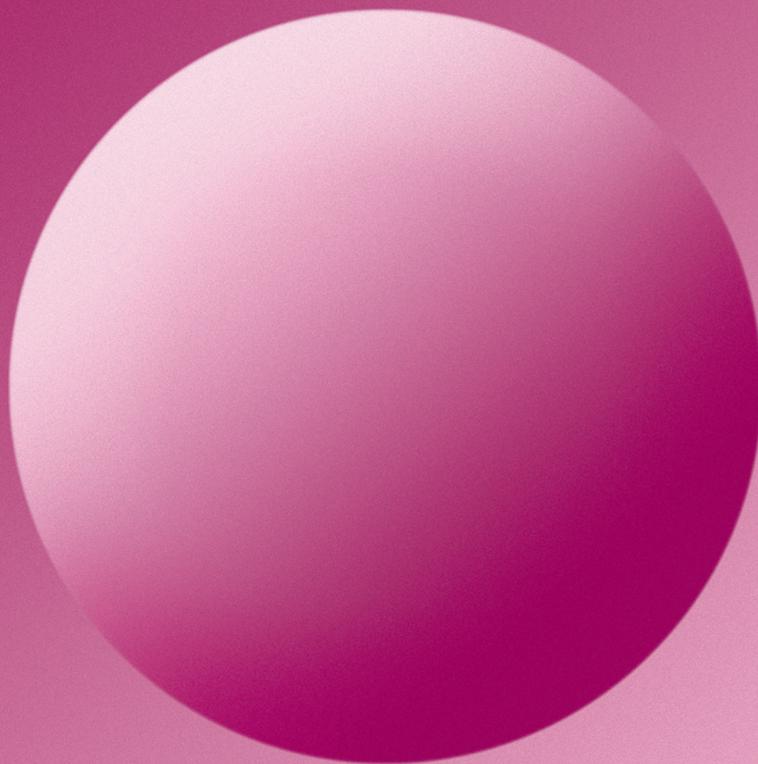


АТМОСФЕРА

Atmosphäre

НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ



Кардиоцентрический и глюкозоцентрический
принципы терапии сахарного диабета 2-го типа
как единство и борьба противоположностей

К.В. Овсянников

ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

НОВОСТИ • ОБЗОРЫ • РЕФЕРАТЫ

Кардиоцентрический и глюкозоцентрический принципы терапии сахарного диабета 2-го типа как единство и борьба противоположностей

К.В. Овсянников

В статье прослеживается эволюция подходов к лечению сахарного диабета 2-го типа, представлены роль и место производных сульфонилмочевины и метформина в современной диабетологии. Даются рекомендации по достижению оптимального гликемического контроля и снижению сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, метформин, производные сульфонилмочевины.

Введение

В одном из последних заявлений европейского консенсуса рекомендуется ограничить рутинное использование сульфонилмочевины для лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2) в условиях ограниченных ресурсов и в краткосрочной перспективе. Письменный проект, организованный агентством медицинских коммуникаций Edra при поддержке AstraZeneca, был опубликован 1 июня 2020 г. в электронной версии журнала *Diabetes, Obesity and Metabolism* [1]. В статье обобщаются данные, подтверждающие эффективность использования новых классов глюкозоснижающих средств, и обсуждаются риски гипогликемии и увеличения массы тела, связанные с применением сульфонилмочевины.

Учитывая накопленные доказательства положительного воздействия ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) на сосудистые, сердечные и почечные конечные точки, использование сульфонилмочевины вместо иНГЛТ-2 и аГПП-1 требует сильной и хорошо обоснованной мотивации, поскольку это может лишить пациента важных кардиоренальных защитных эффектов.

Основываясь на этой позиции, необходимо оценить роль и место производных сульфонилмочевины (ПСМ) и метформина в современной диабетологии, поскольку вышеназванные “условия ограниченных ресурсов”, равно как и “краткосрочная перспектива”, с одной стороны, недвусмысленно выталкивают ПСМ из арсенала практикующего врача, а с другой – явно указывают на внутренние противоречия между базовыми идеями, лежащими в основе определения цели лечения пациента с СД2 согласно глюкозоцентрическому и кардио-/нефроцентрическому

принципам. Несмотря на то что уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) до сих пор является основным параметром, определяющим эффективность лечения СД2, он не принимается в расчет при использовании инновационных сахароснижающих препаратов у пациентов высокого сердечно-сосудистого (СС) риска. Исходя из современных клинических рекомендаций, значительному числу пациентов с СД2 показано проведение терапии с использованием иНГЛТ-2 и аГПП-1. При этом в России только **5% пациентов** получают препарат для лечения СД2 с доказанной пользой для СС-системы в соответствии с международными рекомендациями [2]. В исследовании И.И. Дедова и соавт. было отмечено, что абсолютное число пациентов с СД2 в РФ получают комбинацию ПСМ и метформина [3].

Исторический контекст

Планомерно развиваясь, диабетология совершила два ярких эволюционных прорыва – в 1921 г., когда был открыт инсулин, и в 1950-е годы, когда появились бигуаниды и ПСМ, что в корне изменило принципы лечения СД. С тех пор в течение нескольких десятилетий использовались и дорабатывались полученные решения (развитие генно-инженерного человеческого инсулина и его аналогов, создание сульфонилмочевины II и III поколений, ингибиторов α -глюкозидазы, тиазолидиндионов и несульфонилмочевинных секретогогов). Складывается впечатление, что за мнимой стагнацией развития скрывалось то, что в философских категориях называется переходом количества в качество.

Проводимые исследования раз за разом планировались для получения ясного ответа на вопрос, можно ли снизить СС-риски пациента с СД2 и что для этого необходимо предпринять. Краеугольным камнем, лежащим в основе практического подхода в лечении пациента с СД2, являлась идея приближения уровня гликемии к физиологическим значениям, которая неоднократно проверялась на практике. Итогами этих исследований явились 2 основных вывода: 1) интенсивный контроль гликемии может приводить не только к улучшению прогноза больного СД2, но, как это ни

Константин Валерьевич Овсянников – канд. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебно-го факультета ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова” МЗ РФ.

Контактная информация: kvovsn@gmail.com

парадоксально, и к его ухудшению; 2) требуется какой-то дополнительный инструмент, альтернативная стратегия, которая позволила бы всё же снижать столь резистентные кардиоваскулярные риски.

Одновременно с этим в попытке объяснить “ускользающую” эффективность интенсивного контроля нарушений углеводного обмена в отношении рисков СС-событий и смертности возникает третье измерение – фактор времени. Именно с позиции понимания столь прочно вошедшего в обиходную практику термина “метаболическая память” как времени, проведенного вне рамок целевых значений гликемии или же, напротив, в условиях компенсации нарушений углеводного обмена (в зависимости от коннотации: положительная или отрицательная память), появилась возможность простой интерпретации разновекторных результатов проведенных исследований [4]. При этом получают объяснение результаты положительного влияния более жесткого гликемического контроля на кардиоваскулярные риски: чем раньше с момента манифестации заболевания предпринимается попытка жесткого снижения уровня гликемии, тем лучше отдаленные результаты такой медикаментозной интервенции. Более того, одновременно возникает идея “умного” снижения гликемии – без увеличения массы тела (что может дополнительно повышать кардиоваскулярный риск), а также с минимальной возможностью гипогликемических реакций (что также увеличивает вероятность СС-событий, в том числе фатальных) [5]. Итак, концепция простоты сменяется более сложной конструкцией: “рано, интенсивно, максимально безопасно”.

Дальнейшая эволюция подходов к лечению СД2, получившая старт с момента публикации результатов исследования UKPDS и передавшая эстафету исследованию Steno-2, лежала в плоскости многофакторного подхода в терапии СД2 [6, 7]. В частности, было показано, что гликемический контроль у пациентов с СД2 является лишь частной задачей в достижении общей цели по снижению СС-риска. Были продемонстрированы преимущества эффективного контроля гемодинамических показателей и параметров липидного обмена. Так, в проведенном в Норвегии регистровом исследовании у 64,1% больных СД2 были достигнуты целевые значения HbA1c, у 50% – целевые уровни артериального давления (АД) и у 52,2% – целевые параметры липидного профиля, при этом лишь у 17,4% из 7086 включенных в исследование пациентов были достигнуты все 3 цели [8].

В декабре 2008 г. FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США), а немного позднее EMA (European Medicines Agency – Европейское агентство лекарственных средств) ввели новые, более жесткие правила регистрации новых сахароснижающих препаратов для их поступления на рынок (требуется проведение специальных исследований СС-исходов (Cardiovascular Outcome Trials, CVOTs)) [9], и уже в течение первых лет оказалось, что это позволяет более детально изучить не только СС-безопасность, но и, что было наиболее значимым, эффективность препарата в

отношении СС-рисков, смертности, рисков ренальных событий, хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Кардиоцентрический принцип терапии

Идея непосредственного влияния на СС-риск некоторых препаратов из группы агПП-1 и иНГЛТ-2 имеет теперь вполне ощутимые доказательства по результатам CVOTs. Вдохновляющая возможность позитивного влияния на риски событий вне связи с достижением поставленных задач в рамках многофакторного подхода сразу завоевала умы и сердца практикующих врачей. По мере увеличения количества CVOTs и накопления данных реальной клинической практики [10, 11] кардинальным образом изменились и национальные клинические рекомендации. Пожалуй, впервые с этого времени они стали максимально дифференцироваться, всё больше приближаясь к давно постулированной идее персонализированного подхода: “Лечить не болезнь, но больного”. Вместо ступенчатой последовательной интенсификации сахароснижающего лечения для достижения цели (значения HbA1c, т.е. “лечить болезнь”) возникает возможность при принятии выбора лекарственного препарата отталкиваться от особенностей каждого пациента. Так, например, необходимо учитывать приоритет имеющихся у больного тех или иных нарушений, риска СС-осложнений, наличие и прогрессирование ХСН, темпы снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и даже его материальные возможности и социально-экономический статус, что, несомненно, означает следование краеугольному правилу – “лечить самого больного”. Одним из главных изменений парадигмы явилась смена основной цели терапии СД2: с собственно гликемического контроля (достижение целевого уровня HbA1c) на предупреждение непосредственно жизненно важных рисков. Это обстоятельство и легло в основу тектонического разлома между устаревшим глюкозоцентрическим подходом и инновационным кардиоцентрическим принципом терапии СД2.

Одним из наиболее ярких последних примеров борьбы традиционалистов и инноваторов может служить проблема старта терапии СД2: какой вариант терапии следует предпочесть для пациента с манифестным СД2, имеющего множественные СС-риски, – метформин или иНГЛТ-2 (агПП-1). По этому поводу в рамках научной сессии международного конгресса EASD (European Association for the Study of Diabetes – Европейская ассоциация по изучению диабета) 28 сентября 2020 г. состоялась дискуссия между профессором Университета Бари (Италия) F. Giorgino и профессором Университетской клиники Аахена (Германия) N. Marx на тему: “Должен ли метформин оставаться «базовой терапией» для большинства пациентов с СД2?” [12]. Необходимо отметить, что эта дискуссия (подобные обсуждения неоднократно проводились и ранее) была продиктована различиями между рекомендациями по сахароснижающей терапии ESC (European Society of Cardiology – Европейское общество кардиологов) и протоколами терапии EASD/ADA (American Diabetes Association – Американская диабетиче-

ская ассоциация), в том числе и в отношении базовой позиции, определяющей стратегию лечения [13].

Проследить дальнейшее развитие клинической идеи несложно: устоявшийся в последние годы вектор четко указывает на 2 класса сахароснижающих препаратов – инГЛТ-2 и агПП-1 в качестве базовых, тогда как остальным классам (включая инсулины) отводится вспомогательная роль при недостижении удовлетворительного гликемического контроля. Таким образом, современная концепция лечения СД2 сводится к простому тезису: “Разделите цели лечения пациента с СД2 и выберите приоритет: достиже-

ние целевого уровня HbA1c или снижение кардиоваскулярного риска” [31].

При этом возникает противоречие между устоявшимися понятиями о гипергликемии как об основном патофизиологическом факторе, играющем решающую роль в развитии СС-риска, и новыми данными о возможности прямого влияния на снижение кардиоваскулярного риска, “в обход” нормализации нарушений углеводного обмена. Этот феномен требует осмысления и попытки примирения двух концепций путем их движения навстречу друг другу и поиска решения в точке “где-то посередине”. Поскольку в последнее время

Справка. Метформин

Метформин является базовым препаратом (препаратом первой линии) для лечения СД2. Кроме того, с 2017 г. метформин стал препаратом первой линии для первичной профилактики СД2 наряду с диетотерапией и программой изменения физической активности [14–16]. Это изменение произошло в результате успешного завершения ряда исследований, среди которых одним из ключевых стало исследование DPP Outcomes Study, продемонстрировавшее преимущество приема препарата перед интенсивной программой по изменению образа жизни в долгосрочном наблюдении [17]. Таким образом, метформин в настоящее время является одним из базовых препаратов, применяемых в лечении нарушений углеводного обмена на протяжении всех этапов заболевания (предиабет, манифестация СД2, продвинутое стадии СД2 и т.д.). Для метформина – препарата с большой историей использования – накоплено существенное число исследований, в которых были установлены не только его преимущества как антигипергликемического средства, но и дополнительные эффекты. Так, например, по данным анализа международного регистра исследования REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), проведенного в США и включавшего 19961 пациента с СД2 и зарегистрированным атеросклеротическим СС-заболеванием, общая смертность за 24 мес была на 24% меньше среди пациентов, получавших метформин (n = 7457), чем среди не получавших препарат (n = 12234) [18]. Еще в одном метаанализе, в который вошло 40 исследований, суммарно включавших 1 066 408 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), была проанализирована частота СС-событий у пациентов, принимавших метформин. Было отмечено, что прием метформина приводил к снижению риска смерти от всех причин на 33%, риска СС-смертности на 19% и риска развития неблагоприятных СС-событий на 17%. Кроме того, при анализе подгрупп было установлено, что среди пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и получавших метформин, имело место снижение риска смертности от всех причин на 21%, а среди пациентов с ХСН – на 17%. Также в подгруппе с ХСН риск возникновения основных СС-событий снизился на 16% [19]. Необходимо упомянуть и ретроспективное когортное исследование, включавшее 569 пациентов с острым коронарным синдромом (198 больных СД2). За 5 лет наблюдения риск событий первичной конечной точки (сердечная смерть, нефатальный острый коронарный синдром, нефатальный ишемический инсульт) был статистически значимо меньше у пациентов, получавших метформин, чем у не получавших его (отношение рисков (ОР) 0,33; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,12–0,91; p = 0,032), а также в группе метформина отмечался сопоставимый риск СС-событий с пациентами, не имевшими СД2 [20]. В обсервационном исследовании, включавшем 6185 амбулаторных пациентов с СД2 и ХСН, которые получали (n = 1561) или не получали (n = 4624) метформин, с периодом наблюдения 2 года, при анализе выживаемости было установлено статистически достоверное различие в пользу группы, получавшей метформин, – преимущество по этому показателю составило 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,63–0,92; p < 0,01) [21]. Что касается возможного влияния метформина на прогноз у пациентов с СД2 и хронической болезнью почек (ХБП), уместно упомянуть итоги исследования TREAT, включавшего 4038 пациентов с СД2 и ХБП (ХБП 1–2-й стадии имела место у 2,3%; ХБП 3а стадии – у 14,7%, ХБП 3б стадии – у 42,2%, ХБП 4–5-й стадии – у 40,8%), из которых 591 пациент принимал метформин, а 3447 пациентов не принимали; период наблюдения составил 5 лет. По полученным данным, прием метформина был ассоциирован с уменьшением общей смертности и смертности, связанной с СС-заболеванием (госпитализации по поводу сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта, ишемии миокарда или смерти) (ОР 0,49; 95% ДИ 0,32–0,74) [22]. В последнее время появляются новые свидетельства о потенциальных эффектах метформина, в частности о его влиянии на процессы старения, а также об антиканцерогенном эффекте [23]. Еще одним интересным и широко обсуждаемым в последнее время вопросом является роль микробиоты в генезе развития метаболических нарушений у пациента с ожирением и возникновении СД2. Имеются данные по влиянию метформина на состав кишечной микрофлоры с повышением количества зубиотических/пробиотических бактерий, и возможными клиническими последствиями этого воздействия являются снижение массы тела, снижение уровня маркеров воспаления, повышение продукции инкретинов К- и L-клетками кишечника [24]. Метформин – один из самых часто назначаемых препаратов, и в отношении его безопасности время от времени возникают те или иные вопросы. Так, например, в специальном заявлении FDA, сделанном в конце 2020 г., было объявлено о потенциальном увеличении онкологического риска у пациентов, постоянно получающих метформин, в связи с обнаружением у ряда производителей превышения содержания в препарате N-нитрозодиметиламина (NDMA) [25]. В течение короткого времени компании, производящие метформин для рынка США, должны были предоставить исчерпывающие данные по содержанию NDMA в составе препарата, однако далеко не все производители смогли удовлетворить требованиям регулятора [26]. Особый интерес в этой связи представляет одна из крупнейших российских компаний, ЗАО “Канонфарма продакшн”, производящая как метформин (Метформин Канон), так и фиксированные комбинированные препараты, его включающие (Глидика М – комбинация глимеирида и метформина, Метглиб и Метглиб Форс – комбинации глибенкламида и метформина). ЗАО “Канонфарма продакшн” провела исследования по содержанию в метформине NDMA, и по результатам протоколов испытаний (№ 1326ДК-11/20, № 1327ДК-11/20, № 1328ДК-11/20, № 1329ДК-11/20 от 11 сентября 2020 г.) во всех представленных образцах содержание примеси NDMA оказалось ниже предельно допустимого в соответствии с рекомендациями FDA по присутствию в препаратах генотоксичных примесей нитрозаминов. Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время очевидно лучшим выбором являются использование пролонгированных форм метформина. В частности, Метформин Лонг Канон имеет существенно более длительное высвобождение действующего вещества из лекарственной формы, обладающей гелевым матриксом, который предотвращает немедленное высвобождение метформина в просвет желудочно-кишечного тракта. При этом использование препарата Метформин Лонг Канон по сравнению с препаратами метформина с быстрым высвобождением характеризуется существенно более низкой частотой нежелательных гастроинтестинальных эффектов, которые являются существенным барьером для назначения препарата примерно у 1/3 больных СД2 и предиабетом [27]. Более продолжительное действие препарата Метформин Лонг Канон позволяет рекомендовать однократный (а не двух-, трехкратный) прием препарата в течение дня, что во многом предопределяет повышение приверженности пациентов к проводимой терапии [28]. Кроме того, Метформин Канон Лонг обладает более выраженным действием на уровни глюкозы плазмы натощак и HbA1c по сравнению с препаратами метформина немедленного высвобождения [29]. Таким образом, несмотря на длительное время, в течение которого метформин используется в диабетологии, совершенно очевидно, что в ближайшем будущем эра метформина будет продолжаться, число исследований, посвященных эффектам метформина, не снижается, как, впрочем, и научный интерес к этому препарату, который образно называют старым лекарством с новыми трюками в кармане [30]).



Относительное влияние факторов риска для прогнозирования острого инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с СД2.

существенное внимание уделяется исследованиям, подтверждающим кардиоцентрическую парадигму терапии СД2, хотелось бы рассмотреть имеющиеся данные с позиции адвоката глюкозоцентрической концепции.

Глюкозоцентрический принцип терапии

В когортном исследовании A. Rawshani et al. изучались наиболее значимые факторы риска смертности и СС-исходов у больных СД2 [32]. Были проанализированы данные национального шведского регистра, за период исследования умерло 37 825 пациентов с СД2 (13,9%) и 137 520 пациентов контрольной группы (10,1%). С использованием регрессионных моделей Кокса было установлено, что самыми сильными предикторами риска острого инфаркта миокарда были уровень HbA1c, систолическое АД, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), физическая активность и курение. При этом именно уровень HbA1c имел наибольший удельный вес как фактор риска кардиоваскулярных событий (рисунок).

Еще одним очень важным замечанием является тот факт, что исследования (VADT, ADVANCE, ACCORD), в которых были получены разнонаправленные и неоднозначные результаты по влиянию на кардиоваскулярный риск в группах более жесткого гликемического контроля, проводились с использованием сахароснижающих препаратов, имеющих в арсенале врачей в то время (бигуаниды, ПСМ), а также были построены на чрезвычайно жестких параметрах достижения компенсации нарушений углеводного обмена (ACCORD) [5, 33].

Как уже упоминалось выше, на результаты этих исследований могло повлиять и то, что в них были включены

пациенты с уже сформировавшимся отрицательным эффектом метаболической памяти. Это могло повлиять на формирование мнения о дискредитации метаболического контроля в лечении СД2 в пользу прямого воздействия на снижение СС-риска [33–38].

Отдельно следует упомянуть о ПСМ как о препаратах с неизвестным влиянием на СС-риск (CVOTs в отношении ПСМ не проводились). Более того, ряд экспертов предполагают отрицательное влияние ПСМ на кардиоваскулярные риски, исходя из знаний об особенностях механизмов действия этой группы лекарственных средств. Речь идет о таких возможных механизмах, как увеличение массы тела, чрезмерная стимуляция β-клеток и риск гипогликемии. В то же время в недавно проведенном исследовании по кардиоваскулярной безопасности CAROLINA глимепирид продемонстрировал сравнимую с линаглиптином СС-безопасность, несмотря на статистически значимо большее число гипогликемических реакций [38].

Таким образом, глимепирид, используемый в исследованиях в роли препарата сравнения, продемонстрировал свою СС-безопасность и в какой-то степени “реабилитировал” взгляд в целом на группу ПСМ как на безопасные препараты.

Возвращаясь к обсуждению тех и других принципов, необходимо сделать одно важное предположение. Неудовлетворенность и разочарование в связи с отсутствием сильной и постоянной корреляции между жесткостью снижения уровня HbA1c и СС-событиями могут быть объяснены, например, с позиции высокой вариабельности гликемии у пациентов, имеющих существенную положительную динамику уровня HbA1c, что, как известно, значительно уве-

личивает СС-риски, нивелируя при этом результаты устранения нарушений углеводного обмена в группах активного контроля в вышеприведенных исследованиях. С позиции

сегодняшнего дня в глюкозоцентрической модели гораздо более важным представляется не снижение уровня HbA1c, а увеличение времени, в течение которого сохраняются це-

Справка. Производные сульфонилмочевины

Группа ПСМ является в настоящее время самой часто назначаемой группой препаратов для лечения СД2 как в России, так и во всем мире. По данным исследования, проведенного ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" МЗ РФ, 41,2% больных СД2 получают ПСМ в виде монотерапии, а 92,58% – получают комбинированное лечение метформином и ПСМ [3]. Популярность группы ПСМ, приверженность к их назначению со стороны врачей, несмотря на изменение рекомендаций по лечению СД2, обусловлены, скорее всего, относительно низкой стоимостью лечения, большим и успешным опытом использования этих препаратов и, наконец, их высокой сахароснижающей эффективностью. Следует иметь в виду, что представители этой группы существенно отличаются друг от друга [39]. Одним из наиболее популярных препаратов группы ПСМ в России до сих пор является глибенкламид. Это один из наиболее эффективных препаратов, что прежде всего выражается в существенном снижении уровня HbA1c (на 1–2%). Сахароснижающее действие глибенкламида и его влияние на микрососудистые осложнения изучались в таких крупных исследованиях, как UKPDS и ADOPT [34, 39].

Так, например, в исследовании ADOPT наблюдалось снижение риска СС-осложнений у больных СД2 в 2,2 раза в группе глибенкламида, кроме того, в этом исследовании глибенкламид продемонстрировал хороший профиль безопасности. По данным метаанализа, в котором изучалось влияние терапии различными препаратами сульфонилмочевины на смертность у пациентов с ИБС, не было выявлено статистически достоверного увеличения риска смерти у пациентов, принимавших глибенкламид [40].

Тем не менее существуют опасения по поводу потенциального влияния глибенкламида на механизмы ишемического preconditionирования у пациентов с ИБС в связи с низкой избирательностью действия на рецепторы сульфонилмочевины (sulfonylurea receptors, SUR), расположенные в мышечных клетках стенки сосудов. Однако данные проведенных исследований, в частности LAMBDA, не подтвердили возможный негативный эффект препарата у этой категории больных [41]. Ключевым аспектом применения глибенкламида остается относительно существенный риск гипогликемий за счет высокой аффинности препарата к SUR1 в β -клетках [42], однако в настоящее время использование микроионизированных форм препарата снижает вероятность и частоту этого состояния. Если говорить о практических аспектах применения глибенкламида и о группе ПСМ в целом, то существует мнение (отраженное в клинических рекомендациях по лечению СД2) о целесообразности в большинстве случаев назначения их в качестве препаратов второго или третьего ряда в дополнение к монотерапии метформином или к комбинации метформин и ингибитор дипептидилпептидазы-4 (идПП-4) (инГЛТ-2 или аГПП-1) при неэффективности проводимой терапии (недостижение целевого уровня HbA1c). В этой связи становится актуальным использование фиксированных комбинаций препаратов. Так, в частности, одним из вариантов терапии может быть Метглиб и Метглиб Форс (комбинация метформина и глибенкламида, производство ЗАО "Канонфарма продакшн"). Примечательно, что эти фиксированные комбинации (Метглиб Форс) прошли исследования по биоэквивалентности оригинальным препаратам (Глюкованс) и продемонстрировали полное соответствие фармакокинетических показателей, что позволяет широко использовать данные препараты в клинической практике.

Возвращаясь к метаанализу, продемонстрировавшему СС-безопасность ПСМ [40], необходимо отметить, что для одного из изучаемых препаратов – глимепирида – была установлена тенденция к снижению риска сердечно-сосудистых событий. Являясь ПСМ III поколения, глимепирид имеет ряд отличительных особенностей, в частности, обладает влиянием на β -клетки, а также снижает инсулинорезистентность периферических тканей [43]. Глимепирид быстро и обратимо связывается с SUR на поверхности β -клетки [44, 45], в связи с чем риск гипогликемии при его применении значительно снижается. Действие глимепирида на уровень инсулинемии дозозависимо [46], поэтому при его использовании можно добиться нужного сахароснижающего эффекта, титруя дозу препарата. При этом было установлено, что глимепирид способен действовать на обе фазы секреции инсулина, так же как это происходит у лиц без нарушений углеводного обмена, что во многом определяет существенный гипогликемизирующий эффект без гиперинсулинизации [43, 47]. Преимущества глимепирида в эффективности сахароснижающего действия перед другими представителями группы были продемонстрированы в ряде сравнительных исследований [43, 48–53]. И наконец, что касается СС-безопасности препарата, то наиболее значимым исследованием, которое относится к категории CVOTs (т.е. методологически построенное на высокодостоверном анализе сердечно-сосудистой безопасности), является уже упоминавшееся выше исследование CAROLINA, в котором глимепирид продемонстрировал равное влияние на риски СС-исходов в сравнении с линаглиптином, идПП-4, ранее показавшим сердечно-сосудистую безопасность в исследовании CARMELINA [38, 54]. В российской практике имеются как препарат Глимепирид Канон, так и фиксированная комбинация глимепирида и метформина – Глидика М, обе лекарственные формы прошли обязательные исследования на биоэквивалентность оригинальным препаратам (Амарилу и Амарилу М соответственно) и продемонстрировали полное соответствие своих фармакокинетических свойств. Глимепирид, и в частности Глимепирид Канон, благодаря широкому спектру прямых и непрямых эффектов, таких как стимуляция секреции и высвобождения инсулина из β -клеток, улучшение чувствительности периферических тканей к действию эндогенного инсулина, увеличение активности фосфолипазы С с последующим потенцированием метаболизма глюкозы, ингибирование циклооксигеназы и антиагрегантное действие, уменьшение перекисного окисления липидов и антиатерогенное действие, может, вероятно, считаться одним из наиболее предпочтительных препаратов группы ПСМ. Как Глимепирид Канон, так и Глидика М продемонстрировали свою эффективность в качестве компонентов комбинированной терапии СД2. Комбинация глимепирида и вилдаглиптина (идПП-4) показала высокий сахароснижающий потенциал в сравнении с монотерапией ПСМ [55]; комбинированная терапия глимепиридом, метформином и ситаглиптином (идПП-4) показала преимущества в сравнении с комбинацией метформина и ПСМ [56]; комбинация глимепирида и инсулина продемонстрировала меньшую потребность в дозе инсулина в сравнении с комбинацией инсулина с другими препаратами ПСМ [57]. Таким образом, и Глимепирид Канон, и Глидика М могут иметь широкое применение в составе комплексного лечения пациентов с СД2 в комбинации как с пероральными сахароснижающими препаратами, так и с инсулином.

Еще одним представителем группы ПСМ, который широко используется в терапии больных СД2, является гликлазид, обладающий высокой сахароснижающей эффективностью и безопасностью [58, 59]. Благодаря быстрому и обратимому связыванию с рецептором на β -клетке [60, 61] гликлазид демонстрирует наряду с существенным улучшением гликемического контроля низкий риск гипогликемии, нейтральное влияние на массу тела и СС-безопасность. Последнее свойство препарата также обусловлено его значительно более высокой селективностью по отношению к SUR, расположенным на β -клетках, чем к SUR, находящимся в кардиомиоцитах. К несомненным преимуществам гликлазида относится его нефропротективное действие. Так, в исследовании Y.H. Lee et al. в группе гликлазида наблюдалось снижение риска наступления терминальной стадии ХБП на 76% в сравнении с группой глимепирида, в исследовании ADVANCE – снижение риска наступления терминальной стадии ХБП на 65% в сравнении с группой плацебо и в исследовании ADVANCE-ON – на 45% в сравнении с группой плацебо [62–64]. Этот эффект препарата, а также его способность препятствовать снижению массы β -клеток, вероятно, обусловлены его антиоксидантными свойствами (в связи с наличием в его молекулярной структуре аминоазабциклооктильного кольца), что во многом предопределяет более длительный срок до назначения больным СД2 препаратов инсулина при приеме гликлазида [65, 66]. Применение гликлазида, таким образом, является одним из вариантов преимущественного выбора у пациентов с СД2 и ХБП для снижения скорости прогрессирования диабетической болезни почек и предотвращения наступления терминальной стадии ХБП [67]. В повседневной клинической практике указанные свойства гликлазида определяют его существенно более частое использование в комбинированном лечении пациентов с СД2. В частности, Гликлазид Канон (ЗАО "Канонфарма продакшн"), который продемонстрировал биоэквивалентность оригинальному гликлазиду, благодаря высокой сахароснижающей эффективности наряду с низким риском возникновения гипогликемии, определяющей безопасность его использования, а также благодаря влиянию на прогрессирование течения ХБП используется в качестве терапии второй и третьей линии у пациентов с СД2, имеющих высокий СС-риск и прогрессирующее течение ХБП.

левые значения гликемии (time in range, TIR), что во многом предопределяет СС-прогноз пациентов. Появляются всё новые свидетельства того, что TIR имеет более выраженную корреляцию с СС-исходами, чем динамика уровня HbA1c, что может способствовать в дальнейшем возвращению к позиции, которую можно было бы обозначить как “новая глюкозоцентрическая модель”. Этот подход, возможно, позволит объединить в себе качественно новый инструмент гликемического контроля и столь же инновационную модель “прямого управления кардиоваскулярными рисками”.

Заключение

Остановимся на двух принципиальных аспектах. Во-первых, как общемировые, так и российские данные отражают низкую приверженность к назначению инновационных сахароснижающих препаратов, что, вероятно, связано с неудовлетворительной осведомленностью медицинского сообщества, с одной стороны, и с наличием “здорового консерватизма” – с другой. Кроме того, вполне очевидно, что экономические соображения (более высокая стоимость новых препаратов) также влияют на частоту назначения такого рода лекарственных средств. В любом случае результаты опросов, проведенных среди специалистов, указывают на сравнительно низкое понимание новых принципов терапии СД2 [68]. Во-вторых, очевидно, что любое усложнение в принятии клинического решения (а это напрямую связано с персонализацией проводимой терапии, учетом множества дополнительных факторов, таких как возраст, СС-риск, индекс массы тела, риск гипогликемии, социально-экономический статус, наличие ХСН, стадия ХБП) непосредственно влияет на низкую приверженность клиницистов к следованию такого рода изменениям в рекомендациях. При этом одним из возможных вариантов по увеличению комплаенса врачей к клиническим протоколам видится развитие вспомогательных средств, в том числе в виде различных компьютерных программ и электронных приложений, как интегрированных в программное обеспечение электронного ведения медицинской документации, так и отдельных программных продуктов, установленных на персональные цифровые устройства, планшеты, смартфоны и т.д.

Следует остановиться на необходимости объединения двух основных целей в лечении СД2 – достижения оптимального гликемического контроля (HbA1c и TIR) и снижения СС-риска. Идея разделения целей лечения СД2 с учетом приоритета для каждого конкретного больного кажется на первый взгляд обоснованной, однако при более детальном рассмотрении не исключает наличия потенциальной ошибки в том случае, например, если на старте терапии заболевания клиницист выбирает между назначением метформина и препарата инГЛТ-2, основываясь на оценке СС-риска пациента [12]. Возможно, наилучшим решением для подавляющего числа пациентов будет назначение комбинации двух препаратов: с одной стороны, метформин обладает рядом эффектов, влияющих на ключевые звенья патогенеза СД2, а также доказанным воздействием

на СС-прогноз и ренальный прогноз, с другой – всё более обширной становится доказательная база по первичной (наряду со вторичной) профилактике СС-событий для группы инГЛТ-2, как, впрочем, и для агПП-1. При объединении двух основных целей лечения СД2 не останется “серых пятен” и нивелируется риск ошибки в принимаемом клиническом решении, глюкозоцентрическая концепция не будет противоречить кардиоцентрической, и наоборот.

Таким образом, процесс гликемического контроля и борьба с кардиоваскулярными рисками могут осуществляться одновременно и должны начинаться как можно раньше.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Consoli A, Czupryniak L, Duarte R, Jermendy G, Kautzky-Willer A, Mathieu C, Melo M, Mosenzo O, Nobels F, Papanas N, Roman G, Schnell O, Sotiropoulos A, Stehouwer CDA, Tack CJ, Woo V, Fadini GP, Raz I. Positioning sulphonylureas in a modern treatment algorithm for patients with type 2 diabetes: expert opinion from a European consensus panel. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 01 June 2020. Available from: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dom.14102> Accessed 2021 Feb 17.
2. Демидов Н.А. Пациент на инсулинотерапии: какой он? Данные регистра. X Межрегиональная конференция “Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний”. Москва, 12–13 декабря 2020 г.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет* 2018;21(3):144-59.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008 Oct;359(15):1577-89.
5. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, Erpeldinger S, Wright JM, Gueyffier F, Cornu C. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011 Jul;343:d4169.
6. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000 Aug;321(7258):405-12.
7. Dailey G. Early and intensive therapy for management of hyperglycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Clinical Therapeutics* 2011 Jun;33(6):665-78.
8. Bakke A, Dalen I, Thue G, Cooper J, Skeie S, Berg TJ, Jennum AK, Claudi T, Fjeld Løvaas K, Sandberg S. Variation in the achievement of HbA1c, blood pressure and LDL cholesterol targets in type 2 diabetes in general practice and characteristics associated with risk factor control. *Diabetic Medicine* 2020 Sep;37(9):1471-81.
9. Hirshberg B, Raz I. Impact of the U.S. Food and Drug Administration cardiovascular assessment requirements on the development of novel antidiabetes drugs. *Diabetes Care* 2011 May;34(Suppl 2):S101-6.
10. NIH; U.S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> Accessed 2021 Feb 17.
11. Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, Persson F, Gulseth HL, Thuresson M, Fenici P, Nathanson D, Nyström T, Eriksson JW, Bodegård J, Norhammar A. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology* 2017 Sep;5(9):709-17.

12. Boehringer Ingelheim. Debate 1: Should metformin remain the "foundation therapy" for the majority of patients with T2D? Available from: <https://pro.boehringer-ingelheim.com/across-t2d/debate-1-should-metformin-remain-foundation-therapy-majority-patients-t2d> Accessed 2021 Feb 17.
13. Consentino F, Grant P, Aboyans V, Bailey C, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 2020 Jan;41(2):255-323.
14. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes Care* 2018 Jan;41(Suppl 1):S13-27.
15. IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. Available from: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html> Accessed 2021 Feb 17.
16. Standards of specialized diabetes care. Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AY, editors. 8th ed. *Diabetes Mellitus* 2017 Mar;20(S1):1-121.
17. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology* 2015 Nov;3(11):866-75.
18. Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PWF, Smith SC Jr, Goto S, Ravaud P, Marre M, Porath A, Bhatt DL, Steg G; Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Archives of Internal Medicine* 2010 Nov;170(21):1892-9.
19. Han Y, Xie H, Liu Y, Gao P, Yang X, Shen Z. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology* 2019 Jul;18(1):96.
20. Komaru Y, Takeuchi T, Suzuki L, Asano T, Urayama KY. Recurrent cardiovascular events in patients with newly diagnosed acute coronary syndrome: Influence of diabetes and its management with medication. *Journal of Diabetes and its Complications* 2020 Mar;34(3):107511.
21. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circulation. Heart Failure* 2011 Jan;4(1):53-8.
22. Charytan DM, Solomon SD, Ivanovich P, Remuzzi G, Cooper ME, McGill JB, Parving HH, Parfrey P, Singh AK, Burdman EA, Levey AS, Eckardt KU, McMurray JVV, Weinrauch LA, Liu J, Claggett B, Lewis EF, Pfeffer MA. Metformin use and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2019 May;21(5):1199-208.
23. Podhorecka M, Ibanez B, Dmoszyńska A. Metformin – its potential anti-cancer and anti-aging effects. *Postępy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej (Online)* 2017 Mar 2;71(0):170-5.
24. Napolitano A, Miller S, Nicholls AW, Baker D, Van Horn S, Thomas E, Rajpal D, Spivak A, Brown JR, Nunez DJ. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2014 Jul;9(7):e100778.
25. US Food & Drug Administration. Questions and answers: NDMA impurities in metformin products. Answers to questions about NDMA impurities found in metformin and FDA's actions to address the issue. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/questions-and-answers-ndma-impurities-metformin-products> Accessed 2021 Feb 17.
26. US Food & Drug Administration. FDA updates and press announcements on NDMA in metformin. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-metformin> Accessed 2021 Feb 17.
27. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Current Medical Research and Opinion* 2004 Apr;20(4):565-72.
28. Аметов А.С. Профилактика развития сахарного диабета 2 типа. *Эндокринология. Новости, мнения, обучение* 2017;4(21):14-25.
29. Derosa G, D'Angelo A, Romano D, Maffioli P. Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Drug Design, Development and Therapy* 2017 May;11:1481-8.
30. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *The Biochemical Journal* 2015 Nov;471(3):307-22.
31. Schernthaner G, Shehadeh N, Ametov AS, Bazarova AV, Ebrahimi F, Fasching P, Janež A, Kempler P, Konrāde I, Lalić NM, Mankovský B, Martinka E, Rahelić D, Serafinceanu C, Škrha J, Tankova T, Visockienė Ž. Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs (SGLT2i and GLP-1 RA) in high-risk patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2020 Oct;19(1):185.
32. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjörnsdóttir S. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2018 Aug;379(7):633-44.
33. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008 Jun;358(24):2545-59.
34. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *The Lancet* 1998 Sep;352(9131):837-53.
35. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008 Jun;358(24):2560-72.
36. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2009 Jan;360(2):129-39.
37. Del Prato S. Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration? *Diabetologia* 2009 Jul;52(7):1219-26.
38. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, Pfarr E, Keller A, Mattheus M, Baanstra D, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK, Marx N; CAROLINA Investigators. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019 Sep;322(12):1155-66.
39. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, Kravitz BG, Yu D, Heise MA, Aftring RP, Viberti GV; 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 May;31(5):845-51.
40. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, Atreja A, Zimmerman RS. The risk of overall mortality in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide, or glimepiride monotherapy. A retrospective analysis. *Diabetes Care* 2010 Jun;33(6):1224-9.
41. Meier JJ, Deifuss S, Klamann A, Launhardt V, Schmiegel WH, Nauck MA. Plasma glucose at hospital admission and previous metabolic control determine myocardial infarct size and survival in patients with and without type 2 diabetes: the Langendreer Myocardial Infarction and Blood Glucose in Diabetic Patients Assessment (LAMBDA). *Diabetes Care* 2005 Oct;28(10):2551-3.
42. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events. A comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007 Feb;30(2):389-94.

43. Müller G, Satoh Y, Geisen K. Extrapancratic effects of sulfonylureas – a comparison between glimepiride and conventional sulfonylureas. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1995 Aug;28(Suppl):S115-37.
44. Kramer W, Müller G, Girbig F, Gutjahr U, Kowalewski S, Hartz D. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics. *Biochimica et Biophysica Acta* 1994 May;1191(2):267-77.
45. Rosak C. The pathophysiologic basis of efficacy and clinical experience with the new oral antidiabetic agents. *Journal of Diabetes and its Complications* 2002 Jan-Feb;16(1):123-32.
46. Del Guerra S, Parentini C, Bracci C, Lupi R, Marselli L, Aragona M, Navalesi R, Marchetti P. Insulin release form isolated, human islets after acute or prolonged exposure to glimepiride. *Acta Diabetologica* 2000 Jan;37(3):139-41.
47. Korytkowski M, Thomas A, Reid L, Tedesco MB, Gooding WE, Gerich J. Glimepiride improves both first and second phases of insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002 Sep;25(9):1607-11.
48. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, Wiley C, Selvin E, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* 2007 Sep;147(6):386-99.
49. Lyseng-Williamson KA. Sitagliptin. *Drugs* 2007;67(4):587-97.
50. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007 Apr;76(1):132-8.
51. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2011 Mar;13(3):258-67.
52. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, Canavatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2013 Apr;15(4):372-82.
53. Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG MONO trial investigators. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology* 2013 Nov;1(3):208-19.
54. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto R, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK; CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019 Jan;321(1):69-79.
55. Garber AJ, Camisasca RP, Jauffret S, Baron MA. Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007;56(Suppl 1):A134.
56. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Steinv 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 Obesity & Metabolism* 2007 Sep;9(5):733-45.
57. Kabadi MU, Kabadi UM. Efficacy of sulfonylureas with insulin in type 2 diabetes mellitus. *The Annals of Pharmacotherapy* 2003 Nov;37(11):1572-6.
58. Esposito K, Chiodini P, Ceriello A, Giugliano D. A nomogram to estimate the proportion of patients at hemoglobin A1c target <7% with noninsulin antidiabetic drugs in type 2 diabetes: a systematic review of 137 randomized controlled trials with 39 845 patients. *Acta Diabetologica* 2014 Apr;51(2):305-11.
59. Al Sifri S, Basiounny A, Ehtay A, Al Omari M, Harman-Boehm I, Kaddaha G, Al Tayeb K, Mahfouz AS, Al Elq A, Radican L, Ozesen C, Katzeff HL, Musser BJ, Suryawanshi S, Girman CJ, Davies MJ, Engel SS; 2010 Ramadan Study Group. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised. *International Journal of Clinical Practice* 2011 Nov;65(11):1132-40.
60. Ashcroft FM, Gribble FM. Tissue-specific effects of sulfonylureas: lessons from studies of cloned K(ATP) channels. *Journal of Diabetes and its Complications* 2000 Jul-Aug;14(4):192-6.
61. Engler RL, Yellon DM. Sulfonylurea KATP blockade in type II diabetes and preconditioning in cardiovascular disease. Time for reconsideration. *Circulation* 1996 Nov;94(9):2297-301.
62. Lee YH, Lee CJ, Lee HS, Choe EY, Lee BW, Ahn CW, Cha BS, Lee HC, Balkau B, Kang ES. Comparing kidney outcomes in type 2 diabetes treated with different sulphonylureas in real-life clinical practice. *Diabetes & Metabolism* 2015 Jun;41(3):208-15.
63. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, Woodward M, Jun M, Li Q, MacMahon S, Cooper ME, Hamet P, Marre M, Mogensen CE, Poulter N, Mancia G, Cass A, Patel A, Zoungas S; ADVANCE Collaborative Group. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney International* 2013 Mar;83(3):517-23.
64. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, Arima H, Monaghan H, Joshi R, Colagiuri S, Cooper ME, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Lisheng L, Manci G, Marre M, Matthews DR, Mogensen CE, Perkovic V, Poulter N, Rodgers A, Williams B, MacMahon S, Patel A, Woodward M; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2014 Oct;371(15):1392-406.
65. Sliwiska A, Rogalska A, Szwed M, Kasznicki J, Jozwiak Z, Drzewoski J. Gliclazide may have an antiapoptotic effect related to its antioxidant properties in human normal and cancer cells. *Molecular Biology Reports* 2012 May;39(5):5253-67.
66. Satoh J, Takahashi K, Takizawa Y. Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2005 Dec;70(3):291-7.
67. Министерство здравоохранения РФ; ОО "Российская ассоциация эндокринологов"; ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии". Клинические рекомендации. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 9-й выпуск (дополненный). М., 2019. 216 с. Доступно по: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/algorithm_sd_9-y_vypusk_dopolnenny_1.pdf Ссылка активна на 17.02.2021.
68. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Capuano A, Cozzolino D, Petrizzo M, Bellastella G, Giugliano D. A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients. *BMJ Open* 2015 Feb;5(2):e005892.

Cardiocentric and Glucosecentric Principles of Type 2 Diabetes Therapy as a Unity and Struggle of Opposites

K. V. Ovsyannikov

The article traces the evolution of approaches to the treatment of type 2 diabetes, presents the role and place of sulfonylurea and metformin derivatives in modern diabetology. The author gives recommendations for achieving optimal glycemic control and reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes.

Key words: diabetes mellitus, metformin, sulfonylurea derivatives.

ПАЦИЕНТ-ОРИЕНТИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ СД 2-го ТИПА

МЕТФОРМИН И ЕГО ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ



Терапия
инсулинорезистентности
на любом этапе¹



Разнообразие схем для
повышения приверженности
к лечению⁵



Новый уровень комфорта
в лечении пациентов²



Интенсификация терапии
без риска гипогликемий³



Низкие дозы для повышения
профиля безопасности⁴

- Производство по стандартам GMP⁶
- Субстанции мировых лидеров
- Прошли испытания Росздравнадзора⁷
- Доступны по цене



КАНОНФАРМА
продакшн

www.canonpharma.ru



ЗАО «Канонфарма продакшн»
г. Щелково, Московская обл., ул. Заречная, д. 105
Тел.: +7 (495) 797-99-54, факс: +7 (495) 797-96-63

¹ ИМП Метформин Канон ЛП-001724; ² ИМП Метформин Лонг Канон ЛП-004315; ³ ИМП Глидика® М ЛП-005081; ⁴ ИМП Метглиб® ЛП-001954; ⁵ ИМП Метглиб® Форс ЛП-003571; ⁶ GMP-0097-000520/20; ⁷ Протоколы испытаний № 1326ДК-11/20, 1327ДК-11/20, 1328ДК-11/20, 1329ДК-11/20 от 11 сентября 2020 г.