

МЕСТО ГЛИКЛАЗИДА МВ В СОВРЕМЕННЫХ СТРАТЕГИЯХ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© Н.А. Петунина, Н.С. Мартиросян*, Е.В. Гончарова, М.Э. Тельнова, И.А. Кузина, А.О. Щетинина, Э.А. Эльмурзаева

Сеченовский Университет, Москва

Производные сульфонилмочевины (ПСМ) являются эффективным классом пероральных сахароснижающих препаратов, более 70 лет используемых в клинической практике. Несмотря на общий механизм действия, для представителей класса характерны значимые внутриклассовые отличия по сахароснижающей активности, безопасности и наличию внепанкреатических эффектов. В данном обзоре рассматриваются особенности гликлазида с модифицированным высвобождением (МВ), его отличия от других представителей класса ПСМ и место в современных рекомендациях по терапии сахарного диабета 2 типа (СД2). Гликлазид МВ относится к современным ПСМ 2 поколения с высокой сахароснижающей активностью, низким риском гипогликемии вследствие обратимого связывания с рецептором SUR1 и отсутствием влияния на E_{pac2} путь, в целом нейтральным влиянием на вес, имеет доказанные нефропротективные свойства и благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности, что позволяет выделять его среди представителей класса ПСМ. Международные и национальные клинические рекомендации отмечают место ПСМ при необходимости интенсификации сахароснижающей терапии и гликемического контроля у пациентов с СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гликлазид; сахарный диабет 2 типа; сульфонилмочевина; нефропротекция.

THE PLACE OF GLICLAZIDE MB IN MODERN TREATMENT STRATEGIES FOR PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Nina A. Petunina, Narine S. Martirosian*, Ekaterina V. Goncharova, Milena E. Telnova, Irina A. Kuzina, Anna O. Shchetinina, Elmira A. Elmurzaeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Sulfonylurea (SU) are an effective class of oral hypoglycemic drugs that have been used in clinical practice for more than 70 years. Despite the common mechanism of action, members of the class have significant intraclass differences in hypoglycemic activity, safety, and the presence of extrapancreatic effects. This review examines the features of gliclazide modified release (MR), its differences from other representatives of the SU and its place in modern recommendations for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Gliclazide MR belongs to the modern 2nd generation SU with high hypoglycemic activity, low risk of hypoglycemia due to reversible binding to the SUR1 receptor and no effect on the E_{pac2} pathway, generally neutral effect on weight, proven nephroprotective properties and cardiovascular safety, which makes it possible to highlight it among representatives of the SU class. International and national clinical guidelines indicate the place of SU when it is necessary to intensify glucose-lowering therapy and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus.

KEYWORDS: diabetes mellitus; sulfonylureas; gliclazide; nephroprotection.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) остается ведущей неинфекционной пандемией XXI века, характеризующейся неуклонным темпом роста заболеваемости во всем мире. В Российской Федерации, согласно данным Федерального регистра СД, за 2010–2022 гг. отмечается стабильный рост распространенности СД во всех возрастных группах, при этом более 50% пациентов имеют гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) $>7\%$ [1]. Основным медико-социальным значением некомпенсированного СД2 является высокий риск микро- и макрососудистых осложнений, ранней инвалидизации, сердечно-сосудистой смертности.

Клиническая инертность и поздняя интенсификация сахароснижающей терапии ассоциируются с высоким риском поздних осложнений СД [2]. Основополагающая роль раннего интенсивного гликемического контроля в снижении риска микро- и макрососудистых

осложнений СД была продемонстрирована еще в исследовании UKPDS, результаты которого были воспроизведены и в более поздних исследованиях. Наблюдательная часть исследования UKPDS впервые позволила выделить теорию «метаболической памяти» или «эффекта наследования» раннего интенсифицированного контроля с помощью инсулина или производных сульфонилмочевины (ПСМ) с момента дебюта [3]. В 2022 г. на конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) были представлены результаты исследования UKPDS 88 со средним периодом наблюдения 44 года, подтвердившие полученные данные не только в снижении риска макрососудистых осложнений на 26% ($p<0,0001$), но и инфаркта миокарда на 15% ($p=0,0074$), смерти от любых причин на 11% ($p=0,0093$). При этом отсутствие интенсификации сахароснижающей терапии

и задержка в достижении гликемического контроля СД2 повышает долгосрочный риск осложнений и смертности. В исследовании The Diabetes & Aging Study недостижение уровня $HbA_{1c} < 6,5\%$ в течение первого года после постановки диагноза СД2 ассоциировалось с необратимым долгосрочным риском микро- и макрососудистых осложнений, а уровень $HbA_{1c} \geq 7\%$ значимо увеличивал риск общей смертности [4]. Таким образом, ранний интенсивный гликемический контроль, особенно в первые 12 месяцев, критически важен для реализации эффекта метаболической памяти в будущем, снижения риска макрососудистых осложнений в краткосрочной перспективе и риска макрососудистых осложнений и смертности в долгосрочной перспективе [5].

Безусловно, учитывая патогенез СД2, сочетание инсулинорезистентности и дисфункции бета-клеток, сахароснижающая терапия должна быть многофакторной [6]. Современные рекомендации по лечению СД2 предполагают выделение основной доминирующей клинической проблемы, в первую очередь атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточности, хронической болезни почек (ХБП) и назначение новых классов препаратов с доказанной кардио-ренальной протекцией. Тем не менее большинство пациентов с СД2, особенно в дебюте, не имеют данных состояний, и лечение должно быть направлено на достижение целевого гликемического контроля. В клинических рекомендациях «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» также отмечен приоритет целевого контроля гликемии в качестве основы профилактики рисков хронических осложнений СД и необходимость своевременной интенсификации и ранней комбинированной сахароснижающей терапии в зависимости от целевого уровня гликированного гемоглобина [7]. Метформин в этих случаях остается препаратом первой линии в сочетании с изменением образа жизни. К препаратам второй линии — в числе прочих — относятся препараты ПСМ, более 70 лет использующиеся для терапии СД2. Несмотря на появление новых классов, ПСМ остаются одними из самых назначаемых препаратов второй линии. Большинство пациентов с СД2 уже на старте будут нуждаться в комбинированной сахароснижающей терапии с метформином или ранней интенсификации. При этом ПСМ, как прандиальный регулятор гликемии, могут обеспечить необходимый быстрый сахароснижающий эффект. Как метформин, так и ПСМ, относятся к препаратам с высоким сахароснижающим эффектом. Предпочтение следует отдавать современным и более безопасным представителям класса ПСМ 2 поколения, к которым относится оригинальный препарат гликлазида МВ (Диабетон МВ).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ В МОНОТЕРАПИИ И КОМБИНИРОВАННОЙ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Препараты сульфонилмочевина продолжают занимать лидирующие позиции в рамках комбинированной терапии пациентов с СД2. Среди наиболее часто используемых схем комбинированной сахароснижающей терапии с ПСМ применяются препараты метформина (Мет), группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспор-

тера-2 (иНГЛТ-2), ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонистов рецепторов ГПП-1 (арГПП-1), тиазолидиндионов (ТЗД). Согласно данным Федерального регистра СД за период с 2010-го по 2022 гг., отмечается снижение использования ПСМ на 25,8% (с 69,0 до 43,2%). При этом, по результатам анализа одномоментного среза, на момент начала 2023 г. в монотерапии препараты ПСМ были вторыми по частоте назначения (22,4%), а в двойной комбинации самой назначаемой была классическая комбинация Мет+ПСМ (71,4%). При анализе комбинаций 3 и более сахароснижающих препаратов (ССП) чаще всего назначались Мет+ПСМ+иДПП-4 (46,27%) [1]. Тенденция к сохранению достаточно высокого уровня назначения ПСМ в первую очередь обусловлена хорошим сахароснижающим эффектом, который выражается в быстром достижении снижения HbA_{1c} на 1–2% от исходного на монотерапии ПСМ [7].

Одной из причин неудовлетворительного контроля СД2 считается несвоевременная интенсификация сахароснижающей фармакотерапии, или клиническая инертность. Очень важным в этой связи также представляется подбор рациональных комбинаций сахароснижающих препаратов, которые будут способствовать снижению неблагоприятных явлений и повышению эффективности сахароснижающей терапии. По результатам недавнего метаанализа, который включил 24 исследования с участием 10 032 пациентов на двойной терапии, включающей ПСМ и другие препараты для лечения СД2, было показано, что все классы сахароснижающей терапии улучшают контроль уровня глюкозы при добавлении к ПСМ, но по сравнению с плацебо только иНГЛТ-2 и арГПП-1 были связаны со значительным снижением массы тела при добавлении к ПСМ, а комбинация ПСМ и арГПП-1 наиболее значительно увеличивала риск гипогликемии по сравнению со всеми другими препаратами. При этом комбинированная терапия иНГЛТ-2+ПСМ продемонстрировала превосходные эффекты в плане снижения веса и не увеличивала риск гипогликемии, что позволяет предположить: это может быть лучшим вариантом. Однако стоит помнить, что во всех случаях требуется рассмотреть возможность титрации дозы ПСМ при добавлении нового сахароснижающего препарата [8].

В последние годы распространены подходы к персонализированному выбору сахароснижающей терапии. В недавних исследованиях изучались индивидуальные различия реакции пациентов на лекарственные препараты на основе принципов метаболомики. Особый интерес представляет изучение изменений концентрации метаболитов при различных патологических состояниях. В исследовании Huang X и соавт. путем построения дифференциальных метаболических сетей у пациентов с СД2, получавших гликлазид МВ, был определен сетевой биомаркер для оценки пригодности больных к лечению препаратом. Хотя терапия гликлазидом МВ успешна у большинства пациентов с СД2, в клинической практике для некоторых она оказывается неэффективной, и механизм такой реакции до сих пор не ясен. Идентификация основных метаболических сигналов для оценки эффективности лечения гликлазидом МВ может способствовать принятию клинических решений и облегчить персонализированную терапию пациентов с СД2 [9].

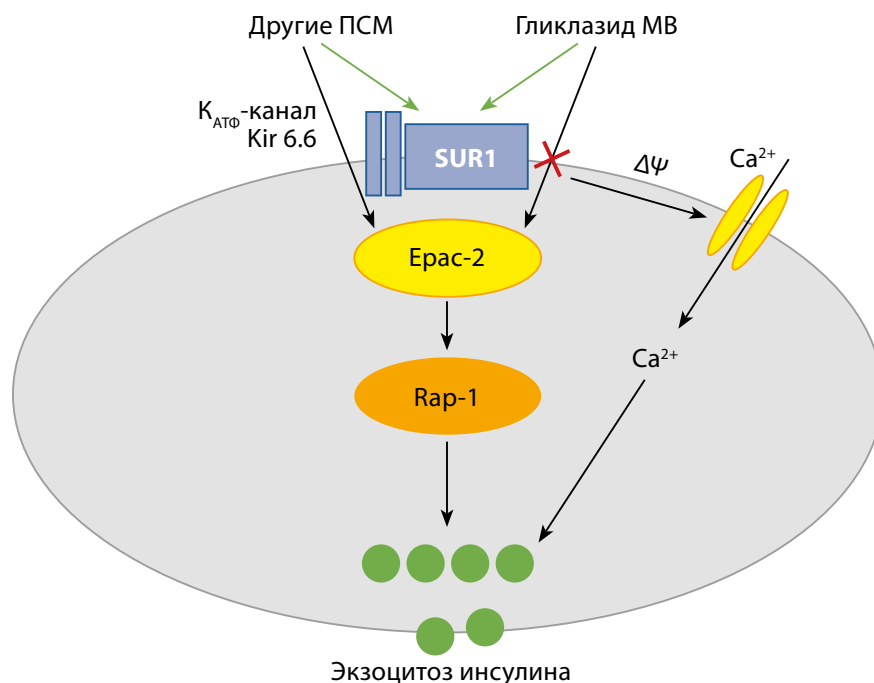


Рисунок 1. Механизм действия гликлазида МВ и других препаратов сульфонилмочевины на β -клетки поджелудочной железы (адаптировано из S. Selno, 2010) [50].

Примечание. ПСМ — препараты сульфонилмочевины.

РАЗЛИЧИЯ ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

Инсулин секретируется β -клетками поджелудочной железы в ответ на различные стимулы, которые вносят свой вклад в функционирование этих клеток. В настоящее время в регуляции секреции инсулина роль аденозинтрифосфатзависимых (АТФ-зависимых) K^+ -каналов β -клеток считается ключевой [10, 11]. Механизм действия ПСМ, главным образом связанный со стимуляцией β -клеток поджелудочной железы, изучался в течение многих лет. Важнейшая роль в регуляции секреции инсулина отводится калиевым каналам, которые состоят из рецепторного звена и внутренней части (Kir 6.2) (рис. 1) [12].

Для группы ПСМ характерны значимые внутриклассовые различия, прежде всего обусловленные принципиальным отличием молекулы гликлазида, характеризующейся отсутствием бензамидного фрагмента и наличием аминоксабициклооктильного кольца. В отличие от других ПСМ гликлазид МВ связывается обратимо и только с SUR1 рецептором на β -клетках поджелудочной железы, не влияя на SUR2 рецепторы (в сердце и гладкой мускулатуре), и не оказывает воздействие на инсулиносекрецию через Eрас2 путь. Eрас2 является обменным белком, активируемым циклическим АМФ, а также непосредственной мишенью 3'-5'-циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Белок, называемый Eрас, был идентифицирован в 1998 г. двумя независимыми группами экспертов. Существует две изоформы Eрас: Eрас1 и Eрас2, которые кодируются соответствующими генами: *Rapgef3* и *Rapgef4* [13].

С особенностями молекулы связывают нефро- и кардиопротективные свойства гликлазида. Гликлазид снижает риск тромбозов мелких сосудов, влияя на механизмы, которые могут обуславливать развитие осложнений при СД2: частичное ингибирование агрегации и адгезии тромбоцитов и снижение концентрации факторов акти-

вации тромбоцитов (бета-тромбоглобулина, тромбоксана B2), а также на восстановление фибринолитической активности сосудистого эндотелия и повышение активности тканевого активатора плазминогена [14–17].

Антиоксидантная активность гликлазида объясняется наличием N-содержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью. Особенность структуры данной молекулы позволяет захватывать активные формы кислорода (скавенджер-эффект), а также определяет антиапоптотические свойства гликлазида и его способность уменьшать окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [18, 19].

На животных моделях сахарного диабета было показано, что гликлазид потенциально защищает сосудистую систему посредством улучшения липидов плазмы и функции тромбоцитов. Механизмы влияния можно объяснить способностью препарата повышать уровень тканевого активатора плазминогена и его свойства как поглотителя свободных радикалов [20].

Особый интерес представляет исследование по влиянию низких доз гликлазида на функцию β -клеток и действие инкретинов у пациентов с СД2. В ходе исследования было продемонстрировано влияние низких доз гликлазида на снижение уровня глюкозы в плазме в ответ на пероральную нагрузку глюкозой с одновременным усилением классического инкретинового эффекта. Гликлазид восстанавливает ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает вторую фазу секреции инсулина. Эти данные заслуживают дальнейшего изучения, чтобы выяснить, могут ли низкие дозы гликлазида, усиливая действие инкретинов, эффективно снижать уровень глюкозы в крови без риска гипогликемии [21]. Ретроспективный анализ показал, что пациенты, получавшие гликлазид, реже нуждались в добавлении инсулина и имели более длительный период до начала инсулинотерапии, чем пациенты, получавшие глибенкламид [22].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ГЛИКЛАЗИДА МВ

Не менее важным вопросом является безопасность сахароснижающей терапии. Дискуссии по поводу сердечно-сосудистой безопасности ПСМ начались еще в 1970 г., когда появилось сообщение о повышенном риске сердечно-сосудистой смерти у пациентов, получавших терапию толбутамидом [23]. Именно это открытие во многом послужило основанием для проведения исследования UKPDS, результаты которого не подтвердили предположение о том, что лечение ПСМ ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти [3]. Тем не менее с тех пор использование ПСМ вызывает споры, а ряд исследований впоследствии зафиксировали повышенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности при лечении ПСМ, особенно по сравнению с метформином [24, 25].

Данные риски связывают с двумя механизмами. С одной стороны, с неизбирательным связыванием некоторых ПСМ с SUR2A рецепторами кардиомиоцитов и SUR2B рецепторами гладкомышечных клеток сосудов, что ассоциируется с нивелированием защитного эффекта ишемического preconditionирования, призванного ограничивать ишемическое повреждение или размеры инфаркта [26]. Вторым вероятным механизмом повышения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при лечении некоторыми ПСМ является риск эпизодов гипогликемии с удлинением интервала QT и развитием ишемии миокарда, желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [27]. Различия ПСМ по родству к рецепторам SUR1 и SUR2, фармакокинетические свойства, по-видимому, обуславливают неодинаковый риск возникновения гипогликемии и сердечно-сосудистых рисков.

Несмотря на отсутствие у представителей класса ПСМ спланированных в соответствии с требованиями FDA исследований по оценке сердечно-сосудистых исходов (CVOT, cardiovascular outcome trial), для гликлазида МВ накоплено достаточно данных в контролируемых и исследованиях реальной клинической практики, чтобы судить о сердечно-сосудистой безопасности гликлазида. Сетевой метаанализ, проведенный Simpson SH и соавт. и включивший 18 исследований с участием 167 327 пациентов, из которых 4% получали гликлазид, 11% — глимепирид, 15% — глипизид, 7% — глибенкламид, 17% — толбутамид и 23% — хлорпропамид, продемонстрировало низкую ассоциацию терапии гликлазидом с риском смерти от любой причины и сердечно-сосудистой смерти по сравнению с глибенкламидом [28]. Относительный риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с глибенкламидом составил 0,60 (95% ДИ: 0,45–0,84) для гликлазида, 0,79 (0,57–1,11) для глимепирида, 1,01 (0,72–1,43) для глипизида, 1,11 (0,79–1,55) для толбутамида и 1,45 (0,88–2,44) для хлорпропамида. Похожие связи были установлены для общей смертности [28].

Наиболее убедительно сердечно-сосудистый риск гликлазида оценен в исследовании ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation), куда вошло 11 140 пациентов с СД2, из которых более 90% получали гликла-

зид, и более 70% в максимальной дозе — 120 мг/сутки. Интенсивный строгий контроль гликемии ($HbA_{1c} \leq 6,5\%$) не сопровождался увеличением общей (как в исследовании ACCORD) и сердечно-сосудистой смертности [29]. Шотландское национальное исследование реальной клинической практики, включившее 31 460 пациентов с СД2, которым в качестве второй линии терапии были добавлены ПСМ (среди которых 87,2% получали гликлазид), ТЗД или иДПП-4, также показало сердечно-сосудистую безопасность современных ПСМ последней генерации [4]. Препараты с доказанным кардио-ренальным протекторным эффектом из группы иНГЛТ и аГПП-1 имеют долгосрочные преимущества в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, однако в случае их недоступности или наличия противопоказаний к ним беспокойство по поводу сердечно-сосудистой безопасности не должно быть препятствием для назначения гликлазида МВ. При этом результаты метаанализа продемонстрировали, что гликлазид МВ значительно снижает массу левого желудочка по сравнению с плацебо и другими препаратами (глибенкламид, воглибоза, метформин, ситаглиптин, пиоглитазон и росиглитазон) [30].

Таким образом, благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности гликлазида МВ связывают с противоатеросклеротическими, антитромботическими, антиоксидантными свойствами и отсутствием влияния на ишемическое preconditionирование, поскольку препарат не воздействует на K-АТФ-каналы кардиомиоцитов.

ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИВНОЙ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ПРОФИЛАКТИКУ МИКРОАНГИОПАТИЙ: АКЦЕНТ НА НЕФРОПРОТЕКЦИЮ

Среди основных целей лечения СД2 одной из самых значимых является снижение частоты макро- и микро-сосудистых осложнений. Заболевания почек при СД всегда, по крайней мере частично, считались зависимыми от уровня глюкозы и артериального давления (АД), а в ходе наблюдательных исследований была продемонстрирована ведущая роль контроля уровня глюкозы в развитии микрососудистых осложнений, в том числе нефропатии [31]. Одним из первых исследований, доказавших долгосрочные преимущества интенсивной сахароснижающей терапии, было 20-летнее UKPDS, которое продемонстрировало преимущества стратегии интенсивного лечения, в том числе в отношении снижения риска развития осложнений. Так, 10-летний период наблюдения после завершения исследования показал значительное уменьшение риска инфаркта миокарда на 15% и микрососудистых осложнений на 24% в группе интенсивного контроля гликемии [32]. Обсервационное исследование EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), являющееся продолжением исследования по контролю и осложнениям диабета DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), в котором участвовали молодые пациенты с СД 1 типа (СД1) и без сердечно-сосудистых заболеваний, гипертензии или гиперхолестеринемии в анамнезе, продемонстрировало более низкий риск макрососудистых событий, а также устойчивый благоприятный эффект в отношении микрососудистых осложнений после периода интенсивного контроля уровня глюкозы [33].

Крупное факториальное рандомизированное контролируемое исследование ADVANCE было разработано с целью оценки влияния на основные сосудистые исходы снижения уровня гликированного гемоглобина до целевого уровня 6,5% и менее у пациентов с СД2. В исследовании ADVANCE приняло участие 11 140 пациентов с СД2, которые были распределены в группы стандартного контроля уровня глюкозы либо интенсивного гликемического контроля, определяемого как использование гликлазида МВ в сочетании с другими препаратами, необходимыми для достижения уровня HbA_{1c} 6,5% или менее. Было отмечено сокращение числа крупных микрососудистых событий (9,4 против 10,9%; отношение рисков 0,86 (95% ДИ: 0,77–0,97; $p=0,01$) в большей степени за счет снижения частоты нефропатии (4,1 против 5,2%; отношение рисков 0,79 (95% ДИ: 0,66–0,93; $p=0,006$) [12]. Через пять лет наблюдения средний уровень HbA_{1c} в группе интенсивной терапии составил 6,5 против 7,3% в группе стандартной терапии [34]. Исследование ADVANCE показало, что по сравнению со стандартной сахароснижающей терапией (утвержденной местными рекомендациями по терапии СД2) интенсификация лечения гликлазидом с модифицированным высвобождением (МВ) была связана как с эффективным достижением целевых значений гликемии, так и с долгосрочными преимуществами в отношении микрососудистых осложнений [34, 35]. После медианного периода наблюдения 5,9/5,4 года (исследования по снижению АД и снижению уровня глюкозы соответственно) 8494 из 10 261 выживших первоначальных участников, завершивших рандомизированное исследование ADVANCE, в 2010 г. были включены в обсервационное исследование ADVANCE-Observational (ADVANCE-ON). Результаты ADVANCE-ON были представлены на ежегодном собрании Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes — EASD) 14–19 сентября 2014 г. В ходе исследования группа сахароснижающей терапии не показала долгосрочных положительных эффектов интенсивного гликемического контроля в отношении снижения риска развития макрососудистых осложнений и ретинопатии, однако в ней значительно сократилось число случаев развития терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) (относительный риск (ОР) 0,54 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,34–0,85, $p<0,01$). Таким образом, обсервационное исследование ADVANCE-ON продемонстрировало, что интенсификация терапии в долгосрочной перспективе не снижает и не увеличивает смертность пациентов от любых причин, а также не влияет на макрососудистые осложнения, однако приводит к сокращению случаев развития терминальной стадии ХБП [36, 37]. Нефропротективные эффекты гликлазида МВ сохранялись даже после 6 лет наблюдения [38].

РИСК ГИПОГЛИКЕМИИ

Сахароснижающая терапия ПСМ вызывает опасения и ограничения в отношении риска гипогликемических состояний. Среди ПСМ гликлазид МВ продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и наименьший риск гипогликемий [39]. Сравнительные исследования представителей класса ПСМ демонстрируют наименьшую относительную частоту гипогликемий

и частоту тяжелых гипогликемий на 1000 пациентов в год [39–41]. В исследовании GUIDE частота гипогликемий на терапии гликлазидом была значимо ниже по сравнению с глимепиридом [42]. Проспективное, многоцентровое исследование реальной клинической практики у пациентов с СД2 (DIA-RAMADAN) показало сопоставимо низкую частоту гипогликемий на фоне терапии гликлазидом (6,6%) и ситаглиптином (6,7%) по сравнению с другими ПСМ — глибенкламидом (19,7%) и глимепиридом (12,4%) [18]. Пациенты, уже получавшие стабильные дозы гликлазида МВ 60 мг в течение ≥ 90 дней до поста, продолжили терапию во время поста. Частота тяжелых гипогликемий составила 0%, частота симптоматических гипогликемий — 2,2%, частота подтвержденных гипогликемий — 1,6%. При этом частота симптоматических гипогликемий до и после поста не различались [40]. Безопасность гликлазида в отношении риска гипогликемий связывают с особенностями молекулы и обратимым и селективным связыванием с панкреатическим SUR1-рецептором. Гликлазид МВ не связывается с E_{pac2} фактором, не затрагивает 2-й путь активации секреции (сигнальный путь цАМФ в β -клетках и E_{pac2A} белок) и, таким образом, не вызывает избыточного высвобождения инсулина.

ВЛИЯНИЕ НА ВЕС

Прием препаратов ПСМ традиционно ассоциируются также с набором массы тела у пациентов с СД2. Однако терапия гликлазидом МВ характеризуется также низким риском набора веса. По сравнению с данными исследований VADT и ACCORD (глимепирид), UKPDS (глибенкламид), в исследовании ADVANCE в группе гликлазида не наблюдалось прибавки веса за 5 лет терапии [29]. При этом титрация дозы гликлазида МВ с 30 до 120 мг в сутки также не приводила к увеличению массы тела. В проспективном исследовании DIA-RAMADAN также оценивалось изменение массы тела, и в группе гликлазида МВ отмечалось значимое снижение веса на 0,5 кг [43].

ЦЕЛЕВЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Для эффективной терапии препаратами ПСМ важными факторами являются характеристики пациента и приверженность лечению. Гликлазид МВ может быть препаратом выбора у пациентов с недавно диагностированным СД2 с высоким исходным уровнем HbA_{1c} и низким риском гипогликемии, у пациентов с СД2 и ХБП.

Комбинированная терапия имеет преимущества по сравнению со ступенчатой терапией. Концепция метаболической памяти или эффекта наследия указывает на необходимость раннего хорошего гликемического контроля для снижения риска долгосрочных осложнений. Современные ПСМ 2-го поколения, к которым относится гликлазид МВ, в сочетании с изменением образа жизни и метформином являются безопасным и эффективным начальным лечением для пациентов, у которых уровень HbA_{1c} превышает целевой на $\geq 1,5\%$ [44]. При необходимости дополнительного контроля гликемии гликлазид МВ может быть назначен пациентам с ХБП и сердечно-сосудистыми заболеваниями в дополнение к новым классам сахароснижающих препаратов.

Гликлазид МВ уменьшает частоту почечных осложнений и прогрессирования ХБП у пациентов с СД2. Среди всех ПСМ гликлазид МВ имеет более низкий риск удвоения уровня креатинина по сравнению с глимепиридом у пациентов с сохраненной функцией почек ($\text{СКФ} \geq 60$ мл/мин/1,73 м²) и хорошим гликемическим контролем ($\text{HbA}_{1c} < 7\%$), а также у пациентов старшего возраста (≥ 62 года, ОР: 0,52) [45].

МЕСТО В СОВРЕМЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Гликлазид МВ отмечен в национальных клинических рекомендациях как препарат ПСМ, имеющий преимущество благодаря нефро-и кардиопротективным свойствам [7].

Современные клинические рекомендации большинства эндокринологических сообществ рекомендуют использование ПСМ 2 поколения, когда целью является гликемический контроль или необходим дополнительный контроль гликемии, отмечая высокий сахароснижающий потенциал, нейтральное влияние на сердечно-сосудистые риски и низкую стоимость [48].

Европейское общество кардиологов в обновленных клинических рекомендациях 2023 г. также рекомендует гликлазид МВ для дополнительного контроля уровня глюкозы у пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Благодаря результатам исследований ADVANCE и анализу данных реальной клинической практики показана относительная сердечно-сосудистая безопасность гликлазида. Среди представителей ПСМ только гликлазид и глимепирид (исследование CAROLINA) отнесены к препаратам, снижающим уровень глюкозы с доказанной сердечно-сосудистой безопасностью [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гликлазид МВ является эффективным, хорошо переносимым, безопасным и недорогим сахароснижающим препаратом и рекомендуется в качестве второй и третьей линии интенсификации сахароснижающей терапии в большинстве клинических рекомендаций. Высокая сахароснижающая эффективность гликлазида МВ в контроле гликемии, установленные нефропротекторные преимущества и свидетельство благоприятного профиля сердечно-сосудистой безопасности, наименьшее влияние на вес и риск гипогликемий выделяют его в классе ПСМ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Статья подготовлена при информационной поддержке компании «Сервье» (Франция).

Участие авторов. Петунина Н.А. — разработка концепции и дизайна статьи, редактирование, одобрение финальной версии; Мартиросян Н.С. — разработка концепции статьи, сбор и обработка материала, написание статьи; Гончарова Е.В. — разработка концепции статьи, сбор и обработка материала, написание статьи; Тельнова М.Э. — разработка концепции статьи, сбор и обработка материала, написание статьи; Кузина И.А. — разработка концепции статьи, редактирование и систематизация материала; Щетинина А.О. — сбор и обработка материала, написание статьи; Эльмурзаева Э.А. — сбор и обработка материала, написание 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. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 104–123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–123. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
2. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:100. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0260-x>
3. Lind M, Imberg H, Coleman RL, et al. Historical HbA1c Values May Explain the Type 2 Diabetes Legacy Effect: UKPDS 88. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2231–7. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-2439>
4. Wang H, Cordiner RLM, Huang Y, et al.; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Cardiovascular Safety in Type 2 Diabetes With Sulfonylureas as Second-line Drugs: A Nationwide Population-Based Comparative Safety Study. *Diabetes Care*. 2023;46(5):967–977. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-1238>
5. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019;42(3):416–426. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>
6. Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Кузина И.А., Недосугова Л.В., и др. Роль пиоглитазона в борьбе с инсулинорезистентностью, атеросклерозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и неалкогольной жировой болезнью печени // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 504–513. [Petunina NA, Goncharova EV, Kuzina IA, Nedosugova LV, et al. The role of pioglitazone in the fight against insulin resistance, atherosclerosis, cardiovascular disease, and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes mellitus*. 2022;25(5):504–513. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12859>
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й вып. *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №25. — С. 1–157. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 10th edition. *Diabetes mellitus*. 2021;24(15):1–148. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
8. Qian D, Zhang T, Tan X, et al. Comparison of antidiabetic drugs added to sulfonylurea 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>
9. Huang X, Zhou Y, Tang H, et al. Differential metabolic network construction for personalized medicine: Study of type 2 diabetes mellitus patients' response to gliclazide-modified-release-treated. *J Biomed Inform*. 2021;118:103796. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2021.103796>
10. Sola D, Rossi L, Schianca GP, et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch. Med. Sci*. 2015;11(4):840–848. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.53304>
11. Seino S, Miki T. Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K⁺ channels. *Prog Biophys Mol Biol*. 2003;81(2):133–176. doi: [https://doi.org/10.1016/s0079-6107\(02\)00053-6](https://doi.org/10.1016/s0079-6107(02)00053-6)

12. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Гончарова Е.В. Преимущества интенсифицированного гликемического контроля: результаты исследований ADVANCE и ADVANCE-ON // *Эффективная фармакотерапия.* — 2015. — №7. — С. 12-16. [Petunina NA, Trukhina LV, Goncharova EV. Advantages of Intensified Glycemic Control: Results of ADVANCE and ADVANCE-ON Studies. *Effectivnaya farmakoterapiya.* 2015;7:12-16. (In Russ.).]
13. Sugawara K, Shibasaki T, Takahashi H, Seino S. Structure and functional roles of Epc2 (Rapgef4). *Gene.* 2016;575(2):577-583. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.09.029>
14. Desfaits AC, Serri O, Renier G. Normalization of plasma lipid peroxides, monocyte adhesion, and tumor necrosis factor- α production in NIDDM patients after gliclazide treatment. *Diabetes Care.* 1998;21(4):487-93. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.21.4.487>
15. Desfaits AC, Serri O, Renier G. Gliclazide reduces the induction of human monocyte adhesion to endothelial cells by glycated albumin. *Diabetes, Obes Metab.* 1999;1(2):113-120. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1463-1326.1999.00012.x>
16. A R  kel, G Renier, A Roussin, et al. Beneficial effects of gliclazide modified release compared with glibenclamide on endothelial activation and low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(1):127-9. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2006.00571.x>
17. Zu Zhi Fu, Tang Yan, Yu-Ju Chen, Ji Quang Sang. Thromboxane/prostacyclin balance in type II diabetes: Gliclazide effects. *Metabolism.* 1992;41(5):33-35. doi: [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(92\)90092-O](https://doi.org/10.1016/0026-0495(92)90092-O)
18. Kimura T, Takagi H, Suzuma K, et al. Comparisons between the beneficial effects of different sulphonylurea treatments on ischemia-induced retinal neovascularization. *Free Radic Biol Med.* 2007;43(3):454-461. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.04.030>
19. Мкртумян А.М., Духанин А.С. «Дорожная карта» препарата Диабетон МВ // *Эффективная фармакотерапия.* — 2019. — Т. 15. — №12. — С. 28–38. [Mkrtyunyan AM, Dukhanin AS. 'Road Map' of the Drug Diabeton MR. *Effectivnaya farmakoterapiya.* 2019;15(12):28–38. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-12-28-38>
20. Sena CM, Louro T, Matafome P, et al. Antioxidant and vascular effects of gliclazide in type 2 diabetic rats fed high-fat diet. *Physiol Res.* 2009;58(2):203-209. doi: <https://doi.org/10.33549/physiolres.931480>
21. Cordiner RLM, Mari A, Tura A, Pearson ER. The Impact of Low-dose Gliclazide on the Insulin Effect and Indices of Beta-cell Function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(7):2036-2046. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab151>
22. Satoh J, Takahashi K, Takizawa Y, et al. Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;70(3):291-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2005.04.002>
23. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes.* 1970;19(2):747-830
24. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia.* 2006;49:930-36. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0176-9>
25. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. The risk of overall mortality in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide, or glimepiride monotherapy: a retrospective analysis. *Diabetes Care.* 2010;33:1224-29. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-0017>
26. Klepzig H, Kober G, Matter C, et al. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning: a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *EurHeart.* 1999;20:439-46. doi: <https://doi.org/10.1053/ehuj.1998.1242>
27. Nordin C. The proarrhythmic effect of hypoglycemia: evidence for increased risk from ischemia and bradycardia. *Acta Diabetol.* 2014;51:5-14. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-013-0528-0>
28. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: 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)
29. Zoungas S, Chalmers J, Kengne AP, et al. The efficacy of lowering glycated haemoglobin with a gliclazide modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89:126–33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.05.012>
30. Ida S, Kaneko R, Murata K. Effects of oral antidiabetic drugs on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:129. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0773-1>
31. Pirart J, Lauvaux JP, Rey W. Blood sugar and diabetic complications. *N Engl J Med.* 1978;298(20):1149. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197805182982020>
32. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577-1589. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
33. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2643-2653. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052187>
34. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-2572. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
35. Mohan V, Khunti K, Chan SP, et al. Management of type 2 diabetes in developing countries: balancing optimal glycaemic control and outcomes with affordability and accessibility to treatment. *Diabetes Ther.* 2020;11(1):15–35. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00733-9>
36. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2014;371(15):1392-1406. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407963>
37. Chalmers J, Woodward M. Observational analyses from ADVANCE and ADVANCE-ON. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(2):19-32. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13894>
38. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care.* 2016;39:694–700. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-2322>
39. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1213-23. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1307>
40. Al Sifri S, Basiouny A, Ehtay A, et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. *Int J Clin Pract.* 2011;65:1132–40. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02797.x>
41. Tayek J. SUR receptor activity vs. incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetics. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(11):1128-9;1129-30. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00928.x>
42. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest.* 2004;34(8):535-42. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2004.01381.x>
43. Hassanein M, Al Sifri S, Shaikh S, et al. A real-world study in patients with type 2 diabetes mellitus treated with gliclazide modified-release during fasting: DIA-RAMADAN. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;163:108154. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108154>
44. Kalra S, Bahendeka S, Sahay R, et al. Consensus Recommendations on Sulfonylurea and Sulfonylurea Combinations in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus — International Task Force. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(1):132-157. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_556_17
45. Lee YH, Lee CJ, Lee HS, et al. Comparing kidney outcomes in type 2 diabetes treated with different sulphonylureas in real-life clinical practice. *Diabetes Metab.* 2015;41(3):208-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.01.004>
46. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet.* 2003;362(9392):1275-81. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14571-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14571-0)
47. Roberts A, James J, Dhataria K; Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet Med.* 2018;35(8):1011-1017. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13675>

48. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925-1966. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
49. Marx N, Federici M, Schütt K, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
50. Seino S, Zhang CL, Shibasaki T. Sulfonylurea action re-revisited. *J Diabetes Investig*. 2010;1(1-2):37-9. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00014.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мартирисян Нарине Степановна**, к.м.н. [**Narine S. Martirosian**, PhD]; Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4 [address: 2/4, Bolshaya Pirogovskaya Street, 119991 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>; e-mail: narinarine@list.ru

Петунина Нина Александровна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [**Nina A. Petunina**, PhD, Professor, Corr. Member of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; e-mail: napetunina@mail.ru

Гончарова Екатерина Валерьевна, к.м.н. [**Ekaterina V. Goncharova**, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-8427>; e-mail: goncharova_ev@list.ru

Кузина Ирина Александровна [**Irina A. Kuzina**]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; e-mail: mia986@mail.ru
Тельнова Милена Эдуардовна, к.м.н. [**Milena E. Telnova**, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8007-9721>; e-mail: milena.telnova@mail.ru

Щетинина Анна Олеговна, к.м.н. [**Anna O. Shchetinina**, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7658-7053>; e-mail: ivaninskaya@mail.ru

Эльмурзаева Эльмира Акрамовна [**Elmira A. Elmurzaeva**]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7026-4471>; e-mail: elmi.rami@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Петунина Н.А., Мартирисян Н.С., Гончарова Е.В., Тельнова М.Э., Кузина И.А., Щетинина А.О., Эльмурзаева Э.А. Место гликлазида МВ в современных стратегиях лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №4. — С. 368-375. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13184>

TO CITE THIS ARTICLE:

Petunina NA, Martirosian NS, Goncharova EV, Telnova ME, Kuzina IA, Shchetinina AO, Elmurzaeva EA. The place of gliclazide MB in modern treatment strategies for patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(4):368-375. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13184>