

Препараты сульфонилмочевины в современной стратегии лечения сахарного диабета 2 типа

Недосугова Л.В.

ГОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва
(ректор – член-корр. РАМН П.В. Глыбочко)

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – хроническое, прогрессирующее заболевание, характеризующееся инсулинорезистентностью и недостаточной секрецией инсулина для преодоления барьера инсулинорезистентности, прогрессирующей с течением времени в результате глюкозотоксичности и апоптоза β -клеток. Современная стратегия сахароснижающей терапии расценивает комбинацию метформина с препаратами сульфонилмочевины (СМ) как эффективную, позволяющую одновременно воздействовать на основные звенья патогенеза, но и не лишённой риска развития побочных эффектов, таких как гипогликемии, увеличение веса, негативные кардио-васкулярные эффекты. В этом отношении Амарил – СМ третьего поколения – отвечает требованиям эффективности и безопасности, предъявляемым к комбинированной сахароснижающей терапии, за счет своей высокой аффинности к особой субъединице рецептора сульфонилмочевины SUR 1 на β -клетке и кратковременности стимулирующего влияния на секрецию инсулина – с одной стороны, а также за счет уникального, не связанного с SUR экстрапанкреатического механизма действия – с другой. Доказанная эффективность и безопасность препарата в целом ряде рандомизированных исследований позволяет рекомендовать его для всех современных комбинаций сахароснижающих препаратов, включая и самые современные средства инкретинового ряда, с минимальным риском гипогликемических состояний, отсутствием увеличения веса, положительным эффектом на сердечно-сосудистую систему и прогрессирование атеросклероза.

Ключевые слова: терапия, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, секреция инсулина, рецептор сульфонилмочевины, SUR, K_{ATP} -каналы

Sulfonylureas in the modern strategy of therapy of type 2 diabetes

Nedosugova L.V.

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

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a chronic progressing disease associated with insulin resistance and impaired insulin secretion insufficient to overcome insulin resistance that deteriorates as a result of glucose toxicity and B-cell apoptosis. Combination of metformin and sulfonylureas (SU) is currently regarded as an effective strategy of hypoglycemic therapy having effect not only on the main stages of pathogenesis but also on dangerous risk factors leading to adverse events (hypoglycemia, body weight increment, cardiovascular disorders). Amaryl, SU of the 3d generation, meets all criteria of safety and efficacy for combined hypoglycemic therapy due to its high affinity to a specific subunit of SU receptors-1 on B-cells coupled to short-term stimulating action on insulin secretion. Moreover, it has a unique SU-unrelated extrapancreatic mechanism of action. The efficacy and safety of Amaryl was confirmed in a number of clinical studies which gives reason to recommend it for inclusion in any modern hypoglycemic therapy with a minimal risk of hypoglycemia, lack of weight increment, positive effect on the cardiovascular system and progress of atherosclerosis.

Key words: therapy, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, insulin secretion, sulphonylurea receptor, K_{ATP} channels

Рост распространенности сахарного диабета 2 типа (СД2) на земном шаре приобрел характер «неинфекционной эпидемии», и по прогнозам экспертов ВОЗ количество больных с СД2 должно достичь к 2025 г. 380 млн человек [1]. Прогрессирование при СД макроваскулярных и микроваскулярных осложнений выводит его на 3-е место по причинам летальности после сердечно-сосудистой и онкологической патологий. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний больных СД2 в 3 раза выше, чем у населения в целом [2]. При этом в 80% случаев причиной смерти является атеросклеротическое поражение коронарных, церебральных и периферических сосудов [3]. В целом от заболеваний, обусловленных атеросклерозом, умирают больше больных диабетом, чем от всех других причин, вместе взятых [4]. Причиной такого выраженного поражения сосудистого русла в настоящее время считают гипергликемию. Метаанализ 20 различных исследований, включавших 95783 пациентов, наблюдаемых в течение 12 лет, позволил сделать вывод о том, что глюкоза является таким же фактором риска для развития атеросклероза и острой сердечно-сосудистой летальности, как и уровень общего холестерина и артериального давления [5].

Ставшие классикой результаты исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [6] и Kumamoto [7], показавшие роль гликемического контроля в снижении риска прогрессирования диабетических сосудистых осложнений, подтвержденные серией недавних крупных рандомизированных исследований, таких как ADOPT (The Adult Diabetes

Outcome Progression Trial) [8], ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease –Preterax and Diamicon Modified Control Evaluation) [9], PROACTIVE (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) [10], в комбинации с недавно опубликованными результатами длительного (10-летнего) наблюдения за пациентами, участвовавшими в DCCT/EDIC (The Diabetes Control and Complication Trial//Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) [11], UKPDS [12] и Steno-2 study [13], послужили основанием для создания международного консенсуса по лечению СД2, провозгласившего достижение уровня $HbA_{1c} < 6,5\%$ как конечную цель в лечении СД2.

Современные рекомендации более агрессивного подхода к достижению целевого уровня гликемического контроля были, тем не менее, пересмотрены в связи с увеличением риска острой сердечно-сосудистой летальности при попытке добиться целевого уровня $HbA_{1c} < 6,5\%$ при проведении исследований RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes in Oral Agent Combination Therapy for Type 2 Diabetes) [14], ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [15], VADT (The Veteran Affairs Diabetes Trial) [16]. Согласно последним рекомендациям консенсуса Американской диабетологической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), целевой уровень HbA_{1c} , определенный на основании практического и ожидаемого снижения частоты развития осложнений, «в общем» составляет $< 7\%$ [17]. Для каждого «конкретного пациента» со-

держание HbA_{1c} должно быть «как можно ближе к нормальному (<6%) без значимых гипогликемических состояний». По мнению авторов консенсуса по гликемическому контролю [17], уровень $HbA_{1c} \geq 7\%$ должен служить сигналом к началу или изменению терапии, целью которой должно стать снижение его до уровня здоровых людей или хотя бы до <7%. Естественно, что на практике нелегко достичь этой цели у большинства пациентов, поэтому необходимо взвешивать потенциальный риск и пользу любого более интенсивного метода лечения для каждого больного, поскольку стремление к достижению глюкозы плазмы крови натощак <6,0 ммоль/л чревато риском развития гипогликемических состояний, а, следовательно, и риском острых сердечно-сосудистых катастроф.

СД2 характеризуется двумя основными патогенетическими дефектами: снижением чувствительности к инсулину (или инсулинорезистентностью) и неадекватной секрецией инсулина для преодоления барьера инсулинорезистентности. Инсулинорезистентность зачастую предшествует развитию СД в течение многих лет и является генетически обусловленной, хотя и усугубляется такими внешними факторами, как ожирение, снижение физической активности, беременность и избыток контринсулярных гормонов. Изначально существующая инсулинорезистентность компенсируется за счет гиперинсулинемии, что поддерживает нормальную толерантность к углеводам. Нарушение толерантности к углеводам наблюдается при возрастании инсулинорезистентности или при снижении компенсаторных возможностей инсулиновой секреции, либо при прогрессировании обоих дефектов [18, 19]. По современным представлениям, СД2 манифестирует в ситуации, когда секреторные возможности β -клеток оказываются несостоятельными для преодоления барьера инсулинорезистентности. Основная роль в этой несостоятельности инсулярного аппарата отводится генетическим нарушениям [19], однако немаловажную роль в снижении секреторных резервов инсулярного аппарата играет так называемый «феномен глюкозотоксичности», за счет которого развивается апоптоз и гибель β -клеток. По статистическим данным, к моменту манифестации заболевания у пациентов функционирует только 50% от начального количества β -клеток, что подтверждает теорию постепенного прогрессирования нарушений углеводного обмена: от нормогликемии в условиях

инсулинорезистентности и гиперинсулинемии до манифестации СД через последовательные стадии нарушения гликемии натощак и нарушенную толерантность к глюкозе [20].

Исходя из вышеизложенного, напрашивается вполне логичный вывод о том, что основным стратегическим направлением в лечении СД2 должно быть воздействие на инсулинорезистентность как главное патогенетическое звено в развитии заболевания. Снижая инсулинорезистентность, мы уменьшаем нагрузку на инсулярный аппарат, сохраняя тем самым его секреторные возможности и снимая негативное влияние гиперинсулинемии на повышение аппетита, прибавку веса, состояние сердечно-сосудистой системы. Наиболее простой способ повышения чувствительности к инсулину – снижение веса за счет изменения образа жизни и характера питания, что, к сожалению, позволяет достичь целевого уровня гликемии менее чем у 30% пациентов с впервые выявленным СД2 [21]. В таких ситуациях необходимы средства, воздействующие на основное патогенетическое звено синдрома – инсулинорезистентность.

Наиболее доступным и эффективным средством на сегодняшний день является метформин, основным механизмом действия которого является снижение инсулинорезистентности за счет повышения активности тирозинкиназы инсулинового рецептора в периферических тканях. В результате улучшается утилизация и окисление глюкозы в периферических тканях [22, 23], подавляется липолиз и окисление свободных жирных кислот как альтернативного энергетического субстрата [23, 24]. Именно с повышением чувствительности к инсулину печеночной ткани связывают снижение глюконеогенеза и гликогенолиза [25, 26].

Как указывалось выше, у большинства людей с СД2 мероприятия по изменению образа жизни не обеспечивают достижения целевых параметров углеводного обмена либо из-за недостаточного снижения веса, его повторного набора, либо из-за прогрессирования заболевания, или вследствие сочетания этих и ряда других факторов. Поэтому рекомендуется начинать терапию метформином, наряду с изменением образа жизни, сразу после установления диагноза. При отсутствии специфических противопоказаний метформин рекомендуется назначать в первую очередь благодаря его влиянию на гликемию, отсутствию прибавки в весе и гипогликемических со-

Уровень 1: Хорошо изученная терапия

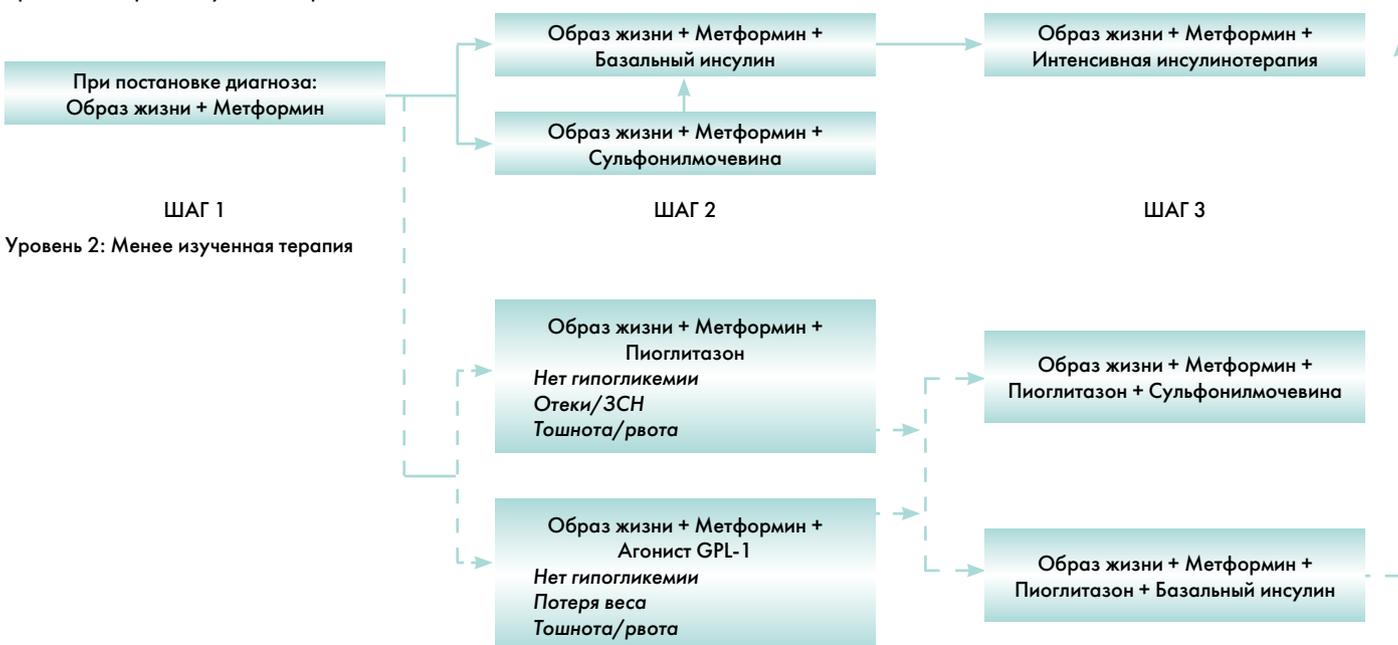


Рис. 1. Алгоритм лечения СД2

Цель HbA_{1c} <6,5%*

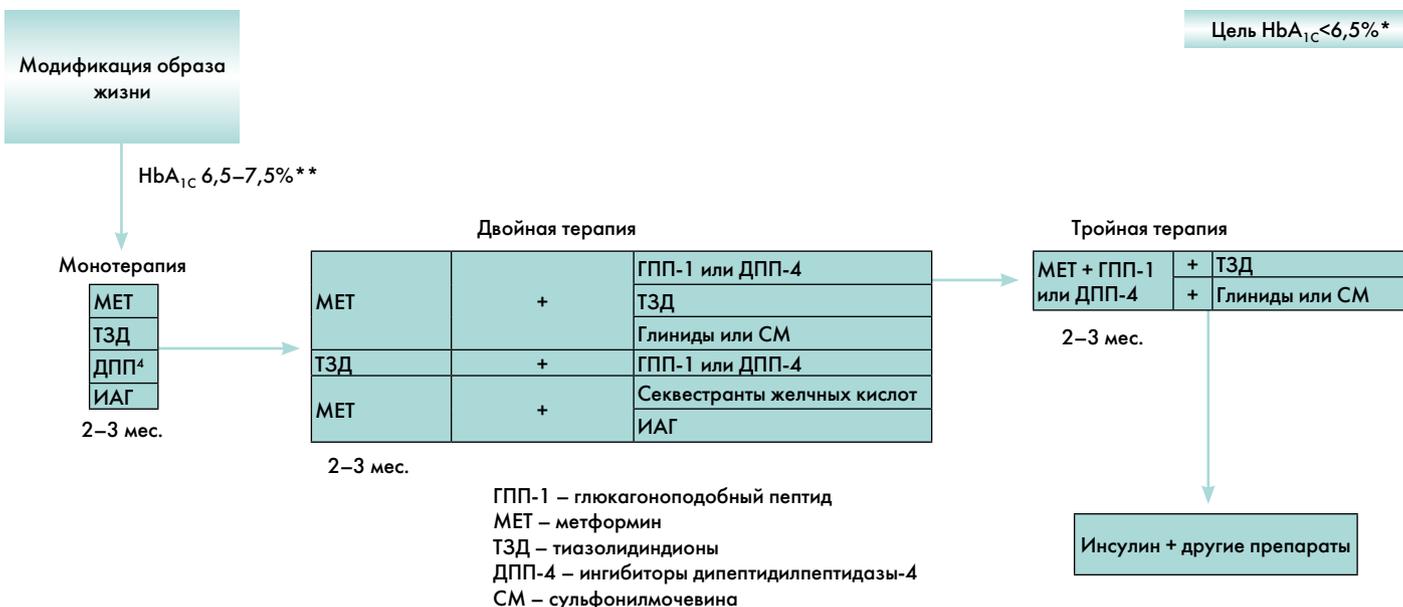


Рис. 2. ААСЕ/АСЕ Алгоритм контроля гликемии при СД2 (адаптировано из ссылки 28)

стояний, обычно хорошей переносимости с низкой частотой побочных эффектов, высокому уровню приверженности и относительно низкой стоимости. Доза метформина должна быть постепенно (в течение 1–2 месяцев) увеличена до максимально эффективной и переносимой. Вместе с тем, даже максимальные дозы метформина далеко не всегда позволяют добиться целевого уровня гликемии и снижения уровня HbA_{1c} <7,0% в течение первых 2–3 месяцев лечения, как рекомендуют авторы международного консенсуса ADA/EASD [17]. При сохранении выраженной гипергликемии следует решить вопрос о добавлении других сахароснижающих препаратов. Четкого консенсуса в отношении второго препарата, добавляемого к метформину, пока не существует, и выбор делается между инсулином, препаратом сульфонилмочевины или тиазолидиндионами (рис. 1). В связи с появлением новых препаратов и выявлением новых побочных эффектов авторы консенсуса [17] предлагают в первую очередь использовать сульфонилмочевину либо инсулин как наиболее хорошо изученные препараты, в качестве дополнительной терапии при неэффективности монотерапии метформин и изменении образа жизни.

В определенных клинических ситуациях может применяться терапия препаратами второго ряда, которые, во-первых, менее изучены, а во-вторых, значительно дороже. В частности, когда риск гипогликемии особенно опасен (например, у пациентов, занимающихся тяжелым физическим трудом), целесообразно дополнительное назначение препаратов класса тиазолидиндионов (ТЗД) – пиоглитазона (Актос) и агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1: эксенатид, лираглутид). В случаях, когда одна из основных целей лечения – снижение веса, а уровень HbA_{1c} <8,0%, предпочтительно назначение эксенатида (Баеты).

Однако клиницисты-эндокринологи зачастую сталкиваются с проблемой невозможности добиться целевого уровня гликемии в течение 2–3 месяцев лечения. Обусловлено это тем, что исходный уровень HbA_{1c} у пациентов может колебаться от 6,5% до 10% и выше, что, безусловно, осложняет возможность быстро и эффективно достижения цели.

В связи с этим Американской ассоциацией клинических эндокринологов (ААСЕ) предложен дифференцированный подход к назначению и коррекции сахароснижающей терапии в зависимости от исходного уровня HbA_{1c} [28]. Действительно, если исходный уровень HbA_{1c} не превышает 7,5%, вполне реально достижение целевого уровня <6,5% с помо-

щью монотерапии метформином, пиоглитазоном, ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП4) или альфа-глюкозидаз, как это представлено на рис. 2. Двойная комбинация при неэффективности монотерапии предполагает добавление препаратов, так или иначе стимулирующих секрецию инсулина, либо за счет непосредственного воздействия на β-клетку (препараты сульфонилмочевины (СМ), глиниды и аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), либо опосредованно, за счет блокады расщепления нативного ГПП-1 ингибиторами фермента ДПП4. В любом случае такая комбинация воздействует на оба патогенетических звена развития СД2: инсулинорезистентность и неадекватную секрецию инсулина, в результате чего обеспечивается адекватный контроль как гликемии натощак, так и после еды, приводя к быстрому достижению цели.

Если модификация образа жизни, метформин и второй препарат не привели к достижению целевых параметров контроля углеводного обмена, следующий этап заключается в начале или интенсификации инсулинотерапии (рис. 2). Если уровень HbA_{1c} близок к целевому (<7,5%), можно добавить третий пероральный сахароснижающий препарат. Тем не менее, такой подход более дорогостоящий и не всегда оказывается эффективным по сравнению с переходом на инсулинотерапию или ее интенсификацией [29].

Тактика ведения пациентов с уровнем HbA_{1c} от 7,6% до 9%

Подавляющее большинство пациентов с СД2 имеют на момент диагностики заболевания уровень HbA_{1c} >7,6%. На сегодняшний день не существует таких препаратов, которые были бы способны обеспечить достижение целевого уровня контроля при монотерапии в течение 2–3 месяцев. Именно поэтому авторы алгоритма предлагают изначально использовать комбинированную «двойную» терапию для достижения быстрого и эффективного контроля гликемии (см. рис. 3).

Такой подход основан на данных многочисленных исследований, показавших, что одновременное назначение препаратов с различными точками приложения действия обеспечивает более значимое снижение HbA_{1c} не только за более короткие сроки, но и в значительно меньших дозировках, нежели начальная монотерапия метформином с последующим присоединением второго препарата [30, 31, 32]. Метформин является

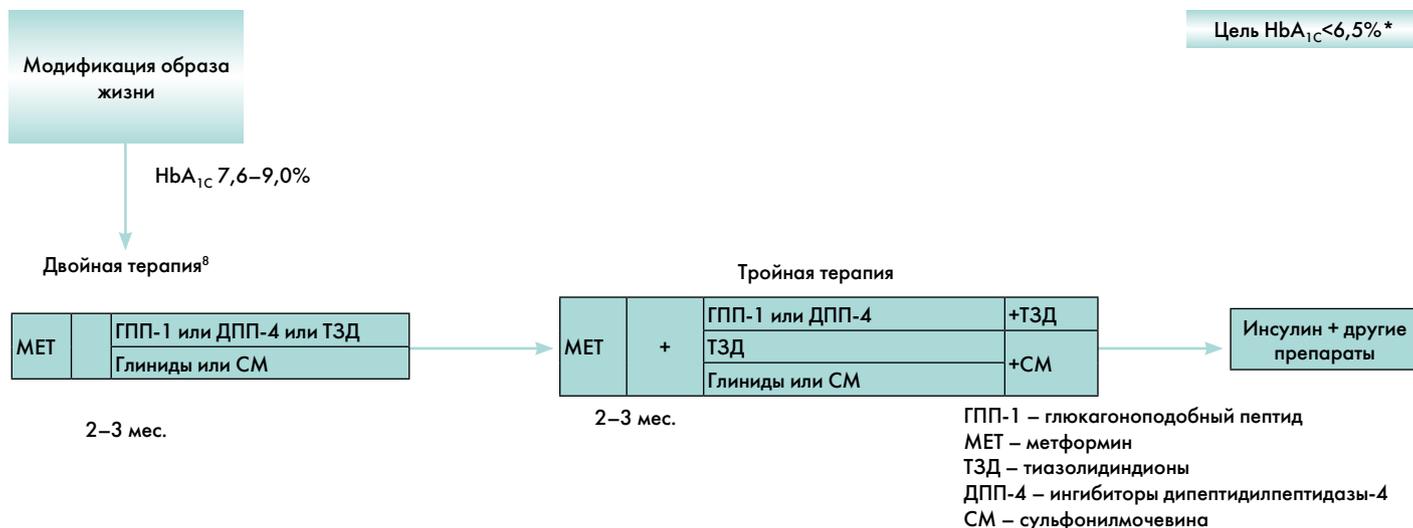


Рис. 3. ААСЕ/АСЕ Алгоритм контроля гликемии при СД2 (Адаптировано [28])

основой всех возможных комбинаций, из которых наиболее безопасной является комбинация метформина с инкретиновыми миметиками, за счет отсутствия риска гипогликемических состояний и прибавки в весе, а самой эффективной – комбинация метформина с препаратами СМ, поскольку эти препараты наиболее значимо снижают уровень HbA_{1c} , а их комбинация обеспечивает не только хороший контроль гликемии, но и показатели липидного спектра крови [33].

В случае неэффективности «двойной» терапии рекомендуется добавить третий препарат, опять-таки исходя из принципов эффективности и безопасности: метформин и в этой ситуации является основой терапии, при этом наиболее безопасной, с точки зрения риска развития гипогликемических состояний, является добавление к комбинации метформина с инкретиновыми миметиками тиазолидинионов, а наиболее эффективной – присоединение препаратов СМ к комбинации метформина с инкретиновыми миметиками.

Таким образом, пациентам, имеющим уровень HbA_{1c} , близкий к 7,5%, целесообразнее назначать комбинацию метформина с ТЗД и инкретиновыми миметиками, тогда как пациентам с более высоким уровнем HbA_{1c} логичнее применять комбинацию метформина с препаратами СМ и инкретиновыми миметиками. Следующим этапом достижения целевого уровня гликемии при неэффективности «тройной» комбинации является назначение инсулинотерапии, сначала в фоновом, а затем и фоново-болюсном режиме, при переходе к которому необходимо отменить препараты, так или иначе стимулирующие секрецию инсулина.

Тактика ведения пациентов при уровне $HbA_{1c} > 9\%$

В клинической практике нередки ситуации, при которых уже при диагностике СД2 у пациентов имеется значительная гипергликемия и уровень HbA_{1c} превышает 9%, однако отсутствует клиническая симптоматика заболевания, что свидетельствует о достаточной секреторной активности инсулярного аппарата. Тактикой выбора в этой ситуации, по предложению авторов алгоритма, может быть не интенсивная инсулинотерапия, которая абсолютно показана при $HbA_{1c} > 10\%$ и выраженной клинической симптоматике, а изначальная «тройная» терапия. Наиболее эффективной при этом считается комбинация метформина с СМ и инкретиновыми миметиками, наиболее безопасной с точки зрения риска гипогликемии – комбинация метформина с инкретиновыми миметиками и ТЗД (см. рис. 4).

Вместе с тем, как указывалось выше, интенсификация сахароснижающей терапии лимитируется риском развития гипогликемических состояний, прибавки веса и, как результат, повышением летальности от острых сосудистых катастроф. Эпизоды гипогликемии выявлялись в 3 раза чаще в группе интенсивного лечения по сравнению со стандартной терапией при проведении исследования ACCORD и в 2 раза чаще в исследовании VADT [15, 16], что сопровождалось повышением случаев сердечно-сосудистых событий в последующие 3 месяца после тяжелой гипогликемии в группе интенсивного лечения у пожилых людей в исследовании VADT.

Интенсивное лечение в этих исследованиях сопровождалось также и увеличением веса в среднем на 10 кг у 28% пациентов за время участия в исследовании ACCORD [15] и на 8,2 кг в исследовании VADT [16]. Нарастание веса, как известно, ассоциировано с повышением уровня глюкозы, артериального давления, дислипидемией, сердечно-сосудистой патологией и повышением летальности. При СД нарастание веса сопровождается ухудшением гликемического контроля и увеличением сердечно-сосудистого риска [34–36].

И, наконец, даже в спланированных, контролируемых исследованиях не удавалось достичь поставленной цели гликемического контроля. Так, например, целью исследований ACCORD и VADT было достижение уровня $HbA_{1c} < 6,0\%$. Однако средний уровень HbA_{1c} , достигнутый в исследовании VADT, составил 6,9%, а в исследовании ACCORD – 6,4% [15, 16].

Таким образом, современная стратегия сахароснижающей терапии предполагает применение таких комбинаций сахароснижающих препаратов, которые были бы наиболее эффективны в отношении коррекции углеводного обмена, без риска развития гипогликемических состояний, увеличения веса и негативного влияния на сердечно-сосудистую систему. В представленном выше алгоритме ААСЕ подчеркивается, что даже используя современные препараты, такие как аналоги ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4 в комбинации с метформином, мы либо жертвуем эффективностью, применяя ингибиторы ДПП-4, либо безопасностью – при использовании аналогов ГПП-1. Именно поэтому применение СМ в комплексной терапии СД2 прочно сохраняет свои позиции в любом алгоритме лечения. Безусловно, клиницист-эндокринолог должен четко представлять, кому и когда следует назначать препараты этой группы, в зависимости от исходного уровня HbA_{1c} , поставленной цели достижения компенсации, возраста пациента и наличия у него сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Наиболее актуальным остается вопрос выбора конкретного препарата

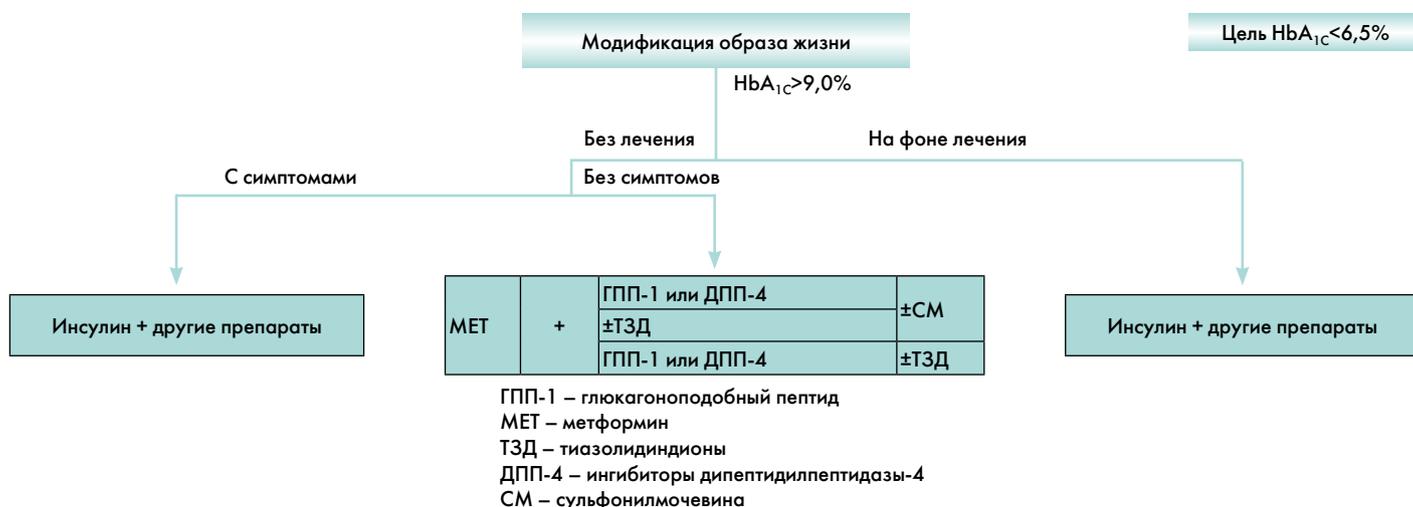


Рис. 4. ААСЕ/АСЕ Алгоритм контроля гликемии при СД т.2 (Адаптировано из ссылки 28).

группы СМ при необходимости их назначения. В этой ситуации целесообразно исходить из таких характеристик препарата, как его сахароснижающая активность, длительность действия, частота и выраженность гипогликемических состояний, безопасность в отношении воздействия на сердечно-сосудистую систему и увеличение веса.

Панкреатический эффект действия Амарила

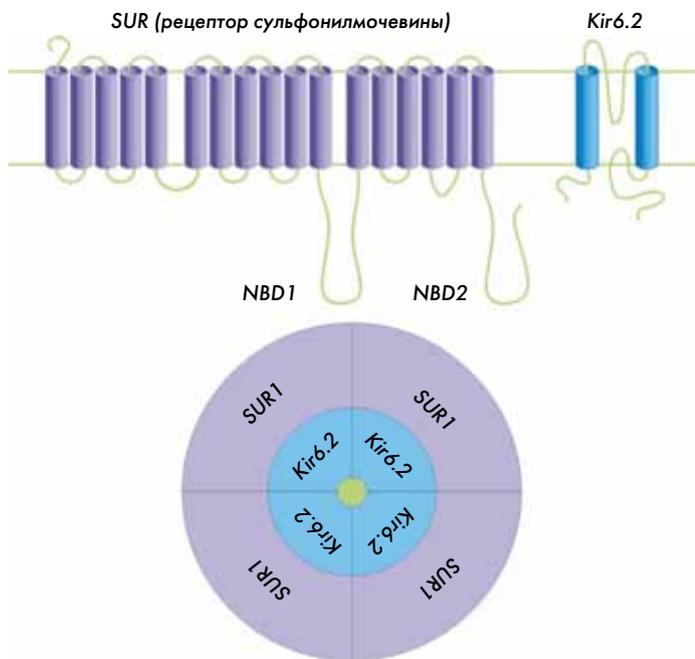
В этом отношении Амарил – препарат СМ, наиболее полно отвечающий всем перечисленным требованиям. Хорошо известно, что препараты СМ могут оказывать сахароснижающий эффект только при сохраненной способности инсулярного аппарата к секреции гормона. препараты СМ оказывают стимулирующий эффект на секрецию инсулина за счет связывания со специфическими рецепторами плазматической мембраны β-клетки, которые интегрированы в структуру АТФ-зависимых К⁺-каналов плазматических мембран [37]. Роль К_{АТФ}-каналов в процессе регуляции инсулиновой секреции является ключевой. При поступлении в β-клетку глюкозы и при ее окислении повышается концентрация АТФ, что сопровождается закрытием К_{АТФ}-каналов, изменением мембранного потенциала. Деполаризация мембраны сопровождается открытием вольтаж-зависимых Са⁺⁺-каналов и входением ионов Са⁺⁺ в клетку. В результате повышается концентрация внутриклеточного Са⁺⁺, являющегося сократительным микроэлементом, благодаря чему происходит сокращение внутриклеточных миофибрилл и стимулируется секреция инсулина путем экзоцитоза. При взаимодействии СМ с рецепторами β-клетки происходит закрытие К_{АТФ}-каналов и инициируется вся цепь вышеописанных событий, заканчивающаяся секрецией синтезированного ранее и накопленного в β-клетке инсулина. Благодаря тому, что СМ повышает чувствительность β-клеток к глюкозозависимому инсулинотропному полипептиду (ГИП), стимуляция секреции инсулина происходит в соответствии с уровнем глюкозы, вследствие чего восстанавливается нормальная кривая инсулиновой секреции и, в частности, 1 фаза, необходимая для снижения посталиментарной гликемии.

Результаты современных исследований по изучению регуляции секреции инсулина [37] представляют К_{АТФ}-канал как композицию двух типов субъединиц – порообразующей субъединицы Kir6.x. и регуляторной субъединицы, способной связывать СМ, и потому названной рецептором СМ – SUR. Эти субъединицы стереохимически объединены в соотношении 4:4, образуя октаметрический комплекс из 4 пороформирующих субъединиц (Kir 6.2) и 4 регуляторных SUR субъединиц (см. рис. 5).

Описано 2 гена, кодирующих порообразующую субъединицу Kir6.1 и Kir6.2, равно как и 2 гена, кодирующих SUR 1 и SUR 2. Электрофизиологические исследования показали, что различные комбинации Kir.X и SUR присутствуют в разных тканях. Kir 6.2 экспрессируются в β-клетках, сердце, мозге и скелетной мускулатуре, а Kir 6.1 формируют пору К_{АТФ}-канала в гладкой мускулатуре, хотя существуют данные, что в гладкой мускулатуре могут присутствовать и Kir 6.2, и Kir 6.1 субъединицы, формируя пору К_{АТФ}-канала с различными свойствами. SUR 1 образуют регулируемую субъединицу в β-клетках и в отвечающих на глюкозу нейронах гипоталамуса, SUR 2A – в сердечной и скелетной мускулатуре, SUR 2B – в гладкой мускулатуре. Порообразующая Kir 6.2-субъединица состоит из 2 трансмембранных доменов, связанных между собой, а регулирующая SUR субъединица – из 17 трансмембранных доменов, объединенных в три группы, и 2 внутриклеточных нуклеотид-связывающих доменов (рис 5). Поскольку до сих пор не найдено АТФ-связывающих участков на Kir 6.2-субъединице, считается, что именно SUR субъединица и, в частности, ее нуклеотид-связывающие домены ответственны за метаболическую регуляцию К_{АТФ}-канала. Благодаря связыванию аденозина с нуклеотид-связывающим доменом SUR при повышении концентрации АТФ в клетке происходит инактивация К_{АТФ}-канала и пора закрывается, что обуславливает деполаризацию мембраны, и напротив, при снижении концентрации АТФ происходит открытие К_{АТФ}-канала и реполяризация мембраны.

Как показали исследования последних лет, SUR1 субъединица К_{АТФ}-канала β-клетки связывает с высокой константой средства СМ, однако эта константа различна для разных препаратов. Самой слабой константой обладает препарат 1 генерации – толбутамид, самой высокой – глибенкламид, по-видимому, этим фактом и объясняются различия в сахароснижающей активности препаратов, поскольку, чем выше средство препарата к рецептору, тем длительнее его ингибирующее влияние на К_{АТФ}-канал и тем сильнее будет стимулироваться секреция инсулина за счет поступления в β-клетки ионов Са⁺⁺.

В этом отношении Амарил продемонстрировал уникальные свойства. С одной стороны, препарат обладает достаточно высокой константой средства к SUR, которая, тем не менее, в 3–4 раза ниже таковой для глибенкламида, с другой стороны – для Амарила характерно самое высокое соотношение констант диссоциации и ассоциации с SUR (Koff/Kon), превышающее таковое для глибенкламида в 3–4 раза [38]. Константа ассоциации (Kon) с SUR – в 2,5–3 раза, а константа диссоциации (Koff) в 8–9 раз выше для Амарила, чем для глибенкламида, что и обуславливает более быстрый и короткий стимулирую-



SUR1 – рецептор β -клетки
SUR2A – рецептор кардиомиоцита
SUR2B – рецептор гладких мышц, мозга
Kir6.2 – порообразующая субъединица K_{ATP} канала
NBD – нуклеотид-связывающий участок
 Рис. 5. Стереохимическая структура K_{ATP} канала плазматической мембраны

щий эффект препарата на секрецию инсулина. Благодаря таким кинетическим характеристикам, на фоне применения Амарила значительно реже и слабее выявляются гипогликемические состояния, чем при использовании других препаратов СМ. В четырехлетнем популяционном проспективном исследовании было продемонстрировано, что у пациентов с СД2 (30 768 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в стационар с симптомами тяжелой гипогликемии) терапия Амарилом в 6,5 раз реже приводила к развитию тяжелых гипогликемий, чем терапия глибенкламидом – 0,86 и 5,6 эпизодов соответственно на 1000 пациентов в год [39].

При изучении кинетических характеристик Амарила исследовательская группа G. Müller [38] выявила, что Амарил взаимодействует с особой субъединицей SUR (SUR X) на β -клетке, с молекулярной массой 65 kDa, тогда как СМ 1-й и 2-й генерации связываются с субъединицей SUR (SUR1) на β -клетке с молекулярной массой 140 kDa. При этом было выяснено, что избыток немеченого глибенкламида или толбутамида в инкубационной среде практически полностью подавляет связывание [3H]-Амарила с SUR X-65 kDa, и наоборот, немеченый Амарил снижает связывание [3H]-глибенкламида с SUR1-140 kDa в дозозависимом соотношении. Таким образом, было доказано кооперативное взаимодействие SUR1 и SUR X и показана возможность связывания СМ как с SUR1 так и SUR X, с соответственно разной аффинностью.

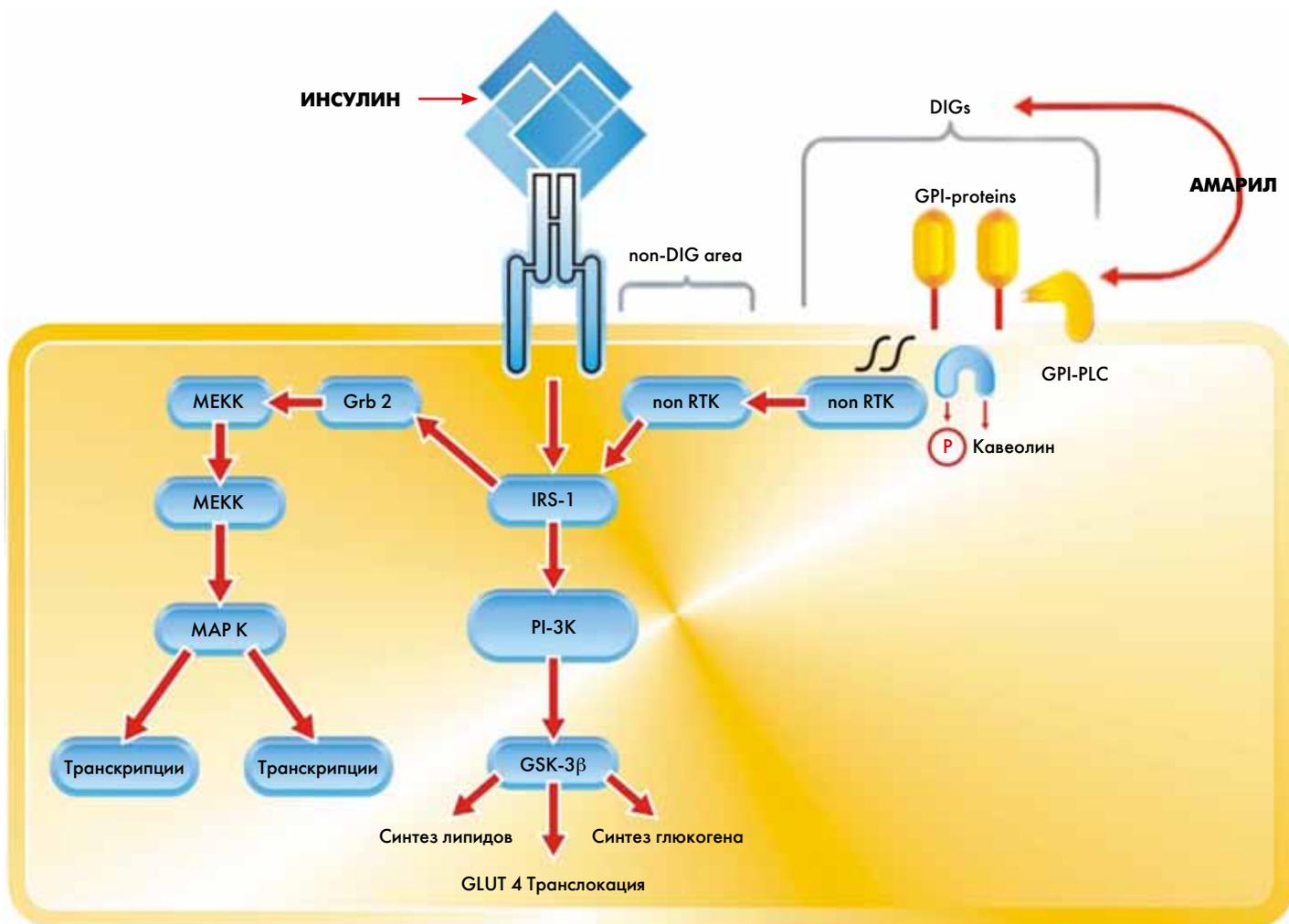
Экстрапанкреатические эффекты действия Амарила

Несмотря на более низкую константу сродства к SUR β -клетки и более короткое стимулирующее секрецию инсулина действие за счет высокого отношения K_{off}/K_{on} (см. выше), по сравнению с глибенкламидом, клинические исследования показывают высокую сахароснижающую эффективность Амарила, поскольку дозы, необходимые для идентичного снижения гликемии у людей, на 50–70% ниже дозировок гли-

бенкламида [40]. Это противоречит стандартному представлению, что сахароснижающая активность СМ напрямую связана с ее способностью стимулировать секрецию инсулина в соответствии со степенью сродства к SUR β -клетки. С момента начала применения препаратов СМ не стихают дискуссии относительно способности препаратов этой группы оказывать внепанкреатический эффект, независимый от стимуляции секреции инсулина. Подтверждением этого являются многочисленные наблюдения о снижении инсулинемии при длительном применении СМ без ухудшения гликемического контроля [41]. Инсулиноподобные эффекты и повышение чувствительности к инсулину на фоне СМ были продемонстрированы во многих исследованиях [42–47], однако молекулярные механизмы этих эффектов остаются малоизученными. Оценивая экстрапанкреатический эффект различных препаратов СМ по отношению «выброс инсулина/скорость снижения гликемии», G. Müller с соавт. показали, что Амарил обладает наиболее выраженным инсулиноподобным действием, поскольку отношение инсулин/гликемия составило для глимепирида 0,03, для гликлазида 0,07, для глипизида 0,11 и для глибенкламида 0,16 [38]. Показано, что СМ повышает активность ключевых ферментов липогенеза и гликогенеза, при этом данный эффект почти в 2 раза выше у Амарила, чем у глибенкламида (в 3,5 и 1,9 раз соответственно) [42]. Это может быть объяснено выявлением SUR1 на плазматической мембране адипоцитов и миоцитов *in vitro*. Вместе с тем, если исходить из предположения, что молекулярные основы периферического действия Амарила такие же, как и на мембране β -клетки, то Амарил должен демонстрировать меньший экстрапанкреатический эффект, по сравнению с глибенкламидом. Однако как показывают многочисленные исследования, Амарил имеет большую активность в отношении транспорта глюкозы в клетку и ее утилизации [38].

Инсулин оказывает свой биологический эффект за счет активации тирозинкиназы инсулинового рецептора, которая запускает цепочку последовательного фосфорилирования белков инсулин-рецепторного субстрата (ИРС-1 и ИРС-2), приводя к активации ключевого фермента в передаче инсулинового сигнала – фосфатидил-инозитол-3-киназы (PI-3K). PI-3K катализирует образование фосфоинозитол-3-фосфата, действующего как вторичный мессенджер инсулина, который способствует транслокации глюкозного транспортера в клеточную мембрану, обеспечивая тем самым транспорт глюкозы в клетку, а также запускает активность каскада протеинкиназ, которые фосфорилируют и регулируют функцию многих клеточных белков, участвующих в процессах клеточного обмена, пролиферации и апоптоза [48]. Фосфорилирование ИРС-1 и активность PI-3K дозозависимо повышались в ответ на глибенкламид и, в большей степени, на Амарил в 3,1 и 4,4 раза соответственно [38]. Вместе с тем, не выявлено непосредственного влияния Амарила на число и аффинность инсулиновых рецепторов и аутофосфорилирование белков ИРС [49]. Возникает вопрос: каким же образом Амарил индуцирует фосфорилирование ИРС, приводя к каскаду реакций инсулинового сигнала? Исследовательская группа G. Müller выявила в мембране адипоцитов крыс белок кавеолин-29-kDa, который фосфорилировался по тирозину в 4,2 раза больше по сравнению с базальным уровнем в ответ на Амарил [38]. Фосфорилирование кавеолина приводило к активации нерелевантной тирозинкиназы, которая высвобождается из связи с кавеолином и запускает фосфорилирование ИРС, что и обеспечивало, по всей видимости, экстрапанкреатический инсулинонезависимый эффект Амарила.

Снижение инсулинорезистентности на фоне лечения Амарила было подтверждено в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании чувствительности к инсулину в ходе острой нагрузки Амарилом при проведении нормогликемического гиперинсулинемического клэмпса у здоровых, но инсулинорезистентных потомков больных с СД2 [50].



DIGs – гликолипидные участки мембраны, GPI-proteins – гликозил-фосфатидил-инозитол – протеины, GPI-PLC – фосфолипаза С гликозил-фосфатидил-инозитол-протеина, non RTK – нерецепторная протеинкиназа, Caveolin – кавеолин, non-DIG area – негликолипидные участки мембраны; IRS-1 – инсулин-рецепторный субстрат-1, PI-3K – фосфоинозитол-3-киназа, GSK-3β – киназа гликоген-синтазы-3β, Grb 2 – фактор роста рецептор-связанного белка, MEKK – киназа киназы внеклеточного сигнала, MEK – киназа внеклеточного сигнала, MAP K – митогенактивирующая протеинкиназа

Рис. 6. Гипотетическая модель инсулин-подобного сигнала Амарила через кавеолин-гликолипидные участки мембраны (Адаптировано из ссылки 38)

Было показано также, что на фоне приема Амарила повышается продукция адипонектина и снижается уровень фактора некроза опухолей – TNF-α [51], что сопровождается снижением индекса HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulinresistance), за счет снижения ингибирующего влияния TNF-α на активность тирозинкиназы инсулинового рецептора и секрецию адипонектина адипоцитами. Недавно было показано непосредственное связывание препарата с PPARγ и повышение транскрипционной активности гена PPAR-γ, что сопровождалось изменением уровня мРНК генов-мишеней для лептина и адипонектина [52]. Эти данные свидетельствуют о том, что Амарил может повышать чувствительность к инсулину и как агонист PPAR-γ, хотя активность его в этом отношении составляет около 20% от эффекта пиоглитазона. Таким образом, эффективность сахароснижающего действия Амарила обусловлена не только его прямым панкреатическим эффектом, но, в большей степени, его выраженной экстрапанкреатической активностью.

Вместе с тем, как отмечалось выше, не только Амарил, но и другие препараты СМ демонстрируют экстрапанкреатическую активность [42–47], что, возможно, обусловлено наличием K_{ATP}-каналов, содержащих SUR, в различных тканях. Известно, тем не менее, что различные ткани содержат различные SUR: SUR 1 – присутствуют в β-клетках и в отвечающих на глюкозу нейронах гипоталамуса, SUR 2A – в сердечной

и скелетной мускулатуре, SUR 2B – в гладкой мускулатуре [37]. SUR 1 отличается наличием двух типов высокоаффинных связывающих мест, комплексирующихся с СМ и бензамидной структурой, тогда как SUR 2A и SUR 2B связывают только бензамидную группировку, входящую в структуру глибенкламида и меглитинидов. Роль K_{ATP}-каналов в нейронах гипоталамуса не вполне ясна, хотя очевидно, что окисление глюкозы и синтез АТФ в них будет приводить к закрытию K_{ATP}-канала, деполяризации мембраны и повышению активности нейронов. Интересно, что лептин – ключевой гормон контроля потребления и энергозатрат – способствует снижению аппетита, подавляя активность нейронов гипоталамуса, в частности, за счет его способности открывать K_{ATP}-каналы и снижать мембранный потенциал [53].

Хорошо известный эффект СМ на увеличение массы тела при длительном применении может быть обусловлен определенным антагонизмом его действия и лептина на нейроны гипоталамуса в дополнение к стимуляции секреции инсулина β-клетками, вследствие наличия SUR 1 на мембранах клеток обоих типов. Амарил, в отличие от других препаратов СМ, не влияет на прибавку массы тела, а по некоторым данным [54] даже способствует его снижению, как это было продемонстрировано в полугодовом исследовании, включавшем 1770 пациентов СД2. Снижение массы тела у этих пациентов

сопровождалось улучшением гликемического контроля и было значительно выражено у лиц с более высоким базальным ИМТ. Этот эффект Амарила может быть обусловлен не только более коротким и меньшим выбросом инсулина из β -клеток, но и меньшим антагонизмом препарата действию лептина на уровне гипоталамуса по сравнению с другими ПСМ.

Хорошо известна ключевая роль K_{ATP} -каналов в кардиопротективных механизмах ишемического прекодиционирования, которые могут ингибироваться препаратами СМ, содержащими бензамидную группировку, связывающуюся с SUR 2A и SUR 2B [55]. Амарил, в отличие от глибенкламида, не проявляет селективности к SUR 2A и SUR 2B, поскольку в его структуре отсутствует бензамидная группировка, благодаря чему не выявлено его отрицательного влияния на коронарный кровоток и сосудистый тонус ни в экспериментах *in vitro*, ни в опытах *in vivo* [56, 57]. В последнее время появились данные о кардиопротективном и антиатерогенном действии препарата: в исследовании Koshiha K. et al. [51] было отмечено снижение таких маркеров кардиоваскулярного риска, как IL-6, CRP, TNF- α у больных, получавших Амарил в ходе 28-недельного сравнительного исследования с глибенкламидом. Антиатеросклеротический эффект препарата проявляется также в положительном влиянии на липидный обмен [58] и в повышении продукции NO эндотелием [59].

Амарил полностью метаболизируется в печени и выводится из организма двумя путями: почками – 58%, через ЖКТ – 35% [60]. Пациенты с нарушением функции почек хорошо переносят Амарил, который не кумулируется у этих больных. Препарат не взаимодействует с такими широко применяемыми лекарственными средствами, как ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов нифедипинового ряда. Необходимо отметить, что фармакокинетика Амарила у лиц пожилого и старческого возраста не отличается от таковой у молодых пациентов [60].

Одной из проблем современной стратегии лечения СД2 являются сложные схемы сахароснижающей терапии, неблагоприятно влияющие на комплаентность – следование пациентов врачебным предписаниям в повседневной практике. Как показали результаты исследования DARTS [61], только 30% пациентов твердо придерживаются терапии одним лекарственным средством и менее 13% – большим количеством препаратов и в больших дозах (раздельная комбинация). Амарил отличается от других препаратов СМ не только длительностью действия – до 24 часов, но и способностью стимулировать секрецию инсулина и обеспечивать контроль постпрандиальной гликемии с одинаковой эффективностью вне зависимости от однократного либо многократного приема в течение дня, что позволяет применять его 1 раз в сутки [62], обеспечивая тем самым более высокую комплаентность пациентов.

Эффективность Амарила в комбинированной терапии

Как указывалось выше, современная стратегия сахароснижающей терапии предполагает интенсификацию лечения за счет более раннего и эффективного внедрения комбинированной терапии. СД2 является неуклонно прогрессирующим заболеванием, в связи с чем раннее применение комбинированной терапии на фоне сохранной функции поджелудочной железы обеспечивает лучшую и более быструю компенсацию СД с достижением целевых значений гликемии. Возможность комбинирования препаратов в низких дозах вместо повышающей титрации монотерапии дает потенциальное снижение риска побочных эффектов, при этом отмечается взаимодополняющий механизм действия лекарств. Все перечисленные преимущества своевременно начатой комбинированной терапии позволяют замедлить прогрессирование СД и его осложнений,

в первую очередь, атеросклероза, являющегося основной причиной летальности пациентов с СД2. В двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом рандомизированном исследовании при участии 372 пациентов с СД2, не достигших компенсации гликемии на монотерапии метформином в дозе 2550 мг/сут как минимум в течение четырех месяцев, установлено, что комбинация метформина и Амарила по сравнению с монотерапией одним из препаратов обеспечивает лучший контроль гликемии. К концу исследования в группе комбинированной терапии уровень HbA_{1c} снизился на 0,74% ($p<0,001$) по сравнению с группой монотерапии метформином, где уровень HbA_{1c} увеличился на 0,07%. Уровень гликемии натощак (ГН) и постпрандиальной гликемии (ППГ) снизился на 2,4 и 2,6 ммоль/л соответственно ($p<0,001$) в группе комбинированной терапии метформином и глимепиридом по сравнению с группой монотерапии метформином, где показатели ГН и ППГ увеличились на 0,8 и 1,1 ммоль/л соответственно ($p<0,001$) [63].

В двойном слепом многоцентровом рандомизированном исследовании в течение года наблюдения сравнивали эффективность комбинированной терапии препаратами группы тиазолидиндионов – пиоглитазоном или розиглитазоном, добавляемых к монотерапии Амарилом у 87 пациентов с СД2 и метаболическим синдромом. Было показано достоверное ($p<0,01$) снижение уровня HbA_{1c} на 17,1% и 16,3%; ГН – на 19,3% и 19,9%; ППГ – на 17,8% и 15,0%, а также инсулинемии – на 40,1% и 44,8%, в обеих сравниваемых группах соответственно. На фоне комбинации Амарила с пиоглитазоном было получено более выраженное улучшение липидного профиля, выразившееся в достоверном ($p<0,05$) снижении общего холестерина на 11,1%, ТГ на 22,4%, ЛПНП на 12,0% от исходного, и в повышении ЛВП на 15% [64].

Появление новых препаратов инкретинового ряда – аналогов и ингибиторов ДПП-4 открыло возможности новых комбинаций в схемах сахароснижающей терапии, эффективность которых доказана в ряде клинических исследований. В многоцентровом международном рандомизированном исследовании с двойным ослеплением LEAD-1 (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) сравнивали эффективность комбинации Амарила в суточной дозе 2–4 мг с аналогом ГПП-1 пролонгированного действия – лираглутидом в дозах 0,6, 1,2 или 1,8 мг/сутки и комбинацию Амарила с розиглитазоном в дозе 4 мг/сутки или с плацебо в течение 26 недель наблюдения за 1041 пациентом с СД2, находившимся до включения в исследование в состоянии декомпенсации углеводного обмена (средний уровень HbA_{1c} – $8,4\pm 1\%$). Исследуемые пациенты были разделены на 5 групп в зависимости от получаемой комбинации. Изучалось влияние проводимой терапии на показатели углеводного обмена, динамику веса и выраженность побочных эффектов. Результаты исследования убедительно показали большую эффективность в отношении влияния на углеводный обмен и массу тела у пациентов, получавших комбинацию Амарила с лираглутидом по сравнению с комбинацией Амарил+ розиглитазон. Уровень HbA_{1c} снизился по сравнению с исходным на 0,6% и на 1,1% ($p<0,0001$) на фоне комбинации с лираглутидом в дозе 0,6 мг/с, 1,2 мг/с и 1,8 мг/с соответственно, тогда как на фоне комбинации с розиглитазоном – только на 0,4% от исходного. ГН также эффективнее снижалась на фоне комбинации Амарила с лираглутидом в дозе 0,6, 1,2 и 1,8 мг/с на 0,72 и 1,6 ммоль/л ($p<0,001$) соответственно, а ППГ – на 2,5 и 2,7 ммоль/л по сравнению с исходным, тогда как в группе розиглитазона базальная гликемия снизилась на 0,88 ммоль/л, а постпрандиальная – на 1,8 ммоль/л, что достоверно меньше ($p=0,0022$) чем на фоне комбинации Амарила с лираглутидом [65]. В исследовании отмечено также снижение массы тела пациентов, получавших комбинацию Амарила с лираглутидом; доказана и безопасность подобной

комбинации: несмотря на то, что оба препарата стимулируют секрецию инсулина, не было отмечено тяжелых гипогликемических состояний у пациентов, получавших даже высокую дозу аналога ГПП-1.

Эффективность и безопасность комбинированной терапии Амарила с ингибитором ДПП-4 – ситаглиптином была продемонстрирована в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 212 пациентов с неадекватной компенсацией углеводного обмена на фоне монотерапии глимепиридом (в дозе 4 мг/с), которым назначался ситаглиптин в дозе 100 мг/с в течение 24 недель наблюдения. Было получено достоверное снижение HbA_{1c} на 0,74% ($p < 0,001$), ГН на 1,2 ммоль/л и ППГ на 2,1 ммоль/л в контрольной группе, по сравнению с плацебо, а также значимое повышение функциональной активности β -клеток на 12% ($p < 0,05$) по НОМА- β относительно плацебо [66]. Добавление ситаглиптина хорошо переносилось пациентами, отмечалось лишь незначительное повышение веса и легкие гипогликемические состояния, вполне сопоставимые с побочными эффектами глимепирида. В этом же исследовании была продемонстрирована более эффективная комбинация Амарила с метформином и ситаглиптином – тройная комбинация, предложенная в алгоритме ААСЕ (см. выше). Снижение HbA_{1c} в этой группе пациентов (229 человек с исходным уровнем $7,5\% \leq HbA_{1c} \leq 10,5\%$), достигнутое за 24 недели наблюдения, было более значимым – на 0,89% по сравнению с плацебо и на 0,57% по сравнению с первой группой, получавшей комбинацию Амарила с ситаглиптином [66].

Как отмечалось выше, современная стратегия сахароснижающей терапии предполагает своевременный переход на фоновую инсулинотерапию при неэффективности комбинированной пероральной терапии в целях снижения эффекта глюкозотоксичности и риска апоптоза β -клеток. Комбинация фоновой инсулинотерапии с пероральной терапией позволяет повысить эффективность последней, что было показано в исследовании, посвященном сравнительному изучению

эффективности комбинации метформина с Амарилом и фоновой инсулинотерапией по отношению к монотерапии каждым из препаратов с инсулином [67]. В рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании при назначении ультракороткого аналога инсулина перед ужином в дозе 10 Ед с последующей титрацией у 12 пациентов, получавших метформин 2500 мг/с, 14 пациентов, получавших Амарил 8 мг/с, 12 пациентов, получавших комбинацию метформина (2500 мг) и Амарила (8 мг), и 8 пациентов, получавших плацебо, с исходным уровнем $HbA_{1c} > 7,5\%$ во всех группах был достигнут целевой уровень $HbA_{1c} < 7\%$ через 4 месяца терапии. Наименьшая потребность в инсулине и минимальная прибавка веса были отмечены в группе пациентов, получавших комбинированную терапию метформином и Амарилом в сочетании с инсулинотерапией, по сравнению с монотерапией каждым из препаратов и плацебо: суточная доза инсулина/потребность в инсулине на кг массы тела составила на метформине $51 \pm 5/0,51 \pm 0,10$ Ед, на Амариле – $40 \pm 4/0,42 \pm 0,09$ Ед; на комбинации обоих средств – $23 \pm 7/0,21 \pm 0,07$ Ед, на плацебо – $82 \pm 10/0,82 \pm 0,12$ Ед. Увеличение веса на фоне 2 препаратов в сочетании с инсулином составило $2,2 \pm 0,61$ кг, на монотерапии метформином $2,5 \pm 0,74$ кг, Амарилом – $2,3 \pm 0,7$ кг; на плацебо $5,2 \pm 1,4$ кг ($p < 0,001$). При этом частота гипогликемических эпизодов была ниже всего в группе комбинированной терапии – $2,5 \pm 0,6$, тогда как на фоне монотерапии метформином она составила $3,8 \pm 1,2$, а Амарилом – $3,3 \pm 0,9$ по сравнению с плацебо – $5,2 \pm 1,0$ [67].

Таким образом, Амарил отвечает всем требованиям, предъявляемым к гипогликемизирующим препаратам в современной стратегии сахароснижающей терапии: это эффективное и быстродействующее средство, с минимальным риском гипогликемических состояний, без негативного влияния на сердечно-сосудистую систему и массу тела пациентов, снижающее инсулинорезистентность, имеющее доказанную эффективность и безопасность во всех применяемых на сегодняшний день комбинациях сахароснижающих препаратов.

Литература

- World Health Organisation. The World Health Report 1998. Life in 21st Century – a Vision for ALL // Geneva: World Health Organisation, 1998.
- Hsueh W.A., Law R.E. Cardiovascular risk continuum: Implications of insulin resistance and diabetes // Am. J. Med. – 1998. – № 105. – P. 45–145
- O'Brien R.C., Luo M. The effects of gliclazide and other sulfonylureas on low-density lipoprotein oxidation in vitro // Metabolism. – 1997. – № 46(Suppl 1). – P. 22–25.
- Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Роль статинов в коррекции диабетической дислипидемии // Сах. диабет. – 2001. – № 2. – P. 41–47.
- Coutinho M., Gerstein H.C., Wang Y., Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years // Diabetes Care. – 1999. – № 22. – P. 233–240.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. – 1998. – № 352. – P. 837–853.
- Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E., Takao M., Isami S., Motoyoshi S., Kojima Y., Furuyoshi N., Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with NIDDM: a randomized prospective 6-year study // Diabetes Res Clin. Pract. – 1995. – № 28. – P. 103–117.
- Kahn S.E., Zinman B., Lachin J.M. (A Diabetes Outcome Progression Trial [ADOPT] Study Group). Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) // Diabetes Care. – 2008. – № 31. – P. 845–851.
- Patel A., MacMahon S., Chalmers J. (ADVANCE Collaborative Group). Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2008. – № 358. – P. 2560–2572.
- Wilcox R., Kupfer S., Erdmann E. (PROactive Study Investigators). Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10) // Am. Heart. J. – 2008. – № 155. – P. 712–717.
- Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y. (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications [DCCT/EDIC] Study Research Group). Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2005. – № 353. – P. 2643–2653.
- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2008. – № 359. – P. 1577–1589.
- Gaede P., Valentine W.J., Palmer A.J. Costeffectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes: results and projections from the Steno-2 study // Diabetes Care. – 2008. – № 31. – P. 1510–1515.
- Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H. (RECORD Study Team). Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes in Oral Agent Combination Therapy for Type 2 Diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, openlabel trial // Lancet. – 2009. – № 373. – P. 2125–2135.
- Miller M.E., Byington R.P., Goff DC Jr. (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2008. – № 358. – P. 2545–2559.
- Duckworth W., Abraira C., Moritz T. (VADT Investigators). Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2009. – № 360. – P. 129–139.
- Nathan D.M. Medical Management of Hyperglycemia in 1 Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy // Diabetes Care. – 2009. – № 32. – P. 1–11.
- DeFronzo R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes // Diabetes Rev. – 1997. – № 5. – P. 177–269.

19. Kahn C.R., Vicent D., Doria A. Genetics of non-insulin-dependent (type-II) diabetes mellitus // *Annu. Rev. Med.* – 1996. – № 47. – P. 509–531.
20. Kahn C.R. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes // *Diabetes.* – 1994. – № 43. – P. 1066–1084.
21. UK Prospective Diabetes Study 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. – P. 837–853.
22. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: an update // *Ann Intern Med.* – 2002. – № 137. – P. 25–33.
23. Riccio A., Del Prato S., Vigili de Kreutzenberg S., Tiengo A. Glucose and lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes. Effect of metformin // *Diabete Metab.* – 1991. – № 17. – P. 180–184.
24. Perriello G., Misericordia P., Volpi E. Acute antihyperglycemic mechanisms of metformin in NIDDM. Evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production // *Diabetes.* – 1994. – № 43. – P. 920–928.
25. Radziuk J., Zhang Z., Wiernsperger N., Pye S. Metformin and its liver targets in the treatment of type 2 diabetes // *Curr Drug Targets Immune Endocrin Metabol Disord.* – 2003. – № 3. – P. 151–169.
26. Wollen N., Bailey C.J. Inhibition of hepatic gluconeogenesis by metformin. Synergism with insulin // *Biochem Pharmacol.* – 1988. – № 37. – P. 4353–4358.
27. Ferner R.E., Rawlins M.D., Alberti K.G. MM. Impaired B-cell responses improve when fasting blood glucose concentrate is reduced in noninsulin-dependent diabetes // *Quat. J. Med.* – 1988. – № 250. – P. 137–146.
28. AACE/ACE Consensus Statement. Glycemic Control Algorithm // *Endocr. Pract.* – 2009. – № 15. – P. 541–559.
29. Schwartz S. et al. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of the two oral drugs // *Diabetes Care.* – 2003. – № 26. – P. 2238–2243.
30. De Fronzo R.A., Godman A.M. And The Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – № 333. – P. 541–549.
31. Hermann L.S., Schersten B., P-O Bitsen et al. Therapeutic comparison of metformin and sulphonylurea alone and in various combinations // *Diabetes Care.* – 1994. – № 17. – P. 1100–1109.
32. Tosi F., Muggeo M., Brun E. Combination treatment with metformin and glibenclamide versus single-drug therapies in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, comparative study // *Metabolism.* – 2003. – № 7. – P. 862–867.
33. Hermann L.S., Schersten B., P-O Bitsen. Therapeutic comparison of metformin and sulphonylurea alone and in various combinations // *Diabetes Care.* – 1994. – № 17. – P. 1100–1109.
34. Yarnell J.W., Patterson C.C., Thomas H.F., Sweetnam P.M. Comparison of weight in middle age, weight at 18 years, and weight change between, in predicting subsequent 14 year mortality and coronary events: Caerphilly Prospective Study // *J. Epidemiol Community Health.* – 2000. – № 54. – P. 344–348.
35. Rosengren A., Wedel H., Wilhelmsen L. Body weight and weight gain during adult life in men in relation to coronary heart disease and mortality. A prospective population study // *Eur. Heart. J.* – 1999. – № 20. – P. 269–277.
36. Adams K.F., Schatzkin A., Harris T.B., et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old // *N Engl J Med.* – 2006. – 355. – P. 763–778.
37. Ashcroft F.M., Gribble F.M. ATP-sensitive K_v channels and insulin secretion: their role in health and disease // *Diabetologia.* – 1999. – № 42. – P. 903–919.
38. Müller G. The molecular mechanism of the insulin-mimetic/sensitizing activity of the antidiabetic sulphonylurea drug amaryl // *Molecular Medicine.* – 2000. – № 6. – P. 907–933.
38. 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. – № 17. – P. 467–473.
39. Langtry H.D., Balfour J.A. Glimepiride—a review of its pharmacological and clinical efficacy in the management of type 2 diabetes mellitus // *Drugs.* – 1998. – № 55. – P. 563–584.
40. Draeger E. Clinical profile of glimepiride // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 1995. – № 28. – P. S139–S146.
41. Lebovitz H.E. Oral hypoglycemic agents. In: Rifkin H., Porte D. (eds.) *Ellenberg and Rifkin's // Diabetes mellitus. Theory and Practise Elsevier.* – 1990. – P. 554–574.
42. Müller G., Wied S., Wetekam E.-M., Crecelius A., Unkelbach A., Pünter J. 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. – № 48. – P. 985–996.
43. Davidson M.B., Molnar G., Furman A., Yamaguchi D. Glyceride-stimulated glucosetransport in cultured muscle cells via protein kinase C-mediated pathway requiring new protein synthesis // *Diabetes.* – 1991. – № 40. – P. 1531–1538.
44. Rogers B.J., Standaert M.L., Pollet R.J. Direct effects of sulphonylurea agents on glucose transport BC3H-1 myocyte // *Diabetes.* – 1987. – № 36. – P. 1292–1296.
45. Bak J.F., Schmitz O., Sorensen N.S., Pedersen O. Post-receptor effects of sulphonylurea on skeletal muscle glycogen synthase activity in type II diabetic patients // *Diabetes.* – 1989. – № 38. – P. 1343–1350.
46. Altan N., Altan V.M., Mikolay L., Larner J., Schwartz C.F.W. Insulin-like and insulin-enhancing effects of the sulphonylurea glyburide on rat adipose glycogen synthase // *Diabetes.* – 1985. – № 34. – P. 281–286.
47. Pulido N., Casla A., Suarez A., Casanova B., Arrieta F.J., Rovira A. Sulphonylurea stimulates glucose uptake in rats through an ATP-sensitive K⁺ channel dependent mechanism // *Diabetologia.* – 1996. – № 39. – P. 22–27.
48. Nystrom F.H., Quon M.J. Insulin signalling: Metabolic pathways and mechanisms for specificity // *Cell. Signal.* – 1999. – № 11. – P. 563–574.
49. Takada Y., Takata Y., Iwanishi M. Effect of glimepiride (HOE490) on insulin receptors of skeletal muscles from genetically diabetic KK-Ay mouse // *Eur. J. Pharmacol.* – 1996. – № 308. – P. 205–210.
50. Volk A., Maerker E., Rett K., Häring H.U., Overkamp D. Glimepiride-effects on peripheral insulin sensitivity // *Diabetologia.* – 2000. – № 43 (supplement 1):A39 [abstract].
51. Koshiba K., Nomuro M., Nakaya Y., Susumu I. Efficacy of glimepiride on insulin resistance, adipocytokines and atherosclerosis // *J Med. Invest.* – 2006. – № 53. – P. 87–94
52. Fukuen S., Iwaki M., Yasui A., Makishima M., Matsuda M., Shimomura I. Sulphonylurea agents exhibit peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonistic activity // *J. Biol Chem.* – 2005. – № 280. – P. 23653–23659.
53. Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D., Seeley R.J., Baskin D.G. Central nervous system control of food intake // *Nature.* – 2000. – № 404. – P. 661–671.
54. Weigtasser 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 Research and Clinical Practice.* – 2003. – № 61. – P. 13–19.
55. Terzic A., Jahangir A., Kurachi Y. Cardiac ATP-sensitive K1 channels: regulation by intracellular nucleotides and potassium opening drugs // *Am J Physiol.* – 1995. – № 38. – P. C525–C545.
56. Zhang H., Cook D. Antagonism of eicozanoid-induced contraction of rat aorta by sulphonylureas // *Pharmacology.* – 1994. – № 49. – P. 183–193.
57. Geisen K., Vegh A., Krause E. Cardiovascular effects of conventional sulphonylureas and glimepiride // *Horm. Metab. Res.* – 1996. – № 28. – P. 496–507.
58. Derosa G., Franzetti L., Gadaleta G., Ciccarelli L., Fogari R. Metabolic variations with oral antidiabetic drugs in patients with Type 2 diabetes: comparison between glimepiride and metformin // *Diabetes Nutr. Metab.* – 2004. – № 17. – P. 143–150.
59. Ueba H., Kuroki M., Hashimoto S., Umamoto T., Yasu T., Ishikawa S.E., Saito M., Kawakami M. Glimepiride induces nitric oxide production in human coronary artery endothelial cells via a PI3-kinase-Akt dependent pathway // *Atherosclerosis.* – 2005. – № 183. – P. 35–39.
60. Langtry H.D., Balfour J.A. Glimepiride. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus // *Drugs.* – 1998. – № 55. – P. 563–584
61. Morris A.D. Considerations in assessing effectiveness and costs of diabetes care: lessons from DARTS // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2002. – № 18 Suppl 3. – P. S32–S35.
62. Matsuki M., Matsuda M., Kohara K., Shimoda M., Kanda Y., Tawaramoto K., Shigetoh M., Kawasaki F., Kotani K., Kaku K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride in type 2 diabetic patients: compared effects of once- versus twice-daily dosing // *Endocr J.* – 2007. – № 54. – P. 571–576.
63. Charpentier G., Fleury F., Kabir M. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in Type 2 diabetic patients // *Diabet. Med.* – 2001. – № 18. – P. 828–834.
64. Derosa G., Cicero A.F., D'Angelo A., Gaddi A., Ciccarelli L., Piccinni M.N., Salvadeo S.A., Pricolo F., Ferrari L., Gravina A., Ragonesi P.D. Effects of 1 year of treatment with pioglitazone or rosiglitazone added to glimepiride on lipoprotein (a) and homocysteine concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, controlled clinical trial // *Clin. Ther.* – 2006. – № 28. – P. 679–688.

65. Marre M., Shaw J., Brandle M., Wan Bebakar W., Kamaruddin N., Strand J., Zdravkovic M., Le-Thi T.D., Colagiuri S., on behalf of the LEAD-1 SU study group: Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU) // *Diabet Med.* – 2009. – № 26(3). – P. 268–278.
66. Hermansen K., Kipnes M., Luo E., Fanurik D., Khatami H., Stein P. Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin // *Diabetes Obes. Metab.* – 2007. – № 9(5). – P. 733–745
67. Kabadi U.M., Kabadi M. Comparative efficacy of glimepiride and/or metformin with insulin in type 2 diabetes // *Diabetes Research and Clinical Practice.* – 2006. – № 72. – P. 265–270.

Недосугова Л. В.

д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФППОВ, Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
E-mail: profmila@rambler.ru
