

# Особенности лечения сахарного диабета 2 типа у пациентов с коморбидной патологией

Е.В. Шляхто, Е.Н. Гринева, А.Ю. Бабенко, А.В. Дронова

ФГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

## Резюме

У пациентов с сахарным диабетом типа 2 распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы крайне высока, а риск развития фатальных сердечно-сосудистых событий у них в 2–6 раз выше, чем у пациентов без сахарного диабета. У пациентов с сахарным диабетом типа 2 высока частота макрососудистых осложнений, таких как инсульт, атеросклероз периферических артерий, и сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти у этой группы людей. В данном обзоре рассматриваются вопросы эффективности и безопасности различных сахароснижающих препаратов у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и сопутствующей патологией. Обсуждается проблема лечения лиц пожилого возраста с сахарным диабетом типа 2 и сопутствующими заболеваниями, также в статье представлен предлагаемый алгоритм ведения таких пациентов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сахароснижающие препараты, макрососудистые осложнения.

## Treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with concomitant pathology

E.V. Shlyakhto, E.N. Grineva, A.Yu. Babenko, A.V. Dronova

Federal Almazov Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg

## Resume

Cardiovascular morbidity is widely spread in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovascular mortality risk in patients with type 2 diabetes mellitus is twice to six times as high as in patients without diabetes. The incidence of macrovascular complications, such as strokes and peripheral arterial disease, is very high, and the cardiovascular events associated with type 2 diabetes are the major cause of mortality in these patients. This article reviews the efficacy and safety of various antidiabetic drugs in patients with concomitant diseases, and regards diabetes management in elderly population. The available evidence on treatment of elder adults with type 2 diabetes and concomitant diseases is discussed, and a general approach to therapy is suggested.

**Key words:** diabetes mellitus, antidiabetic drugs, macrovascular complications.

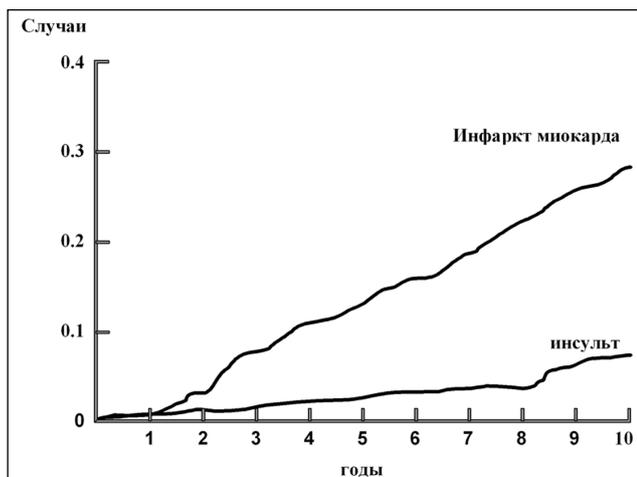
*Статья поступила в редакцию: 23.01.09. и принята к печати: 30.01.09.*

Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) представляет собой тяжелое, прогрессирующее заболевание, связанное с развитием как микро-, так и макрососудистых осложнений. Больные СД 2 типа составляют 85–90 % от общего количества больных диабетом. По мнению проф. DeFronzo RA (1999), патогенез СД типа 2 представляет собой кульминацию двух одновременно протекающих процессов. С одной стороны, сниженная чувствительность к инсулину на уровне периферических тканей, с другой — секреция инсулина, недостаточная для того, чтобы компенсировать инсулинорезистентность. СД 2 типа включен в «порочный круг» развития и прогрессирования инсулинорезистентности [2–3]. В череде заболеваний, являющихся следствием инсулинорезистентности, СД 2 типа развивается одним из последних, обычно на фоне уже имеющейся дислипидемии, артериальной гипертензии и различных проявлений атеросклероза, являясь итогом сформировавшихся метаболических нарушений. Присоединение СД еще больше усугубляет их прогрессию [3–5].

СД 2 типа представляет собой фактор высокого риска ухудшения сердечно-сосудистого прогноза больных — вероятность развития инфаркта миокарда повышена при СД 2 типа в 6 раз, а риск инсульта — в три раза (рис. 1) [6]. При этом вероятность развития сердечно-сосудистых событий напрямую связана с гипергликемией (рис. 2) [7]. Таким образом, достижение оптимального контроля СД является важнейшей мерой профилактики развития и прогрессирования различных проявлений атеросклероза.

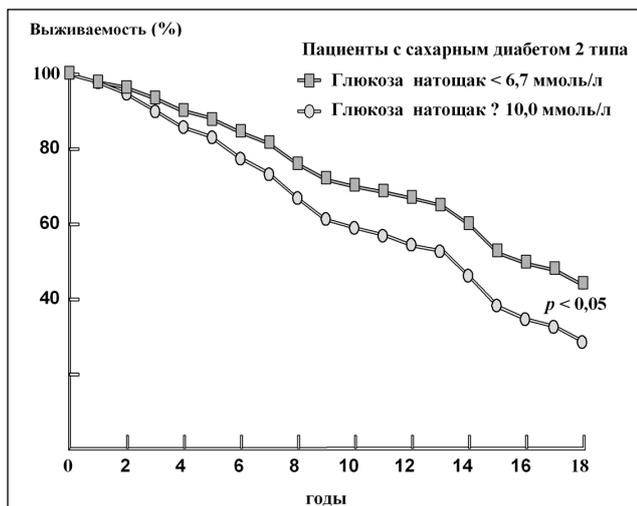
За последние годы появление широкого спектра классов антидиабетических препаратов, имеющих уникальные механизмы действия, до некоторой степени облегчило лечение СД типа 2. В настоящее время доступны шесть классов пероральных антидиабетических препаратов и 2 класса препаратов для парентерального введения (табл. 1–2). Наиболее важными характеристиками, которые необходимо учитывать при выборе лекарственного средства, являются эффективность в отношении снижения уровня гликемии, способность

**Рисунок 1. Смертность от макрососудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа\***



Примечание: \* адаптировано из Hadden et al. 1997

**Рисунок 2. Зависимость смертности вследствие сердечно-сосудистых событий от уровня гликемии**



вызывать гипогликемию, пути метаболизма и выведения, плеотропные эффекты, влияющие на сердечно-сосудистый прогноз [8–9]. Так наиболее эффективными пероральными препаратами, снижающими уровень гликированного гемоглобина (HbA1C) на 1–2 %, являются препараты сульфонилмочевины (СМ) и бигуаниды, чуть менее эффективны глитазоны [9]. Из парентеральных средств вне конкуренции остается терапия инсулином — единственный вариант лечения, позволяющий снизить HbA1C более чем на 2 % [9].

Между тем, ведение больных с диабетом не может быть ограничено только гликемическим контролем, потому что сопутствующая патология, включающая артериальную гипертензию, дислипидемию, ишемическую болезнь сердца и цереброваскулярную болезнь, часто доминирует в состоянии здоровья пациента. Поэтому, во-первых, в понятие контроля СД обязательно включается нормализация веса, артериального давления, липидных показателей. Во-вторых, наличие многих сопутствующих заболеваний существенно ограничивает нас в выборе терапии. Очень важно оценить противопоказания к

определенным антидиабетическим средствам у таких больных. Наиболее важным является предотвращение гипогликемии у пациентов, имеющих ишемическую болезнь сердца и/или цереброваскулярную болезнь. Гипогликемия у этих пациентов способна вызвать сосудистый спазм с развитием ишемического повреждения, пароксизмальные нарушения ритма. Вторым ограничением, которое необходимо учитывать, является состояние функции печени и почек, так как при патологии этих органов возникает ограничение в использовании отдельных групп препаратов в зависимости от путей их метаболизма и типа метаболитов (метаболически активные или нет). Поэтому в дальнейшем, обсуждая различные классы препаратов и их отдельных представителей, мы будем касаться этих рисков.

Диета, нормализация веса и физическая активность остаются неотъемлемыми компонентами 1-го шага лечения в сочетании с производными бигуанидов у всех пациентов с СД 2 типа (рис. 3–4). Однако с течением времени добавление других антидиабетических препаратов или инсулина становится необходимым у большинства пациентов. Первым средством выбора для больных с СД 2 типа, особенно с избыточной массой тела и ожирением, которые составляют 85–90 % больных, являются производные бигуанидов, в частности диметилбигуанид — метформин [9–11]. Британское проспективное изучение СД типа 2 (UKPDS) установило, что интенсивное лечение метформином в течение 12 лет снижает:

- риск развития любых осложнений СД на 32 %;
- риск смерти, связанной с осложнениями СД на 42 %;
- риск смерти по любой причине на 36 %;
- риск инфаркта миокарда на 39 % [14].

При этом эффект интенсивного лечения метформином СД тип 2 на уровень глюкозы в крови не отличался от такового при лечении препаратами СМ или инсулином. Но, в отличие от последних, метформин оказывал существенное влияние на макрососудистые осложнения, в частности, значительно снижал риск развития инфаркта миокарда. Кроме того, метформин обладает собственными дополнительными кардиопротективными механизмами действия, среди которых выделяют улучшение функции эндотелия, влияние на гемостаз, окислительный стресс, гликозилирование белков и другие клеточные процессы, лежащие в основе прогрессирования атеросклероза [11–13]. Важность, которая придается этим эффектам метформина, подчеркнута тем фактом, что с 2006 г. и Европейская, и Американская Ассоциации Диabetологов рекомендовали метформин как препарат первой линии для всех пациентов СД 2 типа, не имеющих противопоказаний (рис. 3) [11]. Некоторые ограничения в следовании этому алгоритму имеют пациенты старшего возраста [8].

Еще одним важным достоинством метформина является то, что применение его в качестве монотерапии обычно не сопровождается гипогликемией и метформин может безопасно использоваться у больных, для которых гипогликемия является фактором высокого риска развития сердечно-сосудистых событий. Главным же плеотропным негликемическим эффектом метформина

Таблица 1  
САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ, ADA/EASD, 2006\*

Группа	Препараты
<b>Пероральные</b>	
Бигуаниды	метформин
Производные сульфонилмочевины	гликвидон, глибенкламид, гликлазид
Ингибиторы альфа-глюкозидаз	акарбоза
Меглитиниды (глиниды)	репаглинид
Тиазолидинионы (глитазоны)	росиглитазон
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4	ситаглиптин
<b>Парентеральные</b>	
Аналоги амилина	прамлинтид (США)
Агонисты глюкагоноподобного пептида	эксенатид

**Примечания:** \* адаптировано из Odegard PS et al. (2007) и Nathan DM et al. (2006); ADA (the American Diabetes Association) — Американская ассоциация диабета; EASD (European Association for the Study of Diabetes) — Европейская ассоциация по изучению диабета.

Таблица 2  
РИСК РАЗВИТИЯ ПЕРВОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА  
ПРИ ПРИЕМЕ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ  
РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП \*

Риск развития первого ИМ	Общее (нескорректированное) ОШ (95% CI)	Скорректированное ОШ (95% CI)
Новые СМ	1,96 (1,47–2,61)	1,36 (1,01–1,84)
Старые СМ	2,59 (2,28–2,95)	2,07 (1,81–2,37)
Не СМ ПСП	1,88 (1,25–2,82)	1,38 (0,90–2,11)
Инсулин	3,55 (3,03–4,16)	2,56 (2,16–3,03)
Розиглитазон		1,43 (0,98–1,2)

**Примечания:** \* адаптировано из Odegard PS et al. (2007) и Nathan DM et al. (2006); ИМ — инфаркт миокарда; СМ — сульфонилмочевина; ПСП — пероральные сахароснижающие препараты; ОШ — отношение шансов.

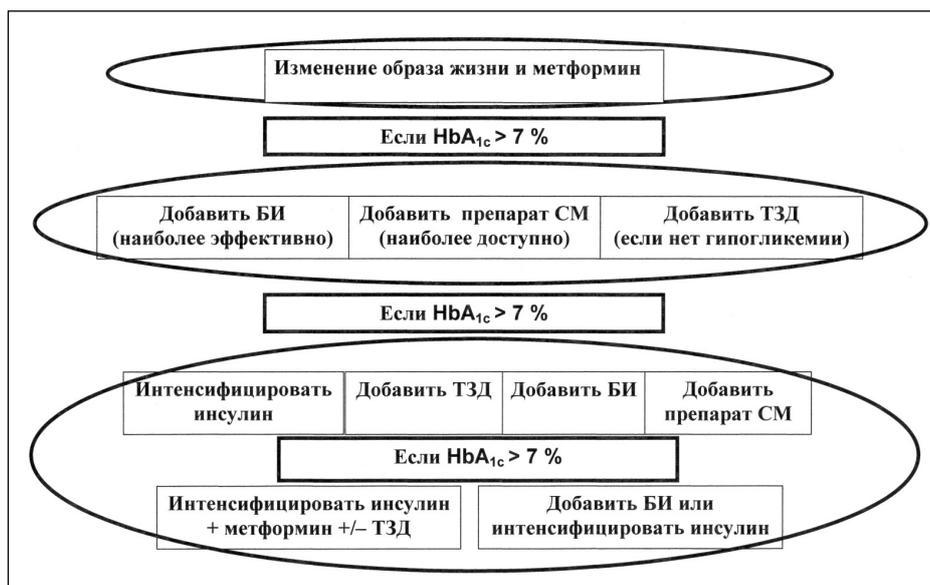
считается его влияние на вес тела — нейтральный или с небольшой потерей в весе, в отличие от большинства других препаратов [8, 11, 13].

Самые частые неблагоприятные эффекты терапии метформином — гастроинтестинальные (дискомфорт в животе и диарея). Большинство побочных эффектов встречается в течение первых недель терапии и при постепенном титровании дозы менее выражено. Максимальный сахароснижающий эффект достигается при применении метформина в дозе 1500–2000 мг в день. Дальнейшее увеличение дозы мало влияет на уровень глюкозы [8, 11, 13].

Бигуаниды также увеличивают риск лактатацидоза, потенциально смертельного, но редкого осложнения, которое может встречаться при кумуляции метформина. Метформин полностью выводится почками и не подвергается печеночному метаболизму или желчной экскреции. Поэтому риск накопления молочной кислоты увеличивается по мере ухудшения почечной функции. Противопоказанием для назначения метформина является уровень креатинина в сыворотке 1,4 мг/дл (124 мкмоль/л) и выше для женщин и 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) или выше для мужчин. Однако уровень креатинина в сыворотке не адекватно отражает почечную функцию в пожилом возрасте. Поэтому у пожилых пациентов рекомендуется вычисление клиренса креатинина, и, если он ниже 60 мл/мин, метформин следует отменить [8].

Целый ряд других противопоказаний ограничивает использование метформина у пожилых людей. Они включают ситуации с нарушением перфузии тканей (неустойчивая гемодинамика, сепсис, дегидратация, острая или тяжелая хроническая сердечная недостаточность, легочная патология с ацидозом). Терапию метформином необходимо временно прервать во время проведения рентгенографических исследований (за

Рисунок 3. Алгоритм лечения сахарного диабета 2 типа ADA/EASD\*, 2006



**Примечания:** \* ADA (the American Diabetes Association) — Американская ассоциация диабета; EASD (European Association for the Study of Diabetes) — Европейская ассоциация по изучению диабета; СМ — сульфонилмочевина; БИ — базальный инсулин; ТЗД — тиазолидинион; HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

Рисунок 4. Алгоритм врачебной тактики при сахарном диабете 2 типа (Nathan et al., 2008)



Примечания: СН — сердечная недостаточность; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1; HbA1C — гликированный гемоглобин.

3–5 дней до исследования), при которых используются йодсодержащие контрастные вещества, в период острых болезней и проведения хирургических вмешательств. Он не должен использоваться у больных с печеночной недостаточностью [8].

В то же время следует отметить, что в недавно проведенном ретроспективном исследовании, в котором анализировались смертность и частота повторных госпитализаций у пожилых пациентов с СД 2 типа после госпитализации в связи с нарастанием проявлений сердечной недостаточности [15], пациенты, получающие метформин, фактически имели более низкий риск смерти в течение первого года наблюдения, чем пациенты, которые его не принимали. Также пациенты, получавшие метформин, имели меньше повторных эпизодов ухудшения течения сердечной недостаточности. Таким образом, пока почечная функция сохранна, метформин является предпочтительным средством для «стартовой» терапии, особенно у тучных пациентов со 2 типом СД.

Нет никаких достоверных данных, демонстрирующих превосходство любого класса лекарственных средств перед другими у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией в качестве второго шага [15]. Важным является использование самой низкой эффективной дозы и постепенное титрование. Кроме того, знание фармакокинетики, побочных эффектов и потенциальных взаимодействий способствует безопасному использованию этих препаратов.

Все классы антидиабетических препаратов могут разумно использоваться в качестве терапии второй линии, так как демонстрируют примерно эквивалентную эффективность в снижении уровня HbA1C. Когда монотерапия не в состоянии обеспечить контроль гликемии, добавляется второй препарат из рекомендуемых классов (рис. 3). Как правило, понижающий глюкозу эффект второго средства является аддитивным, но не синергичен. Использование тройной терапии ограничено, особенно

у пожилых пациентов, из-за высокого риска токсических эффектов [8].

### Препараты сульфонилмочевины

В среднем лечение препаратами СМ снижает концентрацию HbA1C на 1–2 % по сравнению с плацебо. Однако значительный процент пациентов, до 10 % ежегодно, первоначально имевших адекватный контроль на монотерапии, утрачивает его [15].

Основное действие препаратов СМ инсулинотропное, то есть они стимулируют секрецию инсулина. Доказано, что секреция инсулина под воздействием препаратов СМ осуществляется благодаря комплексованию препаратов или производных аминокислот с определенным рецептором на мембране  $\beta$ -клетки и ингибированием  $K^+$ -АТФ-каналов. Установлено, что рецептор СМ является АТФ-зависимым калиевым каналом. Он имеет отличия в своей структуре в разных тканях. Все  $K^+$ -АТФ-каналы состоят из двух субъединиц: каналаобразующей Kir6,2, одинаковой во всех тканях, и различающихся регуляторных субъединиц — SUR1 в  $\beta$ -клетке, SUR2A в кардиомиоците и SUR2B в гладких мышцах [16].

В норме калиевые каналы кардиомиоцита закрыты, в условиях ишемии они приоткрываются. Этот защитный механизм получил название прекодиционирования [17]. Он обеспечивает защиту миокарда, уменьшает площадь инфаркта, снижает чувствительность миокарда и потребление им кислорода. Сульфонилмочевинные препараты, связывающиеся с калиевыми каналами, могут вызывать угнетение АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов в гладкомышечных клетках коронарных сосудов, кардиомиоцитах, и состояние прекодиционирования не развивается, то есть физиологическая защита миокарда от ишемии блокируется, а это может, в свою очередь, сопровождаться удлинением времени реполяризации миокарда и, соответственно, развитием проаритмогенного эффекта. В связи с этим актуально использование при сердечно-сосудистых заболеваниях селективных препаратов СМ, избирательно

действующих на поджелудочную железу. К последним относят гликлазид (диабетон) и глимепирид (амарил) [18]. Вместе с тем у больных с присоединившейся патологией почек (застойная почка, нефросклероз у больных с тяжелой артериальной гипертензией) выбор сужается до амарила, который выводится преимущественно через кишечник [8, 18]. Уникальность механизма действия глимепирида обеспечивается его особым взаимодействием с рецепторами  $\beta$ -клеток. Глимепирид связывается с особой субъединицей рецептора к СМ — протеином 65 кДа, в то время как другие препараты СМ вначале действуют на субъединицу рецептора  $\beta$ -клетки с молекулярной массой 140 кДа, после чего, пройдя этап растворения, уже оказывают воздействие на рецептор с массой 65 кДа. Это объясняет высокое сродство глимепирида к рецепторам  $\beta$ -клетки («стартовая» доза — 1 мг) и связывание с рецептором в 2,5–3 раза более быстрое, чем у других препаратов этого класса. Диссоциация из связанного с рецептором состояния также происходит в 8–9 раз быстрее, что способствует дальнейшему эффекту сбережения инсулина и препятствует развитию гипогликемических состояний. Указанный механизм действия делает глимепирид уникальным среди препаратов СМ. На фоне его приема количество вырабатываемого инсулина напрямую зависит от уровня глюкозы в плазме крови.

Кроме этого, при низкой обратимости связи производных СМ с рецептором имеется пролонгированная секретогонная активность, что свойственно глибенкламиду и глибуриду, которая может определять высокий риск развития гипогликемии, увеличение веса, истощение и гибель  $\beta$ -клеток [19–20].

Наиболее серьезный побочный эффект препаратов этой группы — гипогликемия. Однако тяжелые эпизоды, характеризующиеся комой или провокацией сосудистых событий, требующие оказания неотложной медицинской помощи, довольно редки [8, 20]. Такие эпизоды чаще развиваются у пожилых людей. Они могут быть длительными и представлять собой угрозу для жизни, хотя являются очень редкими. Уже упомянутые выше более новые препараты глимепирид и гликлазид, а также глипизид имеют более мягкое сахароснижающее действие и относительно низкий риск развития гипогликемии и сердечно-сосудистых событий (табл. 2 и 3) [19–21]. Они также имеют низкий риск развития еще одного побочного эффекта этой группы — нейтропении. Кроме того, прибавка в весе примерно на два килограмма является типичной для терапии препаратами СМ. Это может иметь неблагоприятное воздействие на риск развития сердечно-сосудистых осложнений, хотя это и не установлено к настоящему времени. Наконец, старые сульфонилмочевинные препараты были указаны как потенциальная причина увеличенной летальности от сердечно-сосудистых заболеваний в Университетской Диабетической Программе [15, 18] (табл. 4). Однако эти данные не были подтверждены UKPDS [22]. Этот класс препаратов был единственным, показавшим сокращение отдаленных микрососудистых осложнений в UKPDS [22].

Таким образом, учитывая потенциальные и реальные риски, у больных с тяжелыми проявлениями сердечно-

сосудистой патологии, в частности, при ишемической болезни сердца, следует предпочесть назначение селективных препаратов СМ — глимепирида и гликлазида. Глимепирид и глипизид наиболее безопасны у больных с нарушением функции почек. Глимепирид в печени метаболизируется в малоактивный метаболит, имеющий одну треть активности исходного препарата. Глипизид в процессе печеночного метаболизма преобразуется в неактивные метаболиты и экскретируется с мочой [8]. У пожилых пациентов терапию глимепиридом обычно начинают в дозе 1 мг в день, а глипизидом — 2,5 мг в день [8]. Такие препараты класса СМ, как глибурид (DiaBeta, Glynase, Micronase) и глибенкламид (Манинил), имеют длинный период полужизни и активные метаболиты, и их следует избегать, если почечная функция нарушена. Применение этих препаратов, как уже было отмечено, связано с высоким риском гипогликемии (примерно в 2 раза выше, чем при приеме глипизид), вероятно, также из-за накопления активных метаболитов. Поэтому их назначения следует избегать у больных с высоким риском гипогликемии и с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин. Все препараты этого класса метаболизируются в печени и должны использоваться с осторожностью у больных с ее патологией [8, 15, 19].

Следует отметить, что препараты СМ могут быть более эффективны у пациентов без избыточного веса. Более худые люди обычно имеют выраженный в большей степени дефект секреции инсулина, чем пациенты, страдающие ожирением, хотя большинство пациентов с СД 2 типа имеют оба нарушения.

### Глиниды

Как и препараты СМ, глиниды стимулируют секрецию инсулина, хотя они связываются с другим участком в пределах рецептора СМ [8, 15, 24]. Они имеют более короткий период полураспада, чем СМ и должны приниматься более часто. Из двух глинидов, доступных в настоящее время в РФ, репаглинид чуть менее эффективен, чем метформин или СМ, снижая HbA1C на 1,5 %. Натеглинид менее эффективен, чем репаглинид [8, 15]. Глиниды имеют аналогичное СМ действие на вес тела, но гипогликемия отмечается реже, по крайней мере, при приеме натеглинида, чем при использовании большинства СМ [8, 15]. В отличие от препаратов СМ, которые, стимулируя высвобождение инсулина, угнетают глюкозостимулированную биосинтетическую активность  $\beta$ -клеток, репаглинид (НовоНорм) не оказывает отрицательного влияния на синтез белка в  $\beta$ -клетках. Кроме того, инсулинотропное действие репаглинида является глюкозозависимым. Установлено, что при отсутствии глюкозы в инкубационной среде репаглинид не влияет на базальную секрецию инсулина из изолированных панкреатических островков.

Следующим отличием глинидов от препаратов СМ является время наступления пика действия. После перорального приема глиниды быстро всасываются и метаболизируются. Время максимального действия составляет примерно 1 час, длительность действия 4–5 ч. Высокая стоимость этих препаратов (особенно

Таблица 3

САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ, ИХ ЭФФЕКТЫ И ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Препарат	Состояния, при которых препарат имеет преимущество	Противопоказания и риски	Ограничения по дозе в пожилом возрасте	Влияние на уровень HbA1C	Примечания
Метформин	Избыточный вес, риск гипогликемии	Хроническая печеночная недостаточность, цирроз (повышает риск лактацидоза), патология ЖКТ, КК < 60 мл/мин	При отсутствии противопоказаний используется в обычной дозе	На 1-1,5 %	Селективный, низкий риск гипогликемии
Глимепирид	При нормальном весе	Хроническая печеночная недостаточность, цирроз КК менее 20 мл/мин	Рекомендуется начинать с 1 мг и титровать дозу до целевой	На 1-1,5 %	Неселективный, низкий риск гипогликемии
Глилизид	При нормальном весе	Хроническая печеночная недостаточность, цирроз КК менее 50 мл/мин	Рекомендуется начинать с 2,5 мг, максимальная доза 5 мг	На 1 %	Не являются препаратом выбора у больных с высоким риском гипогликемии (ИМ, стенокардия 3 ФК, ОНМК, ТИА и т. п.)
Глибурид, глибенкламид	При нормальном весе	Хроническая печеночная недостаточность, цирроз КК менее 50 мл/мин	Рекомендуется начинать с 1,25 мг/сут. (с 0,75 мг для микроинсулированных форм) с дальнейшей титрацией	На 1-1,5 %	Влияет в основном на постпрандиальную гликемию, высокая стойкость
Репаглинид	При нормальном весе, патологии печени, изолированной гипергликемии после еды	При КК выше 40 мл/мин без ограничения, при КК 39-20 мл/мин начальная доза 0,5 мг и титровать с осторожностью, при КК менее 20 мл/мин не рекомендуется	Рекомендуется в дозе не более 16 мг/сут. только вместе с приемом пищи	На 1 %	Влияет в основном на постпрандиальную гликемию, доза не требует коррекции при ХПН, более доступен, чем репаглинид
Натеглинид	При нормальном весе, патологии печени, изолированной постпрандиальной гипергликемии	-	Рекомендуется в дозе не более 360 мг/сут. вместе с едой	На 1 %	Влияет в основном на постпрандиальную гликемию
Акарбоза	Избыточный вес, патология печени, изолированная постпрандиальная гипергликемия, высокий риск гипогликемии	Не рекомендуется при циррозе, КК менее 25 мл/мин. Может потребоваться снижение дозы при повышении уровня печеночных трансаминаз. Возможны диспептические расстройства.	Может лимитироваться побочными реакциями со стороны ЖКТ. Прием вместе с едой. Максимальная суточная доза зависит от веса: 150 мг, если вес менее 60 кг; 300 мг, если больше 60 кг	На 0,5 %	Влияет в основном на постпрандиальную гликемию
Глитазоны	Почечная недостаточность, высокий риск гипогликемии	Не рекомендуется при патологии печени, показан контроль печеночных трансаминаз, у пациентов с ССЗ назначать с осторожностью, т. к. увеличивают задержку жидкости, не рекомендуются при СН	Начинать с минимальных доз под контролем веса (возможны отеки!)	На 0,5-1,5 %	Риск развития отеков и прогрессирования СН повышается при комбинации с инсулином, ГК, при ХПН
Глиптинны (ингибиторы ДПП-4)	Избыточный вес, патология печени, почеч, высокий риск гипогликемии	Рекомендован в дозе 100 мг/сут. при КК выше 50 мл/мин. Доза 50 мг рекомендуется при КК 30-50 мл/мин и 25 мг рекомендуется при КК < 30 мл/мин. Для пациентов на гемодиализе рекомендованная доза 25 мг ежедневно.	При нормальной функции почек показан	На 1 %	Необходим контроль за уровнем Лф и Тр

Таблица 3 (продолжение)

## САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ, ИХ ЭФФЕКТЫ И ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Препарат	Состояния, при которых препарат имеет преимущество	Противопоказания и риски	Ограничения по дозе в пожилом возрасте	Влияние на уровень HbA1C	Примечания
Инсулин	При нормальном весе, патологии печени, почек, HbA1C выше 9 %	При ХПН используется в меньших дозах, учитывая возможность кумуляции	Предпочтительны гларгин, так как обеспечивает минимальный риск гипогликемий и максимальную комплаентность	На 2 %	Максимальная эффективность; наиболее показан при наличии признаков дефицита инсулина
Экзенатид	Избыточный вес, патология печени	Не рекомендуется при КК менее 30 мл/мин, контроль состояния поджелудочной железы	Комплаентность ограничена: п/к инъекции 2 р/сут. могут быть затруднительны для многих пациентов	На 1 %	Можно ожидать большую популярность новой пролонгированной формы, которая будет использоваться 1 раз в неделю, а также и более высокий уровень комплаентности

**Примечания:** ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; КК — клиренс креатинина; HbA1C — гликированный гемоглобин; ССР — сердечно-сосудистые заболевания; ИМ — инфаркт миокарда; ФК — функциональный класс; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА — транзиторная ишемическая атака; СН — сердечная недостаточность; ДПП — дипептидилпептидаза; ХПН — хроническая почечная недостаточность; Лф — лимфоциты; Тр — тромбоциты; п/к — подкожно.

натеглинида) и необходимость частого приема могут значительно снизить приверженность пациентов к этой терапии и ограничить их использование, особенно у пожилых пациентов, которые имеют снижение памяти и/или получают много других препаратов. В то же время, у больных с нерегулярными графиками приема пищи и плохим аппетитом (часто пропускающих приемы пищи) они могут быть идеальным средством, усиливающим секрецию инсулина.

И репаглинид, и натеглинид активно метаболизируются печенью, поэтому они должны использоваться осторожно у больных с печеночной дисфункцией. Репаглинид метаболизируется системой изоферментов цитохрома P<sub>450</sub> 3A4 в печени и выводится главным образом через желчь (90 %). Ни один из его метаболитов не обладает сколько-нибудь значимой сахаропонижающей активностью. Однако для пожилых пациентов с патологией печени стартовая доза должна быть минимальна — 0,5 мг перед обедом — и корректироваться постепенно. Поскольку глиниды почти не экскретируются почкой, эти препараты обычно безопасны у больных с почечной недостаточностью и никакой коррекции дозы не требуется у больных с умеренной почечной недостаточностью. Однако репаглинид не был изучен у больных с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин или на диализе [23]. Хотя натеглинид выводится через почки, никаких изменений фармакокинетики не было отмечено у больных с клиренсом креатинина 15 мл/мин и ниже [8, 15, 24]. Пожилые пациенты с почечной недостаточностью, получавшие натеглинид, имели снижение HbA1C на 1,1 % (p = 0,002) и толерантность, подобную в группе плацебо. Натеглинид был также изучен у больных с умеренным печеночным циррозом, и коррекция дозы не требовалась [8, 15, 23].

**Ингибиторы α-гликозидазы**

Препараты этого класса избирательно ингибируют кишечный фермент альфа-гликозидазу, который отвечает за переваривание сложных углеводов. Поскольку они задерживают поглощение углеводов, их главный эффект — снижение постпрандиальных (послепищевых) подъемов уровня глюкозы. Эффект ингибиторов альфа-гликозидазы на уровень HbA1C весьма скромнен — снижение этого показателя лишь на 0,5–0,8 %. В РФ доступен один из препаратов этого класса — акарбоза (Глюкобай). Несмотря на то, что ингибиторы альфа-гликозидазы доступны много лет, они никогда не имели большой популярности, что связано с частыми побочными эффектами. Главные побочные эффекты, которые приводят к прекращению терапии, — метеоризм и диарея. Так как углеводы поглощаются в дистальных отделах, мальабсорбции и потери веса не отмечается; однако, увеличенная экспозиция углеводов в толстом кишечнике обычно приводит к увеличенному газообразованию и диспептическим симптомам. Этот побочный эффект привел к прекращению приема α-гликозидазных ингибиторов у 25–45 % участников клинических исследований [8, 15, 23]. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта в наибольшей степени ограничивают их

использование у пожилых пациентов, которые имеют увеличенный риск отсроченной желудочной секреции или других расстройств процесса пищеварения.

Между тем одно клиническое исследование, изучавшее акарбозу как средство профилактики диабета у субъектов группы риска с нарушением толерантности к глюкозе, показало неожиданное снижение тяжелых исходов сердечно-сосудистых заболеваний [26]. Однако этот потенциальный эффект  $\alpha$ -глюкозидазных ингибиторов необходимо подтвердить в дальнейших исследованиях.

Ингибиторы альфа-глюкозидазы не вызывают гипогликемии, когда используются как монотерапия. Однако гипогликемия может развиваться, если эти средства используются в комбинации с препаратами СМ или инсулином. Кроме того, только глюкоза может использоваться для быстрого купирования гипогликемии, потому что поглощение других углеводов замедленно.

Постепенное титрование дозы является критичным для минимизации побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и достижения лучшего комплайенса. Акарбоза имеет минимальное системное поглощение, но все же некоторый печеночный метаболизм имеется. Поскольку это может быть связано с возможной гепатотоксичностью, акарбоза противопоказана у больных с тяжелой патологией печени, в частности с циррозом печени. Точно также, пациенты с тяжелой почечной недостаточностью могут иметь повышение концентрации препарата в сыворотке крови (в 5–6 раз выше нормы). Поэтому акарбоза не рекомендуется у больных с клиренсом креатинина менее 24 мл/мин, тогда как при клиренсе креатинина более 24 мл/мин не требуется корректировки дозы [8, 15, 23].

### Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы (TZDs) или глитазоны — селективные агонисты гамма-ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом PPAR $\gamma$  (peroxisomal proliferator activated receptors gamma) — увеличивают чувствительность мышц, жировой ткани и печени к эндогенному и экзогенному инсулину («сенситайзеры инсулина») [27]. Ограниченные данные относительно эффективности понижения глюкозы крови TZDs при использовании их как монотерапии демонстрируют снижение HbA1C на 0,5–1,4 %. Самые общие неблагоприятные эффекты TZDs — прибавка в весе и задержка жидкости [27–28]. Увеличение веса, в значительной степени за счет подкожного жира, с перераспределением жира от туловищного к глутеофemorальному типу, продемонстрировано в некоторых исследованиях. Задержка жидкости обычно проявляется как периферический отек, хотя это может быть связано с развитием или ухудшением течения сердечной недостаточности, что ограничивает использование этих препаратов у больных с сердечно-сосудистой патологией [27–29]. Факторы риска, связанные с развитием сердечной недостаточности у больных, получавших TZDs, включают сердечную недостаточность в анамнезе, предшествующий инфаркт миокарда или симптоматическую стенокардию, артериальную гипертензию, левожелудочковую гипертрофию, гемодинамически

значимый порок аортального или митрального клапанов, пожилой возраст (старше 70 лет), длительный анамнез сахарного диабета (продолжительность более 10 лет), хроническая почечная недостаточность (креатинин сыворотки крови более 2,0 мг/дл), предшествующие отеки или текущее лечение петлевыми мочегонными средствами, совместное назначение инсулина [29]. TZDs имеют положительный или нейтральный эффект на показатели липидного спектра, при этом пиоглитазон имеет более благоприятный эффект на липиды, чем розиглитазон [27, 31]. Клиническое исследование пиоглитазона не продемонстрировало никаких значительных последствий его приема по сравнению с плацебо на первичные исходы сердечно-сосудистых заболеваний (летальность от всех причин, нефатальный и безболевого инфаркт миокарда, инсульт, ампутации ног, острый коронарный синдром, проведение операции аорто-коронарного шунтирования или стентирования и реваскуляризация нижних конечностей) после трех лет лечения и даже, напротив, показали 16 %-ое снижение смертности от инфаркта миокарда и инсульта [27].

Дополнительно к тиазолидиндионам разрабатываются новые классы агонистов PPARs-рецепторов, которые в настоящее время проходят клинические испытания. Это глитазары, которые активируют в основном PPAR $\alpha$ -рецепторы и в значительно меньшей степени PPAR $\gamma$ . Препараты этого класса способны снижать уровень триглицеридов в крови и повышать восприимчивость к инсулину.

Вторым классом являются агонисты PPARs-рецепторов двойного действия: они влияют на PPAR- $\alpha$  и PPAR- $\gamma$  одновременно и, предположительно, обладают достоинствами обоих предшественников. Но они также не нашли широкого распространения в практике, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из-за задержки жидкости [19].

Однако, несмотря на достижение нормогликемии при применении перечисленных классов в традиционной терапии, использование этих препаратов не позволяет избежать прогрессирующего снижения функции  $\beta$ -клеток, а сульфонилмочевинные препараты даже ускоряют ее [32].

В связи с этим возникла необходимость разработки новых групп препаратов, стимулирующих секрецию инсулина, но, как минимум, не уменьшающих или даже увеличивающих длительность жизни  $\beta$ -клеток.

### Новые классы препаратов

#### Аналоги глюкагоноподобного пептида

Одной из таких разработок стала новая перспективная группа препаратов, действие которых основано на «инкретиновом эффекте». Инкретины — это гормоны, вызывающие стимуляцию секреции инсулина после приема глюкозы внутрь. Причем у здоровых людей «инкретиновый эффект» составляет от 20 до 60 % постпрандиальной секреции инсулина, а у больных СД типа 2 он может быть существенно ослаблен. Известно, что при СД 2 типа преимущественно нарушена первая фаза секреции инсулина, а инкретины восстанавливают ее.

Наиболее важным и хорошо изученным представителем инкретинов является глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1). Так, опубликованы данные экспериментальных исследований о том, что ГПП-1 увеличивает массу  $\beta$ -клеток, подавляя процессы апоптоза и стимулируя неогенез островковых клеток. Причем улучшение функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы подтверждалось усилением секреции инсулина в ответ на введение ГПП-1. А в клинических исследованиях у пациентов с СД типа 2, принимавших миметик инкретинов экзенатид, обладающий активностью ГПП-1, индекс НОМА-р — показатель, характеризующий функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, — значительно улучшился [33].

Известно, что только 20 % ГПП-1 при внутривенном введении может достичь кровотока в интактном виде. В связи с этим активно изучаются и разрабатываются аналоги длительно действующего ГПП-1, или миметики инкретинов, — препараты, которые были бы резистентны к деградации ГПП-1, имеющей место в физиологических условиях. В частности, миметики инкретинов являются новым классом лекарственных соединений, полученных, с одной стороны, для воспроизведения положительных эффектов ГПП-1 на функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, с другой, — для преодоления фармакокинетических проблем нативного гормона, в первую очередь, связанных с его очень коротким периодом жизни [33].

Разработка молекул, подобных по структуре и действию ГПП-1, но не подверженных деградации дипептидилпептидазой IV (ДПП-IV), привела к получению лекарственных веществ, которые могут находиться в крови в активном состоянии в течение нескольких часов.

Наиболее изученным миметиком инкретинов является экзенатид — пептид, полученный из слюнных желез ящерицы Gila Monster и имеющий 53 % соответствия с ГПП-1, что было подтверждено в исследованиях с агонистами рецепторов ГПП-1. В различных исследованиях было показано, что подкожное введение экзенатида вызывает снижение уровня глюкагона в крови, увеличение массы Р-клеток поджелудочной железы, повышение секреции инсулина, уменьшение аппетита, наряду с достижением контроля гликемии. В дополнение было отмечено также восстановление первой фазы секреции инсулина у больных СД типа 2 на фоне подкожных инъекций экзенатида. Экзенатид умеренно снижает HbA1C — на 0,5–1 %, главным образом снижая постпрандиальные уровни глюкозы крови [33–34]. Он не вызывает гипогликемий, но имеет относительно высокую частоту побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта: примерно 30–45 % лечившихся пациентов испытывали один или более эпизодов тошноты, рвоты или расстройства стула [33–34]. Экзенатид приводит к потере в весе на 2–3 кг более чем за 6 месяцев [33–34]. В настоящее время экзенатид одобрен для использования в РФ как дополнение (третий шаг) к терапии СМ и/или метформинном.

Таким образом, терапевтическими возможностями миметиков ГПП-1 являются:

- нормализация уровня глюкозы;
- нормализация уровня гликированного гемоглобина;

- умеренное снижение массы тела;
- регенерация  $\beta$ -клеток поджелудочной железы;
- усиление неогенеза  $\beta$ -клеток поджелудочной железы;
- замедление прогрессирования СД типа 2.

Поэтому идеальными кандидатами для применения агонистов ГПП-1 станут пациенты, которым не помогают пероральные антидиабетические средства и которые опасаются переходить на инсулиновую терапию из-за боязни гипогликемии, увеличения массы тела или из-за необходимости постоянного отслеживания уровня глюкозы. Liraglutide, препарат пролонгированного действия, производное ГПП-1, разработанный компанией Novo Nordisk, обладает всеми достоинствами оригинального ГПП-1 и при этом имеет очень простой режим применения — один раз в день инъекционно [34]. Однако 18 августа 2008 г. Администрация по контролю за продуктами питания и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA) объявила о шести новых случаях геморрагического или некротического панкреатита у пациентов, применяющих инъекции экзенатида (Баета, Byetta, Amylin Pharmaceuticals, Inc) [35].

Признанием достоинств этой группы препаратов является введение ее в алгоритм врачебной тактики при СД 2 типа Американской диабетической ассоциацией (АДА) и Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) в 2008 г. [50] (рис. 4).

### Глиптины

Также в настоящее время ведутся интенсивные исследования по изучению группы препаратов, которые ингибируют действие фермента ДПП-IV и способствуют замедлению деградации ГПП-1. Таким образом, ингибирование ДПП-IV позволит преодолеть некоторые проблемы, связанные с клиническим применением ГПП-1 и его аналогов: отсутствие пероральных форм, быстрая деградация ГПП-1. Кроме того, защита эндогенного ГПП-1 от деградации сможет увеличить его способность снижать постпрандиальную гипергликемию [33].

Основной недостаток ингибиторов ДПП-IV — низкая избирательность действия, а также достаточно мягкий гипогликемический эффект [36–37].

Таким образом, представленные препараты (ГПП и ингибиторы ДПП-IV) привлекательны для пациентов с наличием сердечно-сосудистой патологии, поскольку практически не вызывают гипогликемий, способствуют снижению веса, сохраняют функцию  $\beta$ -клеток и соответственно хороший гликемический контроль, не противопоказаны при нарушении функции почек (могут использоваться даже при хронической почечной недостаточности). По результатам имеющихся на данный момент исследований, они достоверно не влияют на чувствительность миокарда к ишемии, однако, нельзя исключить некоторое ухудшение микроциркуляции, в связи с чем в настоящее время проводятся длительные клинические исследования, направленные на оценку безопасности использования этих препаратов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Корректировка дозы должна проводиться при снижении клиренса креатинина. Рекомендованная доза — 100 мг в день для пациен-

тов с клиренсом креатинина более 50 мл/мин. Доза 50 мг рекомендуется при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин, и 25 мг следует назначать при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин. Для пациентов, находящихся на гемодиализе, рекомендованная доза 25 мг ежедневно [8].

### Прамлинтид

**Прамлинтид (Pramlintide)**, аналог продуцируемого  $\beta$ -клетками амилина, в основном снижает постпрандиальную гликемию. Его эффект основан на нескольких механизмах: супрессии секреции глюкагона, торможении желудочной секреции и ускорении насыщения. В результате использование прамлинтида приводит к лучшему постпрандиальному контролю глюкозы и некоторой потере в весе. Прамлинтид применяется подкожно перед едой. В клинических исследованиях при его применении  $HbA_{1C}$  снижался на 0,5–0,7 % [38–39]. Основные побочные эффекты этого препарата проявляются расстройствами процесса пищеварения. Приблизительно 30 % пролеченных участников клинических исследований отмечали тошноту. Потеря в весе, связанная с этим препаратом, составила 1–1,5 кг более чем за 6 месяцев [39].

Прамлинтид вряд ли получит большую популярность среди пациентов с СД 2 типа, так как его применение значительно осложняет режим лечения, добавляя еще три инъекции в день. Кроме того, требуется более частый контроль глюкозы крови, так как риск гипогликемии увеличен. И, наконец, его глюкозоснижающий эффект сравнительно скромнен. В РФ этот препарат в настоящее время не представлен.

### Инсулин

Инсулин является самым старым из доступных в настоящее время методов лечения. Хотя первоначально он был разработан для лечения СД типа 1 с абсолютным дефицитом инсулина, при котором это лечение позволило сохранять жизнь, сейчас инсулин широко используется для лечения и СД 2 типа. Инсулин является самым эффективным видом лечения диабета в плане снижения гликемии [9, 11]. При использовании в адекватных дозах можно добиться снижения повышенного  $HbA_{1C}$  до целевого уровня. В отличие от других видов сахароснижающего лечения, нет предельной максимальной дозы инсулина, вне которой не будет развиваться терапевтический эффект. Относительно большие дозы инсулина (1 ЕД/кг), по сравнению с дозами, требуемыми для лечения СД тип 1, могут быть необходимы, чтобы преодолеть инсулинорезистентность при СД типа 2 и снизить  $HbA_{1C}$  до целевого уровня. Вначале инсулинотерапия носит характер базисной, с использованием препаратов средней продолжительности (НПХ) или длительного действия (гларгин), но части пациентов может также потребоваться терапия коротким или ультракоротким инсулином для коррекции постпрандиальной гликемии (рис. 1). Инсулинотерапия имеет благоприятные воздействия на уровень триглицеридов и холестерина ЛПВП, но связана с прибавкой веса на 2–4 кг [40]. Так же, как и при терапии препара-

тами СМ, прибавка веса может иметь потенциальный неблагоприятный эффект на сердечно-сосудистые риски [19–22]. Инсулинотерапия также связана с риском гипогликемии. Аналоги инсулина длительного, беспикового действия (гларгин) имеют существенно меньший риск гипогликемии по сравнению с НПХ [41–42], а аналоги с ультракоротким действием (например, Апидра) имеют меньший риск гипогликемии по сравнению с регулярным инсулином [43–47]. Последние годы в клиническую практику активно внедряется еще один беспиковый инсулин — детемир. Его длительность действия несколько меньше, чем у гларгина, и более чем у половины больных для достижения адекватного контроля он требует двухкратного введения, что может снижать приверженность пациентов к лечению [48]. Особенностью этого препарата является фактическое отсутствие прибавки веса в процессе терапии и даже некоторое его снижение [48].

Ингаляционный инсулин был одобрен в США в 2006 г. для лечения СД типа 2, однако, в РФ в настоящее время недоступен. Опубликованные к настоящему времени клинические исследования не продемонстрировали способность ингаляционного инсулина в виде монотерапии или в комбинации с инъекцией инсулина длительного действия снизить  $HbA_{1C}$  до 7 % [49].

### Заключение

Подводя итог, мы еще раз хотим подчеркнуть, что СД представляет собой очень серьезную проблему здоровья населения в РФ, имея высокую распространенность, еще более увеличивающуюся с возрастом. Есть несколько моментов, о которых необходимо помнить, планируя лечение СД. По мере увеличения возраста, длительности диабета и выраженности сопутствующей патологии, в особенности сердечно-сосудистых заболеваний, патология СД несколько меняется. Так, секреторная способность  $\beta$ -клеток снижается с возрастом. Также у пациентов старшего возраста гипогликемия сопряжена с гораздо более высоким риском тяжелых последствий. Все это необходимо учитывать при подборе терапии.

Основной фактор снижения риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД — поддержание стойкой нормогликемии. Современный арсенал препаратов, имеющихся в нашем распоряжении, позволяет обеспечить адекватный контроль диабета практически у всех пациентов при условии грамотного их использования, с учетом противопоказаний, а также, что чрезвычайно важно, при условии тщательного выполнения рекомендаций пациентом.

### Литература

1. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1999;131:281–303.
2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulindependent diabetes mellitus. *N Eng J Med.* 1999;329:977–986.
3. Eschwege E. The dysmetabolic syndrome, insulin resistance and increased cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetes: etio-

- logical factors in the development of CV complications. *Diabetes Metab.* 2003;29:6S19–6S27.
4. Аметов А.С. Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали. *Проблемы эндокринологии.* 2002;48(3):31–36.
  5. Bloomgarden ZT. Developments in diabetes and insulin resistance. *Diabetes Care.* 2006;29:161–7.
  6. McCance DR, Hanson RL, Pettitt DJ, Bennett PH, Hadden DR, Knowler WC. Diagnosing diabetes mellitus: do we need new criteria? *Diabetologia.* 1997;40:247–55.
  7. Andersson DKG, Lundblad E, Svardsudd K. A model for early diagnosis of type 2 diabetes mellitus in primary health care. *Diabet Med.* 1993;10:167–73.
  8. Odegard PS, Setter SM, Neumiller JJ. Considerations for the Pharmacological Treatment of Diabetes in Older Adults. *Diabetes Spectrum.* 2007;20:239–47.
  9. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care.* 2006;29:1963–72.
  10. Abbasi F, Chu JW, McLaughlin T, Lamendola C, Leary ET, Reaven GM. Effect of metformin treatment on multiple cardiovascular disease risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2004;53(2):159–164.
  11. Standards of Medical Care in Diabetes-2007. Position Statement. *Diabetes Care.* 2007;30:S4–S41.
  12. Cusi K, De Fronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effect. *Diabetes Rev.* 1998;6:89–131.
  13. Bailey C, Campbell W. Metformin — The Gold Standard. A Scientific Handbook; 2007.
  14. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998;317:703–13.
  15. Sakharova OV, Inzucchi SE. Treatment of diabetes in the elderly. Addressing its complexities in this high-risk group.: *Postgrad Med.* 2005 Nov;118(5):19–26, 29.
  16. Бабичев В.Н., Савельева М.П., Балаболкин М.И. Характеристика рецепторов b-клеток поджелудочной железы, связывающих сульфонилмочевинные препараты. *Проблемы Эндокринологии.* 1994;6:47–50.
  17. Александров А.А., Бондаренко И.З., Кухаренко С.С. и др. Сахароснижающие сульфаниламиды и «ишемический порог» сердца у больных сахарным диабетом типа 2 с коронарной болезнью сердца. *Сахарный диабет.* 2002;17(4):18–22.
  18. Muller G. The molecular mechanism of insulin-mimetic/sensitizing activity of antidiabetic sulfonylurea drug amaryl. *Mol Med.* 2000;6:907–33.
  19. Peterson MR, Bacon T. A comparison of select cardiovascular outcomes by anti-diabetic prescription drug classes used to treat type 2 diabetes among military health system beneficiaries, fiscal year 2003–2006. Joint meeting of the Endocrinologic and metabolic drugs advisory committee and the Drug safety and risk management advisory committee; 2007.
  20. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Individual sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44:751–55.
  21. Brodows RG. Benefits and risks with glyburide and glipizide in elderly NIDDM patients. *Diabetes Care.* 1992;15:75–80.
  22. U.K. Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet.* 1998;352:837–53.
  23. Omnicare, Inc.: Geriatric Pharmaceutical Care Guidelines: Diabetes Mellitus. 2007 ed. Covington, Ky., Omnicare, Inc.; 2007:231–51.
  24. Del Prato S, Heine RJ, Keilson L, Guitard C, Shen SG, Emmons RP. Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:2075–80.
  25. Choudhury S, Hirschberg Y, Filipek R, Lasseter K, McLeod JF: Single-dose pharmacokinetics of nateglinide in subjects with hepatic cirrhosis. *J Clin Pharmacol* 2000;40:634–40.
  26. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus. *Lancet.* 2002;359:2072–77.
  27. Hannele Yki-Järvinen. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004;351:1106–18.
  28. Durbin RJ. Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab.* 2004;6:280–5.
  29. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003;108:2941–48.
  30. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356:2457–71.
  31. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care.* 2002;25:708–11.
  32. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR, et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:1737–43.
  33. Nielsen LL. Incretin mimetics and DPP-IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Drug Discov Today.* 2005;10:703–10.
  34. Byetta prescribing information. San Diego, Calif. Amylin Pharmaceuticals, Inc.; 2005.
  35. Linnebjerg H, Kothare PA, Park S, Mace K, Reddy S, Mitchell M, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide [article online]. *J Clin Pharmacol.* 2007.
  36. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition with sitagliptin: a new therapy for type 2 diabetes. *Expert Opin Invest Drugs.* 2007;16:533–45.
  37. Herman GA, Bergman A, Yi B, Kipnes M. The Sitagliptin Study 012 Group. Tolerability and pharmacokinetics of metformin and the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when co-administered in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2006 Oct;22(10):1939–47.
  38. Kleppinger EL, Vivian EM. Pramlintide for the treatment of diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2003;37:1082–9.
  39. Hollander PA, Levy P, Fineman MS, Maggs DG, Shen LZ, Strobel SA, et al. Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:784–90.
  40. Janka HU, Plewe G, Busch K. Combination of oral antidiabetic agents with basal insulin versus premixed insulin alone in randomized elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:182–8.
  41. Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer N. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:1130–6.
  42. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003;26:3080–6.
  43. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2007;357:1716–30.
  44. Zarowitz BJ, Tangelos EG, Hollenack K, O'Shea T. The application of evidence-based principles of care in older persons (issue 3): management of diabetes mellitus. *J Am Med Dir Assoc* 2006;7:234–40.
  45. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Gualdiro R, Schisano B, Ceriello A, et al. Addition of Neutral Protamine Lispro Insulin or Insulin Glargine to Oral Type 2 Diabetes Regimens for Patients with Suboptimal Glycemic Control: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2008;149:531–9.
  46. Dagdelen S, Ilag LL, Martin S, Jacober SJ, Holman RR, Farmer AJ, et al. Addition of insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *NEJM.* 2008;358:1197–8.
  47. Riddle MC. Starting and Advancing Insulin for Type 2 Diabetes: Algorithms and Individualized Methods Are Both Necessary. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:372–4.
  48. Porcellati F, Rossetti P, Ricci Busciantella N, et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes mellitus: a double-blind, randomized, cross-over study. *Diabetes Care* (in press).
  49. Pfizer, Inc.: Exubera product information; 2007.
  50. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care.* 2008;31(1):173–5.