

СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЛИКЛАЗИДА И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА

© Н.А. Петунина, И.А. Кузина*, Л.В. Недосугова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Учитывая растущую распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2), одним из главных вопросов является возможность его лечения доступными препаратами. Несмотря на то что гликемический контроль и уменьшение микро- и макрососудистых осложнений остаются важными аспектами лечения, доступность и стоимость пероральных сахароснижающих препаратов являются основными ограничивающими факторами. И хотя более новые препараты, такие как ингибиторы натриево-глюкозного котранспортера 2, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, имеют преимущества у пациентов с инсулинорезистентностью и сердечно-сосудистыми осложнениями, они относительно дороги и имеют ограниченную доступность. Производные сульфонилмочевины (ПСМ) второго поколения эффективно снижают уровень гликированного гемоглобина, способствуют профилактике микро- и макрососудистых осложнений СД2. В обзоре обосновывается роль гликлазида МВ 60 мг как более доступного препарата для лечения СД2, безопасность которого подтверждена многими исследованиями; показаны кардио-, нефропротективные эффекты, а также разбираются уникальные механизмы влияния препарата на β -клетки поджелудочной железы и экстрапанкреатические эффекты через активацию фосфолипазы С и рецепторы, связанные с G-белком. Представлены последние данные по оценке неблагоприятных явлений гликлазида МВ в сравнении как с другими ПСМ, так и с сахароснижающими препаратами иных классов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; гликемический контроль; гликлазид МВ; фосфолипаза С; эффективность; безопасность; неблагоприятные явления; доступность

CURRENT DATA ON THE EFFECTIVENESS OF GLICLAZIDE AND MOLECULAR MECHANISMS OF ACTION OF THE DRUG

© Nina A. Petunina, Irina A. Kuzina*, Ludmila V. Nedosugova

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

With the growing prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) the possibility of treating it with available drugs is one of the main issues. Although glycemic control and reduction of micro- and macrovascular outcomes remain important aspects of treatment, the main limiting factors are the availability and cost of oral hypoglycemic agents. Although newer agents, such as sodium -glucose cotransporter 2 inhibitors, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and glucagon-like peptide 1 receptor agonists, potentially being valuable for patients with insulin resistance and cardiovascular complications, they are relatively expensive and have limited availability. Second-generation sulfonylureas effectively reduce glycosylated hemoglobin and contribute to the prevention of micro- and macrovascular complications of T2DM. The review substantiates the role of Gliclazide MR as a more affordable drug for the treatment of T2DM, the safety of which has been confirmed by many studies; cardio- and nephroprotective effects are shown, as well as mechanisms for influencing β -cells of the pancreas and extrapancreatic effects through activation of phospholipase C and the G-protein-coupled-receptors (GPCR) are analyzed. The latest data on the assessment of adverse events of Gliclazide MR are presented in comparison with both other sulfonylureas and glucose-lowering drugs of other classes.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; glycaemic control; gliclazide MR; phospholipase C; effectiveness; safety; adverse events; availability

ПРОЦЕДУРА ПОИСКА

Данный обзор составлен на основании публикаций, имеющих в реферативных и полнотекстовых базах данных. Использовались следующие базы данных: PubMed, ResearchGate, Wiley, ScienceDirect, CyberLeninka, опубликованные с 2009 по 2020 гг., с использованием

ключевых слов «Производные сульфонилмочевины» ("sulfonylureas"), «Стоимость» ("cost"), «Низкий доход» ("low income"), «Средний доход» ("middle income"), «Гликемический контроль» ("glycaemic control"), «Доступность» ("affordability"), «ADVANCE», «CAROLINA», «Активация фосфолипазы С» ("phospholipase C activation"), «GPCR».

ВВЕДЕНИЕ

По последним данным, только в 2015 г. сахарный диабет (СД) непосредственно вызвал 1,6 млн смертей [1], в то время как в 2019 г. 4,2 млн смертей были связаны с СД и его сосудистыми осложнениями [2]. Во всем мире более 463 млн человек живут с СД (из них 90% – с СД 2 типа (СД₂)), и ожидается, что это число увеличится до 700 млн к 2045 г. [2].

Почти 80% людей с СД, в основном СД₂, сейчас живут в странах с низким и средним уровнем дохода [2]. Кроме того, его распространенность быстро растет, причем наибольшее увеличение ожидается в Африке, на Ближнем Востоке, в Юго-Восточной Азии и Центральной Америке [2]. В условиях с низким и средним уровнем дохода существуют и другие факторы: нездоровый образ жизни [3], генетическая предрасположенность [4], уникальные фенотипы пациентов, в частности, более высокий уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), более раннее, часто более агрессивное начало заболевания, а также манифестация СД₂ при более низких степенях ожирения [5, 6]. Для России же характерен высокий уровень неравенства доходов населения, причем как внутри регионов (экономически развитых – Москве, Санкт-Петербурге, Тюмени), так и между ними. Поэтому для большинства пациентов нашей страны основным критерием выбора препаратов для лечения СД₂ является их стоимость.

ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Контроль гликемии остается краеугольным камнем в лечении пациентов с СД₂. В недавнем консенсусном отчете Американской ассоциации диабета (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) были представлены обновленные рекомендации по лечению гипергликемии при СД₂, включая выбор сахароснижающих препаратов [7, 8]. В дополнение к хорошо известным и эффективным препаратам, таким как метформин и препараты сульфонилмочевины (ПСМ) второго поколения, описаны преимущества ингибиторов натриево-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2), ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) [9]. Однако их использование может быть ограничено доступностью, побочными эффектами и предпочтениями пациента с точки зрения способа введения. В таких ситуациях ключевым подходом будет являться ориентирование на пациента [7]. Такие факторы, как эффективность в достижении гликемического контроля, снижение частоты микро- и макрососудистых осложнений, безопасность, приверженность пациента, а также стоимость и доступность терапии, несомненно, должны учитываться при выборе тактики лечения СД₂. Именно поэтому в консенсусном заявлении ADA/EASD рекомендуется метформин, а затем ПСМ второго поколения в случае ограниченности средств и важности стоимости препаратов [7].

Достижение и поддержание целевого уровня гликемии является важным принципом профилактики осложнений СД₂ [10]. В частности, ранний интенсивный гликемический контроль с целью достижения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 7,0% и менее не только уменьшает частоту возникновения почечных

осложнений, но и безопасен с точки зрения сердечно-сосудистых исходов [11].

К сожалению, при СД₂ возможность раннего интенсивного вмешательства часто ограничена: у пациентов поздно диагностируется повышенный уровень HbA_{1c} [12], диагноз часто ставится только при возникновении опасных для жизни осложнений [13]. С растущей распространенностью СД₂ доступ к наиболее эффективным, хорошо переносимым методам лечения, снижающим уровень глюкозы в крови, становится как никогда важным [14].

Метформин остается препаратом первой линии для лечения СД₂ благодаря его высокой эффективности в снижении уровня HbA_{1c}, благоприятному профилю безопасности, низкой стоимости и широкой доступности [7, 8]. Но возникают и ситуации, когда метформин плохо переносится или монотерапия данным препаратом становится неэффективной в достижении целевых уровней гликемии. В таких случаях вполне оправдано назначение ПСМ, в частности, препаратов второго поколения – гликлазида или глимепирида.

ПСМ используются уже более 60 лет у пациентов с СД₂. Основное действие ПСМ на клетки поджелудочной железы заключается в повышении секреции инсулина путем блокирования АТФ-зависимых калиевых каналов (K_{АТФ}-каналов). K_{АТФ}-канал состоит из четырех субъединиц Kir6.2. Каждая субъединица содержит специфический рецептор сульфонилмочевины (SUR). Связываясь с SUR плазматической мембраны β-клеток поджелудочной железы, ПСМ блокируют приток ионов калия через АТФ-зависимый канал, в результате чего происходит деполяризация клеточной мембраны, открытие Ca²⁺-каналов и поступление ионов кальция в клетку [15]. Увеличение содержания ионов кальция в β-клетке вызывает сокращение нитей актомиозина, ответственных за экзоцитоз инсулина, что приводит к его быстрому выделению в больших количествах [16].

Недавно выявленный обменный белок, непосредственно активируемый циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ) 2 (Ерас2), был идентифицирован как новая клеточная мишень для некоторых представителей класса ПСМ [17]. Ерас2 представляет собой фактор обмена гуаниновых нуклеотидов для низкомолекулярного гуанидинтрифосфатсвязывающего белка Rap1 [18]. Известно, что Ерас2A регулирует различные клеточные функции посредством активации Rap1. В β-клетках поджелудочной железы Rap1 опосредует Ерас2A-зависимую амплификацию секреции инсулина посредством активации фосфолипазы С-ε [19]. Фосфолипаза С-ε, активируемая Rap1, возможно, усиливает секрецию инсулина, способствуя Ca²⁺-индуцированному высвобождению Ca²⁺ из эндоплазматического ретикула за счет производства инозитолтрифосфата [20].

Было обнаружено, что костимуляция с помощью ПСМ и цАМФ вызывает большее изменение внутриклеточного уровня Ca²⁺, чем стимуляция только с помощью ПСМ [21]. Ранее было показано, что Ерас2A является мишенью как для передачи сигналов инкретин/цАМФ, так и для ПСМ при секреции инсулина [22]. Исследования показывают, что глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глибенкламид либо глимепирид синергически стимулируют секрецию инсулина при базовом уровне концентрации

глюкозы (4,4 ммоль/л) посредством передачи сигналов Ерас2А/Rар1. Однако синергический эффект ГПП-1 и гликлазида является довольно слабым и не опосредуется передачей сигналов Ерас2А/Rар1. Эти результаты подтверждаются данными о том, что цАМФ и РСМ (кроме гликлазида) совместно активируют Ерас2А [22]. Гликлазид является уникальным среди РСМ в том отношении, что его действие не зависит от передачи сигналов Ерас2А/Rар1. Различия в действии РСМ на Ерас2А вполне могут объяснить различия в комбинаторных эффектах инкретинов и РСМ.

Комбинированная терапия иДПП-4 и РСМ часто используется для гликемического контроля при СД2, но в некоторых случаях вызывает гипогликемию. Частота возникновения гипогликемии для сочетания иДПП-4 с гликлазидом ниже, чем для комбинации с глибенкламидом или глимепиридом [23]. Эти результаты показывают, что передача сигналов Ерас2А/Rар1 участвует в гиперсекреции инсулина, наблюдаемой при комбинированной терапии, и позволяют предполагать, что частота развития гипогликемии зависит от РСМ.

СНИЖЕНИЕ НbA_{1c}

В нескольких крупных исследованиях была установлена связь между приемом РСМ и эффективным снижением уровня НbA_{1c}, а также улучшением отдаленных результатов [11, 24, 25]. В систематическом обзоре и метаанализе эффективности монотерапия РСМ приводила к снижению НbA_{1c} на 1,51% по сравнению с плацебо. При добавлении РСМ к метформину уровень НbA_{1c} снижался на 1,62%; при использовании РСМ в комбинации с инсулином уровень НbA_{1c} снижался на 0,46%, что позволяло уменьшить дозу инсулина [26].

Ретроспективное когортное исследование 20 070 пациентов показало, что в клинической практике применение РСМ ассоциировалось с более поздней потребностью в интенсификации терапии по сравнению с иДПП-4, но с более ранней – по сравнению с тиазолидиндионами [27]: среднее время до интенсификации терапии среди пациентов, получавших тиазолидиндионы, составило 3,3 года, получавших РСМ – 2,4 года, а получавших иДПП-4 – 1,6 года.

Недавнее ретроспективное исследование было проведено у 325 пациентов с СД2 в возрасте не менее 90 лет. Интересно, что большинство этих пациентов с очень длительной продолжительностью заболевания (23±14 лет) применяли РСМ в качестве монотерапии (64,9%), в основном гликлазид и глимепирид, тогда как доля 50–60-летних пациентов на монотерапии РСМ составила 43,9% [28]. Эти данные свидетельствуют о том, что РСМ могут быть эффективными и безопасными в течение длительного периода. В продолжающемся исследовании GRADE (подходы к снижению гликемии при диабете: сравнительное исследование эффективности) будет проведено сравнение гликемического контроля с помощью четырех классов лекарств (РСМ, иДПП-4, арГПП-1 и базальный инсулин) при добавлении их к терапии метформинем в течение 4 лет у пациентов с небольшой длительностью СД2 [29].

Активный интерес исследователей к РСМ, долгосрочные клинические исследования и доказательства

их эффективности обеспечивают докторам и пациентам уверенность в выборе препаратов данного класса в тех ситуациях, когда назначение более новых препаратов по каким-либо причинам невозможно.

БЕЗОПАСНОСТЬ, КАРДИО- И НЕФРОПРОТЕКЦИЯ

Основной целью лечения СД2 является снижение основных макрососудистых (таких как смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт) и микрососудистых осложнений (таких как диабетическая нефропатия или диабетическая ретинопатия) [7].

Проблемы, связанные с РСМ и сердечно-сосудистыми осложнениями, были рассмотрены в ряде исследований, в которых не было выявлено различий в риске серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий или смертности от всех причин между РСМ второго поколения и другими классами пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) [30–33]. В исследовании CAROLINA в течение 6-летнего периода оценивался профиль сердечно-сосудистой безопасности линаглиптина в сравнении с глимепиридом у более чем 6000 пациентов с ранним СД2 и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Различий в сердечно-сосудистом риске между группами обнаружено не было [34, 35]. Частота развития комбинированной конечной точки по 3Р-MACE (3 основных сердечно-сосудистых события: сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта) для линаглиптина и глимепирида была сопоставимой и составила 11,8% (356 человек) в группе линаглиптина в сравнении с 12,0% (362 человека) в группе глимепирида [35]. Важно отметить, что исследование CAROLINA предоставило обнадеживающие данные по безопасности РСМ для сердечно-сосудистой системы [34].

Исследование ADVANCE показало, что по сравнению со стандартной сахароснижающей терапией интенсификация лечения гликлазидом с модифицированным высвобождением (МВ) была связана как с эффективным достижением целевых значений гликемии, так и с долгосрочными преимуществами в отношении микрососудистых осложнений [11]. Кроме того, метаанализ прямых и косвенных данных 13 исследований показал, что РСМ второго поколения, такие как гликлазид и глимепирид, связаны с более низким риском сердечно-сосудистой смертности, смертности по любым причинам, чем другие РСМ: глипизид, глибенкламид, толбутамид, хлорпропамид [31]. Исследование о первичной профилактике TOSCA.IT также предоставило убедительные доказательства сердечно-сосудистой безопасности РСМ второго поколения: показана схожая частота сердечно-сосудистых событий при лечении РСМ по сравнению с пиоглитазоном в качестве дополнения к метформину [36].

Показано, что до 50% пациентов с СД2 будут страдать диабетической нефропатией в какой-то момент своей жизни [2]. Преимущество РСМ при диабетической микроангиопатии первоначально было продемонстрировано в исследовании UKPDS, в котором сравнивались эффекты интенсифицированного и стандартного подходов к сахароснижающей терапии. Исследование показало, что интенсивное лечение РСМ снижает риск

микрососудистых осложнений при СД2 на 25% [11]. Последующие долгосрочные исследования ПСМ показали, что ранняя интенсификация гипогликемической терапии может защищать в последующем от развития терминальной стадии почечной недостаточности при СД2. Интенсифицированная терапия с использованием гликлазида МВ в исследовании ADVANCE показала значительные преимущества как в снижении частоты развития впервые возникшей микроальбуминурии, так и в достижении ее регрессии до нормоальбуминурии и уменьшении частоты прогрессирования нефропатии до терминальной стадии почечной недостаточности [11, 37].

Таким образом, современные данные позволяют считать ПСМ второго поколения эффективным вариантом лечения СД2. Эти препараты обеспечивают эффективный гликемический контроль и благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности. Эффективность гликлазида дополняется и протективным влиянием на почки.

ВЛИЯНИЕ НА В-КЛЕТКИ И ЭКСТРАПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Гликлазид стимулирует независимую от деполяризации мембраны активацию фосфолипазы С в инсулин-секретирующих клетках. Фосфолипаза С- β оказывает биологическое влияние через G-протеинсвязанные рецепторы (GPCR) мембраны. GPCR участвуют в регуляции стимулированной глюкозой секреции инсулина. Исследования показали, что фосфолипаза С может играть важную роль в β -клетках поджелудочной железы.

Продемонстрировано, что мышцы с дефицитом GPCR в β -клетках имеют непереносимость глюкозы и не способны к глюкозозависимой секреции инсулина в ответ на соответствующие лиганды [38]. Эти островковые GPCR были расценены как потенциальные мишени для регуляции высвобождения инсулина [39]. Недавнее исследование показало, что уровни фосфолипазы С- β 1 в β -клетках пациентов с СД2 были ниже, чем у пациентов без диабета. Это открытие указывает на возможную функцию фосфолипазы С- β 1 в изменении секреции инсулина и патогенезе СД2 [40]. В экспериментах по измерению стимулированной гликлазидом и толбутамидом активности фосфолипазы С в присутствии диазоксид (блокатора Ca^{2+} -каналов) была обнаружена интересная способность гликлазида активировать фосфолипазу С независимо от его способности блокирования K_{ATP} -каналов [41]. Очевидно, эти данные не исключают возможности того, что гликлазид оказывает прямое влияние на активность фосфолипазы С, которая является синергической с GPCR. Эти результаты дают потенциальное объяснение некоторых терапевтических преимуществ гликлазида. Например, гликлазид несет пониженный риск вторичной недостаточности β -клеток у пациентов с СД2 по сравнению с глибенкламидом [42]. Кроме того, в двух крупных клинических исследованиях сообщалось о снижении риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2, принимающих гликлазид, по сравнению с такими же пациентами, принимающими другие ПСМ, включая глибенкламид и толбутамид [43, 44]. Интересно, что гликлазид ингибирует активность окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в эндотелиальных

клетках человека и снижает адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, то есть влияет на ранние стадии атеросклероза [45, 46].

Таким образом, возникает вопрос, каков механизм экстрапанкреатического и кардиопротективного действия гликлазида. Хорошо известно, что ПСМ проявляют различия в тканеспецифичности, поскольку лекарственные средства в различной степени взаимодействуют с различными типами SUR. Преобладающий тип SUR зависит от ткани: SUR1 – в β -клетках, SUR2A – в сердечной мышце, SUR2B – в гладких мышцах. Гликлазид и толбутамид селективно и обратимо связываются только с SUR1 β -клеток. Глибенкламид и глимепирид ингибируют K_{ATP} -каналы в сердечной и гладких мышцах в дополнение к эффекту в β -клетках. Эта способность одновременно связываться с сульфонилмочевинной и бензамидной группами SUR2 объясняет, каким образом глибенкламид нарушает процесс ишемического прекардионирования, которое относится к механизмам кардиопротекции [47].

Учитывая селективность гликлазида только к K_{ATP} -каналу β -клетки, логичным представляется вывод о механизме экстрапанкреатического и кардиопротективного действий препарата, не связанных с блокированием K_{ATP} -канала. В частности, было показано, что гликлазид индуцирует быструю активацию фосфоинозитол-3-киназы (PI-3K), связанной с инсулин-рецепторным субстратом-1 [48]. Активация PI-3K фосфорилирует фосфоинозитол в D_3 положении инозитолового кольца, приводя к последовательному образованию PI-3-фосфата, затем PI-3,4-бифосфата и, наконец, PI-3,4,5-трифосфата. Фосфоинозитол-3-фосфат (PIP-3) действует как внутриклеточный мессенджер, активируя фосфоинозитолзависимые киназы и обеспечивая транслокацию глюкозного транспортера GLUT-4 в клеточную мембрану, обеспечивая тем самым поступление глюкозы в клетку [49]. Гликлазид способствует движению транспортера глюкозы GLUT-4 к плазматической мембране в икроножной мышце крысы [50]. Влияние гликлазида и инсулина как на поглощение глюкозы, так и на транслокацию GLUT-4 в скелетных мышцах крыс является аддитивным, что позволяет предположить, что эти два стимула действуют через разные механизмы. ПСМ, по-видимому, не действуют через активацию рецепторов инсулина, по крайней мере, при длительном применении. У крыс со стрептозотоциновым диабетом лечение гликлазидом в течение 12 дней увеличивало поглощение глюкозы задней четырехглавой мышцей без изменения киназной активности рецептора инсулина [51]. В предыдущих исследованиях предполагалось влияние гликозилфосфатидинозитол-специфической фосфолипазы С на сигнальный путь ПСМ [52].

Фосфолипаза С является ключевым ферментом в метаболизме фосфоинозитидов; в ответ на различные раздражители фосфолипаза С гидролизует фосфатидинозитол-4,5-бисфосфат [$PI_{(4,5)}P_2$] с образованием двух вторичных мессенджеров: инозит-1,4,5-трифосфата (IP_3) и диацилглицерина (DAG). DAG активирует протеинкиназу С, а IP_3 высвобождает Ca^{2+} из внутриклеточных запасов. PIP_2 также является субстратом для PI3-киназы, которая генерирует $PI_{(3,4,5)}P_3$. PIP_3 – ключевой сигнальный липид для роста и выживания клеток. $PI_{(4,5)}P_2$ сам по себе также регулирует различные клеточные функции, включая

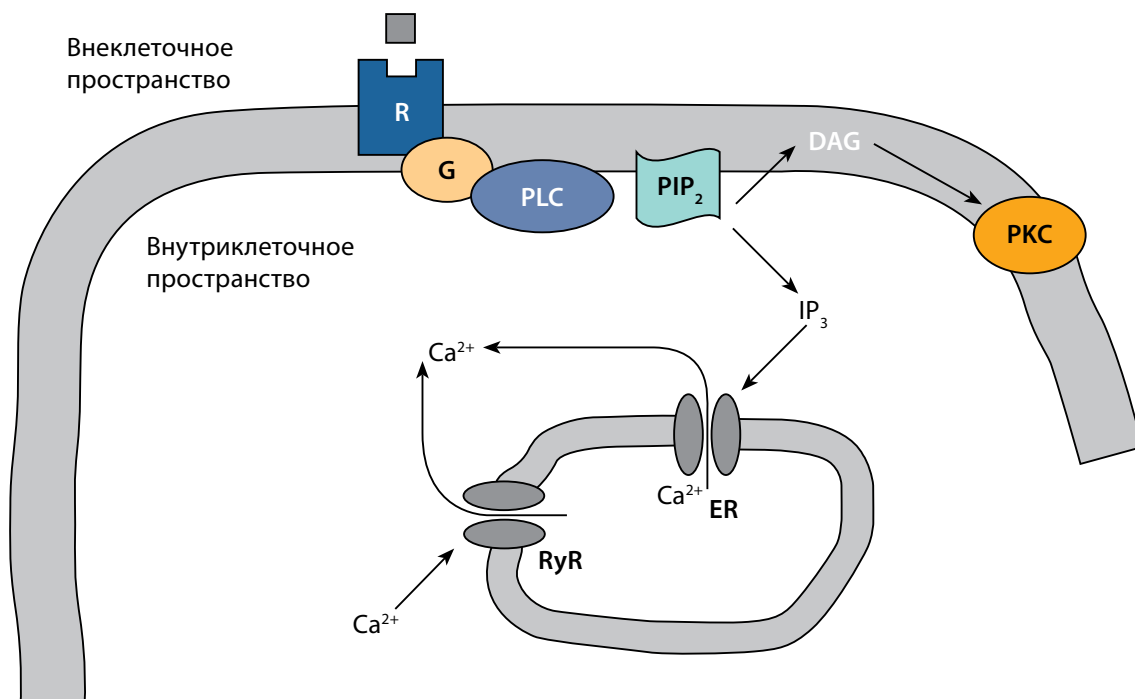


Рис. 1. Схема активации фосфолипазы С посредством GPCR с последующей активацией внутриклеточных сигнальных путей фосфоинозитидов: R – рецептор G-протеина; PLC – фосфолипаза С; PIP₂ – фосфоинозитол бифосфат; DAG – диацилглицерин; PKC – протеинкиназа С; IP₃ – инозит-трифосфат; ER – эндоплазматический ретикулум; Ca²⁺ – ионизированный кальций; RyR – рианодинный рецептор (адаптировано из работы Nakamura Y, Fukami K. 2017 [53]).

реорганизацию цитоскелета, цитокинез, динамику мембран, ядерные события и активность каналов. Следовательно, гидролиз PI(4,5)P₂ с помощью фосфолипазы С регулирует различные клеточные ответы (рис. 1) [53].

DAG затем активирует протеинкиназу С путем связывания с конкретным сайтом активации, что приводит к фосфорилированию ионных каналов, рецепторов клеточной мембраны и сократительных белков. Активация протеинкиназы С во время ишемии миокарда считается кардиопротективной. Это происходит посредством активации фосфатидилинозитолспецифической фосфолипазы С и защищает сердце от ишемического повреждения. В экспериментах на сердце кролика Qiu и соавт. и Liu и соавт. связали активацию протеинкиназы С-ε с феноменом ишемического прекондиционирования [54, 55].

Одним из механизмов, способствующих сердечной недостаточности, является нарушение метаболического пути, включая снижение выработки энергии, передачу энергии и ее использование. Сердце имеет высокие энергетические потребности для поддержания клеточных процессов, а митохондрии являются основным компонентом кардиомиоцитов. Митохондрии служат «электростанцией» в сердце, обеспечивающей АТФ за счет окислительного метаболизма, и сердце почти полностью зависит от АТФ, генерируемого митохондриями, в отношении его функции и сократимости. Поскольку кардиомиоциты – это клетки с самой высокой плотностью митохондрий, которые занимают до 40% общего внутриклеточного объема, повреждение митохондрий может способствовать сердечной недостаточности [56]. Фосфолипаза С является ферментом, имеющим решающее значение для образования PIP₃ из фосфоиноzitола и регуляции гомеостаза кальция [57]. Кальций является ключевым регулятором митохондриальной функции и регулирует синтез АТФ на нескольких уровнях в пределах

органеллы [58]. Было показано, что нарушение регуляции митохондриального гомеостаза кальция играет ключевую роль при некоторых патологиях, включая реперфузионное повреждение при ишемической болезни сердца. Результаты Lien Y.C. и соавт. подтвердили важность активности фосфолипазы С в кардиопротекции, опосредованной рецептором фактора некроза опухоли [59]. Частично это может быть связано с передачей сигналов фосфолипазой С, которая способствует поддержанию функции митохондрий и продукции АТФ, необходимой для нормальной сократимости и функции сердца [60].

Хорошо известно, что передача сигналов GPCR происходит по нескольким линейным путям, включающим активацию G-белков и их нижестоящие сигнальные пути, такие как активация фосфолипазы С [61]. Учитывая вышеизложенное, а также принимая во внимание данные о влиянии гликлазида на активность фосфолипазы С в β-клетке посредством активации G-белков, можно предположить, что большая кардиобезопасность гликлазида по сравнению с глибенкламидом и другими ПСМ опосредована через фосфолипазу С.

Проблема регенерации β-клеток у человека является предметом интенсивного изучения. Данные исследований показали, что гликлазид может оказывать благотворное влияние на дифференцировку β-клеток путем индукции экспрессии различных факторов и маркеров пролиферации и регенерации β-клеток [62]. Стимуляция дифференцировки и пролиферации β-клеток гликлазидом, наряду со способностью снижать их апоптоз, позволяет предположить, что этот препарат может способствовать поддержанию массы β-клеток [62].

Гликлазид проявляет противовоспалительные эффекты, снижая экспрессию воспалительных маркеров и влияя на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с СД2 [63].

Пациенты с СД подвержены окислительному стрессу и увеличению выработки активных форм кислорода (АФК), что снижает возможности антиоксидантных защитных систем. Повышенная продукция АФК может быть связана с повреждением тканей организма, развитием осложнений СД, что в конечном итоге приводит к прогрессирующему ухудшению функции β -клеток и подавлению биосинтеза инсулина [64]. Возможными источниками окислительного стресса при СД2 могут стать: изменения окислительно-восстановительного баланса, снижение потенциала антиоксидантных защитных ферментов, таких как каталаза и супероксиддисмутаза, уменьшение количества низкомолекулярных антиоксидантов, таких как восстановленный глутатион и витамин Е, автоокисление глюкозы и др. [64]. Тем не менее точный механизм, с помощью которого окислительный стресс может способствовать развитию осложнений СД, еще не изучен.

Показано, что гликлазид обладает антиоксидантными свойствами, связанными с уникальным аминокислотным циклооктановым кольцом в его структуре [65]. Известно, что гликлазид нейтрализует свободные радикалы. В исследовании *in vivo* с участием 44 пациентов с СД2, принимающих гликлазид в течение 10 месяцев, было показано снижение уровня 8-изопростана – маркера неферментативного окисления фосфолипидов клеточных мембран и увеличение антиоксидантной активности супероксиддисмутаза [66].

Заслуживает внимания и благоприятное воздействие гликлазида на гемореологию: препарат увеличивает синтез простаглицина, уменьшает агрегацию тромбоцитов, усиливает фибринолиз, ингибирует поверхностную экспрессию молекул эндотелиальной адгезии и ингибирует адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам [67].

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ СОБЫТИЯ

При лечении СД2 лечащие врачи должны учитывать как преимущества, так и риски выбранной терапии. Как правило, побочные эффекты, связанные с лечением СД2, включают гипогликемию, увеличение веса, инфекции, тошноту и другие проявления со стороны желудочно-кишечного тракта [68].

ПСМ имеют хорошо зарекомендовавший себя профиль безопасности ввиду их длительного (более 60 лет) присутствия на рынке. Конечно, вследствие механизма стимулирования секреции инсулина применение этих препаратов связано в целом с более высоким риском гипогликемии, увеличения веса и иногда сердечно-сосудистых осложнений [69]. Тем не менее как эффективность (рис. 2), так и профили безопасности различаются для ПСМ первого и второго поколения [7]. Поэтому следует избегать обобщений об эффективности и безопасности ПСМ как класса в целом [70]. Клинические проявления гипогликемии, такие как падения, аритмия, спутанность сознания и нейрогликопения, могут потребовать медицинского вмешательства, что приводит к увеличению расходов [71]. Тяжелая гипогликемия также является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у людей с СД2, поэтому предотвращение тяжелой гипогликемии является одновременно и профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний в этой группе населения [72].

Риски гипогликемии разных препаратов ПСМ различны, что может объясняться отличиями в их молекулярной структуре [73] и фармакологическом профиле [24, 30]. Известно, что глибенкламид обладает длительным действием и образует активные метаболиты, которые увеличивают риск длительной и тяжелой гипогликемии. Этот риск становится меньше у ПСМ, которые имеют неактивные метаболиты [74]. Гликлазид является, вероятно, единственным препаратом сульфонилмочевины, который не связывается с Eras2 , стимулирующим экзоцитоз инсулина, и имеет в связи с этим сниженный риск гипогликемии [73].

В исследовании ADVANCE проводилось сравнение интенсивного (целевое значение HbA_{1c} 6,5% или менее) и стандартного (с целевым уровнем HbA_{1c} определенным на основании местных рекомендаций) подхода к сахароснижающей терапии при ежедневном приеме гликлазида МВ. В группе интенсивного лечения 90,5%, 73,8% и 40,5% участников лечились гликлазидом МВ, метформин и инсулином соответственно. В группе стандартного лечения 1,6%, 67,0% и 24,1% пациентов получали гликлазид МВ, метформин и инсулин соответственно. Тяжелая гипогликемия чаще наблюдалась в группе интенсивной терапии (2,7% против 1,5% в контрольной группе, получавшей стандартную терапию, $P < 0,001$), однако участники данной группы достигли уровня HbA_{1c} 6,5% [11]. Анализ исследования ADVANCE подтвердил, что риск тяжелой гипогликемии, связанной с интенсивным режимом, не зависел от функции почек [75]. Кроме того, уделяя достаточное внимание признакам и симптомам гипогликемии, ее оперативному купированию и последующему снижению доз ПСМ, можно частично решить эту проблему.

Увеличение веса является нежелательным следствием терапии ПСМ [30]. В исследовании UKPDS увеличение веса примерно на 4 кг было зарегистрировано в первые 3 года после начала применения глибенкламида [11]. В исследовании ADVANCE увеличение веса как минимум на 1 кг было зарегистрировано в группе интенсивного контроля уровня глюкозы с использованием терапии гликлазидом [11]. В недавнем исследовании CAROLINA было показано, что увеличение веса, связанное с приемом ПСМ, было относительно низким даже по сравнению с «нейтральным в отношении веса» препаратом линаглиптин, со средней разницей в прибавке веса между группами 1,5 кг [34].

Стоит отметить, что во многих крупных метаанализах сравнение проводилось для классов препаратов, без выделения вклада различных действующих веществ и их дозировок внутри класса. Следовательно, для указанных метаанализов выводы относительно конкретного препарата и/или дозировки могли быть экстраполяцией выводов для класса, что не всегда позволяет корректно применять результаты метаанализа в клинической практике. В 2018 г. группой американских исследователей было проведено сравнение сахароснижающего эффекта, влияния на вес и на риск гипогликемии для 24 препаратов из 6 классов лекарственных средств для лечения СД2 (идПП-4, арПП-1, иНГЛТ-2, тиазолидиндионы, ПСМ, бигуаниды). Модельно ориентированный метаанализ (model-based meta-analysis, MBMA) – это методика, которая используется для моделирования взаимосвязи между HbA_{1c} и глюкозой в плазме натощак при СД2 для прогнозирования долгосрочной эффективности отдельного

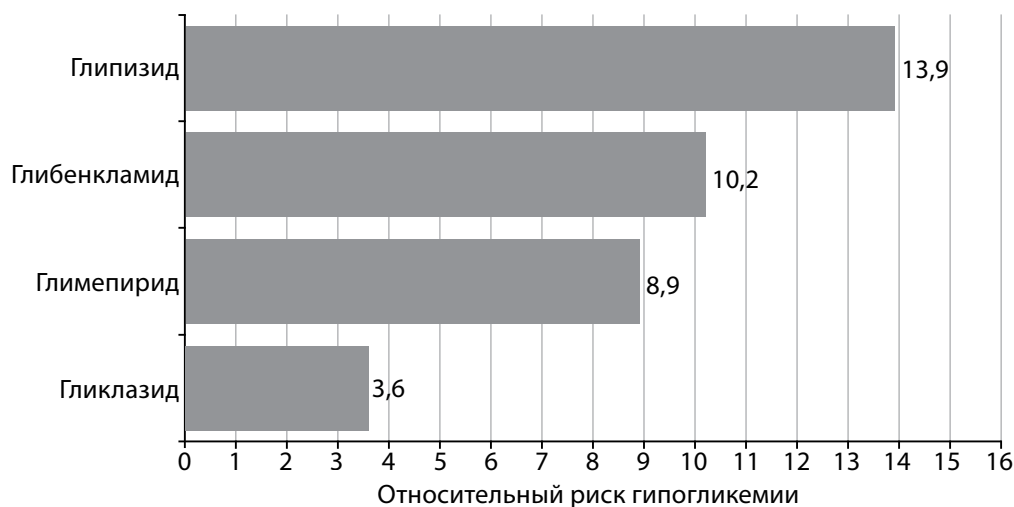


Рис. 2. Относительный риск гипогликемии для препаратов сульфонилмочевины по сравнению с плацебо (адаптировано из работы Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V, 2019 [76]). Примечание: абсолютный риск гипогликемии для плацебо составил 0,9% (0,6–1,3%).

лекарственного препарата в пределах класса [76]. Использование моделей доза-эффект также может повысить точность оцениваемых эффектов лечения.

Целью данного исследования было использование подхода МВМА для точного количественного определения сходств и различий между 24 антигипергликемическими препаратами в отношении сахароснижающего эффекта, влияния на вес и на риск гипогликемических состояний.

Были собраны данные из 229 исследований, представляющих 710 отдельных групп терапии и 121 914 пациентов в целом.

Для ПСМ не удалось смоделировать четкую зависимость доза-эффект. Эффективность сахароснижающей терапии со временем снижалась у пациентов, получавших ПСМ, что согласуется с результатами, наблюдаемыми в исследованиях ADOPT34 и Del Prato [77].

Среди 6 оцениваемых классов препаратов более значительное увеличение массы тела наблюдалось при приеме ПСМ и тиазолидиндионов, обычно порядка 2–3 кг.

Относительное увеличение риска гипогликемии по сравнению с плацебо было в целом наиболее высоким для ПСМ, хотя при анализе внутри класса ПСМ для гликлазида оно оказалось заметно ниже, чем для глимепирида, глибенкламида (глибурида) и глипизид (см. рис. 2) [76].

Поскольку гипогликемические препараты снижают уровень глюкозы, все они могут увеличить риск гипогликемии. В связи с механизмом действия у ПСМ предполагается самый высокий риск. Однако реальная величина этого риска, вероятно, будет зависеть от фармакологических свойств конкретного препарата ПСМ (фармакокинетики, фармакодинамики), физиологических, биологических и поведенческих особенностей пациента (например, приверженности к лечению, соблюдению режима физических нагрузок и диеты) и, что наиболее важно, вариативности этих факторов между пациентами и у каждого пациента отдельно в течение жизни [76]. Результаты этого исследования показали, что относительный риск развития гипогликемии для гликлазида схож с таковым для метформина, в отличие от других ПСМ. Таким образом, препараты одного и того же класса могут демонстрировать яркие и важные различия в отношении риска гипогликемии.

ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Как в развивающихся, так и в развитых странах стоимость является неотъемлемой частью оценки лекарственного средства и часто отражается в клинических руководствах или рекомендациях. Для такого широко распространенного состояния, как СД2, определение оптимальных экономически эффективных подходов к лечению имеет важное значение [7]. В целом препараты инсулина, иНГЛТ-2, иДПП-4 и аргПП-1 являются более дорогостоящими, чем метформин и ПСМ [7].

В 2017 г. независимая канадская группа обновила систематический обзор, сетевой метаанализ и анализ экономической эффективности препаратов второй линии для лечения СД2 [78, 79]. В обзоре были рассмотрены сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов второй линии для взрослых с СД2 с недостаточным гликемическим контролем при монотерапии метформином. Рассматриваемые препараты включали ПСМ, иНГЛТ-2, иДПП-4 и аргПП-1. Анализ показал, что добавление ПСМ остается наиболее экономически эффективным для пациентов. Аналогичный отчет был опубликован группой экспертов ВОЗ, рекомендовавшей только метформин, ПСМ короткого действия и человеческий инсулин во всех странах с низким и средним уровнем дохода, если нет острой необходимости использовать более новые препараты [80].

За последние два десятилетия стоимость препаратов для лечения СД резко возросла, и в настоящее время пациенты и их семьи испытывают все большую финансовую нагрузку. В 2020 г. ADA представила информацию о стоимости одобренных в настоящее время препаратов для лечения СД2. Так, среднемесячная стоимость лечения в максимально допустимых дозах для ПСМ (4–15 долларов США) отмечена как более низкая, чем для новых препаратов, таких как иДПП-4 (168–433 доллара США), иНГЛТ-2 (271–475 долларов США) и аргПП-1 (672–886 долларов США) [81]. Следует обратить внимание на то, что приведенные цифры основаны на медиане NADAC (Национальной средней стоимости приобретения лекарств). NADAC учитывает скидки и другие ценовые корректировки и может более точно отражать фактическую цену, уплаченную пациентом в США.

Затраты на лекарства могут быть основным источником стресса для пациентов с СД2 и способствовать ухудшению

приверженности к лечению [81]. Поэтому стратегии сокращения затрат на лекарственные препараты в некоторых случаях могут значительно улучшить ситуацию.

Основные лекарственные средства определяют ВОЗ как «те, которые удовлетворяют приоритетные потребности населения в области здравоохранения», и поэтому в своем примерном Перечне основных лекарственных средств (Essential drug list) перечислены пять лекарственных средств для лечения СД: инсулин короткого действия, инсулин средней продолжительности действия, метформин, глюкагон и гликлазид [82].

ПСМ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Позиция ПСМ в российских клинических рекомендациях по лечению СД2 остается неизменной на протяжении последних лет. Основные ограничения в применении данного класса ПССП касаются печеночной недостаточности, кетоацидоза, беременности и лактации. Однако при персонализации выбора препарата внутри класса при сердечно-сосудистых заболеваниях атеросклеротического генеза, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек не рекомендован только глибенкламид. ПСМ сочетаются практически со всеми остальными классами препаратов по лечению СД2, кроме глинидов и инсулина короткого действия [68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, новые препараты для лечения СД2 играют важную роль и могут быть подходящими в качестве

дополнительных методов лечения в определенных группах населения с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, с учетом доступности и стоимости. Тем не менее в регионах, где ресурсы ограничены, требуется прагматичный подход, ПСМ сохраняют свою значимость. В частности, гликлазид МВ (Диабетон МВ®) продемонстрировал эффективность в поддержании гликемического контроля, преимущества в отношении микрососудистых осложнений СД2, благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности, более низкие риски гипогликемии. Что еще более важно, гликлазид МВ является доступным вариантом терапии для пациентов с ограниченным выбором. Заглядывая в будущее, когда затраты на новые препараты могут быть снижены, преимущества ПСМ по-прежнему будут поддерживаться надежной доказательной базой.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поиск и анализ литературы проводился авторами без привлечения внешних источников финансирования, спонсорской или иной поддержки. При редактировании рукописи использована финансовая поддержка компании Servier, при этом компания не оказывала влияния на содержание рукописи.

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

Участие авторов: Кузина И.А. – написание, редактирование текста; Недосугова Л.В. – написание, редактирование текста; Петунина Н.А. – редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- World Health Organization. Guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus. World Health Organization; 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272433>
- IDF Diabetes Atlas. 9th Edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2019. Available from: <https://diabetesatlas.org/en/>
- Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci*. 2014;11(11):1185–200. doi: <https://doi.org/10.7150/ijms.10001>
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016;387(10027):1513–1530. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)
- Shrivastava U, Misra A. Need for ethnic-specific guidelines for prevention, diagnosis, and management of type 2 diabetes in South Asians. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(6):435–439. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0213>
- Shrivastava U, Misra A, Gupta R, Viswanathan V. Socioeconomic factors relating to diabetes and its management in India. *J Diabetes*. 2016;8(1):12–23. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12316>
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669–2701. doi: <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S90–102. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S009>
- Libianto R, Ekinci EI. New agents for the treatment of type 2 diabetes. *Crit Care Clin*. 2019;35(2):315–328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2018.11.007>
- Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379(7):633–644. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800256>
- Mohan V, Khunti K, Chan SP, et al. Management of type 2 diabetes in developing countries: balancing optimal glycaemic control and outcomes with affordability and accessibility to treatment. *Diabetes Ther*. 2020;11(1):15–35. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00733-9>
- Owolabi MO, Yaria JO, Daivadanam M, et al. Gaps in guidelines for the management of diabetes in low- and middle-income versus high-income countries – a systematic review. *Diabetes Care*. 2018;41(5):1097–1105. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1795>
- The Lancet Diabetes & Endocrinology. Forging paths to improve diabetes care in low-income settings. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(8):565. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30230-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30230-9)
- Desai U, Kirson NY, Kim J, et al. Time to treatment intensification after monotherapy failure and its association with subsequent glycemic control among 93,515 patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2096–2104. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0662>
- Аметов А.С., Черникова Н.А., Кнышенко О.А. Роль и место препаратов сульфонилмочевины в современном управлении сахарным диабетом типа 2 // *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. — 2019. — Т. 8. — №1. — С. 40–48. [Аметов AS, Chernikova NA, Knyschenko OA. Sulfonylureas: the role and place of drugs in the management of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: news, opinions, training*. 2019;8(1):40–48. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-11005>
- Sola D, Rossi L, Schianca GP, et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Archives of Medical Science*. 2015;11(4):840–848. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.53304>
- Zhang CL, Katoh M, Shibasaki T, et al. The cAMP sensor Epac2 is a direct target of antidiabetic sulfonylurea drugs. *Science*. 2009;325(5940):607–610. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1172256>

18. Gloerich M, Bos JL. Epac: defining a new mechanism for cAMP action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010;50:355–375. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.010909.105714>
19. Shibasaki T, Takahashi H, Miki T, et al. Essential role of Epac2/Rap1 signaling in regulation of insulin granule dynamics by cAMP. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(49):19333–19338. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0707054104>
20. Dzhura I, Chepurny OG, Leech CA, et al. Phospholipase C-ε links Epac2 activation to the potentiation of glucose-stimulated insulin secretion from mouse islets of Langerhans. *Islets*. 2011;3(3):121–128. doi: <https://doi.org/10.4161/isl.3.3.15507>
21. Jarrard RE, Wang Y, Salyer AE, et al. Potentiation of sulfonylurea action by an EPAC-selective cAMP analog in INS-1 cells: comparison of tolbutamide and gliclazide and a potential role for EPAC activation of a 2-APB-sensitive Ca²⁺ influx. *Mol Pharmacol*. 2013;83(1):191–205. doi: <https://doi.org/10.1124/mol.112.081943>
22. Takahashi T, Shibasaki T, Takahashi H, et al. Antidiabetic sulfonylureas and cAMP cooperatively activate Epac2A. *Sci Signal*. 2013;6(298):ra94. doi: <https://doi.org/10.1126/scisignal.2004581>
23. Yabe D, Seino Y. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulfonylureas for type 2 diabetes: Friend or foe? *J Diabetes Investig*. 2014;5(5):475–477. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12229>
24. Colagiuri S, Matthews D, Leiter LA, et al. The place of gliclazide MR in the evolving type 2 diabetes landscape: a comparison with other sulfonylureas and newer oral antihyperglycemic agents. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;143:1–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.028>
25. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2197–2206. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414266>
26. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, et al. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013;56(5):973–984. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2856-6>
27. Mamza J, Mehta R, Donnelly R, Idris I. Important differences in the durability of glycaemic response among second-line treatment options when added to metformin in type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Ann Med*. 2016;48(4):224–234. doi: <https://doi.org/10.3109/07853890.2016.115726>
28. Mohan V, Anjana RM, Ranjit U, et al. Clinical profile of elderly patients (over 90 years) with type 2 diabetes seen at a diabetes centre in South India. *Diabetes Technol Ther*. 2019;22(2):79–84. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0219>
29. Nathan DM, Buse JB, Kahn SE, et al. Rationale and design of the glycemia reduction approaches in diabetes: a comparative effectiveness study (GRADE). *Diabetes Care*. 2013;36(8):2254–2261. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0356>
30. Khunti K, Chatterjee S, Gerstein HC, et al. Do sulphonylureas still have a place in clinical practice? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(10):821–832. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30025-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30025-1)
31. Simpson SH, Lee J, Choi S, et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(1):43–51. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70213-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70213-X)
32. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(3):313–324. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.9400>
33. Qian D, Zhang T, Zheng P, et al. Comparison of oral antidiabetic drugs as add-on treatments in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: a network meta-analysis. *Diabetes Ther*. 2018;9(5):1945–1958. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0482-5>
34. Webb DR, Davies MJ, Jarvis J, et al. The right place for sulphonylureas today. Part of review the series: Implications of recent CVOTs in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107836. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107836>
35. American Diabetes Association. Linagliptin and glimepiride have comparable cardiovascular safety effects in type 2 diabetes at high cardiovascular risk. San Francisco, California; 2019. Available from: <http://www.diabetes.org/newsroom/press-releases/2019/linagliptin-and-glimepiride.html>
36. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):887–897. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30317-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30317-0)
37. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2013;83(3):517–523. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2012.401>
38. Navarro G, Xu W, Jacobson DA, et al. Extracellular actions of the androgen receptor enhance glucose-stimulated insulin secretion in the male. *Cell Metab*. 2016;23(5):837–851. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.03.015>
39. Blad CC, Tang C, Offermanns S. G protein-coupled receptors for energy metabolites as new therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(8):603–619. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd3777>
40. Marselli L, Thorne J, Dahiya S, et al. Gene expression profiles of beta-cell enriched tissue obtained by laser capture microdissection from subjects with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2010;5(7):e11499. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011499>
41. Jarrard RE, Wang Y, Salyer AE, et al. Potentiation of sulfonylurea action by an EPAC-selective cAMP analog in INS-1 cells: comparison of tolbutamide and gliclazide and a potential role for EPAC activation of a 2-APB-sensitive Ca²⁺ influx. *Mol Pharmacol*. 2013;83(1):191–205. doi: <https://doi.org/10.1124/mol.112.081943>
42. Satoh J, Takahashi K, Takizawa Y, et al. Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;70(3):291–297. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2005.04.002>
43. Jørgensen CH, Gislason GH, Andersson C, et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention – a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:54. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-54>
44. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1900–1908. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr077>
45. Li L, Renier G. The oral anti-diabetic agent, gliclazide, inhibits oxidized LDL-mediated LOX-1 expression, metalloproteinase-9 secretion and apoptosis in human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2009;204(1):40–46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.008>
46. Renier G, Mamputu JC, Serri O. Benefits of gliclazide in the atherosclerotic process: decrease in monocyte adhesion to endothelial cells. *Metabolism*. 2003;52(8 Suppl 1):13–18. doi: [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(03\)00212-9](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(03)00212-9)
47. Müller G. The molecular mechanism of the insulin-mimetic/sensitizing activity of the antidiabetic sulfonylurea drug amaryl. *Mol Med*. 2000;6(11):907–933.
48. Rodríguez E, Pulido N, Romero R, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase activation is required for sulfonylurea stimulation of glucose transport in rat skeletal muscle. *Endocrinology*. 2004;145(2):679–185. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2003-0755>
49. Toker A, Cantley LC. Signaling through the lipid products of phospho-inositide-3-OH-kinase. *Nature*. 1997;387(6634):673–676. doi: <https://doi.org/10.1038/42648>
50. Pulido N, Romero R, Suárez A, et al. Sulfonylureas stimulate glucose uptake through GLUT4 transporter translocation in rat skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;228(2):499–504. doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.1689>
51. Pulido N, Suárez A, Casanova B, et al. Gliclazide treatment of streptozotocin diabetic rats restores GLUT4 protein content and basal glucose uptake in skeletal muscle. *Metabolism*. 1997;46(12 Suppl 1):10–13. doi: [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(97\)90310-3](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(97)90310-3)
52. Sekiya F, Bae YS, Rhee SG. Regulation of phospholipase C isozymes: activation of phospholipase C-γ in the absence of tyrosine-phosphorylation. *Chem Phys Lipids*. 1999;98(1-2):3–11. doi: [https://doi.org/10.1016/S0009-3084\(99\)00013-4](https://doi.org/10.1016/S0009-3084(99)00013-4)
53. Nakamura Y, Fukami K. Regulation and physiological functions of mammalian phospholipase C. *J Biochem*. 2017;161(4):315–321. doi: <https://doi.org/10.1093/jb/mvw094>

54. Qiu Y, Ping P, Tang XL, et al. Direct evidence that protein kinase C plays an essential role in the development of late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits and that is the isoform involved. *J Clin Invest*. 1998;101(10):2182–2198. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI1258>
55. Liu GS, Cohen MV, Monchly-Rosen D, Downey JM. Protein kinase C-epsilon is responsible for the protection of preconditioning in rabbit cardiomyocyte. *J Mol Cell Cardiol*. 1999;31(10):1937–1948. doi: <https://doi.org/10.1006/jmcc.1999.1026>
56. Goffart S, von Kleist-Retzow JC, Wiesner RJ. Regulation of mitochondrial proliferation in the heart: power-plant failure contributes to cardiac failure in hypertrophy. *Cardiovasc Res*. 2004;64(2):198–207. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.06.030>
57. Ochocka AM, Pawelczyk T. Isozymes δ of phosphoinositide-specific phospholipase C and their role in signal transduction in the cell. *Acta Biochim Pol*. 2003;50(4):1097–1110.
58. Brookes PS, Yoon Y, Robotham JL, et al. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;287(4):C817–833. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00139.2004>
59. Lien YC, Noel T, Liu H, et al. Phospholipase C-delta1 is a critical target for tumor necrosis factor receptor-mediated protection against adriamycin-induced cardiac injury. *Cancer Res*. 2006;66(8):4329–4338. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3424>
60. Tappia PS, Asemu G, Aroutiounova N, Dhalla NS. Defective signal transduction of sarcolemmal phospholipase C in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem*. 2004;261(1-2):193–199. doi: <https://doi.org/10.1023/b:mcbi.0000028756.31782.46>
61. Little PJ. GPCR responses in vascular smooth muscle can occur predominantly through dual transactivation of kinase receptors and not classical Gq protein signalling pathways. *Life Sci*. 2013;92(20-21):951–956. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.03.017>
62. Mikov M, Đanić M, Pavlović N, et al. Potential applications of gliclazide in treating type 1 diabetes mellitus: formulation with bile acids and probiotics. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2018;43(3):269–280. doi: <https://doi.org/10.1007/s13318-017-0441-y>
63. Pollack RM, Donath MY, LeRoith D, Leibowitz G. Anti-inflammatory agents in the treatment of diabetes and its vascular complications. *Diabetes Care*. 2016;39(2):S244–252. doi: <https://doi.org/10.2337/dcS15-3015>
64. Burgos-Morón E, Abad-Jiménez Z, Marañoń AM, et al. Relationship between oxidative stress, ER stress, and inflammation in type 2 diabetes: the battle continues. *J Clin Med*. 2019;8(9):1385. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8091385>
65. Недосугова Л.В. Роль препаратов сульфонилмочевины в развитии сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2013. — №2. — С. 26–35. [Nedosugova LV. Sulfonylureas and cardiovascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2013;(2):26–35. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3753>
66. Choi SW, Ho CK. Antioxidant properties of drugs used in Type 2 diabetes management: could they contribute to, confound or conceal effects of antioxidant therapy? *Redox Rep*. 2018;23(1):1–24. doi: <https://doi.org/10.1080/13510002.2017.1324381>
67. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. *Scientific World J*. 2014;2014:781857. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/781857>
68. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №S1-1. — С. 1–144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S1-1):1–144. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22S1>
69. Kalra S, Khandelwal D. Modern sulfonylureas strike back – exploring the freedom of flexibility. *Eur Endocrinol*. 2018;14(2):20–22. doi: <https://doi.org/10.17925/EE.2018.14.2.20>
70. Schrijnders D, Kleefstra N, Landman GW. Within-class differences of the sulfonylureas should be accounted for. *Diabetologia*. 2015;58(6):1374–1375. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3556-1>
71. Raju A, Shetty S, Cai B, D'Souza AO. Hypoglycemia incidence rates and associated health care costs in patients with type 2 diabetes mellitus treated with second-line linagliptin or sulfonylurea after metformin monotherapy. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(5):483–492. doi: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2016.22.5.483>
72. Goto A, Arah OA, Goto M, et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*. 2013;347:f4533. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f4533>
73. Kalra S, Aamir AH, Raza A, et al. Place of sulfonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus in South Asia: a consensus statement. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(5):577–596. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.163171>
74. Douros A, Yin H, Yu OHY, et al. Pharmacologic differences of sulfonylureas and the risk of adverse cardiovascular and hypoglycemic events. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1506–1513. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0595>
75. Ohkuma T, Zoungas S, Jun M, et al. Intensive glucose-lowering and the risk of vascular events and premature death in patients with decreased kidney function: the ADVANCE trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(3):452–457. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13878>
76. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(5):1213–1223. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1307>
77. Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, et al. Long-term glycemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(6):581–590. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12459>
78. CADTH Therapeutic Review. New drugs for type 2 diabetes: second-line therapy – science report. *Therapeutic Review*. 2017;4(1b):401. Available from: https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0012_T2D_Science_Report.pdf
79. Genere N, Montori VM. Review: Newer second-line drugs for diabetes are not more cost-effective than sulfonylureas. *Ann Intern Med*. 2018;168(2):JC8. doi: <https://doi.org/10.7326/ACPJC-2018-168-2-008>
80. Roglic G, Norris SL. Medicines for treatment intensification in type 2 diabetes and type of insulin in type 1 and type 2 diabetes in low-resource settings: synopsis of the World Health Organization guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in nonpregnant adults with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2018;169(6):394–397. doi: <https://doi.org/10.7326/M18-1149>
81. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1):S98–S110. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>
82. World Health Organization. WHO model list of essential medicines. 20th list. 2017. 67 p. Available from: https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Кузина Ирина Александровна [Irina A. Kuzina, MD]; адрес: Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. [address: 2-4 Bolshaya Pirogovskaya, 119435 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; eLibrary SPIN: 9008-5886; e-mail: mia986@mail.ru

Петунина Нина Александровна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Nina A. Petunina, Prof., MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; eLibrary SPIN: 9784-3616; e-mail: napetunina@mail.ru

Недосугова Людмила Викторовна, д.м.н., доцент [Ludmila V. Nedosugova MD, PhD, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6823-2487>; eLibrary SPIN: 1853-0215; e-mail: profmila@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Петунина Н.А., Кузина И.А., Недосугова Л.В. Современные данные об эффективности гликлазида и молекулярные механизмы действия препарата // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №4. — С. 357–367. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12487>

TO CITE THIS ARTICLE:

Petunina NA, Kuzina IA, Nedosugova LV. Current data on the effectiveness of gliclazide and molecular mechanisms of action of the drug. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):357–367. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12487>