

Роль глимепирида в комбинации с метформином в современной практике сахароснижающей терапии при сахарном диабете типа 2

Л.А.Жукова[✉], А.А.Гуламов, Е.В.Кузнецов

ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет Минздрава России. 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

В статье описано место препаратов сульфонилмочевины в современных рекомендациях по лечению пациентов с сахарным диабетом типа 2. Рассмотрены особенности механизма действия и фармакокинетики глимепирида и связанные с этим положительные отличия в эффективности терапии, частоте гипогликемических реакций, влиянии на массу, частоте побочных эффектов и осложнений лечения. Описаны результаты клинических исследований по изучению экстрапанкреатических эффектов глимепирида (влияние на синтез гликогена, показатели липидного обмена, ишемическое preconditioning, индекс инсулинорезистентности). Рассмотрена эффективность применения глимепирида (Амарил) в комбинации с метформином быстрого высвобождения и фиксированной комбинацией амарила с метформином (Амарил М).

Ключевые слова: сахарный диабет, глимепирид, Амарил, сахароснижающая терапия, preconditioning, механизм действия, гипогликемия.

[✉]profzhukova@mail.ru

Для цитирования: Жукова Л.А., Гуламов А.А., Кузнецов Е.В. Роль глимепирида в комбинации с метформином в современной практике сахароснижающей терапии при сахарном диабете типа 2. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 20–25.

The role of glimepiride in combination with metformin in modern practice of using antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus

L.A.Zhukova[✉], A.A.Gulamov, E.V.Kuznetsov

Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 305041, Russian Federation, Kursk, ul. Karla Marksa, d. 3.

The article describes the role of sulfonylurea medications in modern recommendations concerning the treatment of patients with diabetes mellitus type 2. We showed the characteristics of mechanism of action and pharmacokinetics of glimepiride associated with positive differences in the efficacy of treatment, the frequency of hypoglycemic reactions, effects on weight, the frequency of side effects and complications of the treatment. We described the results of clinical studies concerning extrapancreatic effects of glimepiride (effect on the synthesis of glycogen, lipid metabolism, ischemic preconditioning, insulin resistance index). We studied the efficacy of glimepiride (Amaryl) in combination with the rapid-release metformin fixed combination of Amaryl and metformin (Amaryl M).

Key words: diabetes mellitus, glimepiride, Amaryl, antihyperglycemic therapy, preconditioning, mechanism of action, hypoglycemia.

[✉]profzhukova@mail.ru

For citation: Zhukova L.A., Gulamov A.A., Kuznetsov E.V. The role of glimepiride in combination with metformin in modern practice of using antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 20–25.

Темпы распространения сахарного диабета (СД) на земном шаре оказались выше значений, спрогнозированных экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 1998 г. Ранее предполагалось, что в мире к 2025 г. число лиц с СД достигнет 380 млн человек [1]. Текущая оценка эпидемиологических показателей СД, по данным International Diabetes Federation (IDF), показывает, что в 2014 г. в мире уже насчитывалось почти 387 млн лиц с этим заболеванием, распространенность которого в среднем составила 8,3% населения земного шара (т.е. примерно каждый 12-й житель планеты). К 2035 г. ожидаемый прирост числа пациентов составит 205 млн, и общее их число составит около 592 млн человек [2], из них большинство – пациенты с СД типа 2.

В Российской Федерации, по данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, по обращаемости в лечебно-профилактические учреждения насчитывается около 4,1 млн пациентов с СД, из них с СД типа 1 – около 340 тыс. человек, с СД типа 2 – около 3,7 млн. По данным контрольно-эпидемиологических исследований Эндокринологического научного центра (2002–2010 гг.), численность пациентов с СД в стране составляет приблизительно 9–10 млн человек (7% населения) [3].

Течение СД характеризуется развитием и прогрессированием макро- и микрососудистых поражений [4], что определяет высокий уровень летальности. По причинам летальности СД занимает третье место после сердечно-сосудистых заболеваний и онкопатологии. При этом среди лиц с СД смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 3 раза выше, чем в популяции [5, 6]. Одной из основных причин поражения сердечно-сосудистой системы при СД в настоящее время считается хроническая гипергликемия.

Это подтверждается данными метаанализа 20 клинических исследований (в общей сложности 95 783 пациента, наблюдение в течение 12 лет) о значимости гипергликемии, уровня общего холестерина и артериального давления как факторов риска развития атеросклероза и острой сердечно-сосудистой летальности [7].

В лечении СД типа 2 предусматривается воздействие на 2 основных механизма его патогенеза: инсулинорезистентность и недостаточную для преодоления порога инсулинорезистентности секрецию инсулина.

Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, базирующимся на рекомендациях Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE, 2013 г.), Американской диабетической ассоциации (ADA, 2012, 2015 г.), IDF 2011, 2012, 2013 г., ВОЗ (2011, 2013 г.), Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ, 2011, 2012 г.), результатах завершенных исследований (UKPDS, VADT, ACCORD, ADVANCE и др.) – основой лечения пациентов с СД типа 2 является терапевтическое обучение с модификацией образа жизни пациентов. При исходном значении гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 6,5–7,5% при необходимости лечение дополняется монотерапией препаратами метформина, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) или агонистов глюкагоноподобного пептида (ГПП-1). Как альтернатива, возможно использование препаратов сульфонилмочевины – ПСМ (кроме глибенкламида), глинидов, пиоглитазона, акарбозы, ингибиторов натрий-глюкозного транспортера типа 2 (НГЛТ-2). При исходных показателях HbA_{1c}>7,6% медикаментозная терапия рекомендуется в виде одной из рациональных комбинаций 2 препаратов. При этом в любых комбинациях 2 и более препаратов

(включая инсулинотерапию) рекомендуется продолжать применять метформин в эффективных дозах при отсутствии противопоказаний [3].

Современные алгоритмы сахароснижающей терапии определяют необходимость выбора препаратов, наиболее эффективных и безопасных в отношении побочных эффектов (гипогликемии, увеличения массы тела, отрицательного влияния на сердечно-сосудистые заболевания и др.).

При выборе препаратов для сахароснижающей терапии у каждого конкретного пациента врач должен ориентироваться на патогенетические особенности СД типа 2, образа жизни, характера профессии, личностных особенностей, осложнений и сопутствующих заболеваний, индивидуальные цели компенсации углеводного обмена, а также другие факторы. При этом необходимо в полной мере стремиться реализовать и в течение всей жизни пациентов поддерживать эффект от терапевтического обучения и модификации образа жизни.

Сравнение эффективности разных вариантов сахароснижающей терапии (включая обучение и модификацию образа жизни) представлено в таблице [3, 8].

Одним из наиболее длительно существующих и хорошо изученных классов сахароснижающих средств являются ПСМ. В современных условиях место применения ПСМ – это или монотерапия как альтернатива препаратам первого ряда (метформину и ДПП-4, агонистам ГПП-1), либо в составе комбинированной терапии с другими классами сахароснижающих препаратов, включая инсулины [3]. Степень снижения HbA_{1c} на фоне применения ПСМ остается одной из самых значимых – в среднем 1–2% – и сопоставима с метформином и обучением/модификацией образа жизни, уступая только инсулинам (1,5–3,5%). Благодаря высокой эффективности ПСМ прочно сохраняют свои позиции в алгоритмах сахароснижающей терапии. При этом, безусловно, врач должен четко ориентироваться, каким пациентам следует назначать ПСМ для достижения оптимального эффекта при минимальном риске побочных эффектов. И вопрос выбора конкретного препарата из группы сульфонилмочевины является очень актуальным.

Сахароснижающее действие ПСМ реализуется путем взаимодействия молекулы препарата с субъединицами SUR, интегрированными в структуру КАТФ⁺-каналов мембраны β-клеток. Закрывание КАТФ⁺-каналов ведет к изменению мембранного потенциала β-клетки и открытию Ca²⁺-каналов. В результате поступления ионов Ca²⁺ в β-клетку происходит сокращение внутриклеточных миофибрилл и стимуляция экзоцитоза инсулина из внутриклеточных везикул. При этом SUR1-субъединица КАТФ⁺-канала с молекулярной массой 140 кДа имеет разную константу сродства к разным ПСМ: наиболее слабую константу имел ПСМ I поколения толбутамид, наиболее сильную – глибенкламид. Предполагается, что именно аффинность препаратов к рецептору определяет длительность его ингибирующего влияния на КАТФ⁺-канал и силу стимулирующего влияния на секрецию инсулина [9–13].

В группе сульфонилмочевины одним из перспективных сахароснижающих средств является препарат III поколения – **глимепирид**. Причиной для выделения его в отдельную III генерацию являлась особенность механизма действия и фармакокинетики [9, 10].

Глимепирид преимущественно связывается с частью рецептора сульфонилмочевины (субъединицей SUR-X) с молекулярной массой 65 кДа. Молекула препарата имеет в 2–3 раза более низкую, чем у глибенкламида, аффинность к SUR. По сравнению с глибенкламидом, глимепирид имеет более высокую константу ассоциации (в 2,5–3 раза выше глибенкламида) и диссоциации (в 8–9 раз больше глибенкламида) рецептурного взаимодействия. Способность глимепирида (препарата Амарил®) быстро ассоциировать

Сравнительная эффективность вариантов терапии в достижении контроля СД типа 2		
Вариант терапии	Степень снижения HbA _{1c} , %	Среднее снижение HbA _{1c} , %*
Обучение и модификация образа жизни	1–2	1,5
Метформин	1–2	1,5
Тиазолидиндионы	0,5–1,4	0,95
ПСМ	1–2	1,5
Глиниды	0,5–1,5	1
Ингибиторы ДПП-4	0,5–1,0	0,75
Агонисты рецепторов ГПП-1	0,8–1,8	1,3
Ингибиторы α-гликозидаз	0,5–0,8	0,65
Ингибиторы НГЛТ-2	0,8–0,9	0,85
Инсулин	1,5–3,5	2,5

*Данный показатель не является результатом исследований – рассчитан как среднее между максимальным и минимальным снижением HbA_{1c} для удобства сравнения.

и диссоциировать с рецепторами β-клеток определяет высокую глюкозоснижающую активность при отсутствии выраженного повышения уровня инсулина, а также более низкий риск гипогликемических реакций. Предполагается, что этот эффект также лежит в основе выраженного сенсибилизирующего эффекта препарата на β-клетки и их защиты от преждевременного истощения. При этом установлена способность препарата осуществлять стимуляцию как ранней, так и поздней фазы секреции инсулина [9–14].

Глимепирид отличается высокой биодоступностью (близкой к 100%), быстрым и полным всасыванием и длительным периодом полувыведения (9 ч), что позволяет принимать его 1 раз в сутки и эффективно контролировать гликемию в течение этого периода. Метаболизм препарата осуществляется в печени, неактивные метаболиты выводятся с почками (58%) и через желудочно-кишечный тракт (35%). У лиц с нарушениями функции почек не отмечено существенного кумулирования глимепирида.

Клинические исследования глимепирида подтвердили эффективное снижение тощаковой и постпрандиальной гликемии со снижением HbA_{1c}. Эффективность сахароснижающего действия глимепирида в монотерапии была подтверждена в исследовании D.Schade и соавт. – на 22-й неделе степень снижения HbA_{1c} на глимепириде была выше, чем в группе плацебо (2,4% против 1,0%; *p*<0,01). При этом большинство лиц на глимепириде достигли целевого значения HbA_{1c}<7,2% – 79% по сравнению с 32% на плацебо [15].

В исследовании R.Goldberg и соавт. был подтвержден четкий дозозависимый эффект действия глимепирида в сравнении с плацебо: 1 мг глимепирида снижал HbA_{1c} на 1,2%, тощаковую гликемию – на 43 мг/дл и постпрандиальную гликемию – на 63 мг/дл; 2 мг – соответственно на 1,8%, 70 мг/дл и 92 мг/дл; а 4 мг – на 1,9%, 73 мг/дл и 94 мг/дл [16].

Преимущество применения глимепирида в комбинации с метформином по сравнению с монотерапией каждым из препаратов у пациентов с СД типа 2 подтверждено в исследовании G.Chargentier и соавт. Наилучшие результаты были получены на комбинированной схеме: снижение HbA_{1c} составило 0,74%, гликемии натощак – 1,8 ммоль/л, постпрандиальной – 2,6 ммоль/л в течение 5 мес терапии, что значительно превышало показатели монотерапии (*p*<0,01) [17].

Глимепирид имеет разносторонние экстрапанкреатические эффекты, которые в настоящее время являются объектом пристального изучения как с точки зрения всестороннего понимания механизма действия препарата, так и физиологии регуляции обменных процессов в целом. В частности, установлено положительное влияние

глимепирида на инсулинорезистентность путем активации и индукции транслокации глюкозного транспортера GLUT4 [9, 10].

В опытах *in vitro* для глимепирида было доказано дозозависимое стимулирование синтеза гликогена в культуре гладкомышечных клеток. В экспериментах на животных глимепирид по сравнению с другими ПСМ давал наименьший прирост инсулинемии на фоне снижения гликемии (рис. 1) [10, 18]. По данным D.Overkamp и соавт., на глимепириде было установлено увеличение эффективности утилизации глюкозы на фоне эугликемического клэмпса у 10 пациентов с инсулинорезистентностью, предрасположенных к СД типа 2 [19].

В исследовании D.Xu и соавт. оценивалось влияние ПСМ (глимепирида и глибенкламида) на пациентов с впервые выявленным СД типа 2. Через 12 нед в группе глимепирида отмечены не только снижение показателей тощаковой и постпрандиальной гликемии и HbA_{1c}, но и положительные изменения индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (с $4,11 \pm 0,85$ до $2,42 \pm 0,91\%$; $p < 0,05$). В группе глибенкламида, напротив, имела место тенденция к росту индекса инсулинорезистентности (с $3,96 \pm 0,87$ до $4,13 \pm 0,35$; $p > 0,05$) [10, 20].

Как известно, на сегодняшний день ПСМ I поколения (толбутамид, карбутамид, хлорпропамид) не используются, так как имеют множество побочных эффектов [21, 22]. ПСМ II поколения (гликвидон, глипизид, гликлазид, глибенкламид) получили широкое распространение благодаря большей безопасности и доказанной терапевтической эффективности, но только в 1995 г. [23] мы получили возможность использовать в клинической практике ПСМ III поколения – глимепирид, выгодно отличающийся от прочих секретогогов низким риском гипогликемий и отсутствием увеличения массы тела.

Согласно данным, полученным D.Dills, J.Schneider в 1996 г., при сопоставимой с глибенкламидом эффективности глимепирид демонстрирует достоверно меньший риск гипогликемий (5,0% против 1,7% соответственно; $p = 0,015$) [24]. В 2001 г. A.Holstein завершил четырехлетнее проспективное популяционное исследование (охватившее более 30 тыс. пациентов с СД типа 2), установившее, что в группе пациентов, получавших глибенкламид, тяжелые гипогликемии встречались в 6,5 раза чаще, чем в группе пациентов, принимавших глимепирид (рис. 2) – 5,6 и 0,86 эпизода, соответственно, на 1 тыс. пациентов в год [14].

Европейское общество по изучению диабета и ADA в 2009 г. отдельно упомянули эту особенность глибенкламида [25].

Разумеется, можно сделать вывод о том, что и комбинация более «гипогликемически опасного» ПСМ с метформином также будет более рискованна [10].

Причиной подобных различий ПСМ является более высокая скорость обмена и меньшее связующее сродство глимепирида к рецепторам β -клеток. Амарил® не накапливается при долговременном применении и стимулирует секрецию меньших (в сравнении с глибенкламидом) количеств инсулина, в том числе между приемами пищи [26].

Механизм действия Амарила не ассоциирован с существенным отрицательным влиянием на массу тела. По данным метаанализа исследований глимепирида, в результате его применения в течение года не отмечалось статистически значимой прибавки массы тела [27]. В исследовании G.Scholz и соавт. при применении глимепирида в течение 8 нед у пациентов с СД типа 2 отмечено снижение массы тела на 1–2 кг (рис. 3), которое было более выраженным у лиц с исходно большей массой тела [28]. С другой стороны, в работе G.Umpierrez и соавт. описан рост массы тела в среднем на $1,7 \pm 0,4$ кг на фоне терапии глимепиридом в течение 26 нед [29]. Вероятно, на фоне применения глимепирида динамика массы тела в большей степени зависит

Рис. 1. Среднее колебание уровня инсулина и гликемии в течение 36-часового периода [18].

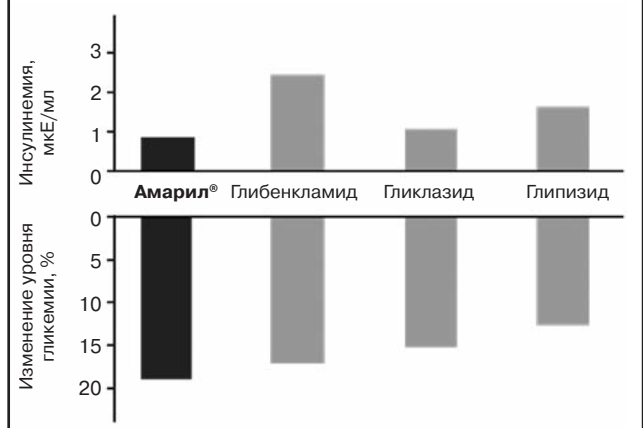


Рис. 2. Частота тяжелых гипогликемических явлений в зависимости от получаемой терапии.

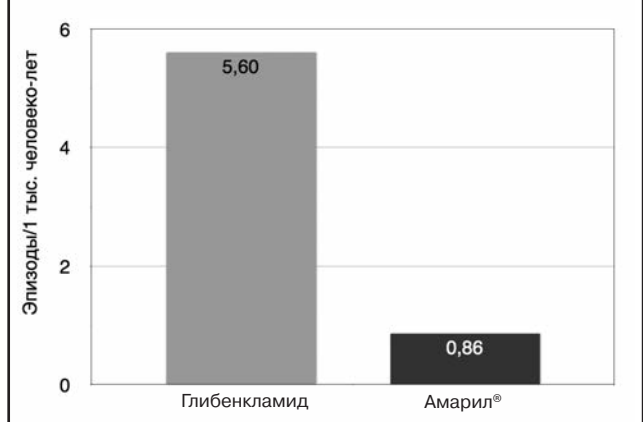
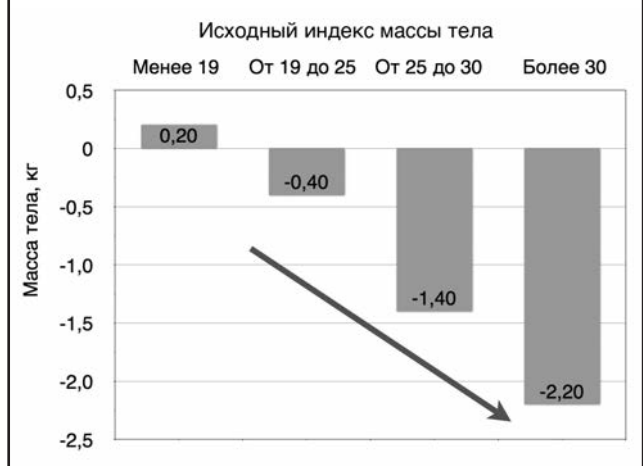


Рис. 3. Изменение массы тела через 2 мес лечения препаратом Амарил® в зависимости от исходного индекса массы тела.



от эффективности реализации мероприятий по обучению и модификации образа жизни пациентов.

В исследовании G.Muller и соавт. (2008 г.) было показано, что глимепирид в адипоцитах повышал накопление триацилглицерола, ингибировал липолиз, способствовал гидролизу аденозинтрифосфата (АТФ) и транслокации 5-нуклеотидазы и фосфодиэстеразы внутрь липидных капель [30]. Глимепирид замедлял прогрессирование атеросклероза аорты у кроликов, получавших питание с повышенным содержанием холестерина [31].

Имеются доказательства способности глимепирида улучшать показатели липидного профиля у пациентов с СД. Так, по данным D.Xu и соавт., на фоне монотерапии

глимепиридом у пациентов с дебютом диабета уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) снизился с $3,25 \pm 0,94$ до $2,79 \pm 0,83$ ммоль/л ($p < 0,05$), триглицеридов – с $2,31 \pm 0,83$ до $1,74 \pm 0,78$ ммоль/л ($p < 0,01$), общий холестерин снизился с $5,73 \pm 0,85$ до $5,07 \pm 0,92$ ммоль/л ($p < 0,05$), а уровень липопротеидов высокой плотности повысился с $1,20 \pm 0,31$ до $1,27 \pm 0,31$ ммоль/л ($p < 0,05$). В группе глибенкламида достоверных различий в показателях липидного спектра выявлено не было [20]. K.Draeger и соавт. выявили дозозависимый характер снижения уровней ЛПНП при приеме глимепирида [32].

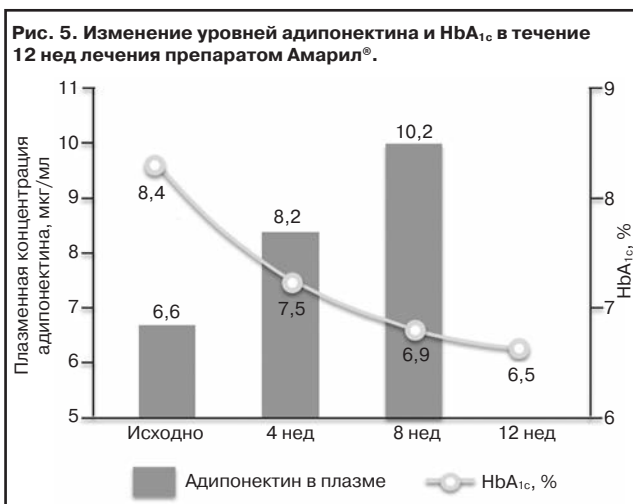
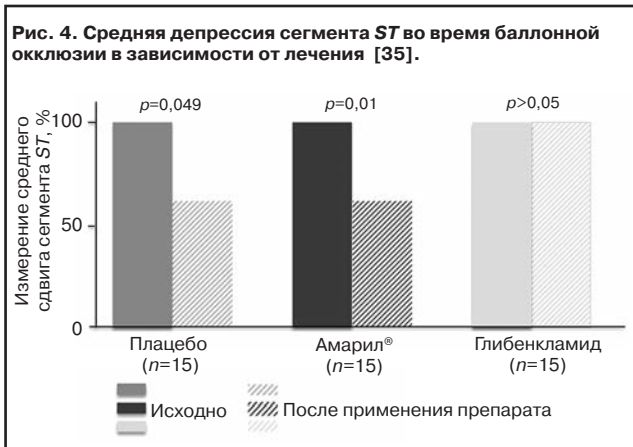
Ишемическое preconditionирование (ИП) известно как адаптивный ответ организма на эпизоды ишемии/реперфузии миокарда, позволяющий ограничить зону повреждения и предотвратить развитие инфаркта миокарда.

Как мы уже отмечали, ПСМ блокируют АТФ-зависимые калиевые каналы. Данный эффект на уровне миокарда может быть нежелателен, поскольку блокировка АТФ-зависимых K^+ -каналов миокардиальных митохондрий и сарколеммальных мембран может сказываться на процессе ИП.

Однако было установлено, что глимепирид, в отличие от глибенкламида (рис. 4) не угнетает процесс ИП вследствие большей селективности в отношении сарколеммальных, чем митохондриальных K^+ -каналов кардиомиоцитов [33–35].

Данная особенность глимепирида позволяет рассматривать его как препарат выбора (в сравнении с другими ПСМ) у кардиологического больного.

В исследовании T.Tsunekawa и соавт. было установлено, что глимепирид способен участвовать в активации глицерол-3-фосфат-ацилтрансферазы (фермент синтеза триглицеридов) и гликогенсинтазы (фермент синтеза гликогена), а также повышать синтез адипонектина (рис. 5) [36].



Особенно актуальными эти данные видятся в свете обобщений K.Kishida и соавт. (2012 г.) о ключевой роли гипоадипонектинемии в прогрессировании атеросклеротических процессов и инсулинорезистентности [37].

Абсолютному большинству пациентов требуется комбинированная терапия сахароснижающими препаратами, при этом предпочтительным является применение комбинаций лекарственных средств с разным механизмом действия. Сахароснижающая эффективность комбинации глимепирида и метформина нами уже была показана. Учитывая тот факт, что пациенты с СД вынуждены принимать большое количество препаратов, широкую распространенность полипрагмазии, актуальным представляется изучение возможности использования фиксированной комбинации глимепирида и метформина.

Ряд исследований подтвердил хорошую биоэквивалентность, биодоступность и переносимость фиксированной комбинации этих препаратов [38–40].

Исследования S.Vaik и соавт. в 2005 г. показали эффективность и безопасность Амарила М, сравнимую с отдельным приемом метформина и глимепирида [41].

C.Melikian и соавт. и L.Blondie и соавт. была выявлена тенденция к более высокой приверженности лечению в случае использования фиксированных комбинаций метформина с ПСМ. При переводе на фиксированную комбинацию приверженность выросла с 71 до 87% [42, 43].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что Амарил® М обладает доказанными преимуществами как перед комбинацией метформина с прочими ПСМ, так и перед свободной комбинацией метформина с глимепиридом: высокой эффективностью и безопасностью (минимальным риском гипогликемий, отсутствием негативного влияния на массу тела и сердечно-сосудистую систему), более низкой стоимостью и большей приверженностью терапии. Амарил® М отвечает всем строгим требованиям, которые современная диабетология предъявляет к сахароснижающим препаратам.

Литература/References

- World Health Organisation: "The World Health Report 1998. Life in 21st Century – a Vision for ALL" Geneva: World Health Organisation, 1998.
- IDF Diabetes Atlas, 6th ed. International Diabetes Federation, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. 7-й выпуск. М., 2015. / Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nykh sakharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoï. 7-i vypusk. M., 2015. [in Russian]
- Жукова Л.А., Гуламов А.А., Кузнецов Е.В. Роль процесса обучения больных сахарным диабетом типа 2 принципам самоконтроля и профилактики патологии нижних конечностей. Consilium Medicum. 2014; 16 (10): 121–5. / Zhukova L.A., Gulamov A.A., Kuznetsov E.V. Rol' protsessa obucheniia bol'nykh sakharnym diabetom tipa 2 printsipam samokontrolya i profilaktiki patologii nizhnikh konechnostei. Consilium Medicum. 2014; 16 (10): 121–5. [in Russian]
- Hsueh WA, Law RE. Cardiovascular risk continuum: Implications of insulin resistance and diabetes. Am J Med 1998; 105 (1A): 4S–14S.
- Недосугова Л.В. Препараты сульфонилмочевины в современной стратегии лечения сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2011; 2: 99–109. / Nedosugova L.V. Preparaty sul'fonilmocheviny v sovremennoi strategii lecheniia sakharnogo diabeta 2 tipa. Sakharnyi diabet. 2011; 2: 99–109. [in Russian]
- Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. Diabetes Care 1999; 22 (2): 233–40.
- Дедов И.И. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2011; 4: 6–17. / Dedov I.I. i dr. Konsensus sojeta ekspertov Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov po initsiatsii i intensifikatsii sakharnosnizhaiushchei terapii u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. Sakharnyi diabet. 2011; 4: 6–17. [in Russian]

9. Muller G et al. The Molecular Mechanism of the Insulin-mimetic/sensitizing Activity of the Antidiabetic Sulfonylurea Drug Amaryl. *Mol Med* 2000; 6 (11): 907–33.
10. Рутякина Л.А., Сорокин М.Ю. Глимепирид в современной гипогликемизирующей терапии: безопасность и эффективность. *Сахарный диабет*. 2012; 2: 89–97. / Ruitakina L.A., Sorokin M.Iu. Glimepirid v sovremennoy gipoglikemiziruiushchei terapii: bezopasnost' i effektivnost'. *Sakharnyi diabet*. 2012; 2: 89–97. [in Russian]
11. Смирнова О.М. Принципы терапии впервые выявленного сахарного диабета 2 типа. Место Амарила (глимепирида): свойства, эффективность, безопасность. *Сахарный диабет*. 2009; 1: 43–7. / Smirnova O.M. Printsipy terapii vpervye vyavlennogo sakharnogo diabeta 2 tipa. Mesto Amarila (glimepirida): svoystva, effektivnost', bezopasnost'. *Sakharnyi diabet*. 2009; 1: 43–7. [in Russian]
12. Максимова Н.В., Романцова Т.И. Оптимизация таблетированной сахароснижающей терапии с использованием глимепирида при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2010; 1: 50–4. / Maksimova N.V., Romantsova T.I. Optimizatsiya tabletirovannoi sakharnosnizhaiushchei terapii s ispol'zovaniem glimepirida pri sakharnom diabete 2 tipa. *Sakharnyi diabet*. 2010; 1: 50–4. [in Russian]
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
14. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17 (6): 467–73.
15. Schade DS, Jovanovic L, Schneider J. A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. *J Clin Pharmacol* 1998; 38 (7): 636–41.
16. Goldberg RB, Holvey SM, Schneider J. A dose-response study of glimepiride in patients with NIDDM who have previously received sulfonylurea agents. The Glimepiride Protocol #201 Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19 (8): 849–56.
17. Charpentier G, Fleury F, Kabir M et al. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2001; 18 (10): 828–34.
18. Muller G et al. Extrapancratic effects of sulfonylureas – a comparison between glimepiride and conventional sulfonylureas. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28 (Suppl.): 115–37.
19. Overkamp D, Volk A, Maerker E et al. Acute effect of glimepiride on insulin-stimulated glucose metabolism in glucose-tolerant insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *Diabet Care* 2002; 25 (11): 2065–73.
20. Xu DY, Zhao SP, Huang QX et al. Effects of Glimepiride on met-abolic parameters and cardiovascular risk factors in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 88 (1): 71–5.
21. Davis SN. The role of glimepiride in the effective management of type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004; 18 (6): 367–76.
22. Leibell B. An analysis of the University Group Diabetes Study Program: data results and conclusions. *Can Med Assoc J* 1971; 105 (3): 292–4.
23. Campbell RK. Glimepiride: role of a new sulfonylurea in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1998; 32 (10): 1044–52.
24. Dills DG, Schneider J. Clinical evaluation of glimepiride versus glyburide in NIDDM in a double-blind comparative study. Glimepiride/Glyburide Research Group. *Horm Metab Res* 1996; 28 (9): 426–9.
25. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 (1): 193–203.
26. Holstein P et al. Glimepiride less hypoglycemia than glyburide. *Diabetologia* 2000; 43: A40.
27. Bugos C, Austin M, Atherton T, Viereck C. Long-term treatment of type 2 diabetes mellitus with glimepiride is weight neutral: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50 (Suppl. 1): S47.
28. Scholz G, Schneider K, Knirsch W, Becker G. Efficacy and tolerability of glimepiride in daily practice: a non-interventional observational cohort study. *Clin Drug Invest* 2001; 21 (9): 597–604.
29. Umpierrez G, Issa M, Vlahinic A. Glimepiride versus pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (4): 751–9.
30. Muller G, Wied S, Straub J, Jung C. Coordinated regulation of esterification and lipolysis by palmitate, H₂O₂ and the antidiabetic sulfonylurea drug, glimepiride, in rat adipocytes. *Eur J Pharmacol* 2008; 597 (1–3): 6–18.
31. Shakuto S, Sato Y, Ohshima K, Yaguchi M. Atheroprotective effects of a new sulfonylurea of the third generation, glimepiride. *Diabet Complications* 2001; 15 (Suppl. 1): 68.
32. Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp HJ et al. Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996; 28 (9): 419–5.
33. Mocanu MM, Maddock HL, Baxter GF et al. Glimepiride, a novel sulfonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide. *Circulation* 2001; 103 (25): 3111–6.
34. Caulfield M, O'Brien K. Cardiovascular safety of oral antidiabetic agents: the insulin secretagogues. *Clin Diabetes* 2002; 20 (2): 81–4.
35. Klepzig H et al. Sulfonylureas and ischemic preconditioning: a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J* 1999; 20: 439–46.
36. Tsunekawa T et al. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003; 26: 285–9.
37. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Molecular mechanisms of diabetes and atherosclerosis: Role of adiponectin. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2012 Jan 11. [Epub ahead of print].
38. Kim BH, Shin KH, Kim J et al. Pharmacokinetic comparison of a new glimepiride 1-mg + metformin 500-mg combination tablet formulation and a glimepiride 2-mg + metformin 500-mg combination tablet formulation: a single-dose, randomized, open-label, two-period, two-way crossover study in healthy, fasting Korean male volunteers. *Clin Ther* 2009; 31 (11): 2755–64.
39. Gu N, Kim BH, Rhim H et al. Comparison of the bio-availability and tolerability of fixed-dose combination glimepiride/metformin 2/500-mg tablets versus separate tablets: A single-dose, randomized-sequence, open-label, two-period crossover study in healthy Korean volunteers. *Clin Ther* 2010; 32 (7): 1408–18.
40. Shin KH, Kim SE, Yoon SH et al. Pharmacokinetic comparison of a new sustained-release formulation of glimepiride/metformin 1/500 mg combination tablet and a sustained-release formulation of glimepiride/metformin 2/500 mg combination tablet in healthy Korean male volunteers: a randomized, 2-sequence, 2-period, 2-treatment crossover study. *Clin Ther* 2011; 33 (11): 1809–18.
41. Baik S et al. *J Med Assoc Thai* 2005; 88: S245.
42. Melikian C et al. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther* 2002; 24: 460–7.
43. Blonde L et al. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5: 424–31.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жукова Лариса Алексеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ГБОУ ВПО КГМУ. E-mail: profzhukova@mail.ru

Гуламов Алексей Алишерович – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ГБОУ ВПО КГМУ

Кузнецов Евгений Владимирович – ассистент каф. эндокринологии ГБОУ ВПО КГМУ