

Глимепирид в современной гипогликемизирующей терапии: безопасность и эффективность

¹Ряткина Л.А., ²Сорокин М.Ю.

¹ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск
(ректор — проф. И.О. Маринкин),

²МБУЗ Городская клиническая больница №1, Новосибирск
(гл. врач — к.м.н. В.Ф. Коваленко)

Обзор литературы на основе доказательной медицины анализирует фармакологические и клинические аспекты применения глимепирида, определяя место препарата в диалектике современной сахароснижающей терапии с позиций его безопасности и эффективности, а также кардиопротекции благодаря наличию плейотропных свойств: антиатерогенных, способности корректировать дисфункцию эндотелия и коагуляционный статус, отсутствие угнетения ишемического preconditionирования.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сульфомочевина, глимепирид, кардиопротекция, безопасность сахароснижающей терапии

Modern antihyperglycemic therapy: safety and efficacy of glimepiride

¹Ruyatkina L.A., ²Sorokin M.Yu.

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

²Novosibirsk City Hospital №1, Novosibirsk, Russian Federation

Current review analyzes pharmacological and clinical aspects of glimepiride from perspective of the evidence-based medicine. We aimed to determine position of glimepiride within modern antihyperglycemic dialectics of safety and efficacy. We also address cardioprotective properties of glimepiride due to its anti-atherogenic activity, capacity to correct endothelial dysfunction and hemostatic system, as well as absence of inhibitory effect on ischemic preconditioning.

Key words: diabetes mellitus type 2, sulphonylurea, glimepiride, cardioprotection, antihyperglycemic safety

Вместе с ростом распространенности сахарного диабета 2 типа (СД2), приобретающей характер всемирной пандемии, увеличивается и число пациентов с макроангиопатиями. Уже на момент постановки диагноза СД2 ишемическая болезнь сердца (ИБС) имеется у 22% пациентов [1] с частотой в 3–4 раза выше в любой возрастной группе и при любом уровне холестерина в сравнении с нормогликемическими пациентами [2]. У больных диабетом достоверно хуже госпитальный и отдаленный прогноз при остром инфаркте миокарда (ОИМ) [3]. Эти данные постулируют, что наличие СД2 во многом предопределяет сердечно-сосудистый прогноз.

Помимо гипергликемии выявлен ряд факторов, способствующих развитию и прогрессированию макрососудистых осложнений при СД2. Среди них особенности строения и метаболизма липопротеидов [4], реактивности сосудистой стенки, снижение фибринолитической активности плазмы [5], дисфункция эндотелия (ДЭ) [6]. Все это определяет основную цель в современной диабетологии — снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Очевидно, что у пациентов с СД2 предпочтительно применение сахароснижающих препаратов, обладающих не только высокой эффективностью и без-

опасностью в отношении сердечно-сосудистых событий, но и доказанной макрососудистой протекцией.

Основой терапии СД2 за рубежом [7] и в России [8] наряду с метформином остаются препараты сульфонилмочевины (ПСМ). Их популярность основана на огромном практическом опыте, высокой сахароснижающей эффективности, доказанной профилактике сосудистых осложнений, минимальном количестве клинически значимых (за исключением гипогликемий) побочных эффектов, а также сравнительно невысокой стоимости.

В материалах Консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД2 при умеренном повышении уровней HbA_{1c} (6,5–7,5%) на первый план наравне с метформином определены ингибиторы ДПП-4 и агонисты рецепторов ГПП-1 [9]. Подобная тактика во многом обусловлена практически отсутствием риска гипогликемий на фоне приема этих препаратов. Однако при высоких значениях HbA_{1c}, начиная с 7,6%, обоснована комбинированная сахароснижающая терапия, которая немыслима без применения ПСМ в различных рациональных комбинациях. Отметим, что низкий риск гипогликемий и отсутствие увеличения

массы тела выгодно отличают глимепирид от других препаратов из группы сульфонилмочевины [10–13].

Более того, среди рациональных комбинаций рассматривается комбинация ПСМ + инкретиновые препараты, подтвердившая свою высокую эффективность и безопасность [14]. Поэтому выбор ПСМ становится краеугольным камнем в практической деятельности диабетолога. При этом ПСМ 1-го поколения – хлорпропамид, карбутамид, толбутамид – практически не используются в настоящее время в связи с большим количеством побочных эффектов [15], а также высоким риском развития ОИМ на терапии толбутамидом [16]. Широкое распространение получили ПСМ 2-й генерации – глибенкламид, гликлазид МВ, глипизид, гликвидон, обладающие большей безопасностью и терапевтической эффективностью при меньшем риске гипогликемий. А в 1995 году в клиническую практику вошел ПСМ 3-го поколения – глимепирид [17].

Фармакокинетические особенности действия глимепирида

Основанием для выделения глимепирида в 3-е поколение служат особенности его фармакокинетики. Так, сахароснижающий эффект ПСМ основан на взаимодействии со специфическими рецепторами плазматических мембран β -клеток – SUR, скооперированных с АТФ-зависимыми K^+ -каналами [18]. Глимепирид обладает уникальной способностью связываться с особой субъединицей SUR-X (молекулярная масса – 65 кДа), тогда как другие ПСМ связываются с субъединицей SUR1 с молекулярной массой 140 кДа [19, 20].

Принципиальные отличия глимепирида от других представителей класса ПСМ: низкая аффинность к SUR (в 2–3 раза меньшая, чем у глибенкламида) и высокие константы ассоциации и диссоциации (соответственно в 2,5–3 и 8–9 раз большие, чем у глибенкламида) при рецепторном взаимодействии [21]. Указанные особенности обуславливают более быстрый и короткий стимулирующий эффект препарата на секрецию инсулина, менее прочное взаимодействие с SUR и, как следствие, гораздо более низкий риск гипогликемий [11].

Преимуществами глимепирида являются и высокая биодоступность, практически не зависящая от приема пищи [22, 23], а также большой период полувыведения, позволяющий принимать полную дозу препарата 1 раз в сутки [24]. Печеночный метаболизм глимепирида исходно предполагал возможность его использования у пациентов со снижением функции почек. Его основные фармакокинетические характеристики (C_{max} , $t_{1/2}$) не различались достоверно у пациентов с сохранной и нарушенной выделительной функцией почек [25].

Сахароснижающая эффективность глимепирида

Эпидемиологические и клинические исследования четко установили связь между повышенным уровнем HbA_{1c} , постпрандиальной и гликемией натощак и риском развития

микро- и макрососудистых осложнений СД2. В то же время, снижение уровня HbA_{1c} у больных СД2 приводит к снижению риска развития микроваскулярных осложнений, нейропатии, инфаркта миокарда, общей смертности [26–28].

Основные клинические исследования по применению глимепирида показали, что препарат, с его уникальной способностью стимулировать первую и вторую фазы секреции инсулина, эффективно снижает как уровень гликемии натощак и постпрандиальной гликемии, так и уровень HbA_{1c} [29]. Эффективность монотерапии глимепиридом у пациентов с СД2 была продемонстрирована в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании длительностью 22 недели. Так, уровень HbA_{1c} в группе, получавшей глимепирид (123 пациента), снизился на 2,4% в сравнении с 1% ($p < 0,01$) в группе плацебо (126 пациентов). Соответственно, в этих группах целевой уровень $HbA_{1c} \leq 7,2\%$ был достигнут у 79% пациентов против 32% [30].

Дозозависимый терапевтический эффект с уменьшением гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и уровня HbA_{1c} по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) убедительно показан Goldberg R.B. и соавт. (1996). Так, при назначении 1 мг глимепирида снижение HbA_{1c} составило 1,2%, 2 мг – 1,8%, а 4 мг – 1,9%. Было также достигнуто снижение уровня гликемии натощак на 43, 70 и 73 мг/дл и постпрандиальной гликемии – на 63, 92, 94 мг/дл соответственно [31]. В другом плацебо-контролируемом исследовании с участием 416 пациентов глимепирид снижал уровень гликемии (на 74–104 мг/дл), постпрандиальной гликемии (на 101–119 мг/дл) и HbA_{1c} 8,0 до 7,5 ($p \leq 0,001$), в то время как в группе плацебо отмечалось повышение всех показателей к концу исследования [32]. При этом глимепирид был эффективен в течение 24 часов независимо от частоты приема, однократного (6 мг) или двухкратного (2 раза по 3 мг) [33].

Влияние на массу тела

Результаты метаанализа свидетельствуют об отсутствии увеличения массы тела в результате приема глимепирида в течение года [12, 13]. Более того, в 8-недельном исследовании терапия глимепиридом у пациентов с СД2 сопровождалась уменьшением массы тела на 1–2 кг, при этом снижение веса было более выраженным при наличии ожирения [13]. Однако Umpierrez и соавт. сообщили об увеличении массы тела на $1,7 \pm 0,4$ кг за 26-недельный период терапии препаратом [34]. Необходимо отметить, что в различной динамике массы тела у пациентов играют важную роль дополнительное обучение, мотивация, изменение образа жизни. И стоит признать, что влияние глимепирида на массу тела является минимальным с клинической точки зрения.

Влияние глимепирида на инсулинорезистентность

Увеличение инсулинемии при введении глимепирида лабораторным животным было наименьшим в сравнении

с другими ПСМ [35]. В исследовании на культуре миоцитов, инкубированных с глимепиридом, в отличие от глибенкламида было показано дозозависимое увеличение синтеза гликогена [36]. Поскольку сахароснижающий эффект у различных ПСМ сопоставим [37], эти данные указывают на наличие экстрапанкреатического эффекта глимепирида.

Overkamp D. и соавт. продемонстрировали улучшение утилизации глюкозы у глимепирида в исследовании с использованием метода эугликемического клэмп [38]. В 12-недельном рандомизированном клиническом исследовании Хи и соавт. (2010) у 565 пациентов с впервые выявленным СД2 в группе глимепирида ($n=333$) было достигнуто значительное снижение индекса НОМА-IR с $4,11 \pm 0,85$ до $2,42 \pm 0,91$ ($p < 0,05$). Напротив, в группе глибенкламида ($n=232$) отмечено недостоверное повышение этого индекса с $3,96 \pm 0,87$ до $4,13 \pm 0,35$ [39]. Эти данные согласуются с результатами исследования Draeger K.E. и соавт. (1996), в котором при приеме глимепирида уровни инсулинемии и С-пептида были более низкими в сравнении с глибенкламидом [40].

Исследования *ex vivo* уточнили механизм экстрапанкреатического действия глимепирида: снижение инсулинорезистентности (ИР) за счет активации и индукции транслокации глюкозного транспортера GLUT4. Также глимепирид активирует ключевые ферменты – гликогенсинтазу и глицерол-3-фосфат-ацил-трансферазу [20, 35]. Кроме того, данные Tsunekawa T и соавт. (2003) о способности глимепирида повышать уровень адипонектина [41] согласуются с аналитическим сообщением Kishida K и соавт. (2012) о ключевой роли гипоадипонектинемии в прогрессировании ИР и атеросклеротических процессов [42].

Влияние глимепирида на процессы атерогенеза

Нарушения липидного спектра у больных СД2 характеризуются метаболической триадой: более высокие уровни триглицеридов (ТГ) на фоне сниженных значений ЛПВП, а также при несущественных количественных отклонениях ЛПНП имеют более плотную консистенцию и меньшие размеры, что делает их более атерогенными [43].

В эксперименте Muller G. и соавт. (2008) показали, что глимепирид ингибировал липолиз и повышал накопление триацилглицерола в адипоцитах. Установлено, что глимепирид способствует транслокации фосфолипазы и 5-нуклеотидазы внутрь липидных капель и гидролизу АТФ [44]. Также глимепирид достоверно замедлял формирование атеросклероза грудного отдела аорты кроликов, получавших питание с высоким содержанием холестерина [45].

Имеются и многочисленные клинические свидетельства способности глимепирида улучшать показатели липидного профиля у пациентов с СД2. Так, в 12-недельном исследовании у пациентов с дебютом диабета на фоне монотерапии глимепиридом уровень ОХС снизился

с $5,73 \pm 0,85$ до $5,07 \pm 0,92$ ммоль/л ($p < 0,05$), ТГ с $2,31 \pm 0,83$ до $1,74 \pm 0,78$ ммоль/л ($p < 0,01$), ЛПНП с $3,25 \pm 0,94$ до $2,79 \pm 0,83$ ммоль/л ($p < 0,05$) при одновременном повышении уровня ЛПВП с $1,20 \pm 0,31$ до $1,27 \pm 0,31$ ммоль/л ($p < 0,05$). Напротив, в группе глибенкламида не было зафиксировано достоверных различий в отношении данных показателей в динамике исследования [39]. Пр продемонстрирован дозозависимый характер снижения уровней ЛПНП при приеме глимепирида [40].

Глимепирид, дисфункция эндотелия и коагуляционный статус

ДЭ является одним из ведущих патогенетических факторов поражения сосудов при ИБС и СД2. Она развивается как результат длительного воздействия ряда факторов, в том числе ИР, гиперинсулинемии, гипергликемии, дислипидемии, вызывая повреждение и апоптоз эндотелиальных клеток [6, 46, 47]. В результате нарушается продукция ими оксида азота (NO), и, как следствие, вазодилатирующая и антиагрегационная функция эндотелия и его возможность подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток, способствующая прогрессированию атеросклероза. В последние годы было установлено протективное влияние глимепирида на сосудистую стенку, заключающееся в увеличении синтеза NO эндотелием через активацию NO-синтазы и ингибирование цитокининодуцированной активации NF- κ B [48–50].

Кроме того, прием глимепирида приводил к повышению уровня тканевого активатора плазминогена (Т-РА) и снижению активности ингибитора Т-РА 1 типа (РАИ-1) ($p < 0,05$) [39]. Важность этого результата определяется относительно низкой спонтанной фибринолитической активностью плазмы у пациентов с СД2 [5]. Подчеркнем, что равновесие между Т-РА и РАИ-1 является ключевым в поддержании нормального функционирования фибринолитической системы. Смещение этого равновесия в сторону повышения активности РАИ-1 и снижения Т-РА ассоциировано с высоким риском тромботических осложнений [51].

Глимепирид и ишемическое preconditionирование

Ишемическое preconditionирование (ИП) – адаптивный ответ на предшествующие эпизоды ишемии/реперфузии миокарда. Этот процесс направлен на профилактику развития ИМ при возникновении повторных эпизодов ишемии, а также позволяет ограничить зону повреждения.

На клеточном уровне ПСМ действуют, блокируя АТФ-зависимые калиевые каналы. Этот эффект на уровне поджелудочной железы определяет их инсулинотропное действие, а на уровне миокарда может оказывать нежелательное влияние [52, 53]. Поскольку ПСМ способны блокировать АТФ-зависимые K^+ -каналы сарколеммальных мембран и миокардиальных митохондрий, то возможно негативное их влияние на процесс ИП, ко-

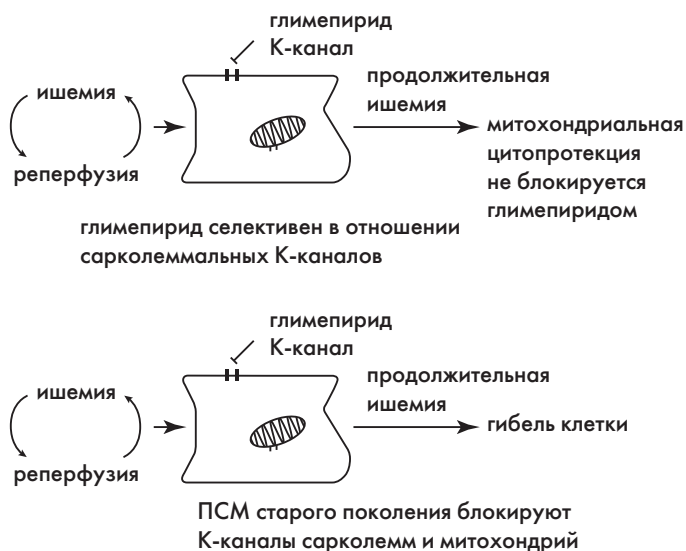


Рис. 1. Схема ишемического preconditioning [62]

торое подавляется глибенкламидом, блокирующим все виды K^+ -АТФ-каналов (рис. 1).

Проблема кардиотоксичности ПСМ привлекает пристальное внимание. В эксперименте некоторые из них блокируют процессы ИП [53], снижают миокардиальный кровоток в покое [54], вызывают проаритмический эффект [55], нарушают восстановление сократительной способности миокарда после экспериментальной ишемии [56], увеличивают зону ИМ [57]. Выявлено ухудшение прогноза у больных СД2, получавших эти препараты в остром периоде ИМ [58], и повышение ранней смертности после прямой ангиопластики [59].

Однако негативное влияние на ИП и другие факторы прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений не являются класс-эффектом ПСМ. Так, несмотря на способность глимепирида связываться с АТФ-зависимыми K^+ -каналами кардиомиоцитов [60], он не угнетает процесс ИП вследствие большей селективности в отношении сарколеммальных, чем митохондриальных K^+ -каналов кардиомиоцитов [61, 62]. Это отличие глимепирида от других ПСМ позволяет рассматривать его как препарат выбора у кардиологического больного.

Безопасность глимепирида

Безопасность глимепирида хорошо изучена. Наиболее серьезным нежелательным явлением являются гипогликемии, однако риск их возникновения намного меньше, чем у «старых» ПСМ. При сопоставимой с глибенкламидом сахароснижающей эффективности глимепирид продемонстрировал меньший риск гипогликемий (5,0 vs 1,7% соответственно; $p=0,015$) [10]. Holstein A. и соавт. (2001) в группе глимепирида сообщили о частоте тяжелых гипогликемий почти, в 7 раз меньшей в сравнении с глибенкламидом [11]. Специальное упоминание о подобном отличии глибенкламида от глимепирида, гликлазида и глипизида имеется в заключении экспертной группы Американской диабетической ассоциации и Европейского общества по изучению диабета от 2009 г. [63].

Количество гипогликемий при сочетании метформина и ПСМ увеличивается по сравнению с соответствующим показателем при монотерапии ПСМ [64, 65]. Соответственно, комбинация метформина с более гипогликемически «опасными» ПСМ тоже оказывается более гипогликемически рискованной.

Комбинация «глимепирид + метформин»

Подавляющему большинству пациентов требуется комбинированная сахароснижающая терапия [63]. Предпочтительно использование комбинаций препаратов с различным механизмом действия. Наиболее широко в клинической практике применяется комбинация метформина и ПСМ. Сахароснижающая эффективность комбинации метформина и глимепирида была доказана в крупных исследованиях [65, 66]. Так, при добавлении глимепирида к монотерапии метформином у пациентов с неадекватным контролем гликемии через 12 недель было достигнуто снижение HbA_{1c} с $8,35 \pm 0,93\%$ до $7,65 \pm 1,70\%$ ($p < 0,001$). Доля пациентов с достижением $HbA_{1c} < 7\%$ составила 65,79% [66].

Однако в последнее время все больше дискутируются вопросы кардиологической безопасности сочетаний метформина с ПСМ. При анализе результатов UKPDS было обнаружено повышение смертности общей и связанной с диабетом у больных, получавших комбинированное лечение метформином и ПСМ. Показатели смертности были достоверно выше (соответственно на 96 и 60%) аналогичных у больных, принимавших только ПСМ [67]. При этом перевод на терапию «метформин + сульфонилмочевина» не сопровождался увеличением рисков заболеваемости ИБС.

Ряд других крупных исследований также продемонстрировал выраженное увеличение относительного риска смертности больных от ИБС на фоне комбинированного лечения ПСМ и бигуанидами [68–70]. Важно отметить, что эти неблагоприятные последствия выявлялись в первую очередь у больных СД2, уже страдающих ИБС, и большинство пациентов в цитируемых исследованиях в качестве компонента ПСМ получали глибенкламид. Однако анализ зарубежных регистров пациентов с СД2 показал снижение сердечно-сосудистой смертности на фоне комбинированной терапии бигуанидами и ПСМ в сравнении с монотерапией ПСМ [71, 72]. Но в этих исследованиях в качестве компонента ПСМ глибенкламид использовался лишь у малого процента больных.

Расхождение полученных результатов анализа применения комбинации метформина и ПСМ при СД2 может быть объяснимо разнородностью когорт пациентов. Однако факт использования разных ПСМ может быть в большей степени ответственен за подобные различия.

Анализ Флорентийского регистра (2002 пациента с СД2 с продолжительностью наблюдения $31,4 \pm 10,4$ месяца) оценил влияние секретагогов инсулина в комбинации с бигуанидами на сердечно-сосудистую смертность [69]. 696 больных получали комбина-

цию инсулиновых секретагогов (469 – глибенкламид; 16 – хлорпропамид; 17 – гликлазид; 85 – глимепирид; 109 – репаглинид) с бигуанидами (539 – метформин; 157 – фенформин). 39,2% из этой группы больных получали также инсулин.

У больных на терапии ПСМ в сочетании с бигуанидами отмечена достоверно большая смертность (6,4 vs. 5,2%, $p < 0,05$) по сравнению со всеми другими группами больных СД2. Выявленная ассоциация сохранялась даже после коррекции по сопутствующим факторам ($p = 0,01$). При этом терапия глибенкламидом ассоциировалась с достоверно более высокой годовой смертностью (8,7%) по сравнению с репаглинидом (3,1%; $p = 0,002$), гликлазидом (2,1%; $p = 0,001$) и глимепиридом (0,4%; $p < 0,0001$). У пациентов, получавших репаглинид или гликлазид в сочетании с метформином, годовая смертность была достоверно выше, чем у больных на комбинированной терапии с глимепиридом (соответственно $p = 0,024$ и $0,034$). В то же время различия в уровне смертности между репаглинидом и гликлазидом были статистически не достоверны (рис. 2).

Кроме того, данные Флорентийского регистра еще раз подтвердили, что чем лучше компенсация углеводного обмена (уровень HbA_{1c}), достигнутая на терапии сульфонилмочевинной/метформином, тем меньше смертность больных СД2.

Итоги проведенного анализа привлекают особое внимание к совместному применению глимепирида с метформином в группе пациентов с СД2 и выраженной гипергликемией (исходный HbA_{1c} 7,6–9,0%) как с позиций высокой эффективности, так и безопасности. Фиксированная комбинация (ФК) глимепирида и метформина (2 мг/500 мг) зарегистрирована в России. Исследования, изучавшие возможность использования ФК этих двух препаратов, подтвердили хорошую биодоступность и биоэквивалентность, а также переносимость, соответствующие отдельному приему метформина и глимепирида [73–75].

С учетом нередко встречающейся полипрагмазии и необходимости назначения большого количества лекар-

ственных препаратов пациентам с СД2, ФК глимепирида и метформина должна улучшить показатели приверженности к лечению. Подобная тенденция для Амарила М была выявлена в исследовании Baik S.H. и соавт. (2005) в сравнении с отдельным приемом препаратов [76].

Большой интерес привлекают к себе результаты двойного слепого проспективного многоцентрового исследования Gonzalez-Ortiz M. и соавт. (2009) по сравнению эффективности фиксированных комбинаций глимепирида плюс метформин и глибенкламид плюс метформин у 152 пациентов с СД2, не достигших компенсации на монотерапии метформином (2000 мг) или глибенкламидом (20 мг). Пациенты первой группы получали глимепирид (1 мг)/метформин (500 мг) по две таблетки 1 раз в день, второй группы – глибенкламид (5 мг)/метформин (500 мг) также по две таблетки 1 раз в день. Уровень HbA_{1c} через 12 месяцев был ниже на терапии ФК глимепирида/метформина ($p = 0,025$). При этом доля пациентов, достигших целевых значений, была в 1,7 раза выше также в первой группе в сравнении со второй (соответственно 44,6 и 26,8%, $p < 0,05$), а частота гипогликемических эпизодов легкой и средней тяжести более чем в 2 раза меньше (соответственно 17,1 и 28,9; $p = 0,047$) [77].

Особое внимание в этом исследовании следует уделить, на наш взгляд, динамике базальной и постпрандиальной гликемии в сопоставлении с изменением доли пациентов, достигших целевых показателей гликемического контроля. Так, уровни гликемии в обеих группах через 6 месяцев терапии были сравнимы ($p > 0,05$). Однако через 1 год наблюдения доля пациентов с целевыми значениями гликемии, получавших ФК глимепирида/метформин, значительно снизилась в сравнении с группой, получавшей терапию ФК глимепирида/метформин. Этот факт нашел отражение в достоверном снижении числа пациентов с уровнями $HbA_{1c} < 7,0\%$, получавших глибенкламид/метформин в сравнении с ФК глимепирида/метформин ($p < 0,05$).

Полученные результаты логично объясняются феноменом усиления апоптоза бета-клеток на фоне терапии глибенкламидом. Исследование Del Guerra S. и соавт. (2005) апоптоза бета-клеток *in vitro* при обработке их глибенкламидом, хлорпропамидом и глимепиридом в терапевтических концентрациях показало, что способность секретировать инсулин бета-клетками, обработанными глимепиридом, была наиболее сохранна [78]. Складывается впечатление, что в результате описанного механизма влияния глибенкламида возникает своеобразный эффект «ускользания» из-под гликемического контроля даже в короткие сроки терапии этим препаратом.

Комбинация «глимепирид + инсулинотерапия»

Глимепирид является наиболее исследованным представителем своего класса в сочетании с препаратами инсулина [79–84]. И сегодня глимепирид – единственный препарат ПСМ, одобренный FDA (Food and drug administration) в этой комбинации [85].

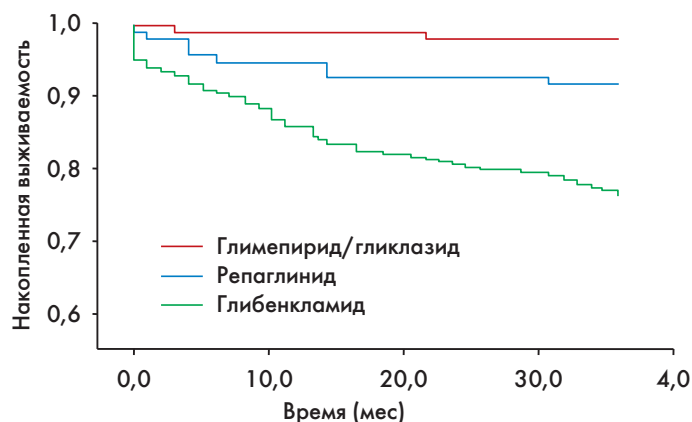


Рис. 2. Кривые Каплана-Майера, демонстрирующие лучшие показатели выживаемости при использовании в комбинации с метформином глимепирида и гликлазида в сравнении с другими секретагогами [69]

Клинические исследования продемонстрировали более быстрое достижение целевых значений гликемии и HbA_{1c} при существенно меньших дозах препаратов инсулина к концу исследования в группе комбинированной терапии в сравнении с монотерапией препаратами инсулина [80, 86]. В широко цитируемом исследовании Kabadı M.U. и соавт. [79] сравнивалась эффективность добавления инсулинотерапии при декомпенсации СД2 на фоне приема различных ПСМ (толазамид, глибенкламид, глипизид GITS либо глимепирид). Доза инсулина титровалась до достижения целевых значений гликемии. К концу исследования суточная доза инсулина была достоверно ниже в группе глимепирида, что еще раз подтверждает возможности глимепирида в снижении ИР, а также его высокую эффективность в комбинации с инсулинотерапией.

Заключение

Проблема СД2 является не только диабетологической, но и кардиологической, поскольку сердечно-сосудистые заболеваемость и летальность, в первую очередь обусловленные ИБС, выше в группе пациентов с диабетом в 2–5 раз. В связи с этим обстоятельством, а также историческим контекстом отказа от целых подгрупп сахароснижающих препаратов, диалектика их применения состоит не просто в безопасности и эффективности, а в кардиологической безопасности и возможной кардиопротективности. Неслучайно FDA с 2008 г. требует «оценить эффект не только сахароснижающий, но и сердечно-сосудистый» современных сахароснижающих препаратов.

Особое внимание с акцентом их использования в Консенсусе совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД2 привлекает группа наиболее широко используемых ПСМ вследствие их достаточно мощного сахароснижающего действия. При высоких

Таблица 1
Влияние групп сахароснижающих препаратов на инсулинорезистентность и секрецию инсулина

Группы сахароснижающих препаратов	Инсулинорезистентность	Дефицит секреции инсулина
Глимепирид	+	+
Метформин	+	-
ПСМ 1 и 2 поколения	-	+
Глиниды	-	+
Ингибиторы ДПП-4	-	+
Агонисты ГПП-1	-	+
Глитазоны	+	-
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	+	-

значениях HbA_{1c} обоснована комбинированная терапия, которая немыслима без применения ПСМ в различных рациональных комбинациях: с метформином, иДПП-4, инсулином. В этой связи в плане безопасности ПСМ особое внимание привлекает риск ИБС болезнью сердца низкий уровень гликемии является достоверным длительно действующим фактором риска смерти [87]. Амарил® (глимепирид), препарат сульфамочевина 3-го поколения, характеризуется низкой частотой гипогликемических состояний, что обусловлено особенностями его фармакокинетики. Так, деликатная стимуляция глимепиридом секреции инсулина с учетом его способности корректировать также инсулинорезистентность (табл. 1) патогенетически обуславливает более низкий риск развития гипогликемии. Кроме того, Амарил® поддерживает физиологическую секрецию инсулина даже на фоне физической нагрузки [88].

Особое место Амарила среди ПСМ с учетом требований современной кардиологии определяется также его различными плеiotропными свойствами: антиатерогенными, способностью влиять на ДЭ и коагуляционный статус, отсутствием угнетения ИП, что делает его препаратом выбора среди ПСМ в терапии СД2, особенно у пациентов с установленной ИБС.

Литература

- Martin S, Schramm W, Schneider B, Neeser K, Weber C, Lodwig V, Heinemann L, Scherbaum WA, Kolb H. Epidemiology of complications and total treatment costs from diagnosis of Type 2 diabetes in Germany (ROSSO 4). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007 Sep; 115(8):495–501.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 125yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16(2):434–444.
- Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L, Franzosi MG. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22:1788–1794.
- Laakso M, Voutilainen E, Sarlund H, Aro A, Pyorala K, Penttila I. Serum lipids and lipoproteins in middle aged non-insulin dependent diabetics. *Atherosclerosis*. 1985; 56:271–281.
- Sharma SC. Platelet adhesiveness, plasma fibrinogen and fibrinolytic activity in juvenile onset and maturity onset diabetes mellitus. *J. Pathol*. 4 (1981) 501–503.
- Hink U, Li H, Mollnau H, Oelze M, Matheis E, Hartmann M, Skatchkov M, Thaiss F, Stahl RA, Warnholtz A, Meinertz T, Griendling K, Harrison DG, Forstermann U, Munzel T. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res*. 2001 Feb 2; 88(2):E14–22.
- Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, Wiley C, Selvin E, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2007 Sep 18; 147(6):386–399.
- Шведова АМ. Фармакоэпидемиологическая и фармакоэкономическая оценка пероральной сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа в амбулаторной практике. Автореф.... канд. мед. наук. М; 2006. 23 с.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Александров АА, Галстян ГР, Григорян ОР, Есаян РМ, Ка-лашников ВЮ, Кураева ТЛ, Липатов ДВ, Майоров АЮ, Петеркова ВА, Смирнова ОМ, Старостина ЕГ, Суркова ЕВ, Сухарева ОЮ, Токмакова АЮ,

- Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИЯ. Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2011;(3, приложение 1):4–72.
10. 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):426–429.
 11. 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):467–473.
 12. 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.
 13. 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.
 14. Jonas D, Van Scoyoc E, Gerrald K, Wines R, Amick H, Triplette M, Runge T. Drug Class Review: Newer Diabetes Medications, TZDs, and Combinations. Final Original Report. Drug Class Reviews. Portland (OR): Oregon Health & Science University; Feb 2011.
 15. Davis SN. The role of glimepiride in the effective management of type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004;18(6):367–376.
 16. Leibel B. An analysis of the University Group Diabetes Study Program: data results and conclusions. *Can Med Assoc J*. 1971 Aug 7;105(3):292–294.
 17. Campbell RK. Glimepiride: role of a new sulfonylurea in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1998;32(10):1044–1052.
 18. Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia*. 1999 Aug;42(8):903–919.
 19. Kramer W, Müller G, Girbig F, Gutjahr U, Kowalewski S, Hartz D, Summ HD. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. II. Photoaffinity labeling of a 65 kDa protein by [3H]glimepiride. *Biochim Biophys Acta*. 1994 May 11;1191(2):278–290.
 20. Müller G. The molecular mechanism of the insulin-mimetic/sensitizing activity of the antidiabetic sulfonylurea drug Amaryl. *Mol Med*. 2000 Nov;6(11):907–933.
 21. Müller G, Hartz D, Pünter J, Okonomopulos R, Kramer W. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics. *Biochim Biophys Acta*. 1994 May 11;1191(2):267–277.
 22. Badian M, Korn A, Lehr KH, Malerczyk V, Waldhäusl W. Absolute bioavailability of glimepiride (Amaryl) after oral administration. *Drug Metabol Drug Interact*. 1994;11(4):331–339.
 23. Shukla UA, Chi EM, Lehr KH. Glimepiride pharmacokinetics in obese versus non-obese diabetic patients. *Ann Pharmacother* 2004;38(1):30–35.
 24. Matsuki M, Matsuda M, Kohara K, Shimoda M, Kanda Y, Tawaramoto K, Shigetoh M, Kawasaki F, Kotani K, Kaku K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride in type 2 diabetic patients: compared effects of once- versus twice-daily dosing. *Endocr J*. 2007 Aug;54(4):571–576.
 25. Rosenkranz B, Profozic V, Metelko Z, Mrzljak V, Lange C, Malerczyk V. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. *Diabetologia*. 1996 Dec; 39(12):1617–1624.
 26. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977–986.
 27. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–412.
 28. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837–853.
 29. Korytkowski M, Thomas A, Reid L, Tedesco MB, Gooding WE, Gerich J. Glimepiride improves both first and second phases of insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Sep;25(9):1607–1611.
 30. 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 Jul;38(7):636–641.
 31. 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):849–856.
 32. Rosenstock J, Samols E, Muchmore DB, Schneider J. Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea. A double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. Glimepiride Study Group. *Diabetes Care* 1996;19(11):1194–1199.
 33. Sonnenberg GE, Garg DC, Weidler DJ, Dixon RM, Jaber LA, Bowen AJ, DeChemey GS, Mullican WS, Stonesifer LD. Short-term comparison of once- versus twice-daily administration of glimepiride in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*. 1997 Jun;31(6):671–676.
 34. Umpierrez G, Issa M, Vlahjic 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):751–759.
 35. Muller G, Satoh Y, Geisen K. Extraparacrine effects of sulfonylureas—a comparison between glimepiride and conventional sulfonylureas. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28(Suppl):S115–137.
 36. Haupt A, Kausch C, Dahl D, Bachmann O, Stumvoll M, Häring HU, Matthaei S. Effect of glimepiride on insulin-stimulated glycogen synthesis in cultured human skeletal muscle cells: a comparison to glibenclamide. *Diabetes Care*. 2002 Dec;25(12):2129–2132.
 37. Rosak C. The pathophysiologic basis of efficacy and clinical experience with the new oral antidiabetic agents. *J Diabetes Complicat*. 2002;16:123–132.
 38. Overkamp D, Volk A, Maerker E, Heide PE, Wahl HG, Rett K, Häring HU. Acute effect of glimepiride on insulin-stimulated glucose metabolism in glucose-tolerant insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Nov;25(11):2065–2073.
 39. Xu DY, Zhao SP, Huang QX, Du W, Liu YH, Liu L, Xie XM. Effects of Glimepiride on metabolic parameters and cardiovascular risk factors in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Apr;88(1):71–75.
 40. Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp HJ, Schüler E, Rosskamp R. 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 Sep;28(9):419–425.
41. Tsunekawa T, Hayashi T, Suzuki Y, Matsui-Hirai H, Kano H, Fukatsu A, Nomura N, Miyazaki A, Iguchi A. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2003 Feb;26(2):285–289.
 42. 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].
 43. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008–2010 and 2010–2012 Committees, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hobbs R, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Funck-Brentano C, Poldermans D, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglu L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul;32(14):1769–1818.
 44. Muller G, Wied S, Straub J, Jung C. Coordinated regulation of esterification and lipolysis by palmitate, H₂O₂ and the anti-diabetic sulfonylurea drug, glimepiride, in rat adipocytes. *Eur J Pharmacol*. 2008;597(1–3):6–18.
 45. 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.
 46. Агеев ФТ. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечная недостаточность. 2003;(4):22.
 47. Durand E, Scoazec A, Lafont A, Boddaert J, Al Hajzen A, Addad F, Mirshahi M, Desnos M, Tedgui A, Mallat Z. In vivo induction of endothelial apoptosis leads to vessel thrombosis and endothelial denudation: a clue to the understanding of the mechanisms of thrombotic plaque erosion. *Circulation*. 2004 Jun 1;109(21):2503–2506.
 48. Salani B, Repetto S, Cordera R, Maggi D. Glimepiride activates eNOS with a mechanism Akt but not caveolin-1 dependent. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;335:832–835.
 49. Ueba H, Kuroki M, Hashimoto S, Umemoto T, Yasu T, Ishikawa SE, Saito M, Kawakami M. Glimepiride induces nitric oxide production in human coronary artery endothelial cells via a PI3-kinase-Akt dependent pathway. *Atherosclerosis*. 2005 Nov;183(1):35–39.
 50. Jojima T, Suzuki K, Hiramata N, Uchida K, Hattori Y. Glimepiride upregulates eNOS activity and inhibits cytokine-induced NF-kappaB activation through a phosphoinositide 3-kinase-Akt-dependent pathway. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Feb;11(2):143–149.
 51. Aso Y. Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in vascular inflammation and thrombosis. *Front Biosci*. 2007 May 1;12:2957–2966.
 52. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994 Nov;47(11):1245–1251.
 53. Grover GJ, Sleph PG, Dzwonczyk S. Role of myocardial ATP-sensitive potassium channels in mediating preconditioning in the dog heart and their possible interaction with adenosine A1-receptors. *Circulation*. 1992 Oct;86(4):1310–1316.
 54. Duncker DJ, Van Zon NS, Altman JD, Pavsek TJ, Bache RJ. Role of K⁺ATP channels in coronary vasodilation during exercise. *Circulation*. 1993 Sep;88(3):1245–1253.
 55. Pogatsa G, Koltai ZM, Ballagi-Pordany G. Influence of hypoglycemic sulfonylurea compounds on the incidence of ventricular ectopic beats in non-insulin-dependent diabetic patients treated with digitalis. *Curr Ther Res*. 1993;53(3):329–339.
 56. Cole WC, McPherson CD, Sontag D. ATP-regulated K⁺ channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage. *Circ Res*. 1991 Sep;69(3):571–581.
 57. Toombs CF, McGee S, Johnston WE, Vinten-Johansen J. Myocardial protective effects of adenosine. Infarct size reduction with pretreatment and continued receptor stimulation during ischemia. *Circulation*. 1992 Sep;86(3):986–994.
 58. Jollis JG, Simpson RJ Jr, Cascio WE, Chowdhury MK, Crouse JR 3rd, Smith SC Jr. Relation between sulfonylurea therapy, complications, and outcome for elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1999 Nov;138(5 Pt 1):S376–380.
 59. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, Grill DE, Terzic A, Holmes DR Jr. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Jan;33(1):119–124.
 60. Song DK, Ashcroft FM. Glimepiride block of cloned beta-cell, cardiac and smooth muscle K(ATP) channels. *Br J Pharmacol*. 2001;133(1):193–199.
 61. Mocanu MM, Maddock HL, Baxter GF, Lawrence CL, Standen NB, Yellon DM. Glimepiride, a novel sulfonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide. *Circulation*. 2001 Jun 26;103(25):3111–3116.
 62. Caulfield M, O'Brien K. Cardiovascular safety of oral anti-diabetic agents: the insulin secretagogues. *Clin Diabetes*. 2002;20(2):81–84.
 63. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; 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 Jan;32(1):193–203.
 64. Marre M, Howlett H, Lehert P, Allavoine T. Improved glycaemic control with metformin-glibenclamide combined tablet therapy (Glucovance) in Type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin. *Diabet Med*. 2002 Aug;19(8):673–680.
 65. Charpentier G, Fleury F, Kabir M, Vaur L, Halimi S. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2001 Oct;18(10):828–834.
 66. Pareek A, Chandurkar NB, Salkar HR, Borkar MS, Tiwari D. Evaluation of Efficacy and Tolerability of Glimepiride and Metformin Combination: A Multicentric Study in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus, Uncontrolled on Monotherapy with Sulfonylurea or Metformin. *Am J Ther*. 2011 Feb 15.
 67. UK Perspective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in

- overweigh patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854–865.
68. Fisman EZ, Tenenbaum A, Boyko V, Benderly M, Adler Y, Friedensohn A, Kohanovski M, Rotzak R, Schneider H, Behar S, Motro M. Oral antidiabetic treatment in patients with coronary disease: time-related increased mortality on combined glyburide/metformin therapy over a 7.7-year follow-up. *Clin Cardiol*. 2001 Feb;24(2):151–158.
 69. Monami M, Luzzi C, Lamanna C, Chiasserini V, Addante F, Desideri CM, Masotti G, Marchionni N, Mannucci E. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006 Nov–Dec;22(6):477–482.
 70. Olsson J, Lindberg G, Gottsäter M, Lindwall K, Sjöstrand A, Tisell A, Melander A. Increased mortality in Type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. *Diabetologia*. 2000 May;43(5):558–560.
 71. Gulliford M, Latinovic R. Mortality in type 2 diabetic subjects prescribed metformin and sulphonylurea drugs in combination: cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004 May–Jun;20(3):239–245.
 72. Johnson JA, Simpson SH, Toth EL, Majumdar SR. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005 Apr;22(4):497–502.
 73. Kim BH, Shin KH, Kim J, Lim KS, Kim KP, Kim JR, Cho JY, Shin SG, Jang IJ, Yu KS. 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 Nov;31(11):2755–2764.
 74. Gu N, Kim BH, Rhim H, Chung JY, Kim JR, Shin HS, Yoon SH, Cho JY, Shin SG, Jang IJ, Yu KS. Comparison of the bioavailability 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 Jul;32(7):1408–1418.
 75. Shin KH, Kim SE, Yoon SH, Cho JY, Jang IJ, Shin SG, Yu KS. 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 Nov;33(11):1809–1818.
 76. Baik SH, Rhim HY, Lee I, Choi DS, Park KS, Song K, Lee K, Cha B, Ahn CW, Lee HW, Chung CH, Nam M, Baek HS, Kim Y, Son H. Comparison of the Efficacy and Safety of fixed dose versus free combination of Glimepiride and Metformin in Patients with type 2 diabetes in Korea. *J Med Assoc Thai*. 2005;88:245.
 77. González-Ortiz M, Guerrero-Romero JF, Violante-Ortiz R, Wachter-Rodarte N, Martínez-Abundis E, Aguilar-Salinas C, Islas-Andrade S, Arechavaleta-Granell R, González-Canudas J, Rodríguez-Morán M, Zavala-Suárez E, Ramos-Zavala MG, Metha R, Revilla-Monsalve C, Beltrán-Jaramillo TJ. Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2009 Nov–Dec;23(6):376–379.
 78. Del Guerra S, Marselli L, Lupi R, Boggi U, Mosca F, Benzi L, Del Prato S, Marchetti P. Effects of prolonged in vitro exposure to sulphonylureas on the function and survival of human islets. *J Diabetes Complications*. 2005 Jan–Feb;19(1):60–64.
 79. Kabadi MU, Kabadi UM. Efficacy of sulfonylureas with insulin in type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*. 2003 Nov;37(11):1572–1576.
 80. Riddle MC. Combined therapy with a sulfonylurea plus evening insulin: safe, reliable, and becoming routine. *Horm Metab Res*. 1996;28(9):430–433.
 81. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;138(12):952–929.
 82. Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J, Ramirez LA, Jimenez J; HOE 901/4013 LA Study Group. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Arch Med Res*. 2006 May;37(4):495–501.
 83. Kawamori R, Eliaschewitz FG, Takayama H, Hayashida CY. Efficacy of insulin glargine and glimepiride in controlling blood glucose of ethnic Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Jan;79(1):97–102.
 84. Yokoyama H, Sone H, Yamada D, Honjo J, Haneda M. Contribution of glimepiride to basal-prandial insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Feb;91(2):148–153.
 85. Briscoe VJ, Griffith ML, Davis SN. The role of glimepiride in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010 Feb;6(2):225–235.
 86. Riddle MC, Schneider J. Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glimepiride versus insulin alone. Glimepiride Combination Group. *Diabetes Care*. 1998;21(7):1052–1057.
 87. Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia*. 2010 Aug;53(8):1552–1561.
 88. Massi-Benedetti M, Herz M, Pfeiffer C. The effect of acute exercise on metabolic control in type II diabetic patients treated with glimepiride or glibenclamide. *Horm Metab Res*. 1996; 28: 451–455.

Руткина Людмила Александровна

д.м.н., проф. кафедры неотложной терапии с эндокринологией и проф. патологией,
ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск
E-mail: larut@list.ru

Сорокин Максим Юрьевич

врач городского диabetологического центра, МБУЗ городская клиническая больница №1,
Новосибирск