

Т.Ю. Юзвенко, К.О. Зуєв, Д.Г. Когут

ЯКИЙ ПРЕПАРАТ З ГРУПИ ПОХІДНИХ СУЛЬФАНІЛСЕЧОВИНИ ДОДАТИ ДО МЕТФОРМІНУ?

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ*

Досягнення цільових показників глікемічного контролю (глікованого гемоглобіну – HbA_{1c}, глікемії натще та постпрандіальної) наразі вважається необхідною умовою профілактики ускладнень у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) [1]. Для вирішення цієї задачі в арсеналі сучасного лікаря є достатня кількість лікарських засобів, які сприяють тривалій компенсації вуглеводного обміну.

Разом із тим, як свідчать дані рутинної клінічної практики та результати великомасштабних досліджень, перебіг ЦД-2 має прогресуючий характер із неодмінним "ухиленням" пацієнтів від досягнутих нормальних значень глікемії внаслідок зниження ефективності призначеної раніше цукрознижувальної терапії. Так, за даними дослідження ADOPT, у якому взяли участь 4351 пацієнт із вперше виявленим ЦД-2, необхідність призначення другого цукрознижувального препарату, обумовлена наростанням гіперглікемії, з'являлася вже через 4 роки на тлі монотерапії метформіном і розіглітазоном і через 3,3 року на тлі терапії глібенкламідом [2]. Аналогічну картину продемонструвало дослідження UKPDS, в якому включені до групи інтенсивного контролю глікемії шляхом монотерапії метформіном, інсуліном або похідними сульфанілсечовини (ПСС) пацієнти, які раніше не отримували цукрознижувальної терапії, протягом 1-6 років від початку лікування дійшли декомпенсації вуглеводного обміну [3]. Результати обох досліджень свідчать, що зниження ефективності цукрознижувальних препаратів супроводжується прогресуючою втратою функції бета-клітин, яку визначали за показником НОМА (Homeostasis Model Assessment) [2, 3]. Отже, значна кількість пацієнтів вже у найближчій перспективі після ініціації цукрознижувальної терапії потребують комбінованого лікування із застосуванням двох препаратів.

У переважній більшості клінічних керівних посібників із ведення хворих на ЦД-2 метфор-

мін пропонується як препарат першого вибору для всіх пацієнтів, які не мають протипоказань до його застосування [4-8]. Широке використання метформіну в усьому світі обумовлено його високою ефективністю, безпечністю та доброю стерпністю [9, 10]. Протигіперглікемічна дія у поєднанні з відсутністю ризику гіпоглікемії [11], відсутність збільшення маси тіла на тлі лікування [12], позитивний вплив на ліпідний профіль [13], протиагрегантна дія [14], запобігання процесам глікування [15], висока ефективність у профілактиці макро- та мікросудинних ускладнень діабету [16], а також нещодавно відкрита здатність метформіну збільшувати вміст інкретинів у плазмі крові хворих на ЦД-2 [17] – усі ці переваги роблять даний препарат справді "золотим стандартом" для старту цукрознижувальної терапії. Проте, якщо урахувати обмежену гіпоглікемічну активність препарату (у середньому близько 1,5% від вихідного рівня HbA_{1c}), видається неможливим компенсувати вуглеводний обмін у пацієнта з вихідним рівнем HbA_{1c} $\geq 9\%$ за допомогою лише монотерапії метформіном. Саме тому в останніх рекомендаціях ADA/EASD (2012) пропонується усім пацієнтам із вихідним рівнем HbA_{1c} $\geq 9\%$ починати лікування одразу з призначення двох цукрознижувальних препаратів, одним з яких має бути метформін [4].

Обираючи цукрознижувальний препарат, у тому числі препарат із групи ПСС, лікар керується насамперед даними, отриманими у ході великих досліджень, проведених за всіма канонами доказової медицини. Одне з таких досліджень, а саме дослідження ADVANCE, надало усьому ендокринологічному світові, по суті, нову філософію цукрознижувальної терапії. Його результати, опубліковані 2008 року, продемонстрували, що комбінована цукрознижувальна терапія на базі гліклазиду MB, за допомогою якої досягли підтримання рівня HbA_{1c} $\leq 6,5\%$ протягом 5,5 року у 11 140 хворих на ЦД-2, не приве-

ла до зниження найважливіших кінцевих точок. А саме, терапія із застосуванням гліклазиду МВ не привела до зниження ризику як макроваскулярних подій (смерті, інфаркту міокарда, інсульту, захворювань периферичних артерій, серцевої недостатності), так і мікроваскулярних ускладнень (ретинопатії, нейропатії), а також деменції: відносний ризик (ВР) склав 0,93; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,83-1,06; $p=0,28$ для смертності та ВР 0,94; 95% ДІ 0,84-1,06; $p=0,32$ для макросудинних подій, тобто в обох випадках зміни були невірогідними [18].

Єдиним позитивним винятком у низці невдач можна назвати зниження частоти нових випадків діабетичної нефропатії та її прогресування (ВР 0,79; 95% ДІ 0,66-0,93; $p=0,006$) [18]. Але цей ефект, хоча й привів до вірогідного зменшення кількості нових випадків виявлення пацієнтів із термінальною стадією хронічного захворювання нирок (ВР 0,35; 95% ДІ 0,15-0,83; $p=0,02$), проте, у кінцевому рахунку, не сприяв зниженню смертності пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю внаслідок прогресування діабетичної нефропатії (ВР 0,85; ДІ 0,45-1,63; $p=0,63$) [19].

В іншому великому дослідженні – ACCORD, не менш значущому за важливістю отриманої у ньому інформації, що стосується лікування ЦД-2, також було отримано вражаючі дані щодо ефективності та безпечності комбінованої цукрознижувальної терапії. До участі у дослідженні ACCORD було залучено 10 251 хворого на ЦД-2. У групі інтенсивного глікемічного контролю шляхом ескалації цукрознижувальної терапії після зниження вмісту $HbA1c \leq 6,0\%$ і підтримання його на цьому цільовому рівні протягом у середньому 3,5 року відзначено підвищення смертності пацієнтів (5% проти 4% у групі стандартної терапії, $p=0,04$) [20]. Внаслідок цього дослідження було достроково припинено.

На цьому тлі здається дещо дивним виявлення не в групі інтенсивної терапії вірогідне зниження частоти нефатального інфаркту міокарда (3,6% проти 4,6% у групі стандартної терапії, $p=0,004$) [20]. І це при тому, що у дослідженні ACCORD переважна більшість пацієнтів у групі інтенсивного контролю поряд із ПСС гліметіридом (78,2% в основній групі і 67,6% у групі порівняння) отримували також розіглітазон (91,2% і 57,5% відповідно), що значно більше, ніж у дослідженні ADVANCE (тіазолідиндіони отримували 17% пацієнтів у групі інтенсивної терапії та 11% у контрольній групі) [18, 20].

За даними опублікованого 2007 року мета-аналізу, у 42 плацебо-контрольованих дослідженнях тривалістю понад 24 тижні з вивчення ефективності та безпечності розіглітазону було виявлено вірогідне збільшення частоти інфаркту міокарда (на 43%, ВР 1,43; 95% ДІ 1,03-1,98; $p=0,03$) і серцево-судинної смертності (ВР 1,64; 95% ДІ 0,98-2,74; $p=0,06$) на тлі застосування цього препарату [21]. Незадовільні результати терапії розіглітазоном підтвердили пізніше дані іншого мета-аналізу, в якому виявлено, що терапія розіглітазоном асоціюється з ростом ризику інфаркту міокарда на 46% (ВР 1,16; 95% ДІ 1,07-1,24; $p<0,001$), серцевої недостатності – на 37% (ВР 1,22; 95% ДІ 1,14-1,31; $p<0,001$), а також із підвищенням смертності (ВР 1,14; 95% ДІ 1,09-1,20; $p<0,001$) порівняно з терапією піоглітазоном [22]. Якщо взяти до уваги ці дані, не можна не відзначити високу кардіопротективну активність гліметіриду, який, незважаючи на негативне "сусідство" з розіглітазоном у призначеннях лікарів – учасників дослідження ACCORD, все ж таки спромігся вірогідно зменшити частоту нефатального інфаркту міокарда.

Детальний аналіз прояснює причини, що призвели до незадовільних результатів досліджень ADVANCE та ACCORD. Так, збільшення у цілому смертності серед хворих у дослідженні ACCORD пояснюється, перш за все, підвищеною смертністю "вразливих" категорій пацієнтів – осіб похилого віку, з тривалим терміном діабету, високим ризиком явної та безсимптомної гіпоглікемії, серцево-судинними ускладненнями в анамнезі, тяжкими супутніми захворюваннями. Цю неоднорідність популяції пацієнтів із ЦД-2 необхідно враховувати. Сьогодні стає очевидним, що деяким категоріям хворих протипоказано постійне підтримання фізіологічного рівня $HbA1c \leq 6,0-6,5\%$, що його у дослідженнях ADVANCE та ACCORD намагалися досягти для всіх пацієнтів. На підставі аналізу даних, отриманих у ході досліджень ACCORD, ADVANCE і VADT, переглянуто підходи до визначення індивідуальних цілей глікемічного контролю (рис. 1) [18, 20, 23, 24].

Отже, основні результати дослідження ACCORD, а саме збільшення смертності в групі інтенсивного контролю, аж ніяк не применшують позитивних якостей гліметіриду як ефективного цукрознижувального засобу, а сприяння зниженню частоти нефатального інфаркту міокарда, попри спільне застосування з розіглітазоном, свід-

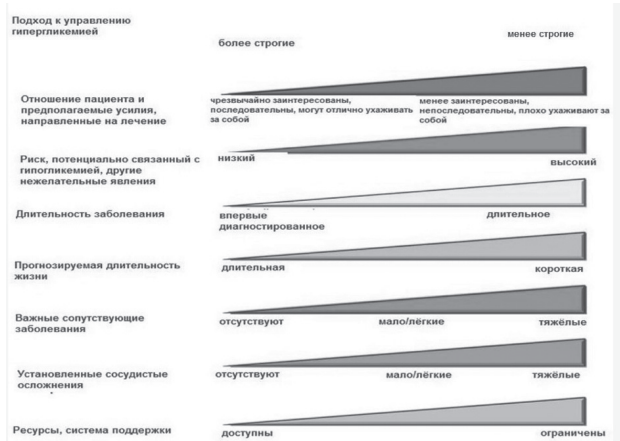


Рис. 1. Індивідуалізація цілей глікемічного контролю [24].

чить на користь гліметіриду порівняно з гліклазидом MB, який, за даними дослідження ADVANCE, не впливає на частоту макросудинних подій.

Крім того, за даними низки обсерваційних досліджень, ефективність і, найголовніше, безпечність різних ПСС, що їх призначають додатково до метформіну за його недостатньої ефективності, не є однаковими. Як виявило Флорентійське дослідження, у ході ретроспективного аналізу 1108 історій хвороби пацієнтів із ЦД-2, за період спостереження близько 2,3 року щорічна смертність була найвищою у разі поєднання метформіну з глібенкламідом – 8,7% [25]. На тлі лікування комбінацією метформіну та репаглініду смертність становила 3,1% ($p=0,002$), метформіну та гліклазиду – 2,1% ($p=0,001$), а найнижчою була на тлі комбінації метформіну з гліметіридом – 0,4% ($p<0,0001$) [25]. Тобто, у даному дослідженні смертність на тлі лікування комбінацією метформіну з гліклазидом перевищувала таку для пацієнтів, які лікувалися комбінацією метформіну з гліметіридом у 5,25 разу, хоча різниця не була вірогідною ($p=0,783$) [25].

Що ж є причиною вищої кардіопротективної ефективності гліметіриду (препарату Амарил®) у порівнянні з іншими похідними сульфанілсечовини? На наш погляд, відповідь на це питання може дати аналіз фармакологічних особливостей гліметіриду.

Цукрознижувальна активність ПСС визначається двома складовими: здатністю стимулювати секрецію інсуліну бета-клітинами та позапанкреатичними ефектами. Одним із таких позапанкреатичних ефектів є здатність ПСС впливати на чутливість тканин до інсуліну, зменшуючи їх інсулінорезистентність.

Похідні сульфанілсечовини спроможні знижувати інсулінорезистентність периферичних тканин шляхом активації проміжних ланок пострецепторного фосфоліпідного ланцюга всередині клітини для передачі сигналу інсуліну. Найважлишою проміжною ланкою фосфоліпідного ланцюга, яку активують препарати сульфанілсечовини незалежно від інсуліну, є фосфоліпаза C клітинної мембрани. Активація фосфоліпази C запускає цілий каскад наступних реакцій. Збільшується синтез інозитолфосфоглікану та діацилгліцеролу. Діацилгліцерол активує зв'язані з мембраною ізоферменти протеїнкінази C, які, у свою чергу, викликають транслокацію білків-транспортів глюкози GLUT1 і GLUT4 у клітинну мембрану. Збільшення кількості білків-транспортів GLUT1 і GLUT4 у клітинній мембрані стимулює перенесення глюкози до клітини [26, 27].

Слід зазначити, що препарати сульфанілсечовини мають неоднакову позапанкреатичну активність щодо підвищення чутливості тканин до інсуліну. Найактивніше з похідних сульфанілсечовини стимулює фосфоліпідний шлях і, відповідно, найефективніше впливає на інсулінорезистентність гліметірид (Амарил®), найменший ефект справляє глібенкламід, гліклазид і гліпізид займають проміжне положення [28, 29].

Варто підкреслити адитивність впливу комбінації метформіну та гліметіриду на резистентність до інсуліну. У дослідженні V. Bermudez et al. у 70 хворих на ЦД-2 додавання гліметіриду до метформіну викликало більш виражене зменшення індексу інсулінорезистентності НОМА, ніж монотерапія метформіном (на 65,3%; $p<0,01$), що, врешті решт, привело до більш вираженого зниження глікемії натще та постпрандіальної [30].

Дані щодо позитивного впливу комбінації гліметіриду (препарат Амарил®) із метформіном на серцево-судинну систему можна також пояснити *протиатеросклеротичними ефектами* обох препаратів. У низці досліджень *in vitro* та *in vivo* гліметірид продемонстрував здатність зменшувати ендотеліальну дисфункцію – ранній прояв атеросклерозу. Так, у дослідженні *in vitro* експозиція ендотеліальних клітин коронарних артерій людини гліметіридом, на відміну від глібенкламиду, привела до вірогідного підвищення рівня універсального вазодилататору – оксиду азоту (NO) [31]. За даними іншого дослідження з використанням тієї ж судинної моделі, збільшення синтезу NO на тлі терапії гліметіридом, але не глібенкламідом пов'язано з підви-

щенням активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS) [32].

Здатність глімепіриду, на відміну від глібенкламіду, уповільнювати прогресивний ріст атеросклеротичних бляшок у тварин на тлі гіперхолестеринової дієти довели Shakuto S. et al. [33]. Ще однією складовою протиатеросклеротичної дії комбінації метформіну з глімепіридом є позитивний вплив цих препаратів на атерогенний профіль ліпідів крові у хворих на ЦД-2. У дослідженні Shimpri R.D. et al. із прямим порівнянням двох груп хворих на ЦД-2, які отримували додатково до метформіну глімепірид або глібенкламід, протиатерогенну дію справляла лише комбінація метформіну з глімепіридом [34]. Причому терапія метформіном і глімепіридом протягом 12 тижнів, на відміну від групи порівняння, в якій зміни ліпідного спектра крові не були вірогідними, дозволила досягти вірогідного зниження рівня загального холестерину ($p < 0,0001$), тригліцеридів ($p < 0,01$) і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) ($p < 0,001$), а також підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) ($p < 0,05$) [34]. У даному дослідженні вірогідні відмінності на користь терапії глімепіридом і метформіном порівняно з комбінацією глібенкламіду та метформіну було отримано і для показників глікемічного контролю: зниження рівня HbA1c склало 1,4% і 1,2% відповідно ($p < 0,05$) [34].

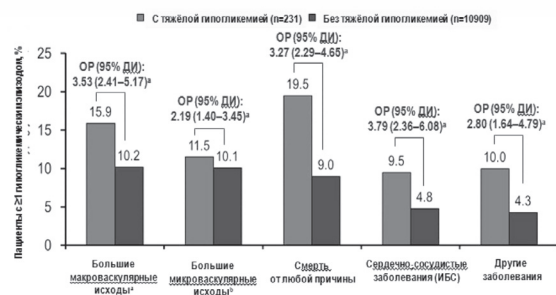
ЦД-2 супроводжується підвищеною здатністю до зсідання крові та схильністю до артеріальних тромбозів [35]. У дослідженні Ozaki Y. et al. *in vitro* було виявлено протиагрегантну дію глімепіриду (препарату Амарил®), зумовлену вибіркою блокадою циклооксигенази (ЦОГ) із наступним пригніченням перетворення арахідонової кислоти на тромбоксан-A2, який стимулює агрегацію тромбоцитів [36]. Дані того ж дослідження свідчать, що глібенкламід пригнічує як ЦОГ, так і 12-ліпооксигеназу, яка каталізує перетворення арахідонової кислоти на лейкотрієни, у той час як гліклазид не справляє ніякої дії ані на ЦОГ, ані на 12-ліпооксигеназу. Автори пояснюють впливом на метаболізм арахідонової кислоти виявлене ними у даному дослідженні уповільнення прогресування атеросклеротичної бляшки.

Вплив ПСС на захисний перерозподіл кровотоку в серцевому м'язі у відповідь на ішемію – "ішемічне preconditioning" – давно відомий [37]. Перехресний вплив на калієві канали бета-

клітин підшлункової залози й міоцитів коронарних артерій є причиною зменшення коронарного резерву в умовах ішемії у хворих на ЦД-2, які вживають ПСС [37]. Разом із тим, серед усіх ПСС глімепірид справляє найменший вплив на АТФ-залежні К-канали міоцитів коронарних артерій, що обумовлено його високою селективністю [38].

Спільною вадою усіх ПСС є підвищення частоти гіпоглікемій на тлі їх застосування. Частіші гіпоглікемії підвищують ризик серцево-судинних подій і збільшують смертність хворих на ЦД-2 [39]. Так, результати дослідження ADVANCE продемонстрували, що інтенсивна комбінована цукрознижувальна терапія із застосуванням гліклазиду МВ супроводжувалася більшою частотою тяжких (тобто таких, що вимагали сторонньої допомоги) гіпоглікемій, що, у свою чергу, призвело до збільшення відносного ризику великих макроваскулярних подій (ВР 2,88; 95% ДІ 2,01-4,12), великих мікроваскулярних подій (ВР 1,81; 95% ДІ 1,19-2,74), смертності від серцево-судинних причин (ВР 2,68; 95% ДІ 1,72-4,19) і загальної смертності (ВР 2,69; 95% ДІ 1,97-3,67; $p < 0,001$ для усіх порівнянь; рис. 2) [39]. Схожі дані отримано в інших дослідженнях [16, 20, 23].

ADVANCE: тяжёлая гипогликемия приводит к ухудшению клинических исходов и повышению смертности¹



ADVANCE=Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN-MR Controlled Evaluation. CI=confidence interval, CV=cardiovascular, HbA1c=HbA1c ratio.
*Adjusted for multiple baseline covariates. *Primary end point. Major macrovascular event=CV death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke; major microvascular event=retinopathy or nephropathy.
1. Zoungas S et al. N Engl J Med. 2010;363:1410–1418.

Рис. 2. Погіршення клінічних результатів у пацієнтів, які перенесли ≥ 1 епізоду тяжкої гіпоглікемії на рік [39].

У низці клінічних досліджень було показано переваги цукрознижувальної терапії за допомогою комбінації глімепіриду та метформіну порівняно з комбінацією метформіну та глібенкламіду. Так, наприклад, за даними Gonzalez-Ortiz M. et al. [40], у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні з участю 152 хворих на ЦД-2 через 12 місяців терапії глімепіридом і метфор-

міном було відзначено більш виражене зниження рівня HbA1c порівняно з терапією глібенкламідом і метформіном ($p=0,025$). Крім того, у групі метформін/глімепірид порівняно з групою метформін/глібенкламід більше пацієнтів досягли цільового рівня HbA1c $<7\%$ – 44,6% і 26,8% відповідно ($p<0,05$). Причому частота епізодів гіпоглікемій у групі метформін/глімепірид була значно нижчою, ніж у групі метформін/глібенкламід – 17,1% і 28,9% відповідно ($p<0,047$).

У квітні 2012 р. вийшов у світ новий алгоритм цукрознижувальної терапії у хворих на ЦД-2, розроблений ADA/EASD (рис. 3) [4]. У даному документі лікарю пропонується дуже широкий вибір підходів до лікування пацієнта із ЦД-2. Разом із тим, у тексті нових рекомендацій неодноразово підкреслюється, що вибір цукрознижувальної терапії має бути збалансованим, обов'язково поєднуючи високу ефективність із безпечністю. Аналізуючи даний документ, можна стверджувати, що саме хворий сьогодні стає ключовою фігурою у процесі лікування, і всі те-

рапевтичні підходи, спрямовані на досягнення індивідуальних цілей глікемічного контролю, максимально наближаються до потреб пацієнта.

Похідним сульфанілсечовини в новому алгоритмі відводяться "почесні" другі й треті місця: 1) як доповнення до метформіну у разі його недостатньої ефективності; 2) як третій препарат у разі неефективності комбінації метформіну та іншого перорального або ін'єкційного цукрознижувального препарату; 3) у комбінації з метформіном уже на старті терапії, якщо вихідний рівень HbA1c $\geq 9\%$. Отже, комбінація ПСС і метформіну є, на думку авторів нового клінічного керівного посібника ADA/EASD, важливою опцією для багатьох хворих на ЦД-2.

Сподіваємося, що даний огляд літератури стане добрим помічником у виборі комбінованого препарату сульфанілсечовини та метформіну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and micro-

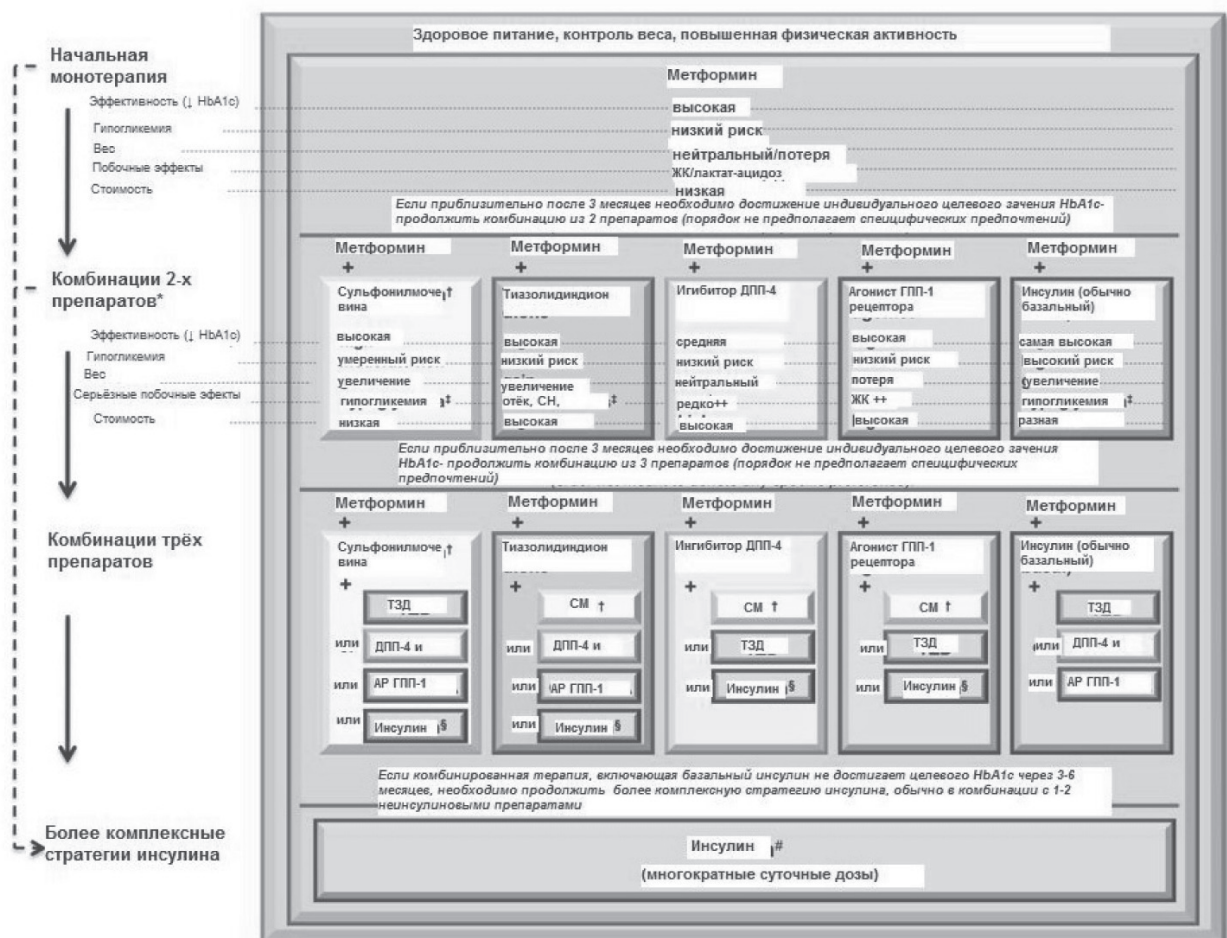


Рис. 3. Алгоритм цукрознижувальної терапії ADA/EASD у хворих на ЦД-2 (редакції 2012 р.) [4].

- vascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ*. – 2000. – Vol. 321. – P. 405-412.
2. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. et al. for the ADOPT Study Group. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 2427-2443.
 3. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease // *Diabetes*. – 1995. – Vol. 44. – P. 1249-1258.
 4. Inzucchi S.E., Bergenstahl R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35(6). – P. 1364-1379.
 5. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes // International Diabetes Federation, Brussels. – 2005.
 6. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes: NICE Clinical Guideline 87: National Institute for Health and Clinical Excellence. – NICE. – 2009.
 7. Rodbard H.W., Jellinger P.S., Davidson J.A. et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control // *Endocr. Pract.* – 2009. – Vol. 15. – P. 540-559.
 8. American Diabetes Association. Position statement. Standards of Medical Care in Diabetes-2012 // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35 (Suppl. 1). – P. S11-S63.
 9. Bailey C.J., Turner R.C. Metformin // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 574-579.
 10. Lamanna C., Monami M., Marchionni N., Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a metaanalysis of randomized clinical trials // *Diabetes Obes. Metab.* – 2011. – Vol. 13. – P. 221-228.
 11. Johnson A.B., Webster J.M., Sum C.F. et al. The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type-II diabetic patients // *Metabolism*. – 1993. – Vol. 42. – P. 1217-1222.
 12. Зуев К.А. Метформин как средство снижения веса // *Международный эндокринологический журнал*. – 2007. – №5(11). – С. 25-28.
 13. Riccio A., Del Prato S., Vigili de Kreutzenberg S. et al. Glucose and lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes. Effect of metformin // *Diabet. Metab.* – 1991. – Vol. 17(Suppl. 1). – P. 180-184.
 14. De Caterina R., Marchetti P. et al. The direct effects of metformin on platelet function in vitro // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1989. – Vol. 37(2). – P. 211-213.
 15. Beisswenger P., Ruggiero-Lopez D. Metformin inhibition of glycation processes // *Diabetes Metab.* – 2003. – Vol. 29(4 Pt 2). – P. 95-103.
 16. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 128. – P. 165-175.
 17. Green B.D., Irwin N. et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-IV activity by metformin enhances the antidiabetic effects of glucagon-like peptide-1 // *European Journal of Pharmacology*. – 2006. – Vol. 547. – P. 192-199.
 18. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2560-2572.
 19. Zoungas S., Heerspink L. et al. Intensive glucose lowering and end stage kidney disease: new data from the ADVANCE trial // oral presentation presented at EASD 2011.
 20. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2545-2559.
 21. Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 2457-2471.
 22. Loke Y.K., Kwok C.S. et al. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies // *BMJ*. – 2011. – Vol. 342. – P. d1309.
 23. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 129-139.
 24. Ismail-Beigi F., Moghissi E. et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials // *Ann. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 154. – P. 554-559.
 25. Monami M., Marchionni N. et al. Effect of combined secretagogue/biguanide treatment on mortality in type 2 diabetic patients with and without ischemic heart disease // *International Journal of Cardiology*. – 2008. – Vol. 126. – P. 247-251.
 26. Takada Y., Takata Y. et al. Effect of glimepiride (HOE 490) on insulin receptors of skeletal muscles from genetically diabetic KK-Ay mouse // *Europ. J. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 308. – P. 205-210.
 27. Maloff B.L., Lockwood D.H. In vitro effects of a sulfonylurea on insulin action in adipocytes // *J. Clin. Invest.* – 1981. – Vol. 68. – P. 85-90.
 28. Muller G., Satoh Y. et al. Extrapankreatic effects of sulfonylureas-a comparison between glimepiride and conventional sulfonylureas // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 1995. – Vol. 28. – P. 115-137.
 29. Muller G., Wied S. The sulfonylurea drug, glimepiride, stimulates glucose transport, glucose transporter translocation, and dephosphorylation in

- insulin-resistant rat adipocytes in vitro // Diabetes. – 1993. – Vol. 42(12). – P. 1852-1867.
30. *Bermudez V., Bermudez F. et al.* Metformin plus low glimepiride doses improve significantly HOMA-IR and HOMA β CELL without hyperinsulinemia in patients with type 2 diabetes // Arch. venez. farmacol. ter. – 2005. – Vol. 24(2). – P. 113-120.
 31. *Ueba H., Kuroki M. et al.* Glimepiride induces nitric oxide production in human coronary artery endothelial cells via a PI3-kinase-Akt dependent pathway // Atherosclerosis. – 2005. – Vol. 183(1). – P. 35-39.
 32. *Jojima T., Suzuki K. et al.* Glimepiride upregulates eNOS activity and inhibits cytokine-induced NF-kappaB activation through a phosphoinositide 3-kinase-Akt-dependent pathway // Diabetes Obes. Metab. – 2009. – Vol. 11(2). – P. 143-149.
 33. *Shakuto S., Oshima K., Tsuchiya E.* Glimepiride exhibits prophylactic effect on atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits // Atherosclerosis. – 2005. – Vol. 182(2). – P. 209-217.
 34. *Shimpi R.D., Patil P.H. et al.* Comparison of effect of metformin in combination with glimepiride and glibenclamide on glycaemic control in patient with type 2 diabetes mellitus // International Journal of Pharm. Tech. Research. – 2009. – Vol. 1. – P. 50-61.
 35. *Colwell J.A.* Antiplatelet agents for the prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2004. – Vol. 4(2). – P. 87-106.
 36. *Ozaki Y., Yatomi Y., Kume S.* Effects of oral hypoglycaemic agents on platelet functions // Biochem. Pharmacol. – 1992. – Vol. 44(4). – P. 687-691.
 37. *Полторак В.В., Горбенко Н.И., Горшунская М.Ю.* Блокада КАТФ-каналов препаратами сульфонилмочевини и кардиоваскулярная без-
опасность у больных сахарным диабетом II типа // Український медичний часопис. – 2002. – № 6(32). – С. 65-78.
 38. *Kouchi I., Murakami T. et al.* KATP channels are common mediators of ischemic and calcium preconditioning in rabbits // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol. 274. – P. 1106-1112.
 39. *Zoungas S., Patel A. et al.* Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 1410-1418.
 40. *Gonzalez-Ortiz M., Guerrero-Romero J. et al.* Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus // J. of Diabetes and its complications. – 2009. – Vol. 23 (Issue 6). – P. 376-379.

РЕЗЮМЕ

Какой препарат из группы производных сульфанилмочевини добавит к метформину?
Т.Ю. Юзвенко, К.А. Зуев, Д.Г. Когут

В лекции на основании анализа результатов крупных многоцентровых исследований обсуждены современные взгляды на комбинированную терапию сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, лечение, метформин, глимепирид.

SUMMARY

What preparation from the group of sulfonylurea is to be added to metformin?
T. Yuzvenko, K. Zuev, D. Kogut

Current views on combination therapy of diabetes mellitus type 2 on the basis of analysis of the results of large multicenter studies are discussed in a lecture.

Key words: diabetes mellitus type 2, treatment, metformin, glimepiride.

Дата надходження до редакції 05.12.2012 р.