

## Эффект Диабетона МВ на параметры углеводного обмена, массу тела, а также уровни адипонектина, интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей альфа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Пигарова Е.А

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ, Москва  
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Гликлазид — пероральный гипогликемический препарат из группы сульфонилмочевины. Он селективно связывается с рецепторами к сульфонилмочевине (SUR-1) на поверхности панкреатических бета-клеток, при этом, что немаловажно, он не активирует рецепторы к сульфонилмочевине в сердце (SUR-2) [1]. Активация рецепторов гликлазидом эффективно закрывает калиевые ионные каналы, что снижает выход калия из клеток и приводит к деполаризации клеточной мембраны. При этом потенциал-зависимые кальциевые ионные каналы открываются, и повышается вход кальция в клетку, в которой кальций связывается и активирует кальмодулин, который, в свою очередь, приводит к экзоцитозу везикул инсулина и тем самым его секреции. При сахарном диабете 2 типа препарат восстанавливает ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает вторую фазу секреции инсулина. Значительное повышение секреции инсулина наблюдается в ответ на стимуляцию, обусловленную приемом пищи или введением глюкозы [1, 8].

Гликлазид модифицированного высвобождения (Диабетон МВ) представляет собой длительно действующую фармацевтическую форму препарата, прием которой осуществляется один раз в сутки. Гидрофильный матрикс на основе гипромеллозного полимера осуществляет прогрессивное высвобождение препарата, которое происходит параллельно 24-часовому гликемическому профилю у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) без лечения [6].

Диабетон МВ характеризуется высокой биодоступностью, и профиль его абсорбции не изменяется при приеме с пищей. Средние уровни глюкозы в плазме крови значимо снижаются в течение суток у пациентов с СД2, получающих лечение Диабетон МВ один раз в сутки, как натощак, так и постпрандиально [6].

Взаимодействия Диабетона МВ с сердечно-сосудистыми АТФ-чувствительными калиевыми каналами не происходит при терапевтических концентрациях Диабетона МВ, что нивелирует вероятность потенциальных побочных эффектов, вследствие активации этих каналов — увеличения сосудистого сопротивления, увеличения зоны инфаркта и др. [1, 9].

В рандомизированных двойных слепых многоцентровых исследованиях Диабетона МВ с применением дозировок препарата от 30 мг до 120 мг один раз в день была показана эквивалентная эффективность гликлазида немедленного высвобождения 20–320 мг в сутки, разделенного на несколько приемов, у пациентов с СД2 типа в течение 10-месячного периода лечения по снижению гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) и уровней глюкозы натощак [2, 5, 10, 11].

Препарат показал себя наиболее эффективным у пациентов, ранее получавших лечение только диетотерапией, у которых значительное снижение  $HbA_{1c}$  на 0,9% и 0,95% наблюдалось на 10-й и 24-й месяц лечения соответственно. Диабетон МВ проявил себя как эффективный и безопасный препарат для лечения СД2, в том числе и у пациентов пожилого возраста [7].

Диабетон МВ хорошо переносится. В рандомизированных исследованиях было показано, что с низкой частотой (<5%) у пациентов могут встречаться артралгии, артрит, боли в спине и бронхит. Что очень важно, препарат не оказывает влияния на массу тела.

Эпизоды симптоматической гипогликемии наблюдались редко, у примерно 5% пациентов. Случаев ночных и тяжелых гипогликемий, требовавших помощи третьих лиц при проведении исследований, не было [11]. В исследовании European GUIDE (2004) лечение Диабетон МВ сопровождалось на 50% меньшей частотой гипогликемических эпизодов, чем лечение глимепиридом (Амарил) [10].

Интересны данные, полученные польскими учеными J. Drzewski и M. Zurawska-Klis [3], которые исследовали эффект Диабетона МВ на уровни адипонектина, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухолей альфа (ФНО-альфа) у пациентов с СД2.

В группу исследования были включены 24 пациента в возрасте  $61,2 \pm 15,4$  лет с плохо контролируемыми уровнями глюкозы (среднее значение  $HbA_{1c}$   $7,6 \pm 1,1\%$ ), несмотря на диетотерапию и/или лечение оральными гипогликемическими средствами. Всем пациентам после 2-недельного периода скрининга был назначен Диабетон МВ на 12 недель. Исходно и после лечения Диабетон МВ оценивались уровни  $HbA_{1c}$ , ИЛ-6, ФНО-альфа и адипонектина.

Лечение Диабетом МВ эффективно снижало уровни глюкозы натощак (с  $7,6 \pm 1,4$  до  $6,6 \pm 1,2$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ),  $HbA_{1c}$  (с  $7,6 \pm 1,1$  до  $6,9 \pm 0,8\%$ ,  $p < 0,01$ ) и концентрацию ИЛ-6 в плазме крови (с  $2,5 \pm 1,8$  до  $1,8 \pm 1,2$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Выявлено значительное повышение уровней адипонектина в плазме крови (с  $6,4 \pm 3,3$  до  $7,6 \pm 4,4$  мкг/мл,  $p < 0,05$ ). Для концентрации ФНО-альфа и индекса НОМА-IR также было зафиксировано снижение уровней, но это снижение не достигло статистической значимости.

Помимо влияния на углеводный обмен, Диабетон МВ оказывает гемоваскулярные эффекты. Было показано, что Диабетон МВ снижает риск тромбозов мелких сосудов, оказывая влияние на механизмы, которые могут обуславливать развитие осложнений при сахарном диабете 2 типа в виде частичного ингибирования агрегации и адгезии тромбоцитов, снижения концентрации факторов активации тромбоцитов (бета-тромбоглобулина, тромбоксана В2), восстановления фибринолитической активности сосудистого эндотелия и повышения активности тканевого активатора плазминогена [14].

Одним из самых значимых и крупных исследований терапии сахарного диабета является исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), в котором изучались влияние интенсивного контроля глюкозы ( $HbA_{1c} < 6,5\%$ ) с применением Диабетона МВ на смертность и осложнения при сахарном диабете 2 типа.

В исследовании ADVANCE было показано, что интенсивный гликемический контроль, основанный на применении Диабетона МВ ( $HbA_{1c} < 6,5\%$ ) досто-

верно снижает микро- и макрососудистые осложнения сахарного диабета 2 типа, в сравнении со стандартным гликемическим контролем [11, 12].

В группе интенсивного гликемического контроля на фоне применения Диабетона МВ показано снижение относительного риска комбинированной частоты макрососудистых и микрососудистых осложнений на 10% в сравнении с группой стандартного контроля, где уровень  $HbA_{1c}$  составил 7,3%. Снижение комбинированного риска включало:

- снижение относительного риска основных микрососудистых осложнений на 14%,
- снижение относительного риска возникновения и прогрессирования поражения почек 21%,
- снижение относительного риска возникновения микроальбуминурии на 9%
- снижение относительного риска возникновения макроальбуминурии на 30%,
- снижение относительного риска развития различных почечных осложнений на 11% [12].

Преимущества интенсивного гликемического контроля на фоне приёма препарата Диабетон® МВ не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне гипотензивной терапии. Результаты исследования ADVANCE послужили основой для включения нового показания для лечения препаратом Диабетон МВ по профилактике осложнений сахарного диабета.

Таким образом, можно суммировать, что Диабетон МВ улучшает гликемический контроль, снижает частоту осложнений сахарного диабета при интенсивном гликемическом контроле, не оказывает значимого влияния на массу тела, а также положительно влияет на концентрацию некоторых маркеров воспаления и адипонектина.

## Литература

1. Ashcroft F.M., Gribble F.M. Tissue-specific effects of sulfonylureas: lessons from studies of cloned K(ATP) channels // J Diabetes Complications. – 2000 Jul-Aug. – № 14(4). – P. 192–6.
2. Drouin P., Standl E., Diamicron M.R. Study Group. Gliclazide modified release: results of a 2-year study in patients with type 2 diabetes // Diabetes Obes Metab. – 2004 Nov. – № 6(6). – P. 414–21.
3. Drouin P. Diamicron MR once daily is effective and well tolerated in type 2 diabetes: a double-blind, randomized, multinational study // J Diabetes Complications. – 2000 Jul-Aug. – № 14(4). – P. 185–91.
4. Drzewoski J., Zurawska-Klis M. Effect of gliclazide modified release on adiponectin, interleukin-6, and tumor necrosis factor- $\alpha$  plasma levels in individuals with type 2 diabetes mellitus // Curr Med Res Opin. – 2006 Oct. – № 22(10). – P. 1921–6.
5. Frey N., Laveille C., Paraire M., Francillard M., Holford N.H., Jochimsen R. Population PKPD modelling of the long-term hypoglycaemic effect of gliclazide given as a once-a-day modified release (MR) formulation // Br J Clin Pharmacol. – 2003 Feb. – № 55(2). – P. 147–57.
6. Kardas P. The DIACOM study (effect of Dosing frequency of oral Antidiabetic agents on the COMpliance and biochemical control of type 2 diabetes) // Diabetes Obes Metab. – 2005 Nov. – № 7(6). – P. 722–8.
7. Maddock H.L., Siedlecka S.M., Yellon D.M. Myocardial protection from either ischaemic preconditioning or nicorandil is not blocked by gliclazide // Cardiovasc Drugs Ther. – 2004 Mar. – № 18(2). – P. 113–9.
8. McGavin J.K., Perry C.M., Goa K.L. Gliclazide modified release // Drugs. – 2002. – № 62(9). – P. 1357–64.
9. Schernthaner G., Grimaldi A., Di Mario U., Drzewoski J., Kempler P., Kvapil M., Novials A., Rottiers R., Rutten G.E., Shaw K.M. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients // Eur J Clin Invest. – 2004 Aug. – № 34(8). – P. 535–42.
10. Tessier D., Dawson K., Tétraut J.P., Bravo G., Menelly G.S. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly // Diabet Med. – 1994 Dec. – № 11(10). – P. 974–80.
11. Van Staa T., Abenheim L., Monette J. Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas // J Clin Epidemiol. – 1997 Jun. – № 50(6). – P. 735–41.