

8. Devereaux P., Scott Beattie W., Choi P. et al. How strong is the evidence for the use of perioperative β -blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ*. – 2005; 331: 313–21.

9. Elman M., Sugar J., Fiscella R. et al. The effect of propranolol versus placebo on resident surgical performance / *Transactions of the American Ophthalmological Society*. – 1998; 96: 283–91.

10. Herlitz J., Dellborg M., Karlson B. et al. Long-term mortality after acute myocardial infarction in relation to prescribed dosages of a β -blocker at hospital discharge // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* – 2001; 14: 589–95.

11. Gourine A., Bondar S., Spyer K. et al. Beneficial Effect of the Central Nervous System β -Adrenoceptor Blockade on the Failing Heart // *Circ. Res.* – 2008; 102: 633–6.

12. Leinck J. In *introduction to Cardiovascular Physiology* / London: Butterworth. – 1991; 279 p.

13. Mashford M., Collin H., Cooper M. et al. *Analgesic. Therapeutic Guidelines / Therapeutic Guidelines Limited*. – 2002; 488 p.

14. Maggioni A. Review of the new ESC guidelines for the pharmacological management of chronic heart failure // *Eur. Heart J.* – 2005; 7: 15–21.

15. Moser M., Sowers J. *Clinical Management of Cardiovascular Risk Factors in Diabetes* / 2nd ed. Caddo, Okla. – 2005; 288 p.

16. Packer M. β -adrenergic blockade in chronic heart failure: principles, progress, and practice // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 1998; 41 (Suppl. 1): 39–52.

17. Packer M., Bristow M., Cohn J. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 1996; 334: 1349–55.

18. Reeves R., Boer W., DeLeve L. et al. β -blockade disappearance rate predicts β -adrenergic hypersensitivity // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1989; 46: 279–90.

19. Tendera M. Epidemiology, treatment and guidelines for the treatment of heart failure in Europe // *Eur. Heart J.* – 2005; 7: 5–10.

20. Tse W., Kendall M. Is there a role for β -blockers in hypertensive diabetic patients? // *Diabet. Med.* – 1994; 11: 137–44.

DIFFICULT CHOICE OF β -ADRENOBLOCKERS IN CLINICAL PRACTICE

E. Bulanova, Candidate of Medical Sciences; Professor O. Drapkina, MD;

I. Popova, Candidate of Medical Sciences

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

β -Adrenoblockers (β -ABs) have proved their efficacy and relative safety. The basic effects of block of β -ABs located in all smooth muscle fibers, including those in the vessel wall, are antihypertensive, anti-ischemic, antioxidant, and antiarrhythmic. The lipophilic cardioselective β_1 -blocker nebivolol holds a special place among β -ABs. There is evidence for its high efficacy in correcting endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and coronary heart disease and for its antiatherosclerotic properties associated with its ability to normalize the synthesis of endothelial nitric oxide.

Key words: nitric oxide, heart failure, arterial hypertension, β -blockers, metabolic syndrome.

МЕСТО ПРЕПАРАТА МАНИНИЛ® В СОВРЕМЕННОЙ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

Л. Недосугова, доктор медицинских наук, профессор
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: profmila@rambler.ru

В арсенале пероральных сахароснижающих препаратов глибенкламид (Манинил®) сохраняет лидирующие позиции как наиболее эффективное по своей гипогликемизирующей активности средство. Эффективность препарата обусловлена его уникальной химической структурой, содержащей не только сульфонилмочевинное кольцо, но и бензамидную группу в боковой цепи, что обеспечивает максимальное сродство к рецептору сульфонилмочевин-1 (SM1 – SUR1) на β -клетках аденозинтрифосфатзависимых K^+ -каналов, с одной стороны, и возможность связывания с SUR2A на таких клетках периферических тканей, как кардиомиоциты, гладкомышечные клетки сосудистой стенки и нейроны – с другой. Вместе с тем данная особенность может повышать риск гипогликемических состояний и оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Рассматриваются данные клинических исследований, доказывающих эффективность и безопасность препарата, получившего в 2010 г. Премию лекарственных средств Г.Г. Крейтцфельдта на основе доказательной базы долгосрочных наблюдений, продемонстрировавших снижение риска сосудистых осложнений сахарного диабета, возможность легко комбинироваться с препаратами других групп, назначения пожилым и мультиморбидным пациентам. Глибенкламид – единственный препарат SM, внесенный в список жизненно важных лекарственных средств ВОЗ.

Ключевые слова: терапия сахарного диабета типа 2, секреция инсулина, рецептор сульфонилмочевин-1 – SUR, K^+ -каналы, ишемическое прекодиционирование, гипогликемические состояния.

Сахарный диабет типа 2 (СД2) – одно из наиболее распространенных заболеваний. Оно поражает население как экономически развитых, так и развивающихся стран. По данным Международной ассоциации диабета (IDF), в 2011 г. численность больных СД достигла 366 млн, по прогнозам экспертов ВОЗ к 2030 г. количество больных СД2 составит 438 млн человек. По определению D. Reaven, СД2 – «хроническое, неизлечимое, прогрессирующее заболевание», течение которого осложняется развитием специфических сосудистых осложнений, так называемых микроангиопатий, и бурным прогрессированием атеросклероза, приводящего к сердечно-сосудистой летальности больных СД2 в 4–5 раз чаще, чем в общей популяции [16]. Серией крупных рандомизированных исследований [20, 27, 29, 33, 34] доказано значение жесткого гликемического контроля в снижении риска прогрессирования диабетических сосудистых осложнений, что требует применения агрессивной тактики лечения СД2 с использованием эффективных и безопасных сахароснижающих препаратов

(ССП) и их комбинаций, позволяющих достичь целевого уровня гликемии.

Однако интенсификация сахароснижающей терапии лимитируется риском развития гипогликемических состояний и увеличения массы тела, в результате чего повышается летальность от острых сосудистых катастроф. Эпизоды гипогликемии выявлялись в 3 раза чаще в группе интенсивного лечения, чем в группе стандартной терапии (исследование ACCORD), и в 2 раза чаще – в исследовании VADT [12, 25], что сопровождалось увеличением общей летальности на 22% в исследовании ACCORD и повышением частоты сердечно-сосудистых событий в последующие 3 мес после тяжелой гипогликемии у пожилых людей в исследовании VADT.

В связи с изложенным Российской ассоциацией эндокринологов в конце 2011 г. предложено индивидуализировать цели гликемического контроля в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ), риска развития гипогликемических состояний и наличия/отсутствия тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [1] – табл. 1, 2.

Современная тактика достижения целевого уровня гликемии по рекомендациям IDF 2011 г. предполагает поэтапное включение в терапию ССП наряду с модификацией образа жизни, направленной на снижение массы тела и расширение физической активности (рис. 1). При отсутствии специфических противопоказаний рекомендуется назначать в первую очередь метформин благодаря: его влиянию на гликемию; отсутствию влияния на увеличение массы тела и развитие гипогликемических состояний; обычно хорошей переносимости с низкой частотой побочных эффектов; высокому уровню приверженности терапии и относительно низкой стоимости. Доза метформина должна быть постепенно (в течение 1–2 мес) увеличена до максимально эффективной и переносимой.

В случае непереносимости метформина или наличия противопоказаний алгоритм IDF 2011 г. предлагает как альтернативный вариант для пациентов без избыточной массы тела применение препаратов сульфонилмочевины (ПСМ)

в качестве 1-й линии лечения, исходя из предположения, что основным патогенетическим дефектом в развитии СД2 без ожирения является неадекватная секреция инсулина. Данный вариант начала медикаментозного лечения обоснован не только необходимостью патогенетического подхода к терапии, но и достаточной доказательной базой эффективности и безопасности ПСМ, а также их относительной дешевизной и доступностью.

При всем многообразии антигипергликемических средств ПСМ используются более 50 лет и сегодня остаются лидерами среди пероральных ССП. Их популярность основана не только на широкой известности и удобстве применения (в большинстве случаев – не чаще 1 раза в день), но и на доказанной эффективности, отсутствии клинически значимых (за исключением гипогликемии) побочных эффектов и низкой стоимости. Среди ПСМ препаратом, наиболее широко используемым в США и Германии, является глибенкламид (Гб), известный у нас в стране как Манинил®.

Гб применяется в клинической практике с 1969 г. и остается тем не менее «золотым стандартом» по силе сахароснижающего эффекта; по этому параметру с ним сравниваются все новые пероральные гипогликемизирующие средства, появляющиеся на рынке. Эффективность препарата, обеспечивающего снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1,2–1,9% в зависимости от исходного, обусловлена максимальным сродством к рецептору сульфонилмочевины-1 (СМ1 – SUR1) – на аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимых K^+ -каналах (K^+_{ATP}) β -клетки поджелудочной железы благодаря соединению с бензамидным и СМ местами связывания на SUR1, с одной стороны, и способностью комплексовываться с SUR2A и SUR2B, входящими в структуру K^+_{ATP} -каналов периферических тканей, – с другой [5]. Таким образом, благодаря своей химической структуре, содержащей не только общую для всех ПСМ СМ-группировку, но и бензамидное кольцо в боковой цепи, Гб способен работать не только на уровне β -клетки поджелудочной железы, стимулируя секрецию инсулина активнее других ПСМ, но и на уровне периферических тканей, повышая чувствительность к инсулину.

Существует масса публикаций, свидетельствующих о том, что в культуре жировой и мышечной тканей Гб стимулирует утилизацию глюкозы, потенцирует липогенез и синтез гликогена, повышая чувствительность к инсулину [3, 6, 10, 19, 26, 30].

В 2010 г. препарату Манинил® (Гб) была присуждена Премия лекарственных средств им. Г.Г. Крейтцфельда. Эта почетная премия присуждается независимой комиссией экспертов из клинических и ведомственных учреждений, а также из числа исследователей. Присуждая данную награду, Институт им. Г.Г. Крейтцфельда (г. Киль, Германия) признает, что препарат благодаря принципу своего действия играет важную роль в оптими-

Таблица 1

Цели гликемического контроля при отсутствии тяжелых осложнений/низком риске гипогликемии

Возраст	HbA1c, %	Уровень глюкозы в плазме крови натощак, ммоль/л	Уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч после еды, ммоль/л
Молодой	≤6,5	<6,5	<6,5
Средний	≤7,0	<7,0	<9,0
Пожилый (ОПЖ<5 лет)	≤7,5	<7,5	<10,0

Таблица 2

Цели гликемического контроля при наличии тяжелых осложнений/высоком риске тяжелой гипогликемии

Возраст	HbA1c, %	Уровень глюкозы в плазме крови натощак, ммоль/л	Уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч после еды, ммоль/л
Молодой	≤7,0	<7,0	<9,0
Средний	≤7,5	<7,5	<10,0
Пожилый (ОПЖ<5 лет)	≤8,0	<8,0	<11,0

зации фармакотерапии. Особое значение при этом имеют эффективность препарата, его профиль безопасности и возможные долгосрочные благоприятные эффекты.

При присуждении в 2010 г. премии учитывались следующие ключевые факторы:

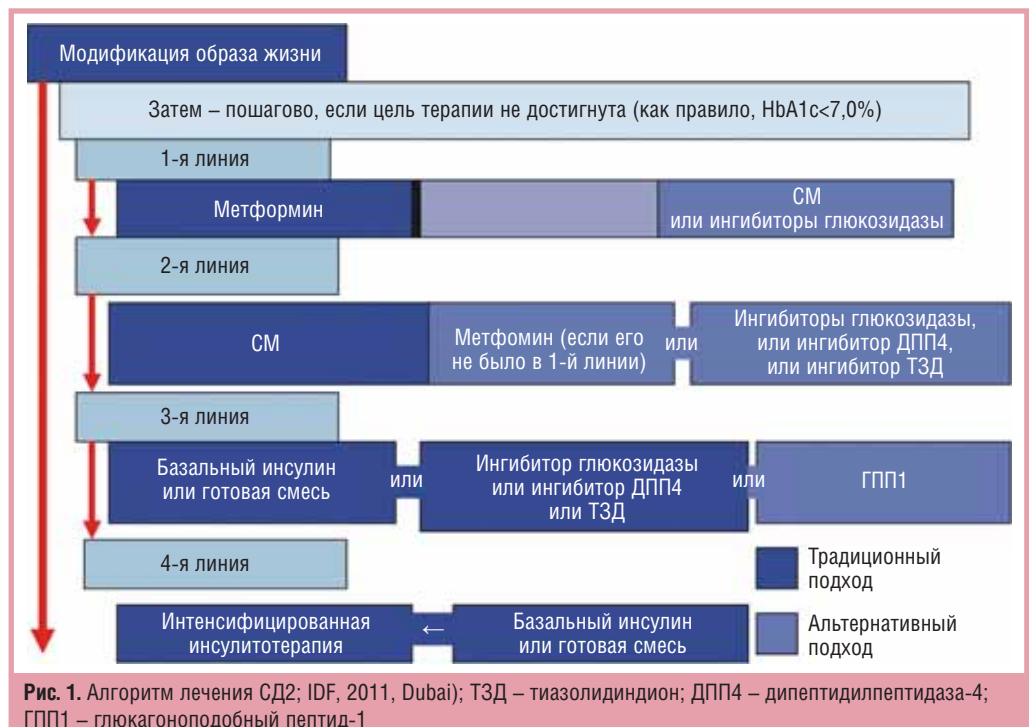
1. Эффективность, подтвержденная долгосрочными исследованиями в практическом здравоохранении. Более чем 40-летняя история практического применения Гб доказала его клиническую эффективность в отношении поддержания гликемического контроля, что подтверждено огромным числом рандомизированных исследований, наиболее авторитетным из которых является исследование United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [33], в которое были включены 4279 пациентов с впервые выявленным СД2. В зависимости от исходного уровня гликемии пациентам назначали либо медикаментозную терапию (хлорпропамид, метформин, Гб или инсулин), либо диетотерапию в сочетании с изменением образа жизни. Эффект длительной монотерапии оценивали через 3, 6 и 9 лет лечения. Исследование показало эффективность Гб, сравнимую с таковой инсулина: через 3 года терапии цели гликемического контроля (гликемия <7,8 ммоль/л и HbA1c<7,0%) были достигнуты у 47% пациентов, получавших терапию Гб или инсулином, и у 44% пациентов, получавших метформин. Результаты метаанализа 20 исследований, в которых Гб сравнивали с другими ПСМ и секретагогами, проведенного A. Gangji и соавт. [13], свидетельствуют о наибольшей эффективности Гб в гликемическом контроле, что проявлялось и повышением частоты развития гипогликемических реакций. Исследование A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) [20], завершившееся в 2006 г. и включавшее в себя 4127 пациентов, из которых 1393 получали розиглитазон, 1397 – метформин и 1337 – Гб в течение 4 лет, продемонстрировало наибольшую сахароснижающую активность Гб в течение 1-го года терапии и наиболее значимое снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

2. Препарат снижает риск развития отсроченных осложнений. Критерием эффективности является не только достижение и поддержание адекватного гликемического контроля, но и способность препарата предупреждать макро- и микрососудистые осложнения СД, от которых погибают большинство больных. В этом отношении Гб можно считать самым изученным ПСМ II поколения, поскольку во всех крупных многоцентровых исследованиях, посвященных лечению СД2 и оценке отдаленных последствий заболевания, участвовали группы пациентов, которые принимали Гб как самый популярный и доступный во многих странах ССП.

3. Эффективность и безопасность подтверждена в долгосрочных исследованиях. В середине 1970-х годов были опубликованы данные Универси-

тетской группы по изучению диабета (UGDP). Согласно им, при применении производных СМ I поколения, в частности толбутамида [31], повышается сердечно-сосудистая летальность. В те же годы начали изучать профиль безопасности Гб; результаты этих исследований носили противоречивый характер. Некоторые авторы опровергали риск сосудистых катастроф при приеме Гб, другие указывали на его кардиотоксичность. Различия, скорее всего, обусловлены применением разных методов исследования. В исследованиях, которые выявили негативное влияние Гб на сердечно-сосудистую систему, препарат вводили в высоких дозах внутрикoronарно или внутривенно, что, безусловно, нельзя сравнивать с его пероральным приемом при СД2. Этот вопрос закрыла только публикация результатов UKPDS [33]: было показано отсутствие какой-либо заметной разницы в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности примерно через 10 лет от начала лечения у больных, получавших лечение инсулином, Гб или хлорпропамидом.

С открытием гетерогенности рецепторов к ПСМ (SUR) и наличия SUR2A и SUR2B в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, а также неоднородности взаимодействия различных ПСМ с этими рецепторами в сердце и их влияния на сосудистое русло на моделях животных, обсуждение вопроса о потенциальной кардиотоксичности ПСМ или некоторых из них возобновилось. Теоретически кардиотоксичного эффекта Гб можно ожидать, исходя из особенностей его химической структуры, содержащей бензамидную группировку, которая способна связываться не только с SUR1 K⁺_{АТФ}-канала β-клетки, но и с SUR2A K⁺_{АТФ}-канала на кардиомиоците, содержащем только бензамидные связывающие места. Естественно предположить возможность негативного влияния закрытия K⁺_{АТФ}-каналов, вызываемого Гб, и повышения концентрации внутриклеточного Са на состоянии миокарда, особенно в условиях ишемии. Роль K⁺_{АТФ}-каналов в ходе адаптации сердечной мышцы к ишемии является ключевой. При высокой концентрации АТФ



в сердечных миоцитах $K^+_{ATФ}$ -каналы закрыты. В условиях гипоксии или ишемии миокарда снижение внутриклеточного содержания АТФ приводит к открытию $K^+_{ATФ}$ -каналов. Выход ионов K^+ из клеток миокарда инициирует реполяризацию клеточной мембраны, предотвращая вхождение ионов Ca^{++} , укорачивая потенциал действия и амплитуду сокращений кардиомиоцита, что эффективно снижает потребность миокарда в кислороде и риск последующего его повреждения. Открытие $K^+_{ATФ}$ -каналов индуцирует феномен так называемого ишемического прекондиционирования, который представляет собой механизм эндогенной защиты миокарда от ишемического повреждения. $K^+_{ATФ}$ -каналы предупреждают повреждение миокарда при ишемии, и вероятность негативного влияния Гб, способствующего их закрытию, на состояние миокарда достаточно велика. Теоретически это могло бы увеличить смертность пациентов от инфаркта миокарда (ИМ). Имеет ли место такая закономерность в реальной клинической практике?

В проспективном исследовании LAMBDA [24] было показано, что предшествующий прием Гб, как и всех остальных ПСМ, не оказывает отрицательного влияния на выживаемость больных СД2 после ИМ. В ретроспективном метаанализе изучения влияния монотерапии различными ПСМ на летальность 11 141 пациента с СД2 (4279 из которых получали монотерапию Гб, 4325 – глипизидом, 2537 – глимепиридом), страдавших и не страдавших ИБС, не было выявлено достоверной разницы в риске общей летальности у пациентов, получавших перечисленные препараты [28].

С другой стороны, если Гб взаимодействует с $K^+_{ATФ}$ -каналами кардиомиоцитов, этот механизм хорошо объясняет выраженное антиаритмическое действие препарата при остром ИМ. Гб дает более выраженный антиаритмический эффект, чем другие ПСМ. Антиаритмический эффект Гб связывают с его способностью закрывать $K^+_{ATФ}$ -каналы (блокада затрагивает порядка 10% каналов) и предотвращать чрезмерную потерю ионов K^+ клетками миокарда при выраженной ишемии. В некоторых клинических исследованиях доказано, что у пациентов с СД2, которые принимали Гб, в условиях развившейся ишемии снижается вероятность развития желудочковой аритмии и фибрилляции – частых причин смерти пациентов в остром периоде ИМ [22, 23].

Изложенное подтверждают результаты ретроспективного анализа летальности при остром ИМ, проведенного в Австралии при оценке 56 715 историй болезни [11]. Уровень летальности составил 12% у пациентов без СД2 и 28,1% – при СД2 ($p < 0,001$). Частота развития фибрилляции желудочков, послужившей причиной смерти у пациентов, страдавших СД2 и получавших Гб, была аналогична таковой у пациентов без СД (соответственно 11,8 и 11,0%), однако была меньше, чем у пациентов, принимавших гликлазид (18%; $p < 0,05$) и инсулин (22,8%; $p < 0,05$).

Из этого можно заключить, что препарат обладает, скорее, кардиопротективным эффектом в условиях ишемии миокарда, поскольку его мягкое действие на $K^+_{ATФ}$ -каналы кардиомиоцитов предотвращает чрезмерную потерю калия и, следовательно, нарушения ритма при ИМ.

Одной из целей упоминавшегося метаанализа А. Gangji и соавт. [13] было сравнение безопасности монотерапии Гб, другими секретогогами и инсулином в отношении риска развития гипогликемии и сердечно-сосудистых событий. В метаанализ было включено 21 рандомизированное клиническое исследование, проводившееся в период с 1966 по 2005 г.

Авторами был сделан вывод, что применение Гб ассоциируется с более высокой частотой гипогликемических состояний, но не сопровождается повышением риска сердечно-сосудистых событий, смерти и повышением массы тела к концу периода наблюдения.

Высокая частота гипогликемических состояний при применении Гб, показанная во многих клинических исследованиях, может быть объяснена его максимальным сродством с SUR1 на $K^+_{ATФ}$ -каналах β -клетки. Однако в большинстве подобных работ использовался немикронизированный Гб, который действительно обладает менее безопасным фармакокинетическим профилем: его максимальная концентрация в плазме (C_{max}) и соответственно максимальная секреция инсулина достигаются в интервале от 1,5 до 4 ч с момента приема таблетки, т.е. приходится преимущественно на постабсорбционный период, характеризующийся постепенно снижающимся уровнем гликемии. Это объясняет повышенный риск отсроченной, возникающей на 4–6-м часу после приема препарата, гипогликемии. Микронизированная форма Гб (Манинил®, Берлин-Хеми/А.Менарини), обладая практически 100% биодоступностью (в отличие от 70% у своего немикронизированного предшественника), начинает действовать быстро – C_{max} препарата в плазме достигается уже через 30 мин после приема препарата, что, с одной стороны, соответствует постпрандиальному подъему гликемии, восстанавливает быструю фазу инсулинового ответа, а с другой – позволяет минимизировать риск отсроченной гипогликемии [4]. Кроме того, наличие дозы 1,75 позволяет постепенно титровать препарат и достичь максимального эффекта при минимальном риске осложнений благодаря постепенному увеличению дозы. Непременное условие правильности подбора дозы – строгое соблюдение пациентом низкокалорийной (при СД2 с ожирением) либо изокалорийной (при нормальной массе тела) диеты. Из изложенного вытекает, что использование новой, микронизированной формы препарата Манинил® при корректном проведении терапии обеспечивает благоприятное сочетание эффективности и безопасности.

Частота гипогликемий на фоне лечения Гб в условиях реальной клинической практики остается невысокой. В проспективном исследовании на большой выборке больных СД2 частота тяжелых гипогликемий составила 5,6 на 1000 пациенто-лет применения Гб, хотя и была выше, чем у пациентов, принимавших глимепирид [15]. Однако все случаи гипогликемии имели место у пожилых (средний возраст – 79 лет) хорошо компенсированных (средний уровень $HbA1c$ – 5,4%) пациентов с тяжелой сопутствующей патологией (снижение функции почек, сердечная недостаточность, ИБС, опухоли, церебральная ишемия, алкоголизм, деменция).

В систематическом обзоре [2] оценивали частоту гипогликемии при монотерапии Гб в сравнении с таковой на фоне монотерапии хлорпропамидом, глипизидом, глимепиридом, гликлазидом, репаглинидом и натеглинидом. В 3 из 11 отобранных для анализа рандомизированных контролируемых исследований с участием в общей сложности 4713 пациентов, которых наблюдали в сроки от 8 нед до 5 лет, было показано, что частота гипогликемии на фоне терапии Гб действительно выше, чем на фоне применения других ССП. Однако следует учесть, что в этих исследованиях назначался немикронизированный Гб в максимальной дозе 10 мг/сут. В остальных 8 проспективных исследованиях статистически значимых различий в частоте гипогликемии на фоне Гб и других секретогогов

не отмечено, при том что в 5 исследованиях также применялся немикронизированный Гб.

Таким образом, при сравнении монотерапии Гб и другими секретагогами в исследованиях, выполненных независимо друг от друга разными авторами, не было получено доказательств повышения риска развития гипогликемических эпизодов на фоне терапии Гб. Применение микронизированных форм Гб позволяет снизить риск этого распространенного осложнения сахароснижающей терапии.

4. Лекарственное вещество является сильнодействующим и легко комбинируемым. Клиницисты-эндокринологи зачастую сталкиваются с проблемой невозможности добиться целевого уровня контроля гликемии в течение 2–3 мес лечения. Обусловлено это тем, что исходный уровень HbA1c у пациентов может колебаться от 6,5 до 10% и выше, что, безусловно, осложняет возможности быстрого и эффективного достижения цели.

В связи с этим Российская ассоциация эндокринологов в конце 2011 г. предложила дифференцированный подход к назначению и коррекции сахароснижающей терапии в зависимости от исходного уровня HbA1c с последующим изменением лечения при недостижении цели не ранее чем через 6 мес от начала терапии [1]. При HbA1c 6,5–7,5% в дебюте СД2 рекомендуется начальная монотерапия для достижения индивидуального целевого уровня гликемии с последующей интенсификацией лечения путем комбинации 2 ССП. При HbA1c 7,6–9,0% показано назначение двойной комбинации уже в дебюте СД2 с последующей интенсификацией лечения с помощью фоновой инсулинотерапии либо комбинации 3 пероральных препаратов. При HbA1c >9,0% в случае отсутствия клинической симптоматики назначают комбинацию 2 или 3 ССП, основой такой комбинации являются ПСМ, из которых Гб остается наиболее изученным и часто применяемым средством. В ряде исследований продемонстрирована эффективность Гб в комбинации с фоновой инсулинотерапией [8], метформином [35] и тиазолидиндионом [18].

С появлением новой группы препаратов инкретинового ряда – миметиков и аналогов ГПП1 и ингибиторов ДПП4 возросло количество публикаций, свидетельствующих об эффективности и безопасности комбинации Гб с аналогами ГПП1 и ингибиторами ДПП4 [7, 14, 21, 32]. Таким образом, Гб можно комбинировать с любыми из известных на сегодня гипогликемизирующих средств (за исключением секретагогов и прандиального инсулина), что способствует улучшению гликемического контроля без повышения риска гипогликемических состояний благодаря возможности снижения дозы препарата при комбинации его с другими пероральными ССП.

5. Препарат может также назначаться пожилым больным и при мультиморбидности. Пациенты с СД2 – в основном пожилые люди с избыточной массой тела, страдающие ИБС, гипертонической болезнью, характеризующиеся риском развития острого ИМ и инсульта. Гипергликемия, как показали результаты метаанализа 20 исследований, в которые включены 95 783 пациента, наблюдаемых в течение 12 лет, является таким же фактором риска развития атеросклероза и острой сердечно-сосудистой летальности, как и высокий уровень общего холестерина и АД [9]. Снизить риск кардиоваскулярной смерти можно, как показали многочисленные упомянутые исследования, с помощью жесткого гликемического контроля, при котором следует избегать опасности развития гипогликемических состояний. С этой точки зрения применение Гб в микронизированной форме является

Манинил®

глибенкламид 1,75/3,5



Золотой стандарт в лечении сахарного диабета 2-го типа

- Уникальная микронизированная форма
- Возможность индивидуального подбора дозы
- Оптимальный сахароснижающий эффект
- Длительный опыт применения

123317, Москва, Пресненская набережная,
дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01;
<http://www.berlin-chemie.r>

Рег. уд.: П № 01228352/01, № 012253/01, 011519/01
Полная информация по препарату содержится
в инструкции по медицинскому применению.
Информация для специалистов здравоохранения.



На правах рекламы

BERLIN-CHEMIE
МЕНИНИ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

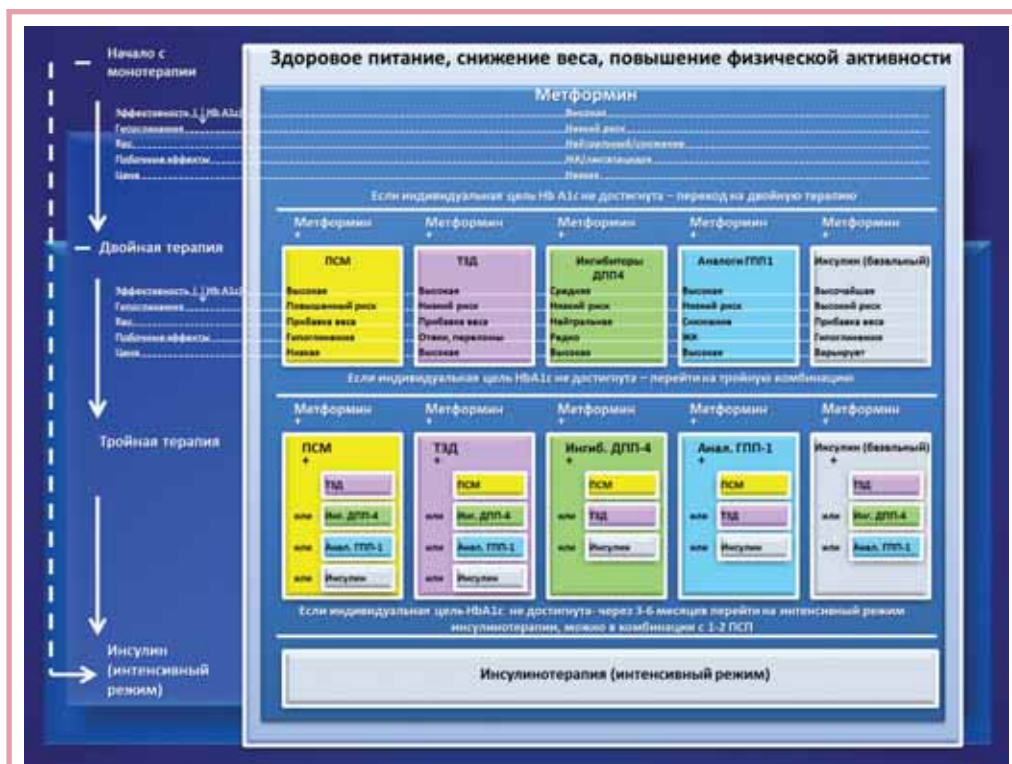


Рис. 2. Тактика сахароснижающей терапии (адаптировано из [17]); ПСП – пероральный ССП; инг. – ингибитор; анал. – аналоги

ся наиболее эффективным и безопасным подходом, о чем свидетельствуют результаты исследований, представленных в нашем обзоре.

Последние рекомендации Американской и Европейской диабетических ассоциаций [17] ориентируют практических врачей на достижение индивидуальных целей гликемического контроля с учетом не только эффективности назначаемых препаратов и их комбинаций, но и их возможного влияния на риск развития гипогликемии, увеличения массы тела, развития нежелательных побочных эффектов и стоимости лечения (рис. 2).

Как видно из рис. 2, 1-ю линию сахароснижающей терапии составляют ПСМ и при двойной, и при тройной терапии как наиболее эффективные и дешевые средства. В этом ряду Манинил® является наиболее эффективным и доступным

ПСМ; во всяком случае, 1 мес терапии препаратом Диабетон МВ или Амарил по стоимости соответствует 10 и 11 мес лечения препаратом Манинил®. Этим фактом и объясняется включение Гб в список **жизненно важных лекарственных средств ВОЗ (16-я редакция списка, март 2010)** и РФ. Гб – единственный представитель ПСМ, включенных ВОЗ в перечень основных лекарственных средств.

Список литературы см. на сайте редакции: www.rusvrach.ru

PLACE OF MANINIL® IN CURRENT TREATMENT POLICY FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Professor L. Nedosugova, MD
I.M. Sechenov First Moscow Medical University

Among oral glucose-lowering drugs, glibenclamide (Maninil®) continues to maintain its leading positions as the most effective hypoglycemic agent. The efficacy of the drug is due to its unique chemical structure that contains not only a sulfonylurea ring, but also a benzamide

group in the side chain, which ensures the highest affinity for sulfonylurea (SU) receptor 1 (SUR1) on the β-cells of adenosine phosphate-dependent K⁺ channels, on the one hand, and its ability to bind to SUR2A on the peripheral tissue cells, such as cardiomyocytes, vascular wall smooth muscle cells, and neurocytes, on the other hand. At the same time, this peculiarity can increase the risk of hypoglycemic states and have a negative impact on the cardiovascular system. The data of the clinical trials proving the efficacy and safety of the drug that received the 2010 G.G. Creutzfeldt Drug Prize due to the evidence-based long-term follow-ups demonstrating the reduced risk of vascular complications of diabetes mellitus, its capacity of combining with medicines of other groups, its use in elderly and multimorbid patients. Glibenclamide is the only SU agent entered into the WHO's list of essential medicines.

Key words: therapy for type 2 diabetes mellitus; insulin secretion; sulfonylurea receptor – SUR; K⁺_{ATP}-channels; ischemic preconditioning; hypoglycemic states.