калорийно-ограниченное питание

ООО "Свиссхарт ГмбХ", тел. (495) 744-03-60, E-mail: sales@swissheart.ru, <http://www.swissheart.ru/rus/>

снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2, так и профилактику его развития.

В качестве монотерапии акарбозу назначают больным СД 2 с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена на одной диете. Если и в том случае не удастся достичь нормогликемии, то к акарбозе добавляют препараты сульфаниламочевинны, что приводит к улучшению метаболических показателей и значительно снижает дозу ПСМ.

Побочные эффекты вытекают из механизма действия препарата. Развитие метеоризма и диареи находится в зависимости от соотношения различных типов углеводов в рационе пациента. Так, при преобладании в диете крахмала кишечные реакции развиваются на 6 ч позже, чем при наличии большого количества сахарозы. Поэтому пациент должен быть информирован о том, что возникновению побочных эффектов способствует в основном отклонение от рекомендованной диеты.

Противопоказаниями для назначения акарбозы являются заболевания ЖКТ (грыжи различной локализации, язвенный колит, а также хронические заболевания кишечника), протекающие с выраженными нарушениями пищеварения и всасывания, острые и хронические гепатиты, панкреатиты, колиты.

Начальная доза акарбозы составляет 50 мг однократно перед сном. В случае хорошей переносимости препарата и отсутствия побочных проявлений дозу препарата можно увеличивать до 300–600 мг/сут. (100–200 мг х 3 раза в день вместе с приемом пищи).

#### ПРАНДИАЛЬНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ГЛИКЕМИИ (ГЛИНИДЫ)

Глиниды (меглитиниды) — стимулируют секрецию инсулина  $\beta$ -клетками ПЖЖ. Глиниды связываются со своим собственным специфичным рецептором (молекулярная масса 36 кД), являющимся частью АТФ-зависимого  $K^+$ -канала. Это позволяет препаратам быстро всасываться и быстро выводиться из организма. За счет быстрой нормализации уровня стимулированного инсулина после приема данных препаратов минимизируется риск гипогликемических состояний в промежутках между едой.

В настоящее время в России применяется репаглинид (новоном 0,5/1/2 мг). Репаглинид, являясь производным бензойной кислоты, *in vitro* (в отличие от ПСМ) не стимулирует секрецию инсулина  $\beta$ -клетками при отсутствии в среде глюкозы, но при концентрации глюкозы выше 5 ммоль/л оказывает более активным, чем ПСМ. Другой особенностью препарата является скорость его действия. Препарат быстро всасывается, начало действия наступает через 5–10 мин., что позволяет больному принимать его непосредственно перед едой. Действие достига-

ет максимума приблизительно через 30–50 мин., а  $t^{1/2}$  составляет 48 мин. Уровень инсулина возвращается к исходному через 3 ч после приема препарата, что имитирует нормальную секрецию инсулина во время еды и позволяет снизить вероятность гипогликемии в промежутках между едой. Выведение репаглинида и его метаболитов осуществляется преимущественно через ЖКТ (94%), в связи с чем его применение возможно у лиц с умеренной степенью поражения почек. За счет короткого периода полураспада практически полностью исчезает риск возникновения гипогликемических состояний. Дозировка — от 0,5 мг до 4 мг перед основными приемами пищи (обычно 3–4 раза в день). Таким образом, препарат позволяет больному более гибко подходить к вопросу соблюдения режима питания. В случае пропуска приема пищи (например, обеда) прием препарата также пропускается. Максимальная доза составляет 16 мг/сут.

#### КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Современный алгоритм лечения СД 2 предполагает, что в том случае, если на фоне монотерапии ПССП в течение 3 мес. не удастся достичь компенсации углеводного обмена, то это является основанием для назначения комбинированного лечения. Применение двух препаратов разных классов в средних дозах более оправдано не только патогенетически, это создает меньший риск тяжелых побочных эффектов, чем применение высоких доз одного препарата.

Традиционно лечение СД 2 начинают с монотерапии метформином или ПСМ. Целесообразность использования ПСМ объясняется тем, что одним из основных механизмов патогенеза СД 2 является секреторный дефект  $\beta$ -клетки. С другой стороны, постоянный признак СД 2 — инсулинорезистентность, что обуславливает необходимость применения метформина. Таким образом, метформин в сочетании с ПСМ является эффективной комбинацией для терапии больных СД 2 [12].

Эффективность комбинации метформин+сульфаниламочевина у больных СД типа 2 сопоставима с эффективностью комбинированной терапии инсулином с ПСМ или монотерапии инсулином [7]. В случае комбинированной терапии эффективность лечения является следствием сложения механизмов действия секретогогов и метформина. Таким препаратом является глибомет, объединяющий в себе метформин (400 мг) и глибенкламид (2,5 мг). Глибомет назначается в дозе 2–4 таб. в сутки (обычно в 2 приема — утром и вечером, в редких случаях — 3 раза в сутки) в зависимости от состояния углеводного обмена и ранее проводимой терапии с последующим еженедельным титрованием дозы под контролем состояния углеводного обмена.

**Таблица 2. Основные пероральные сахароснижающие препараты для лечения СД 2, их дозировки и кратность приема**

| Препарат                                                           | Сут. доза (мг) | Кратность приема в день | Длит. действия (час) |
|--------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------|----------------------|
| <b>Производные сульфанилмочевины:</b>                              |                |                         |                      |
| — глибенкламид (манинил 1,75/3,5/5 мг)                             | 1,75–20        | 1–2                     | 12–24                |
| — гликлазид (диабетон 80 мг)                                       | 80–320         | 1–2                     | 10–20                |
| — гликлазид МВ (диабетон МВ 30 мг)                                 | 30–120         | 1                       | 24                   |
| — глимепирид (амарил 1/2/3/4 мг)                                   | 1–8            | 1                       | 16–24                |
| — гликвидон (глюренорм 30 мг)                                      | 30–120         | 1–3                     | 6–8                  |
| — глипизид (глибенез ретард 5/10 мг)                               | 5–20           | 1                       | 12–24                |
| <b>Прандиальные регуляторы гликемии (глиниды):</b>                 |                |                         |                      |
| — репаглинид (новонорм 0,5/1/2 мг)                                 | 0,5–16         | 3–4                     | 4–6                  |
| <b>Ингибиторы <math>\alpha</math>-глюкозидазы</b>                  |                |                         |                      |
| — акарбоза (глюкобай) 50/100 мг                                    | 150–300        | 3                       | 6–8                  |
| <b>Бигуаниды</b>                                                   |                |                         |                      |
| — метформин 500/850/1000 мг (глюкофаж, сиофор, формин, метфогамма) | 500–2500       | 2–3                     | 8–12                 |
| <b>Инсулиновые сенситайзеры:</b>                                   |                |                         |                      |
| — росиглитазон (авандия 4/8 мг)                                    | 4–8            | 1–2                     | 16–24                |
| <b>Комбинированные препараты</b>                                   |                |                         |                      |
| — глибомет (глибенкламид 2,5 мг + метформин 400 мг)                | 5/800–10/1600  | 2–3                     | 8–12                 |
| — глюкованс (глибенкламид 2,5/5 мг + метформин 500 мг)             | 5/1000–10/2000 | 2–3                     | 8–12                 |
| — авандамет (росиглитазон 1/2 мг + метформин 500 мг)               | 4/1000–8/2000  | 2–3                     | 8–12                 |

Одновременное назначение двух отдельных ПССП оказывает негативное влияние на приверженность больных лечению. Прием одного комбинированного препарата, напротив, повышает настрой больного на лечение, улучшает качество жизни. Препарат хорошо переносится пациентами. Все это ведет к улучшению компенсации углеводного обмена. Незначительные побочные явления (диспепсия, неприятные ощущения в эпигастральной области) являются основанием для назначения минимальных доз глибомета с постепенным увеличением их до терапевтических.

Еще одним представителем комбинированного сахароснижающего препарата, содержащего глибенкламид (2,5 мг или 5 мг) и метформин (500 мг), является глюкованс. Глибенкламид в глюковансе представлен в виде микронизированной формы. Таким образом, пик концентрации глибенкламида в плазме наступает раньше, что позволяет принимать препарат вместе с едой. Следует отметить, что биодоступность глюкованса идентична свободной комбинации обоих компонентов, а фармакокинетика метформина не изменена. Клинические исследования демонстрируют синергическое действие компонентов, высокую эффективность по сравнению с монотерапией или любой комбинацией ПССП. Малые дозы глибенкламида позволяют обеспечить безопасность при высокой эффективности.

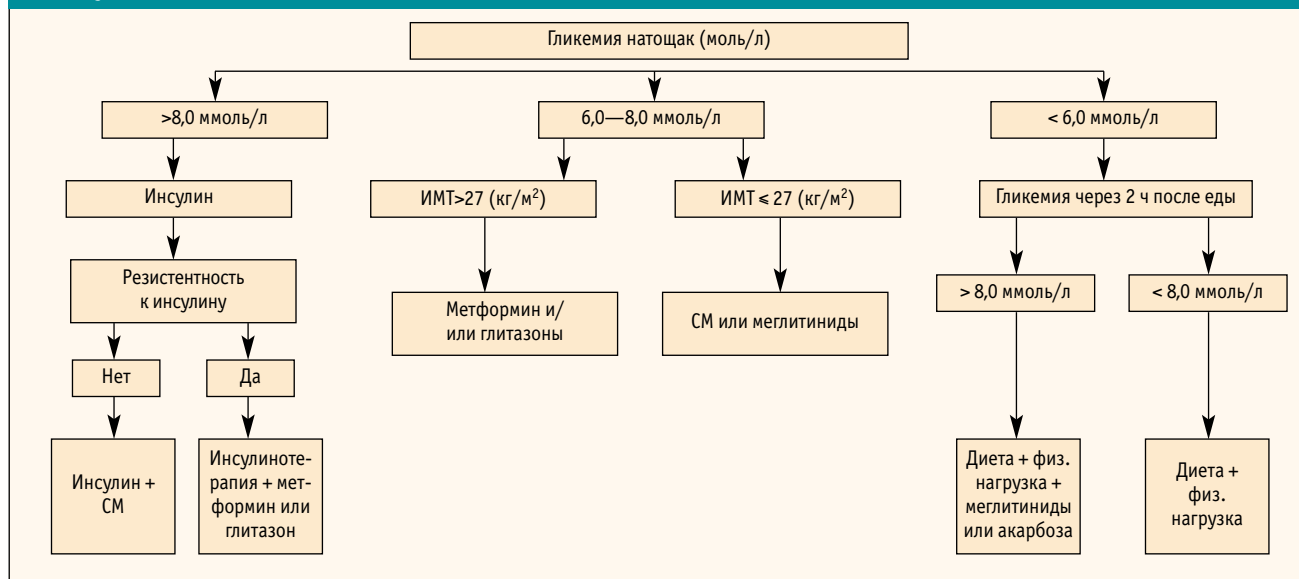
Глюкованс принимают во время еды. Обычно начальная доза составляет 1 таб. глюкованса (500 мг/2,5 мг) в сутки. При замещении предшествующей комбинированной терапии метформином и глибенкламидом начальная доза составляет 1–2 таб. по 500 мг/2,5 мг в зависимости от предыдущих доз отдельных препаратов. Дозу препарата корректируют каждые 1–2 нед. после начала лечения в зависимости от уровня глюкозы. Максимальная суточная доза составляет 4 таб. глюкованса 500 мг/2,5 мг или 2 таб. по 500 мг/5 мг.

Авандамет — новый комбинированный препарат, представленный в форме таблеток, содержащих 500 мг метформина в комбинации с различными дозами розиглитазона (1 мг или 2 мг). Препарат обладает более выраженным сахароснижающим действием по сравнению с эффектом каждого из компонентов в отдельности и влияет на перераспределение жировых депо при одновременном снижении количества ПЖК. Прием авандамета особенно показан пациентам СД 2 с избыточной массой тела.

Рекомендуемая начальная суточная доза авандамета — 4 мг/1000 мг (2 таб. авандамета 2 мг/500 мг), которая может быть повышена для поддержания рекомендуемого уровня глюкозы в крови. Титрование дозы следует проводить до уровня максимальной суточной дозы, которая составляет 8 мг/2000 мг (4 таб. авандамета 2 мг/500 мг).



Рисунок 3



Медленное повышение дозы снижает риск возникновения побочных эффектов со стороны ЖКТ. Повышение дозы следует проводить из расчета: по 2 мг — на розиглитазон и по 500 мг — на метформин. Полноценный эффект можно ожидать через 6–8 нед. от начала приема розиглитазона и через 1–2 нед. от начала лечения метформином. При переходе с приема комбинации розиглитазона и метформина в форме отдельных таблеток на прием комбинации розиглитазон-метформин в одной таблетке начальная доза препарата должна основываться на прежде применявшихся дозах. Авандамет не назначают больным с выраженной печеночной и почечной недостаточностью.

В таблице 2 приведены основные пероральные сахароснижающие препараты для лечения СД типа

2, их дозировки и кратность приема. В настоящее время четко определены схемы применения того или иного препарата при СД 2 в зависимости от индекса массы тела и уровня гликемии. Алгоритм лечения больных диабетом типа 2 представлен на рисунке 3.

В заключение хотелось бы отметить, что любая, даже самая современная лекарственная терапия СД 2 не будет эффективна без рациональной диеты, адекватной физической нагрузки, обучения и регулярного самоконтроля. Только комбинированный подход к лечению этого заболевания может привести к долговременной и стабильной компенсации углеводного обмена.



## ЛИТЕРАТУРА

- Арутюнов Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? // Сердце. — 2004. — Т. 3. — №1 (13). — С. 36–40.
- Балаболкин М.И., Кремская В.М., Клебанова Е.М. Современная тактика лечения сахарного диабета типа 2. // Consilium medicum. — 2001. — Т. 3. — №11. — С. 535–540.
- Старостина Е.Г., Древал А.В. Бигуаниды в лечении сахарного диабета. — М.: «Медпрактика», 2000.
- Abraria C., Duckworth W., McCarren M., et al. Design of cooperative study on glycemic control and complication in diabetes mellitus type 2 Veterans Affairs Diabetes Trial // J. Diabetes Complications. — 2003. 17: 314–322.
- Ashcroft F.M., Gribble F.M. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion: lessons from studies of cloned channels. // J. Diabetes Compl. — 2000; 12:2182–2188.
- Beck-Nielsen H. Treatment of NIDDM patients with peroral antidiabetic drugs. // In: C.Mogenssen, E.Standl (eds). / Pharmacology of diabetes: present practice and future perspectives. — Berlin-New York, de Gruyter, 1991; 75–92.
- Charles M., Clark J. Oral therapy in type 2 diabetes: Pharmacological properties and clinical use of currently available agents. // Diabetes spectrum. — 1998; 11(4); 211–221.
- Chun Chung Chow, Tzang L., Sorensen J., Cockram C. Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycaemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients. // Diabetes Care. — 1995; 18; 307–314.
- Clauson P., Karlander S., et al. Glibenclamide and bedtime NPH insulin vs intensive insulin treatment in sulphonylurea failure: a one year follow up. // Diabetologia. — 1994; 37 (1); A 163.
- Cusi K., De Fronzo R.A. Metformin: a review of its metabolic effects. // Diabetes Rev. — 1998; 6: 89–131.
- Davidson M.B., Peters A.L. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus // Am. J. Med. — 1997; 102: 99–110.
- Edelman S.V., Henry R.R. Diagnosis and management of type II diabetes. — 1998, PCI; 7: Oral agents.
- Fralix T. et al. Glibenclamide does not abolish the preconditioning effect on stunning in the isolated perfused rat heart. // Cardiovasc. Res. — 1993; 27; 630–637.
- Gerstein H.C., Yusuf S., Holman R., et al. Rationale, design and recruitment characteristics of large, simple international trial of diabetes prevention: the DREAM trial. // Diabetologia. — 2004; 47: 1519–1527.
- Gribble F.M., Tuckler S.J., Seino S., et al. Tissue specificity of sulfonylureas: studies on cloned cardiac and  $\beta$ -cell  $K^+$ -ATP channels. // Diabetes. — 1998; 47: 1412–1418.