

МЕСТО ГЛИКЛАЗИДА МВ В СТРУКТУРЕ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ПРИМЕРЕ РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ



© И.В. Мисникова, Ю.А. Ковалева, В.А. Губкина, А.В. Древаль

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) часто используются для 2 и 3-й линий терапии сахарного диабета 2 типа (СД2). В настоящее время нет единых рекомендаций, регламентирующих выбор препаратов для 2-й линии терапии при отсутствии сердечно-сосудистой и почечной патологии, что требует изучения.

ЦЕЛЬ. Изучить данные регистра сахарного диабета (СД) Московской области (МО) для оценки соответствия проводимой сахароснижающей терапии актуальным отечественным и международным рекомендациям по лечению СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Структура сахароснижающей терапии препаратами неинсулинового ряда (ПНИР) изучалась у пациентов с СД2 по данным регистра СД МО. Анализ проведен по состоянию на 02.06.2021. Анализировались общая группа пациентов с СД2 (237 479 человек), группа пациентов 60 лет и более (188 644 больных). Лица с впервые установленным диагнозом СД2 проанализированы за 2020 г. (5088 человек).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медикаментозную сахароснижающую терапию получают 97,6% пациентов с СД2. Из них ПНИР принимают 79,07%, инсулин+ПНИР — 11,37%. На монотерапии находятся 44,4%, на комбинации из 2 препаратов — 29,3%, из 3 — 5,3% пациентов. В назначениях ПНИР лидирует метформин (69,4% всех пациентов и 81,3% при впервые выявленном СД2). ПСМ находятся на 2-м месте при лечении СД2 (50% всех пациентов, 24,1% у впервые выявленных), ингибиторы дипептидилпептидазы 4 — на 3-м месте (12,1 и 12,6% соответственно). Среди лиц 60 лет и более гликлазид МВ принимают 25,99% пациентов, глибенкламид — 14,3%, глимепирид — 7,7%.

ВЫВОДЫ. По данным регистра СД МО, терапию ПСМ принимают половина пациентов с СД2 и четверть — с впервые выявленным СД2. В качестве препарата 1-й линии ПСМ занимают 2-е место после метформина и наиболее часто используются в двойной и тройной комбинациях терапии СД2. В старшей возрастной группе из ПСМ отдается предпочтение гликлазиду МВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; структура сахароснижающей терапии; препараты неинсулинового ряда; препараты сульфонилмочевины; гликлазид МВ

GLICLAZIDE MR IN THE STRUCTURE OF ANTIHYPERGLYCEMIC THERAPY ACCORDING TO THE DATA OF MOSCOW REGION DIABETES REGISTER

© Inna V. Misnikova*, Yulia A. Kovaleva, Valeria A. Gubkina, Alexander V. Dreval

Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

BACKGROUND: Sulfonylureas (SU) are often used for second and third line type 2 diabetes mellitus (T2DM) therapy. Currently, there are no unified recommendations governing the choice of drugs for the second line therapy. This requires clarification.

AIM: To examine Moscow Region DM register data for assessing ongoing antihyperglycemic therapy and its correspondence to current local and international T2DM treatment recommendations, as well as actual clinical recommendations for the treatment of T2DM patients and COVID-19.

MATERIALS AND METHODS: The structure of glucose-lowering therapy with non-insulin drugs (NID) was studied in T2DM patients according to the data T2DM register of Moscow region. The analysis was carried out on 06.02.2021. We analyzed the general group of T2DM patients (237479 people), group 60 years and older (188644 patients), T2DM patients who have had COVID-19. Newly diagnosed T2DM individuals were analyzed for 2020 (5088 people).

RESULTS: Glucose-lowering therapy is received by 97.6% of T2DM patients. Of these, 79.07% take NID, insulin + NID - 11.37%. Monotherapy is received by 44.4% of patients, a combination of two drugs - 29.3%, out of three - 5.3% of patients. Metformin is the leader in prescribing NID (69.4% of all T2DM patients and 81.3% in newly diagnosed patients). SU are in second place in T2DM treatment (50% of all patients, 24.1% in newly diagnosed patients), iIDPP-4 is in third place (12.1% and 12.6%, respectively). Among patients of 60 and more years old, 25.99% of patients take gliclazide MR, 14.3% glibenclamide, 7.7% glimepiride. Mortality from COVID-19 depends on the diabetes duration.

CONCLUSION: According to the DM register, half of the T2DM patients and a quarter of T2DM newly diagnosed patients get SU. As a first-line drug, SU is on the second place after metformin and are most often used in double and triple combinations of T2DM therapy. In the older age group on SU, preference is given to gliclazide MR.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; the structure of glucose-lowering therapy; non-insulin drugs; sulfonylureas; gliclazide MR

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы произошли кардинальные изменения в подходах к лечению сахарного диабета 2 типа (СД2). Кардио- и нефропротекция вошли в число приоритетных задач терапии наряду с достижением длительного гликемического контроля.

Появление новых классов сахароснижающих препаратов (инкретинов и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2)) привело к существенным изменениям в структуре терапии пациентов с СД2. Вместе с тем лидирующие позиции в качестве препарата 1-го ряда пока прочно удерживает метформин. Несмотря на возможность новых комбинаций препараты сульфонилмочевины (ПСМ) остаются в ряду наиболее часто назначаемых сахароснижающих средств 2 и 3-й линий терапии [1] благодаря их эффективности и сравнительно невысокой стоимости.

Согласно современным представлениям, выбор 2-го сахароснижающего препарата должен быть сделан с учетом клинической ситуации, текущего уровня гликемии, возраста пациента, коморбидных заболеваний и осложнений СД. При наличии хронических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и/или хронической болезни почек (ХБП) предпочтение отдается препаратам иНГЛТ-2 и агонистам рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) с доказанными кардио- и ренопротекторными свойствами.

В настоящее время нет единых рекомендаций по выбору препаратов 2-й линии терапии пациентов с СД2 без ССЗ в анамнезе. Согласно консенсусу Американской диабетической Ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Европейской Ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD), ПСМ рекомендуется добавлять к метформину только в случае, если стоимость лечения является приоритетом [2]. В то же время Международная диабетическая федерация (International Diabetes Federation, IDF) и Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (National Institute for Health and Care Excellence, Nice) Великобритании рекомендуют для пациентов с СД2 без ССЗ ПСМ наряду с иНГЛТ-2 и ингибиторами дипептидилпептидазы 4 типа (идПП-4) [3, 4]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует ПСМ как препараты выбора в качестве 2-го ряда терапии СД2 [5].

В то же время у достаточно большого числа пациентов с СД2 двойных комбинаций сахароснижающих препаратов оказывается недостаточно для достижения длительного гликемического контроля. Это актуально и для пациентов с ССЗ в анамнезе, которые получают комбинацию сахароснижающего препарата с доказанными кардиопротекторными свойствами в сочетании с метформинном. Третий препарат должен быть достаточно эффективным, чтобы снизить гликемию, и безопасным, чтобы не оказать отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему.

Среди ПСМ существуют значительные отличия по риску развития гипогликемии и профилю сердечно-сосудистой безопасности. Имеется убедительная доказательная база, что гликлазид МВ в этом

плане обладает определенными преимуществами перед другими ПСМ, особенно глибенкламидом [6].

Реальная клиническая практика назначений сахароснижающих препаратов должна отражать современную концепцию терапии СД2, построенную на выводах крупных рандомизированных клинических исследований.

Цель исследования — изучить данные регистра СД Московской области (МО) для оценки соответствия проводимой сахароснижающей терапии актуальным отечественным и международным рекомендациям по лечению СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для получения данных о структуре сахароснижающей терапии была использована информация, содержащаяся в регистре СД МО, который является частью Федерального регистра Российской Федерации, разработанного ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ при техническом сопровождении компании Aston Consulting. В регистре собраны данные о пациентах, наблюдающихся в различных лечебных учреждениях МО, и включают сведения о пациентах с СД2, получаемой ими сахароснижающей терапии (группа и вид сахароснижающего препарата, доза, дата назначения). Используя эту информацию, была проанализирована структура сахароснижающей терапии (определение доли пациентов, находящихся только на диетотерапии, получающих препараты неинсулинового ряда (ПНИР), инсулинотерапию, комбинированное лечение – в режиме одновременного использования двух и трех ПНИР).

Анализ проведен по состоянию на 02.06.2021. На эту дату в регистре СД МО содержались данные о 237 479 пациентах с СД2; из них у 188 644 возраст соответствовал 60 годам и более. Анализ данных у лиц с впервые установленным диагнозом СД2 проведен за 2020 г. Общее число пациентов, у которых СД2 был выявлен в 2020 г., составило 5088 человек.

Структура назначений ПНИР была оценена в целом в процентном отношении к общему числу пациентов с СД и к общему числу назначений. Структура ПНИР была проанализирована в зависимости от числа препаратов, входящих в схему лечения: в виде монотерапии, в комбинации из 2 ПНИР, а также 3 и более препаратов. В структуре ПНИР была определена доля ПСМ, а в структуре ПСМ указана доля каждого препарата в соответствии с действующим веществом. Данная информация была проанализирована как в целом среди всех пациентов с СД2, у пациентов без инсулинотерапии и в сочетании с инсулинотерапией, так и в отдельных группах:

- при впервые установленном диагнозе СД2;
- у пациентов в возрасте старше 60 лет (доля пациентов на различных видах ПСМ);
- в комбинации с таблетированными препаратами, в том числе с иНГЛТ-2 (глифлозинами).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На медикаментозной сахароснижающей терапии находились 97,6% пациентов с СД2 (рис. 1).

ПНИР получали 79,1%, а комбинацию ПНИР в сочетании с инсулином — 11,4% всех пациентов с СД2.

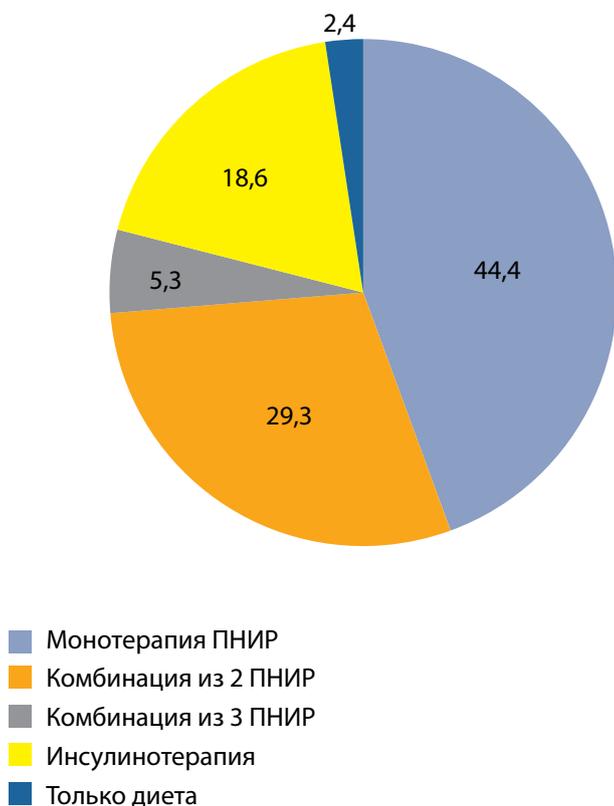


Рисунок 1. Структура сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в Московской области в 2021 г.

В табл. 1 представлен процент назначений различных групп сахароснижающих препаратов в целом при СД2 и при впервые выявленном СД2. В назначениях лидировал метформин. Следует отметить высокий процент назначений ПСМ в целом у пациентов с СД2, а при впервые выявленном СД2 он был несколько ниже. иДПП-4 назначали с одинаковой частотой как в целом по группе, так и при впервые выявленном СД2. иНГЛТ-2 применялся в процентном отношении даже несколько чаще при впервые выявленном СД2, чем в целом.

Таблица 1. Структура сахароснижающей терапии по группам препаратов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в целом, при впервые установленном диагнозе и у пациентов старше 60 лет*

Группа ПНИР	Все пациенты с СД2		Впервые выявленный СД2		Пациенты с СД2 старше 60 лет	
	n	%	n	%	n	%
Метформин	165 005	69,4	8689	81,3	149 516	79,3
ПСМ	118 872	50	2575	24,1	90 595	48,0
иДПП-4	28 843	12,1	1351	12,6	24 210	12,8
иНГЛТ-2	16 445	6,9	811	7,6	13 000	6,9
Фиксированные комбинации СМ/метформин	10 309	4,3	29	0,3	10 011	5,3
Фиксированные комбинации иДПП-4 /метформин	5475	2,3	45	0,42	4760	2,5
Глиниды	1688	0,7	16	0,2	1603	0,8
арГПП-1	948	0,39	6	0,1	699	0,4
Фиксированные комбинации иНГЛТ-2/метформин	190	0,08	0	0	163	0,1
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	33	0,01	0	0	0	0,0
Тиазолидиндионы	31	0,01	0	0	30	0,0

*Расчет приведен на общее количество пациентов, получающих ПНИР как в сочетании с инсулинотерапией, так и без нее.

Большинство пациентов с СД2 находились на монотерапии (табл. 2). Наиболее часто назначался в качестве монотерапии метформин, на 2-м месте — ПСМ, на 3-м — иДПП-4. При впервые выявленном СД2 более чем в 80% случаев в качестве монотерапии использовался метформин. На 2-м месте находилось назначение ПСМ и далее следовала терапия иДПП-4 и иНГЛТ-2. При этом в качестве монотерапии иДПП-4 и иНГЛТ-2 при впервые выявленном СД2 использовали в процентном отношении чаще, чем в целом у пациентов с СД2.

В качестве двойных комбинаций чаще всего использовали комбинацию метформина и ПСМ, на 2-м месте была комбинация метформина и иДПП-4, на 3-м — метформина и иНГЛТ-2.

Тройные комбинации использовали в лечении менее 5% пациентов с СД2. При этом чаще всего использовалась комбинация метформина, ПСМ и иДПП-4, на 2-м месте — сочетание метформина, ПСМ и иНГЛТ-2. Причем при впервые выявленном СД2 эти тройные комбинации использовали примерно в одинаковом проценте случаев.

По данным регистра СД МО, 79% пациентов с СД2 относились к группе 60 лет и старше. Большинство из них находились на монотерапии препаратами неинсулинового ряда (47,6%, 89 856 чел.), в то время как среди пациентов до 60 лет монотерапия использовалась реже (37,2%, 18 213 чел.). Комбинацию двух ПНИР получали 28% (52 906 чел.) среди лиц 60 лет и старше и 34% (16 766 чел.) до 60 лет, а комбинацию трех ПНИР — 5% (9402 чел.) и 9,4% (4584 чел.) соответственно (рис. 2).

У пациентов 60 лет и старше распределение по частоте назначений ПНИР было сопоставимо с общей группой пациентов с СД2: наиболее часто назначались метформин (79,3%), ПСМ (48,0%), иДПП-4 (12,8%), иНГЛТ-2 (6,9%). Из ПСМ терапию гликлазидом получали 26,0% (49 039), при этом в общей группе пациентов на терапии гликлазидом находились 22,0% (52 247 чел.). На терапии глибенкламидом находились 2,7% (5022 чел.) пациентов

Таблица 2. Структура сахароснижающей терапии по группам препаратов при моно-, двойной и тройной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, при впервые выявленном и установленном ранее диагнозе

Группа ПНИР	Все пациенты с СД2 (не впервые выявленные)		Впервые выявленный СД2	
	n	%	n	%
Монотерапия ПНИР				
Метформин	65 077	69,7	4992	83,6
ПСМ	23 716	25,4	477	7,49
иДПП-4	3177	3,4	311	5,21
иНГЛТ-2	812	0,86	149	2,5
Глиниды	497	0,53	7	0,12
арГПП-1	47	0,05	5	0,08
Тиазолидиндионы	3	0,00	0	0
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	5	0,00	0	0
Всего	93 334	44,41	5971	55,88
Двойные комбинации ПНИР				
Метформин + ПСМ*	45 865	74,1	1725	55,09
Метформин + иДПП-4*	9914	16	722	23,06
Метформин + иНГЛТ-2*	3729	6,03	454	14,5
Метформин + глиниды*	537	0,86	9	0,29
ПСМ + иДПП-4*	1816	2,93	90	2,87
Всего	61 861	26,04	3131	29,3
Тройные комбинации ПНИР				
Метформин + ПСМ + иДПП-4*	6505	60,6	166	42,35
Метформин + ПСМ + иНГЛТ-2*	3044	28,3	146	37,24
Метформин + ПСМ + глиниды*	130	1,2	-	-
Метформин + иДПП-4 + иНГЛТ-2*	948	8,84	62	15,82
Метформин + ПСМ + арГПП-1*	105	0,98	1	0,26
Всего	10 729	4,5	392	3,67

*Пациенты с СД2 с включением фиксированных комбинаций. ПНИР — препараты неинсулинового ряда; ПСМ — препараты сульфонилмочевины; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

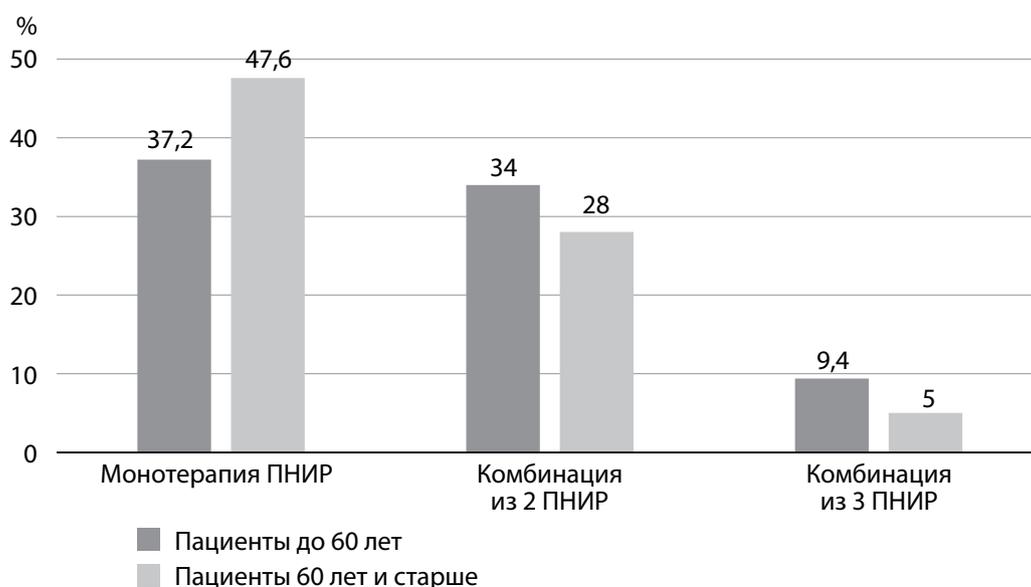


Рисунок 2. Варианты назначений препаратов неинсулинового ряда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в группе пациентов до 60 лет и в группе 60 лет и старше в Московской области в 2021 г.

Примечание. ПНИР — препараты неинсулинового ряда.

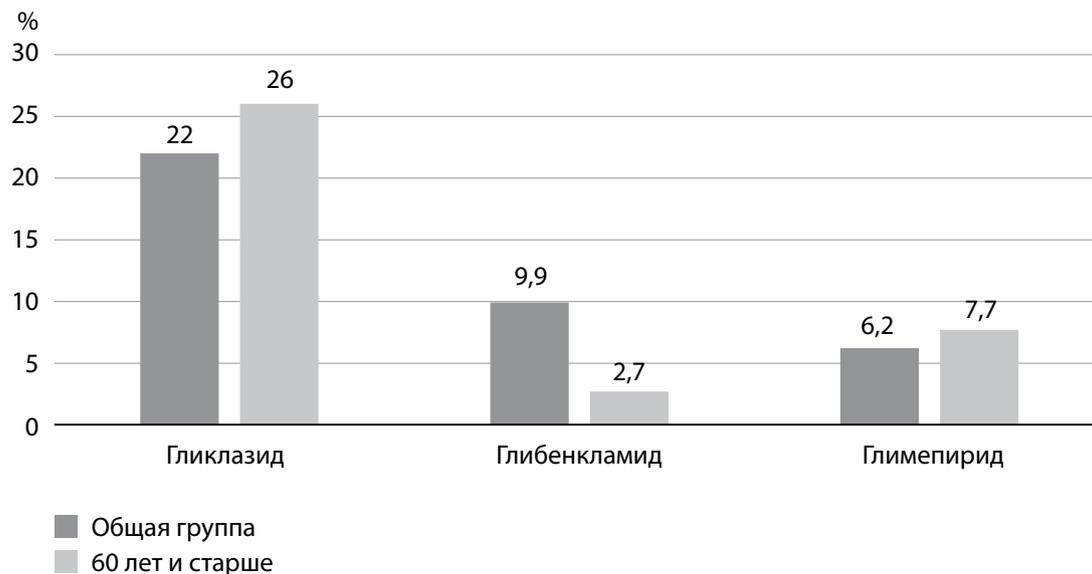


Рисунок 3. Структура препаратов сульфонилмочевины у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в целом и в группе пациентов 60 и старше лет в Московской области в 2021 г.

в возрасте 60 лет и старше, а в целом среди пациентов с СД2 — 9,9% (23550 чел. Терапию глимепиридом получали 7,7% (14 547 человек), а в общей группе — 6,2% (14 671 чел.) (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ведущих международных руководствах по лечению СД подчеркивается, что, несмотря на появление новых высокоэффективных сахароснижающих препаратов, в целом ряде случаев назначение ПСМ остается актуальным [3, 5]. Преимуществами данного класса являются быстрое достижение сахароснижающего эффекта, опосредованное снижение риска микрососудистых осложнений, низкая цена [7]. Согласно данным регистра СД МО, ПСМ остаются достаточно часто назначаемыми препаратами и используются у 50% пациентов с СД2, а при впервые выявленном СД2 — в 24% случаев. Это согласуется с показателями других баз данных пациентов с СД2. Так, анализ электронных медицинских записей США Centricity показал, что среди пациентов с СД2 в возрасте от 18 до 80 лет ($n=1\ 023\ 340$) ПСМ в качестве препаратов 1-й линии назначались в 8% случаев, в качестве 2-й линии — в 46% [1]. По данным Clinical Practice Research Datalink (Великобритания), сочетание метформина с ПСМ у пациентов с СД2 встречалось в 51,2% случаев ($n=4655$) [8]. Ретроспективное исследование, проведенное в Индии, показало, что частота назначения ПСМ возрастает с увеличением длительности СД2: с 23,12% при длительности СД от 0 до 5 лет до 70,77% при продолжительности от 10 до 15 лет [9].

ПСМ остаются наиболее часто используемыми препаратами 2-й линии в комбинации с метформином, несмотря на тенденцию к снижению их доли в структуре назначений. По данным регистра СД МО, двойная комбинация ПСМ и метформина зарегистрирована в 74% всех двойных комбинаций. Пока иДПП-4, основной «конкурент» ПСМ в качестве препарата 2-го ряда, назначался гораздо реже, лишь в 16% случаев. Полученные показатели согласуются с зарубежными исследованиями: согласно результатам анализа базы данных пациентов, в Великобритании и Германии

в качестве препаратов второго ряда ПСМ использовались в 40,9% случаев, иДПП-4 — в 30,7% [10]. По данным регистра СД МО, при впервые выявленном СД2 комбинация ПСМ и метформина назначается несколько реже (55%), чем в целом у пациентов с СД2, а комбинация метформина и иДПП-4 встречается несколько чаще (23%). Видимо, это связано с большим процентом пациентов, имеющих относительно невысокие показатели гликемии и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) при впервые выявленном СД2 [11].

В качестве аргумента в пользу препаратов из класса иДПП-4 в качестве 2-й линии терапии приводится низкий риск гипогликемии, тогда как риск развития гипогликемических реакций и набора массы тела является основным ограничением ПСМ [12]. Это справедливо в отношении комбинации метформина и глибенкламида в сравнении с сочетанным назначением метформина и иДПП-4 [13]. Однако следует учитывать, что наблюдаются существенные различия в частоте гипогликемий и динамике массы тела на различных ПСМ. Из ПСМ наиболее оптимальным соотношением польза/риск обладают препараты второй генерации, что делает обоснованной необходимость именно им отдавать предпочтение при выборе препарата для комбинированной терапии. Это нашло отражение в рекомендациях ВОЗ по лечению основных неинфекционных заболеваний при оказании первичной медико-санитарной помощи в условиях нехватки ресурсов. Согласно этим рекомендациям, ПСМ (в частности, гликлазид) остаются рекомендуемыми вариантами лечения 2-й линии после метформина при лечении СД2 [14]. Канадская Диабетическая Ассоциация также рекомендует из группы ПСМ отдавать предпочтение гликлазиду для использования в комбинации с метформином [15]. Следует учесть, что, по данным некоторых исследований, иДПП-4 обладают менее выраженным сахароснижающим эффектом. По результатам анализа базы данных Великобритании и Германии, у 1986 пациентов с СД2 с исходным уровнем HbA_{1c} 8,5% был показан более выраженный сахароснижающий эффект гликлазида МВ по сравнению с ситаглиптином [16]. При лечении гликлазидом МВ вероятность достижения целевого уровня $HbA_{1c} < 7\%$ была больше на 51% (относительный риск (ОР)

1,35; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,15–1,57), а достижения $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ (ОР 1,51; 95% ДИ 1,19–1,92 на 35% больше по сравнению с ситаглиптином. При этом была отмечена низкая частота гипогликемии: в группе гликлазида МВ (4,7 случая на 1000 пациенто-лет), в группе ситаглиптина (2,6 случая на 1000 пациенто-лет), отличие статистически незначимое.

Основным аргументом в пользу использования препаратов (иНГЛТ-2 и АР ГПП-1) в качестве 2-й линии терапии является их нефро- и кардиопротективное действия, что нашло отражение в современных национальных и международных рекомендациях.

Риск ССЗ и сердечно-сосудистой смерти на ПСМ остается предметом дискуссии. В британском проспективном исследовании UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) после 10 лет интенсивной сахароснижающей терапии с применением ПСМ не наблюдалось увеличения частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [17]. Аналогичным образом в исследовании Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE) не было значимых различий в уровне смертности от сердечно-сосудистых причин за средний период наблюдения 5 лет среди пациентов в группе, получающей ПСМ в сравнении с группой плацебо [18]. В то же время в одном из исследований было отмечено 30% увеличение риска на больших дозах глибенкламида [19]. В ретроспективном исследовании, проведенном в МО, по данным регистра СД за 5 лет, было отмечено увеличение сердечно-сосудистой смертности на фоне приема ПСМ по сравнению с метформином [20]. Однако при сравнении отдельных ПСМ с метформином были отмечены увеличение сердечно-сосудистой смертности при приеме глибенкламида и отсутствие разницы в сердечно-сосудистой смертности между группами метформина и гликлазида [20].

Следует учесть, что убедительные преимущества иНГЛТ-2 и аРГПП-1 в плане снижения сердечно-сосудистого риска продемонстрированы в основном у пациентов с ограниченными критериями отбора. Многие пациенты с СД2, наблюдаемые в клинической практике (60–92%), не соответствовали критериям отбора для включения в рандомизированные клинические исследования по кардиобезопасности аРГПП-1 и иНГЛТ-2 из-за сопутствующих состояний и заболеваний. Это не позволяет экстраполировать данные этих исследований по эффективности и безопасности на пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, хронической мочеполовой инфекцией и рядом других состояний. Поэтому вопросы выбора оптимальной сахароснижающей терапии у таких пациентов остаются актуальными.

ПСМ различаются по своему действию на сердечно-сосудистую систему. Самый низкий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий для ПСМ ассоциирован с приемом гликлазида. Метаанализ исследований ПСМ показал, что гликлазид был связан со значительно более низким риском сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,60; 95% ДИ 0,45–0,84) и смертности от всех причин (ОР 0,65; 95% ДИ 0,53–0,79) по сравнению с глибенкламидом и другими ПСМ [21]. В ADVANCE интенсивное снижение уровня глюкозы с помощью режима комбинации метформин + оригинальный гликлазид также снижало риск микрососудистых событий, а позитивное влияние интенсивного лечения на профилактику микро- и макро-

сосудистых исходов было продемонстрировано у пациентов с различным уровнем исходной функции почек. Это следует учитывать при выборе 2-го или 3-го препарата для комбинированной терапии у пациентов с СД2 и ССЗ или высоким риском их развития.

Актуальной является возможность комбинации ПСМ с новыми ПНИР. В 2018 г. был опубликован метаанализ Qian D. и соавт., в который было включено 24 рандомизированных клинических исследования с участием 10 032 пациентов [22]. Его целью было оценить эффективность и безопасность таких комбинаций. Все классы ПНИР в комбинации с ПСМ продемонстрировали улучшение показателей гликемического контроля, при этом наиболее оптимальной выделена комбинация иНГЛТ-2 и ПСМ, так как она показала отсутствие повышения риска гипогликемических состояний (ОР 1,35; 95% ДИ 0,81–2,25) и дополнительный эффект в плане снижения массы тела (ОР -1,00; 95% ДИ -1,73; -0,27).

В регистре СД МО пока нет пациентов, получающих комбинацию ПСМ и иНГЛТ-2, однако такое сочетание препаратов применялось в составе тройной комбинации с метформином у 3044 пациентов. Учитывая данные Qian D. и соавт. из приведенного выше метаанализа, такую комбинацию препаратов можно назначать более активно.

Среди пациентов с СД2 можно выделить особые группы, рекомендации по лечению которых могут иметь некоторые особенности, — это больные старшей возрастной группы и пациенты с ХБП. Среди пациентов с СД2 в возрасте старше 60 лет достаточно большое число получают ПСМ. При этом в структуре ПСМ у пациентов старшей возрастной группы все еще определенная доля (2,7%) принадлежит глибенкламиду. Учитывая, что, согласно рекомендациям 2021 г. [7], пациентам старшей возрастной группы назначение глибенкламида не рекомендовано, а также то, что в этой группе больных, как правило, высока распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, целесообразно отдавать предпочтение препаратам, доказавшим свою кардиобезопасность, в частности, гликлазиду МВ.

В ряде случаев выбор сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 представляет трудность, если течение заболевания осложнено ХБП. В том случае если расчетная скорость клубочковой фильтрации ≥ 45 мл/мин/1,73 м², к приоритетным препаратам, наряду с иНГЛТ-2 и АР ГПП-1, относится гликлазид МВ. Эта рекомендация нашла свое отражение в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [7]. Она обусловлена результатами, полученными в исследовании ADVANCE, показавшими, что интенсивная стратегия лечения, основанная на гликлазиде МВ, позволяет безопасно улучшить микрососудистые, и в особенности почечные, исходы [18].

В последнее время появился еще один фактор, влияние которого на риск осложнений при СД2 привлекает пристальное внимание. Известно, что пациенты с СД2 и сопутствующими заболеваниями подвержены повышенному риску тяжелых осложнений COVID-19, а смертность от COVID-19 в этой группе населения в 2–3 раза выше, чем у людей без СД [23]. Воспалительные процессы при COVID-19, вероятно, являются основными пусковыми механизмами развития коагулопатий. Венозная тромбозная, артериальная тромбозная и тромботическая микроангиопатия в значительной степени способствуют повышению заболеваемости и смертности пациентов

с СД₂, переболевших COVID-19 [24]. В крупном исследовании, основанном на базе данных пациентов с СД в Великобритании, было выявлено, что метформин, иНГЛТ-2 и ПСМ были связаны со снижением риска смертности, связанной с COVID-19, тогда как инсулин и иДПП-4 были связаны с увеличением риска. Нейтральные результаты были получены для арГПП-1 и тиазолидиндионов [25]. При этом пациенты на иНГЛТ-2 были моложе и имели более высокие показатели скорости клубочковой фильтрации по сравнению с пациентами на иДПП-4. Данный материал требует дальнейшего углубленного анализа с учетом таких факторов, как длительность СД, наличие коморбидной патологии, скорость клубочковой фильтрации и ряд других.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным регистра СД₂ МО, терапию ПСМ используют половина пациентов с СД₂.

В качестве монотерапии ПСМ используют четверть пациентов с СД₂, и препараты этой группы занимают 2-е место после метформина в качестве 1-й линии терапии.

Среди всех пациентов с СД₂ 60 лет и старше 2,7% все еще получают терапию глибенкламидом. В то же время лечение гликлазидом получают четверть (26%) пациентов старшей возрастной группы, что существенно превосходит применение глибенкламида.

ПСМ остаются наиболее часто назначаемой терапией 2-го ряда, в комбинации с метформином их применяют 74% всех пациентов на двойных комбинациях. Наиболее часто назначаемой тройной комбинацией является терапия метформином, ПСМ и иДПП-4 (60%). В то же время достаточно активно назначается комбинация метформина, ПСМ и иНГЛТ-2 (28%) среди всех тройных комбинаций.

Назначения ПСМ остаются достаточно частыми как при впервые выявленном СД₂, так и при более длительном течении заболевания с целью интенсификации терапии. Этот выбор может быть оправдан, если предпочтение отдается препаратам с оптимальным соотношением эффективности и безопасности в плане развития гипогликемических состояний, а также когда необходимо учитывать стоимость лечения. В старшей возрастной группе из ПСМ предпочтение отдается гликлазиду МВ, что является оправданным, учитывая нефропротективные свойства и безопасность в отношении сердечно-сосудистых исходов оригинального гликлазида.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования. Поисково-аналитическая работа и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Участие авторов. Мисникова И.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Ковалева Ю.А. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи, статистическая обработка данных; Губкина В.А. — сбор и обработка материала, написание текста, статистическая обработка данных; Древаль А.В. — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Montvida O, Shaw J, Atherton JJ, et al. Long-term Trends in Antidiabetic Drug Usage in the U.S.: Real-world Evidence in Patients Newly Diagnosed With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):69-78. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1414>
2. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020;63(2):221-228. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w>
3. International Diabetes Federation (IDF) (2020). IDF Clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. 2017. Available from: <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/type-2-diabetes.html>. Accessed 21 Jan 2020.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493>. Accessed 21 Jan 2020.
5. World Health Organization. Guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose in non-pregnant adults with diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2018.
6. Кононенко И.В., Смирнова О.М. Должны ли препараты сульфонилмочевины оставаться? Возможности гликлазида МВ // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск. Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 12. — С. 6-12. [Kononenko IV, Smirnova OM. Dolzhny li preparaty sulfonilmocheviny ostat'sya? Vozmozhnosti gliklazida MV. *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya. Spetsvyпуск. Sakharnyi diabet*. 2018;12:6-12. (In Russ.)].
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, Ю.А. Майорова. 10-й выпуск. — М.; 2021. [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom / Ed. by II Dedov, MV Shestakova, YuA Maiorov. 10 vypusk. Moscow; 2021. (In Russian)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
8. Wilding J, Godec T, Khunti K, et al. Changes in HbA1c and weight, and treatment persistence, over the 18 months following initiation of second-line therapy in patients with type 2 diabetes: results from the United Kingdom Clinical Practice Research Datalink. *BMC Med*. 2018;16(1):116. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1085-8>
9. Singla R, Bindra J, Singla A, et al. Drug prescription patterns and cost analysis of diabetes therapy in India: audit of an endocrine practice. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(1):40-45. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_646_18.
10. Khunti K, Godec TR, Medina J, et al. Patterns of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus initiating second-line therapy after metformin monotherapy: Retrospective data for 10256 individuals from the United Kingdom and Germany. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):389-399. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13083>.
11. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomized, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394:1519-1529. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2).

12. Deacon CF, Lebovitz HE. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2016;18(4):333-347. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12610>
13. Clemens KK, McArthur E, Dixon SN, et al. The Hypoglycemic Risk of Glyburide (Glibenclamide) Compared with Modified-Release Gliclazide. *Can J Diabetes*. 2015;39(4):308-316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2015.01.001>.
14. WHO package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
15. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):1-325.
16. Zaccardi F, Jacquot E, Cortese V, et al. Comparative effectiveness of gliclazide modified release versus sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(12):2417-2426. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14169>.
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352: 837-853.
18. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; Advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-2572. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>.
19. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Dose-response relation between sulphonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2006;174:169-174. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.050748>.
20. Мисникова И.В., Древалъ А.В., Ковалева Ю.А. Риски общей и сердечно-сосудистой смертности, а также инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от вида стартовой сахароснижающей терапии // *Сахарный диабет*. — 2009. — Т. 12. — №4. — С. 72-79. [Misnikova IV, Dreval' AV, Kovaleva YA. Initial glucose-lowering therapy and risks of overall and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in patients with type2 diabetes. *Diabetes Mellit*. 2009;12(4):72-79. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5709doi>:
21. Simpson SH, Lee J, Choi S, et al. Mortality risk among sulphonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(1):43-51. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70213-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70213-X).
22. Qian D, Zhang T, Tan X, et al. Comparison of antidiabetic drugs added to sulphonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(8):e0202563. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202563>
23. Barron E, Bakhai C, Kar P. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:813-822. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2).
24. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The emerging threat of (micro)thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. *Circ Res*. 2020;127:571-587. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317447>.
25. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00050-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00050-4). Published online March 30.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мисникова Инна Владимировна**, д.м.н., профессор [Inna V. Misnikova, MD, PhD, Professor]; адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2 [address: 61/2, Schepkina str, 129110, Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1668-8711>; eLibrary SPIN: 3614-3011; e-mail: inna-misnikova@mail.ru

Ковалева Юлия Александровна, к.м.н., с.н.с. [Yulia A. Kovaleva, MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7327-2486>; eLibrary SPIN: 2645-1293; e-mail: yulia.kovaleva@mail.ru

Губкина Валерия Алексеевна, к.м.н. [Valeriya A. Gubkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7813-8013>; eLibrary SPIN: 6032-6269; e-mail: gubkinava@mail.ru

Древалъ Александр Васильевич, д.м.н., профессор [Alexander V. Dreval, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3135-9003>; eLibrary SPIN: 5853-3989; e-mail: endocrinolog-cab@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Губкина В.А., Древалъ А.В. Место гликлазида МВ в структуре сахароснижающей терапии на примере регистра сахарного диабета Московской области // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 166-173. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12799>

TO CITE THIS ARTICLE:

Misnikova IV, Kovaleva YA, Gubkina VA, Dreval AV. Gliclazide MR in the structure of antihyperglycemic therapy according to the data of Moscow region diabetes register. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(2):166-173. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12799>