



Комбинированная пероральная сахароснижающая терапия: эффективный и безопасный выбор

Л.В. Недосугова, к.м.н., Н.А. Петунина, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Людмила Викторовна Недосугова, profmila@mail.ru

Несмотря на увеличивающийся спектр пероральных сахароснижающих средств как для моно-, так и для комбинированной терапии, проблема выбора наиболее эффективного, безопасного и экономичного лечения у больных сахарным диабетом 2 типа остается актуальной.

В обзоре рассмотрены широко используемые при сахарном диабете препараты – метформин и производные сульфонилмочевины (ПСМ), а также их комбинация с точки зрения риска гипогликемических состояний, увеличения массы тела и кардиотоксичности. Отмечено кардиопротективное действие такой терапии. В частности, способность метформина оказывать антиатеросклеротический эффект, наиболее безопасных ПСМ – глимегирида и гликлазида влиять на инсулинорезистентность и окислительный стресс.

Представлены также данные об отечественных пероральных сахароснижающих препаратах охарактеризованных групп.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, окислительный стресс, метформин, гликлазид, глимегирид

В настоящее время сахарным диабетом (СД) страдают более 425 млн человек, треть из них лица старше 65 лет. Еще 352 млн находятся в группе высокого риска развития диабета из-за наличия нарушенной толерантности к глюкозе.

По прогнозам экспертов Международной федерации диабета, к 2045 г. количество больных может возрасти до 693 млн.

Распространенность СД, наряду с другими неинфекционными заболеваниями, наиболее высока в странах с низким и средним уровнем дохода. Эпицентр эпидемии находится

в странах Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана: только в Китае насчитывается 121 млн больных СД, в Индии – 74 млн [1].

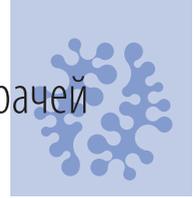
Значимость проблемы обусловлена тем, что СД часто приводит к инвалидизации пациентов. Так, заболевание занимает 11-е место среди факторов, приводящих к инвалидности. Кроме того, данная патология ассоциируется с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Причиной выраженного поражения сосудистого русла признана гипергликемия и окислительный стресс в результате самоокисления глюкозы.

Среди пациентов среднего возраста, живущих в странах с высоким и средним уровнем дохода, до 27 из 1000 ежегодно умирают от сердечно-сосудистых заболеваний: треть от инсульта, четверть – от ишемической болезни сердца [1]. Не случайно на сегодняшний день СД 2 типа считается эквивалентом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Кроме того, патология признана эквивалентом метаболического синдрома.

Метаболический синдром (синдром инсулинорезистентности, плюриметаболический синдром) встречается у 30–40% лиц в возрасте до 65 лет. Основными диагностическими критериями метаболического синдрома являются понижение холестерина липопротеинов высокой плотности, повышение триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, артериального давления и уровня глюкозы в плазме натощак. Все указанные критерии связаны с увеличением массы тела, накоплением абдоминального жира и, как следствие, повышением окружности талии. Первым привлек внимание клиницистов к этой кластеризации метаболических нарушений, особенно у людей с избыточной массой тела, G.M. Reaven. Ученый обозначил эту взаимосвязь как синдром X или смертельный квартет [2].

Безусловно, возрастание частоты инвалидизации пациентов с СД, смертности становится тяжелым



экономическим бременем для системы здравоохранения.

Сказанное выше обуславливает необходимость поиска опций, способных повысить эффективность и безопасность лечения СД.

В последнее время основанием для изменения показаний к назначению разных классов пероральных сахароснижающих препаратов, для пересмотра и обновления алгоритмов лечения послужило новое понимание патогенеза СД 2 типа [3]. В настоящее время развитие СД рассматривается как совокупность механизмов. Помимо инсулиновой недостаточности, инсулинорезистентности к таковым относятся повышение продукции глюкозы печенью за счет α -клеток поджелудочной железы, инкретиновый дефект, дисфункция выработки нейротрансмиттеров в центральной нервной системе, активация липолиза в жировой ткани, реабсорбция глюкозы в канальцах почек, ускорение всасывания пищи в кишечнике, нарушение кишечной микробиоты и иммунитета.

Тем не менее как в международных, так и в отечественных рекомендациях по лечению СД в качестве препарата первого выбора указан метформин ввиду доказанной эффективности и безопасности, в первую очередь в отношении ССЗ, и относительно невысокой стоимости [4, 5].

Основное действие метформина направлено на снижение инсулинорезистентности за счет повышения активности тирозинкиназы инсулинового рецептора в периферических тканях. В результате улучшается утилизация и окисление глюкозы в периферических тканях [6, 7], подавляется липолиз и окисление свободных жирных кислот как альтернативного энергосубстрата [5, 7]. Именно с повышением чувствительности к инсулину тканей печени связывают снижение глюконеогенеза и гликогенолиза [8, 9]. Таким образом, сахароснижающий эффект метформина является не столько гипогликемическим, сколько антигипергликемическим, так как препарат приводит к снижению продукции глюкозы

печенью. Повышение чувствительности к инсулину сопровождается снижением гиперинсулинемии, а следовательно, нормализацией липидного спектра, улучшением реологии крови, снижением артериального давления. В результате сокращается риск развития ССЗ, смерти от таковых и проявлений метаболического синдрома.

Однако метформин нельзя назначать пациентам с хронической болезнью почек четвертой степени и выше и при его непереносимости. В качестве резервных средств современные алгоритмы рекомендуют применять ингибиторы дипептидилпептидазы 4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 либо ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2.

При недостижении целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в течение трех-шести месяцев целесообразно добавление второго препарата. При наличии большого арсенала пероральных сахароснижающих средств остро встает вопрос выбора наиболее эффективного и безопасного с точки зрения риска гипогликемических состояний, развития ССЗ и смерти от таковых, увеличения массы тела и др.

После метформина препаратами выбора считаются производные сульфонилмочевины (ПСМ). Они эффективны, относительно безопасны и дешевы [10]. Их эффект направлен на инсулиновую недостаточность. Таким образом, при комбинации с метформином оказывается воздействие на два ключевых патогенетических дефекта при СД 2 типа [11]. Установлено, что добавление к метформину ПСМ, которые стимулируют секрецию инсулина, способствовало дополнительному уменьшению HbA1c на 0,8%. Как следствие, число больных, достигших целевых значений гликемии, увеличилось [12, 13]. Кроме того, сочетание ПСМ и метформина оказалось наиболее экономичным вариантом лечения по сравнению с применением ингибиторов дипептидилпептидазы 4, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, инсулина и тиазолидиндионов [14, 15].

ПСМ увеличивают секрецию инсулина за счет связывания со специфическими рецепторами плазматической мембраны β -клетки (SUR), которые интегрированы в структуру АТФ-зависимых K^+ -каналов плазматических мембран [16]. При связывании с SUR они стимулируют секрецию инсулина, вызывая серию последовательных ионных событий: закрытие K^+ -каналов, открытие вольтаж-зависимых Ca^{2+} -каналов, поступление Ca^{2+} в β -клетки. Являясь сократительным микроэлементом, Ca^{2+} способствует быстрому экзоцитозу инсулина через эндоплазматическую сеть [17].

Грозным побочным эффектом сахароснижающей терапии является гипогликемия. В той или иной форме гипогликемические события развиваются у каждого пятого пациента с СД 2 типа [18]. Они опасны, поскольку могут вызывать развитие сердечно-сосудистых осложнений. Среди механизмов выделяют выброс катехоламинов. Последние повышают сократимость сердечной мышцы, усиливают сердечный выброс и нагрузку на миокард, что может приводить к развитию ишемии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца. Гипогликемия также ассоциируется со значительным удлинением QT-интервала у пациентов с СД как с высоким риском желудочковых тахикардий и внезапной смерти, так и без такового.

Повышение секреции катехоламинов и гиперинсулинемия обуславливают развитие гипокалиемии, потенцирующей нарушение сердечной реполяризации во время гипогликемии.

При развитии гипогликемии также отмечено повышение маркеров воспаления: С-реактивного белка, интерлейкинов 6 и 8, фактора некроза опухолей α , эндотелина 1. Они потенцируют повреждение эндотелия, нарушение коагуляции и функции тромбоцитов, что приводит к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений [19].

Результаты больших клинических исследований относительно влияния сахароснижающей терапии

Эндокринология



на риск развития гипогликемий и сердечно-сосудистых осложнений противоречивы. Согласно ретроспективному анализу данных 14 670 пациентов с ишемической болезнью сердца, включенных в Bezafibrate Infarction Prevention Study, гипогликемия, определяемая как уровень гликемии < 70 мг% (3,9 ммоль/л), была предиктором повышения всех видов летальности (относительный риск – 1,84), но не повысила смертности от сердечно-сосудистых осложнений [20]. В исследовании ACCORD независимо от интенсивности лечения сердечно-сосудистая смертность была выше у больных с тяжелой гипогликемией [21]. При этом относительный риск смерти, связанной с тяжелой гипогликемией, в группе стандартной терапии был выше, чем в группе интенсивного лечения (2,87 против 1,28), несмотря на большее количество эпизодов тяжелой гипогликемии в последней. В исследовании VADT также отмечено повышение случаев тяжелой гипогликемии на фоне интенсивной терапии без достоверной разницы в частоте развития сердечно-сосудистых осложнений между сравниваемыми группами [22]. Представленные данные свидетельствуют о том, что тяжелые гипогликемии сами по себе могут стать причиной летального исхода у некоторых пациентов, и это не зависит от используемой стратегии лечения (стандартное или интенсивное). К группе риска относятся пациенты более пожилого возраста, женского пола, с большой длительностью диабета, более высоким уровнем HbA1c и низким клиренсом креатинина. Однако именно эти пациенты, ввиду длительности заболевания, его плохой компенсации и наличия осложнений, в большей степени нуждаются в максимально эффективной и безопасной терапии. Поэтому вопрос назначения им ПСМ является особенно актуальным. Доказано, что ПСМ различаются по селективности [23], профилю секреции инсулина [24], стимуляции секреции инсулина при гипогликемиях [25], риску развития гипогликемий [26–30] и влиянию

на контррегуляторную защиту при гипогликемиях. Поскольку гипогликемия связана с риском развития ишемии сердца [31], важно отметить, что гликлазид и глимепирид ассоциируются с наименьшим риском сердечно-сосудистой и общей смертности [32].

Как указывалось выше, ПСМ стимулируют выработку инсулина при связывании с SUR-1. Установлено, что глимепирид характеризуется самым высоким соотношением константы диссоциации (Koff) и константы ассоциации (Kon) с SUR, оно превышает таковое глибенкламида в три-четыре раза [33]. У глимепирида константа ассоциации (Kon) с SUR в два с половиной – три раза ниже, а константа диссоциации (Koff) в восемь-девять раз выше, чем у глибенкламида. Этим обусловлен более быстрый и короткий стимулирующий эффект препарата на секрецию инсулина. Как следствие, на фоне применения глимепирида в отличие от использования других ПСМ реже развиваются гипогликемические состояния и они значительно слабее.

При изучении кинетических характеристик глимепирида выявлено [33], что на β -клетке глимепирид взаимодействует с SUR-X (молекулярная масса – 65 kDa). В то же время ПСМ первой и второй генерации связываются с SUR-1 (молекулярная масса – 140 kDa). В четырехлетнем популяционном проспективном исследовании, проведенном А. Holstein и соавт., установлено, что у 30 768 пациентов с СД 2 типа, обращавшихся за медицинской помощью в стационар с симптомами тяжелой гипогликемии, терапия глимепиридом в 6,5 раз реже приводила к развитию тяжелых гипогликемий, чем терапия глибенкламидом – 0,86 и 5,60 эпизода на 1000 пациентов в год [26].

Как было отмечено ранее, необходимым условием для стимуляции секреции инсулина ПСМ является закрытие K^+ _{АТФ}-каналов. Для оказания полного влияния на секрецию инсулина также необходима активация Ерас-2 (обменный белок, активируемый циклическим аденозинмонофосфатом 2) [34, 35].

В отличие от других ПСМ гликлазид специфичен именно в отношении β -клеточных K^+ _{АТФ}-каналов и он не активирует Ерас2 [36]. Именно этим объясняется минимальный риск развития гипогликемических состояний, особенно при комбинации гликлазида с метформином, что важно у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Кроме того, во многих исследованиях были обнаружены инсулиноподобные эффекты ПСМ, а также повышение чувствительности к инсулину на фоне их применения [37]. Однако молекулярные механизмы этих явлений изучены мало.

При оценке экстрапанкреатического действия разных ПСМ на выброс инсулина и скорость снижения гликемии установлено, что глимепирид обладает наиболее выраженным инсулиноподобным действием. Так, соотношение «выброс инсулина/снижение гликемии» для глимепирида составило 0,03, гликлазида – 0,07, глипизид – 0,11, глибенкламида – 0,16 [33]. Доказано, что ПСМ повышают активность ключевых ферментов липогенеза и гликогенеза, при этом данный эффект у глимепирида почти в два раза выше, чем у глибенкламида – в 3,5 и 1,9 раза соответственно [37].

Повышение чувствительности к инсулину наблюдалось при приеме глимепирида. Это объясняется значительным гипогликемизирующим эффектом препарата при малой стимуляции секреции инсулина β -клетками, что приводит к активации глюкозных транспортеров (ГЛЮТ) 4, повышению активности ферментов липогенеза и гликогенеза, а также скорости поглощения глюкозы мышечной и жировой тканями [38]. Все это сопряжено с повышением уровня внутриклеточного Ca^{2+} и подтверждает роль SUR в реализации экстрапанкреатического эффекта ПСМ.

Как указывалось выше, ПСМ увеличивают секрецию инсулина за счет связывания со специфическими рецепторами плазматической мембраны β -клетки, которые интегрированы в структуру АТФ-зави-



симых K^+ -каналов плазматических мембран [16].

K^+ _{АТФ}-каналы присутствуют на плазматических мембранах клеток жировой ткани, гладкой и скелетной мускулатуры, мозговых и миокардиальных клеток, поэтому можно предположить отрицательное влияние ПСМ на состояние миокарда, особенно при наличии ишемии, что вызвано закрытием K^+ _{АТФ}-каналов и повышением концентрации внутриклеточного Са.

Роль K^+ _{АТФ}-каналов при адаптации сердечной мышцы к ишемии изучали в ряде исследований [39, 40]. При высокой концентрации АТФ в сердечных миоцитах K^+ _{АТФ}-каналы закрываются, при уменьшении таковой, накоплении лактата, активации рецептора аденозина А1, наоборот, открываются. В условиях гипоксии или ишемии миокарда снижение уровня АТФ внутри клеток приводит к открытию K^+ _{АТФ}-каналов. Выход ионов K^+ из клеток миокарда инициирует реполяризацию клеточной мембраны, предотвращая вход ионов Ca^{++} , укорачивая потенциал действия и амплитуду сокращения миокардиоцитов. Открытие K^+ _{АТФ}-каналов индуцирует ишемическое preconditionирование – механизм эндогенной защиты миокарда от ишемического повреждения. Данный феномен впервые был описан более двадцати лет назад – краткий эпизод ишемии миокарда значительно уменьшал воздействие последующей длительной ишемии [41], приводя к снижению размеров формирующегося острого инфаркта миокарда. Кроме того, открытие K^+ -каналов снижает сосудистую резистентность, повышает коронарный кровоток и снабжение миокарда кислородом [16].

Клинические данные о риске развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема ПСМ очень противоречивы. В частности, согласно результатам шведского исследования (n = 910), у пациентов, наблюдавшихся более шести лет после инфаркта миокарда, частота смертей при приеме ПСМ была значительно ниже, чем при использовании комбинации ПСМ с метфор-

мином [42]. Однако в канадском исследовании (n = 8866) у больных, находившихся под наблюдением более пяти лет, напротив, отмечено достоверное повышение смертности среди принимавших ПСМ в виде монотерапии [43]. В известном флорентийском исследовании [44] более высокая смертность зафиксирована на фоне лечения комбинацией метформина с глибенкламидом по сравнению с комбинациями метформина с гликлазидом и глипепиридом – 8,7, 2,1 и 0,4% соответственно (p < 0,0001).

В серии экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* доказано, что, несмотря на более выраженный экстрапанкреатический эффект, глипепирид не подавляет ишемическое preconditionирование [45]. Данный феномен объясняется тем, что ввиду особенностей структуры препарат не способен вызывать закрытие митохондриальных K^+ _{АТФ}-каналов [46], играющих важную роль в ишемическом preconditionировании.

Как было отмечено ранее, СД ассоциируется с риском развития не только ССЗ, но и смерти от них. Так, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с СД 2 типа в три раза выше, чем в общей популяции [8]. При этом в 80% случаев она связана с атеросклеротическим поражением коронарных, церебральных и периферических сосудов [47].

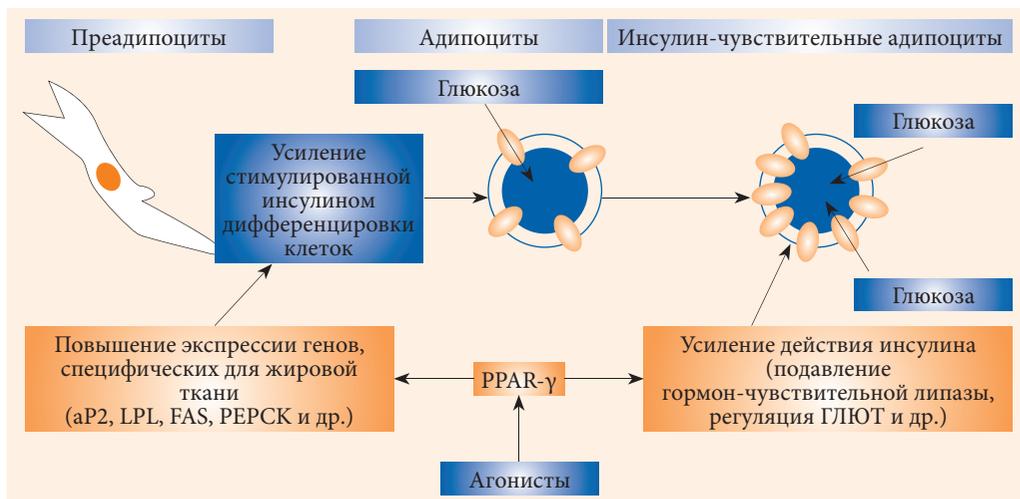
Важная роль в прогрессировании атеросклеротических поражений сосудов при диабете отводится активации свободнорадикального окисления, в частности образованию окисленных липопротеинов низкой плотности в плазме крови. Это может сопровождаться модификацией данных частиц и усиленным их поглощением моноцитами и макрофагами, которые трансформируются в пенные клетки, участвующие в предатерогенной липидной инфильтрации стенки сосуда [9].

Основными факторами, вызывающими атерогенную модификацию липопротеинов низкой плотности в условиях *in vivo*, являются карбонильные соединения – альдегиды, образующиеся при сво-

боднорадикальном окислении липидов (подобные 4-гидроксиноненалу и малоновому диальдегиду) или автоокислении глюкозы в условиях гипергликемии (подобные глиоксалу, метилглиоксалу и 3-деоксиглюкозону) [48]. Эти α-оксоальдегиды способны гликировать разные белки, включая апопротеины липопротеинов низкой плотности [49]. Модификация липопротеинов низкой плотности, индуцируемая неферментным гликозилированием, может повышать их атерогенность, то есть способность проникать в интиму сосудов и захватываться макрофагами с образованием пенных клеток. Следовательно, гипергликемия способна влиять на скорость прогрессирования атеросклероза. Поэтому попытки ограничить интенсивность свободнорадикального окисления при диабете за счет компенсации углеводного обмена представляются вполне оправданными. Установлено, что у больных СД 2 типа выраженность окислительного стресса, определяемого по содержанию окисленных липопротеинов, в четыре-пять раз превышает таковую у пациентов с ишемической болезнью сердца и гиперхолестеринемией [50]. Кроме того, были получены данные о различном влиянии разных видов сахароснижающей терапии на выраженность окислительного стресса при СД 2 типа [51].

Доказано, что гликлазид способен связывать активные формы кислорода [52], что обусловлено наличием аминоазабициклооктилового кольца в его структуре [53]. Более того, данный препарат препятствует окислительному стрессу за счет усиления антиоксидантной защиты β-клеток, увеличивая активность супероксиддисмутазы и каталазы. Совместное применение метформина и гликлазида оказалось эффективным в отношении маркеров окислительного стресса, таких как малоновый диальдегид и NO [54]. Известно, что уровень малонового диальдегида как вторичного продукта перекисного окисления липидов ассоциируется с риском прогрессирования ишемической

эндокринология



Дифференцировка преадипоцитов в малые инсулин-чувствительные адипоциты при активации ядерных рецепторов PPAR-γ

болезни сердца, острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии. Повышение его уровня более 100 нмоль/мл признано неблагоприятным прогностическим фактором [55]. Глимепирид может эффективно ингибировать развитие окислительного стресса за счет снижения уровней пероксидов и малонового диальдегида и повышения активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Это было отмечено у животных особой после введения стрептозотоцина [56]. Применение ПСМ сопряжено с еще одним значимым побочным эффектом – увеличением массы тела, что в первую очередь обусловлено стимуляцией секреции инсулина. Существуют доказательства потенцирующего воздействия ПСМ на активность рецептора γ , активируемого пролифератором пероксисом (Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ – PPAR- γ). PPAR- γ относится к семейству ядерных внутриклеточных гормональных рецепторов, определяющих транскрипцию клеточного ге-

нома с последующей регуляцией обмена веществ и дифференцировки жировых клеток. Таким образом он способствует ускорению процессов адипогенеза. В результате абдоминальные адипоциты дифференцируются в малые инсулин-чувствительные адипоциты, перераспределяются из абдоминальной в периферическую жировую ткань и чувствительность к инсулину повышается (рисунок) [57].

Согласно данным последнего мета-анализа (2019), практически все ПСМ второй генерации повышают активность PPAR- γ , за исключением гликлазида. Этим может быть обусловлено минимальное увеличение массы тела на фоне его применения [58]. В клинических исследованиях длительное (более полутора лет) применение глимепирида в качестве монотерапии также ассоциировалось со снижением массы тела – более чем на 3 кг [59].

Представленные данные подтверждают эффективность комбинации мерформина с ПСМ, такими как глимепирид и гликлазид. Такая

терапия не только оказывает положительное влияние на гликемию, массу тела, но и обладает кардио-протективным и антиоксидантным действием. Кроме того, особенности фармакокинетики каждого препарата (длительность действия) позволяют применять их в виде комбинации один раз в день, что, несомненно, повышает приверженность пациентов лечению.

Важно отметить, что в 1984 г. Hatch-Waxman Act разрешил Управлению по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов одобрять к применению дженерики, для которых была показана биоэквивалентность оригинальному препарату.

Одной из отечественных фармкомпаний, взявшей инициативу по выполнению государственной программы импортозамещения, стала компания «Фармсинтез». Производимые ею гипогликемические средства соответствуют мировым стандартам качества. К таковым следует отнести метформин в двух формах – обычного действия (Мерифагин) и пролонгированного (Мерифагин МВ) в дозах 500, 850 и 1000 мг, ПСМ – глибенкламид (Статиглин), гликлазид (Голда МВ) в дозах 30 и 60 мг и глимепирид (Инстолит) в дозах 1, 2, 3 и 4 мг, гликовидон (Юглин), комбинированный препарат глибенкламида и метформина (Глибенфаж), а также секретагог репаглинид (Иглинид), оригинальный ингибитор дипептидилпептидазы 4 гозоглиптин (Сатерекс).

Применение указанных препаратов как в моно-, так и в комбинированной терапии обеспечивает эффективный и безопасный контроль углеводного и липидного обмена у больных СД 2 типа, а также препятствует прогрессированию сосудистых осложнений, снижает риск сердечно-сосудистой смерти. ❁

Литература

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th ed. // www.idf.org/diabetesatlas.
2. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. 1988. Vol. 37. № 12. P. 1595–1607.
3. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E. et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. № 2. P. 179–186.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017 // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. Suppl. 1. P. S1–135.
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические реко-



- мендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й вып. М., 2017.
6. *Sinha R.R., Bergeron R., Zhu L.* Metformin is a GLP-1 secretagogue, not a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor // *Diabetologia*. 2007. Vol. 50. Suppl. 1. P. S284
 7. *Hirst J.A., Farmer A.J., Ali R. et al.* Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control // *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35. № 2. P. 446–454.
 8. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
 9. *Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н.* Свободно-радикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // *Кардиология*. 2000. Т. 40. № 7. С. 48–61.
 10. *Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 359. № 15. P. 1577–1589.
 11. *DeFronzo R.A.* Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med*. 1999. Vol. 131. № 4. P. 281–303.
 12. *McIntosh B., Cameron C., Singh S.R. et al.* Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis // *Open Med*. 2011. Vol. 5. № 1. P. e35–48.
 13. Second-line therapy for patients with diabetes inadequately controlled on metformin: a systematic review and cost-effectiveness analysis // *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*. Ottawa, 2010.
 14. *Zhang Y., McCoy R.G., Mason J.E. et al.* Second-line agents for glycemic control for type 2 diabetes: are newer agents better? // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. № 5. P. 1338–1345.
 15. *Klarenbach S., Cameron C., Singh S., Ur E.* Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin // *CMAJ*. 2011. Vol. 183. № 16. P. E1213–1220.
 16. *Ashcroft F.M., Gribble F.M.* ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease // *Diabetologia*. 1999. Vol. 42. № 8. P. 903–919.
 17. *Seino S., Takahashi H., Takahashi T., Shibasaki T.* Treating diabetes today: a matter of selectivity of sulphonylureas // *Diabetes Obes. Metab*. 2012. Vol. 14. Suppl. 1. P. 9–13.
 18. *Simon D., de Pablos-Velasco P., Parhofer K.G. et al.* Hypoglycaemic episodes in patients with type 2 diabetes – risk factors and associations with patient-reported outcomes: the PANORAMA study // *Diabetes Metab*. 2015. Vol. 41. № 6. P. 470–479.
 19. *Kitsios K., Tsapas A., Karagianni P.* Glycemia and cardiovascular risk: challenging evidence based medicine // *Hypokratia*. 2011. Vol. 15. № 3. P. 199–204.
 20. *Fisman E.Z., Motro M., Tenenbaum A. et al.* Is hypoglycaemia a marker for increased long-term mortality risk in patients with coronary artery disease? An 8-year follow-up // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil*. 2004. Vol. 11. № 2. P. 135–143.
 21. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E. et al.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2545–2559.
 22. *Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med*. 2009. Vol. 360. № 2. P. 129–139.
 23. *Abdelmoneim A.S., Hasenbank S.E., Seubert J.M. et al.* Variations in tissue selectivity amongst insulin secretagogues: a systematic review // *Diabetes Obes. Metab*. 2012. Vol. 14. № 2. P. 130–138.
 24. *Gregorio F., Ambrosi F., Cristallini S. et al.* Therapeutical concentrations of tolbutamide, glibenclamide, gliclazide and gliquidone at different glucose levels: in vitro effects on pancreatic A- and B-cell function // *Diabetes Res. Clin. Pract*. 1992. Vol. 18. № 3. P. 197–206.
 25. *Szoke E., Gosmanov N.R., Sinkin J.C. et al.* Effects of glimepiride and glyburide on glucose counterregulation and recovery from hypoglycemia // *Metabolism*. 2006. Vol. 55. № 1. P. 78–83.
 26. *Holstein A., Plaschke A., Egberts E.H.* Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide // *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2001. Vol. 17. № 6. P. 467–473.
 27. *Schernthaner G., Grimaldi A., Di Mario U.* GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients // *Eur. J. Clin. Invest*. 2004. Vol. 34. № 8. P. 535–542.
 28. *Shorr R.I., Ray W.A., Daugherty J.R., Griffin M.R.* Individual sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people // *J. Am. Geriatr. Soc*. 1996. Vol. 44. № 7. P. 751–755.
 29. *Tessier D., Dawson K., Tetrault J.P. et al.* Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly // *Diabet. Med*. 1994. Vol. 11. № 10. P. 974–980.
 30. *Gangji A.S., Cukierman T., Gerstein H.C. et al.* A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin // *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30. № 2. P. 389–394.
 31. *Desouza C., Salazar H., Cheong B. et al.* Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 5. P. 1485–1489.
 32. *Simpson S.H., Lee J., Choi S. et al.* Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015. Vol. 3. № 1. P. 43–51.
 33. *Müller G.* The molecular mechanism of the insulin-mimetic/sensitizing activity of the antidiabetic sulfonylurea drug Amaryl // *Mol. Med*. 2000. Vol. 6. № 11. P. 907–933.
 34. *Bos J.L.* Epac proteins: multi-purpose cAMP targets // *Trends Biochem. Sci*. 2006. Vol. 31. № 12. P. 680–686.
 35. *Zhang C.L., Katoh M., Shibasaki T. et al.* The cAMP sensor Epac2 is a direct target of antidiabetic sulfonylurea drugs // *Science*. 2009. Vol. 325. № 5940. P. 607–610.
 36. *Seino S., Zhang C.L., Shibasaki T.* Sulfonylurea action revisited // *J. Diabetes Invest*. 2010. Vol. 1. № 1–2. P. 37–39.
 37. *Müller G., Wied S., Wetekam E.M. et al.* Stimulation of glucose utilization in 3T3 adipocytes and rat diaphragm in vitro by the sulphonylureas, glimepiride and glibenclamide, is correlated with modulations of the cAMP regulatory cascade // *Biochem. Pharmacol*. 1994. Vol. 48. № 5. P. 985–996.



38. Mori R.C., Hirabara S.M., Hirata A.E. et al. Glimperide as insulin sensitizer: increased liver and muscle responses to insulin // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10. № 7. P. 596–600.
39. Terzic A., Jahangir A., Kurachi Y. Cardiac ATP-sensitive K⁺ channels: regulation by intracellular nucleotides and K⁺ channel-opening drugs // *Am. J. Physiol.* 1995. Vol. 269. № 3. Pt. 1. P. C525–545.
40. Noma A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle // *Nature.* 1983. Vol. 305. № 5930. P. 147–149.
41. Suzuki M., Sasaki N., Miki T. et al. Role of sarcolemmal K(ATP) channels in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in mice // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 109. № 4. P. 509–516.
42. Olsson J., Lindberg G., Gottsäter M. et al. Increased mortality in type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study // *Diabetologia.* 2000. Vol. 43. № 5. P. 558–560.
43. Johnson J.A., Majumdar S.R., Simpson S.H., Toth E.L. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulphonylurea monotherapy in type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2002. Vol. 25. № 12. P. 2244–2248.
44. Monami M., Luzzi C., Lamanna C. et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2006. Vol. 22. № 6. P. 477–482.
45. Mocanu M.M., Maddock H.L., Baxter G.F. et al. Glimperide, a novel sulphonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide // *Circulation.* 2001. Vol. 103. № 25. P. 3111–3116.
46. Geisen K., Vegh A., Krause E., Papp J.G. Cardiovascular effects of conventional sulphonylureas and glimepiride // *Horm. Metab. Res.* 1996. Vol. 28. № 9. P. 496–507.
47. O'Brien R.C., Luo M. The effects of gliclazide and other sulphonylureas on low-density lipoprotein oxidation in vitro // *Methabolism.* 1997. Vol. 46. № 12. Suppl. 1. P. 22–25.
48. Richard J.P. Mechanism for the formation of methylglyoxal from triosephosphates // *Biochem. Soc. Trans.* 1993. Vol. 21. № 2. P. 549–553.
49. Baynes J.W., Thorpe S.R. Glycoxidation and lipoxidation in atherogenesis // *Free Radic. Biol. Med.* 2000. Vol. 28. № 12. P. 1708–1716.
50. Ланкин В.З., Лисина М.О., Арзамасцева Н.Е. и др. Окислительный стресс при атеросклерозе и диабете // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2005. № 7. С. 48–51.
51. Недосугова Л.В. Возможные механизмы антиатеросклеротического эффекта Глюкофажа // *Сахарный диабет.* 2006. Т. 9. № 3. С. 6–9.
52. O'Brien R.C., Luo M., Balazs N., Mercuri J. In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide // *J. Diabetes Complications.* 2000. Vol. 14. № 4. P. 201–206.
53. Sliwinska A., Blasiak J., Kasznicki J., Drzewoski J. In vitro effect of gliclazide on DNA damage and repair in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) // *Chem. Biol. Interact.* 2008. Vol. 173. № 3. P. 159–165.
54. Banik S., Hossain M.S., Bhatta R., Akter M. Attenuation of lipid peroxidation and atherogenic factors in diabetic patients treated with gliclazide and metformin // *J. Res. Med. Sci.* 2018. Vol. 23. ID 77.
55. Holvoet P., Vanhaecke J., Janssens S. et al. Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease // *Circulation.* 1998. Vol. 98. № 15. P. 1487–1494.
56. Krauss H., Kožlik J., Grzymislowski M. et al. The influence of glimepiride on the oxidative state of rats with streptozotocin-induced hyperglycemia // *Med. Sci. Monit.* 2003. Vol. 9. № 11. P. BR389–393.
57. Kahn C.R., Chen L., Cohen S.E. Unraveling the mechanism of action of thiazolidinediones // *J. Clin. Invest.* 2000. Vol. 106. № 11. P. 1305–1307.
58. Banerjee D., Bharaj H.S., Banerjee M. PPAR γ agonistic activity of sulphonylureas // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2019 [Epub ahead of print].
59. Weitgasser R., Lechleitner M., Luger A., Klingler A. Effects of glimepiride on HbA(1c) and body weight in type 2 diabetes: results of a 1.5-year follow-up study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2003. Vol. 61. № 1. P. 13–19.

Combined Oral Hypoglycemic Therapy: an Effective and Safe Choice

L.V. Nedosugova, PhD, N.A. Petunina, DM, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Lyudmila Viktorovna Nedosugova, profmila@mail.ru

Despite the ever-increasing range of oral hypoglycemic drugs, the problem of choosing the most effective, safe and economical combination remains the most urgent in the treatment strategy for patients with type 2 diabetes mellitus. This review analyzes the most widely used combination of metformin with sulphonylurea (SU) drugs in terms of assessing the risk of hypoglycemic states and cardiotoxicity. The cardioprotective effects of the safest SU, glimepiride and gliclazide, are evaluated in terms of their effect on insulin resistance and oxidative stress, especially in combination with metformin with a proven anti-atherosclerotic effect. The effect of gliclazide and glimepiride on the risk of weight gain is evaluated. The review provides information on domestic oral preparations of the characterized groups.

Key words: type 2 diabetes, insulin resistance, oxidative stress, metformin, gliclazide, glimepiride