

Оптимизация таблетированной сахароснижающей терапии с использованием глимепирида при сахарном диабете 2 типа

Романцова Т.И., Максимова Н.В.

ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва
(и.о. ректора — академик РАМН, профессор С.В. Грачев)

Сахарный диабет 2 типа (СД2) обусловлен снижением секреции инсулина и развитием инсулинорезистентности. Препараты группы производных сульфонилмочевины эффективно снижают гипергликемию за счет стимуляции секреции инсулина и широко применяются в терапии СД2. Однако при использовании многих производных сульфонилмочевины отмечены побочные эффекты (повышение массы тела, гипогликемии, резистентность к терапии и др.), которые могут быть обусловлены избыточной стимуляцией секреции инсулина. Глимепирид — такой же эффективный сахароснижающий препарат, как и традиционные производные сульфонилмочевины, однако на фоне его приема стимуляция секреции инсулина умеренно выраженная. Высокая аффинность, более быстрое высвобождение и диссоциация глимепирида с рецепторным аппаратом β -клетки позволяют глимепириду быть эффективнее и безопаснее, чем глибенкламид. В дополнение глимепирид способен уменьшать инсулинорезистентность периферических тканей. Таким образом, глимепирид — эффективный сахароснижающий препарат для лечения СД2.

Ключевые слова: терапия сахарного диабета 2 типа, производные сульфонилмочевины, глимепирид, секреция инсулина, инсулинорезистентность

Optimization of therapy of type 2 diabetes mellitus with the oral hypoglycemic agent glimepiride

Romantsova T.I., Maksimova N.V.

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Type 2 diabetes is believed to develop as a result of lowered insulin secretion and insulin resistance leading to hyperglycemia. Sulfonylureas stimulate insulin secretion and thereby decrease blood glucose level which accounts for their wide application in the treatment of diabetes. However, many agents of this class produce side effects (increased body mass, hypoglycemia, resistance to therapy, etc.) attributable to excess stimulation of insulin secretion. Glimepiride is as efficient as traditionally used sulfonylureas but causes a smaller rise in insulin secretion. Sulfonylurea receptors show lower affinity for glimepiride than for glibenclamide. Formation and dissociation of glimepiride-receptor complexes occur faster than those of glibenclamide-receptor complexes. In addition, therapeutic effect of glimepiride was shown to be associated with improved insulin sensitivity. It is concluded that glimepiride is an efficacious agent for the treatment of type 2 diabetes.

Key words: treatment of type 2 diabetes, sulfonylureas, glimepiride, insulin secretion, insulin sensitivity

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — одно из самых распространенных тяжелых заболеваний во всем мире. Главной угрозой СД является снижение продолжительности и качества жизни. Теперь это больше не «заболевание пожилых», поскольку 46% мировой популяции, страдающей СД2, — люди трудоспособного возраста (40 — 59 лет). Снижение трудоспособности, расходы на профилактику и лечение поздних осложнений СД представляют собой серьезное социально-экономическое бремя для систем здравоохранения и общества в целом. Однако доказано, что лечение, основанное на применении лекарственных средств с высоким антигипергликемическим эффектом, минимальным количеством побочных реакций, а также удобных при постоянном использовании является оптимальной тактикой, приводящей к существенному сокращению расходов на лечение этого заболевания.

Патогенетические особенности СД2

Патогенетический подход к лечению основывается на понимании стадийности развития СД2: от метаболического синдрома через стадию манифестного СД2 вплоть до инсулинопотребного СД [1]. Инсулинорезистентность (недостаточный биологический ответ клеток на достаточное содержание инсулина в крови), сформированная на фоне дисфункции β -клетки поджелудочной железы, является основой нарушений углеводного обмена. В норме секреция инсулина происходит периодически, короткими периодами со значительными колебаниями уровня гормона. Классическим нарушением функции поджелудочной железы при СД2 является отсутствие первой фазы секреции ин-

сулина при внутривенном либо пероральном введении глюкозы. Кроме того, у пациентов наблюдается снижение реакции β -клеток в ответ на другие секретогогические агенты (аргинин, секретин и т.д.), подавление пульсирующего характера секреции инсулина, уменьшение максимальных секреторных резервов, гиперпродукция проинсулина. На сегодняшний день уточнены далеко не все механизмы указанных нарушений. Предположительно, главенствующую роль в развитии функциональных и структурных изменений β -клеток играют возрастные факторы, наследственная предрасположенность, инсулинорезистентность, липо-, глюкозотоксичность, накопление амилоида, влияние провоспалительных цитокинов, нарушение эффектов инкретинов.

Гиперинсулинемия и постоянная гипергликемия сначала снижают чувствительность, а затем блокируют инсулиновые рецепторы. При этом соответственно уровню гиперинсулинемии не только уменьшается количество инсулиновых рецепторов, но и подавляются пострецепторные механизмы, опосредующие его действие. На фоне гиперинсулинемии поступающие с пищей жиры в избытке депонируются жировой тканью, кроме того, гиперинсулинемия подавляет распад жира, что способствует прогрессированию ожирения, в итоге этих процессов происходит усиление инсулинорезистентности [1, 2, 3].

Алгоритм лечения СД2

Главной целью лечения СД2 является достижение уровня глюкозы крови как можно ближе к нормальному без высокого риска гипогликемий путем сохранения функции β -клеток и уменьшения инсулинорезистентности. Показатели гликиро-

Уровень 1
Хорошо изученная терапия

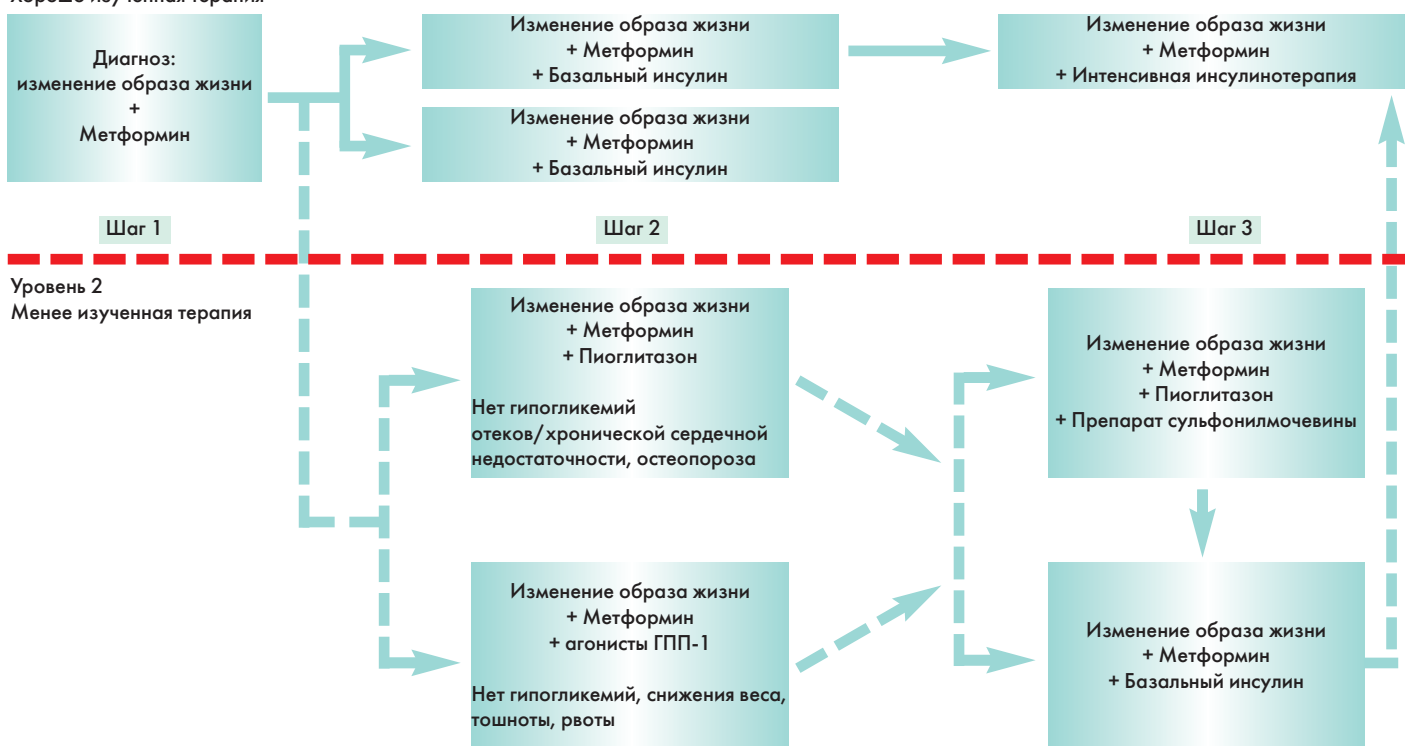


Схема 1. Алгоритм лечения гипергликемии у пациентов с СД2

ванного гемоглобина, превышающие 7%, должны стать стимулом к изменению терапии, направленной в итоге на снижение риска микро- и макрососудистых осложнений СД.

Принципы лечения СД2 формировались постепенно, по результатам многочисленных исследований, отвечающих требованиям доказательной медицины, направленных на изучение этиологии и патогенеза заболевания. Современные представления о подходах к терапии были полностью отражены в алгоритме ведения пациентов с СД2, созданном при совместной работе Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) в 2006 г. и обновленном в 2008 г. с целью стандартизации оказания медицинской помощи больным на разных стадиях заболевания (схема 1). Международные клинические рекомендации полностью вошли и в 4-е издание алгоритмов специализированной медицинской помощи больным СД в Российской Федерации в рамках федеральной программы «Сахарный диабет» и обязательны к выполнению на амбулаторном и стационарном уровнях [4, 5].

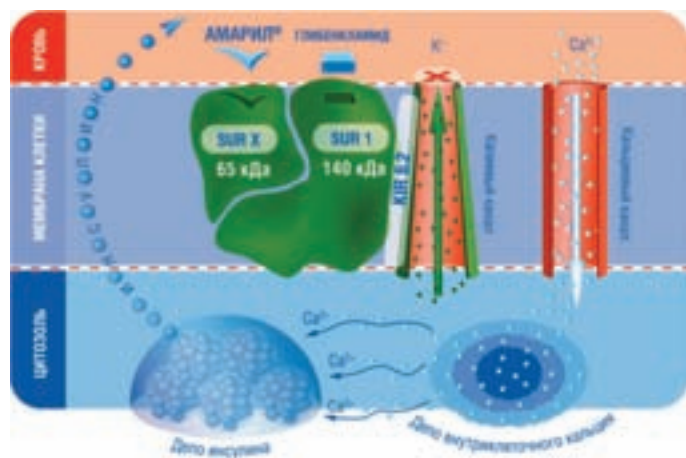


Рис. 1. Особенности взаимодействия Амарила® с рецепторами β-клеток поджелудочной железы

Первым этапом на пути лечения впервые выявленного СД2 должна быть модификация образа жизни, что обусловлено влиянием многочисленных благоприятных эффектов снижения массы тела и увеличения физической активности на углеводный и липидный обмен. Однако у большинства пациентов не удается поддерживать нормогликемию путем немедикаментозных вмешательств, поэтому одновременно с модификацией образа жизни при установлении диагноза «СД2» целесообразно начинать терапию метформином. При неэффективности этого шага, что проявляется сохранением в течение 2-3 месяцев уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $\geq 7\%$, рекомендован переход к следующему этапу.

Второй этап — это усиление медикаментозной терапии, для чего наиболее подходят такие препараты, как базальный инсулин или производные сульфонилмочевины (ПСМ). При этом выбор препарата определяется уровнем HbA_{1c} : если он находится в интервале 7,0-8,5%, то целесообразно назначение ПСМ. В качестве ПСМ целесообразно назначение лекарственных средств последних поколений, например глимегирида как более безопасного, в отличие от глибенкламида, на фоне приема которого отмечается высокий риск развития гипогликемий [6]. Назначение пиоглитазона и инкретиномиметиков отложено на 2-й уровень как менее изученная терапия и может быть рекомендовано на усмотрение врача в индивидуальных случаях.

При HbA_{1c} выше 8,5% необходимо использовать инсулин как наиболее эффективное сахароснижающее средство.

Третий этап врач осуществляет в том случае, если модификация образа жизни, назначение метформина и второго перорального сахароснижающего препарата (ПССП) или базального инсулина не привели к снижению гликемии до целевых значений. Приближение уровня HbA_{1c} к целевому значению — $7\% < HbA_{1c} < 8,0\%$ — позволяет назначить третий ПССП, однако этот подход ассоциируется с более высокими затратами и менее эффективен, чем добавление базального инсулина или интенсификация инсулинотерапии [4, 5].

В дополнение к поддержанию строгого контроля гликемии ADA и EASD рекомендуют контролировать и другие показатели

компенсации СД, включая ХС ЛНП, ХС ЛВП, триглицериды и артериальное давление [4, 5].

В процессе перехода от одного варианта терапии к другому необходимо учитывать индивидуальные критерии. У молодых пациентов с целью предупреждения поздних осложнений рекомендуется добиваться поддержания гликемии натощак и через 2 часа после еды, а также HbA_{1c} на уровне, близком к норме. У пожилых пациентов, состояние которых не позволяет рассчитывать на соблюдение рекомендаций врачей, допустимо поддержание гликемии натощак на уровне 7–11 ммоль/л. В таком случае целью лечения является не предупреждение развития осложнений, до поздних степеней которых пациенты чаще не доживают в силу возраста и тяжелой сопутствующей патологии, а предотвращение выраженной декомпенсации и тяжелых гипогликемий.

Механизмы действия сахароснижающих препаратов различны, но в целом направлены на устранение трех основных метаболических нарушений, приводящих к гипергликемии при СД2: нарушение секреции инсулина поджелудочной железой, периферической инсулинорезистентности и избыточной продукции глюкозы печенью. В современной эндокринологии накоплен большой по объему и клинической значимости опыт использования таблетированных сахароснижающих препаратов различных групп (бигуанидов, ПСМ, агонистов рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом- γ (PPAR γ), ингибиторов глюкозидаз, глинидов). Разработаны новые классы препаратов, которые лишь начинают входить в повседневную практику врача: агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), ингибиторы дипептидилпептидазы-IV (ДПП-IV).

Терапия инсулинорезистентности

Медикаментозное лечение пациентов с СД2 начинают с назначения препарата группы бигуанидов — метформина. В лечении СД2 метформин используется с 1957 года. Метформин, не изменяя секреции инсулина, снижает глюкозу плазмы натощак на 3,3–3,9 ммоль/л, уровень HbA_{1c} — на 1,0–2,0% за счет нескольких эффектов:

- повышение чувствительности периферических тканей (печень, жировая и мышечная ткани) к инсулину;
- уменьшение продукции глюкозы печенью путем снижения глюконеогенеза и гликогенолиза;
- дополнительным эффектом терапии является уменьшение всасывания углеводов в кишечнике.

Лечение метформином способствует уменьшению массы тела в среднем на 1,5 кг в год. Препарат не только снижает гликемию без риска гипогликемических состояний, но и наиболее значимо, как показало Британское проспективное исследование по СД United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), снижает риск летальности, связанной с диабетом, что обусловлено нормализацией параметров:

- липидного профиля (снижение общего холестерина на 10%, триглицеридов — на 20–30%);
- реологии крови (повышение фибринолиза и снижение продукции ингибитора активатора плазминогена-I) [1, 2, 7, 8].

Начальная суточная доза препарата составляет 500–850 мг, биодоступность — 50–60%. Максимальное насыщение достигается при дозе, равной 3 г [2].

Влияние на секрецию инсулина поджелудочной железой

ПСМ, как и метформин, имеют полувековой клинический опыт использования. Механизм действия максимально реализуется только при сохраненной функции инсулярного аппарата железы и обусловлен связыванием ПСМ со специ-

фическими рецепторами плазматической мембраны β -клетки, которые интегрированы в структуру АТФ-зависимых K^+ -каналов плазматических мембран. Закрывание $KATF^+$ -каналов при взаимодействии ПСМ с рецепторами β -клетки инициирует изменение мембранного потенциала клетки, затем открываются Ca^{++} -каналы; ионы кальция, являющегося сократительным микроэлементом, поступают в клетку. Таким образом, происходит сокращение внутриклеточных миофибрилл и стимуляция секреции инсулина путем экзоцитоза.

В процессе накопления клинического опыта использования препаратов данной группы наряду с положительными эффектами замечены нежелательные побочные эффекты: гипогликемические состояния, повышение массы тела и резистентность к терапии.

ПСМ отличаются различной аффинностью к рецептору $KATF^+$ -каналов, длительностью действия (а следовательно, частотой приема препарата), а также риском развития побочных эффектов. Единственным препаратом третьей генерации, имеющим высокую эффективность, хороший профиль безопасности и удобный способ применения, является глимеипирид (Амарил®).

Впервые применение Амарила® было одобрено в стране-производителе (ФРГ) в июне 1995 г., и уже в ноябре того же года он был одобрен Федеральным управлением по надзору за качеством лекарственных препаратов и продуктов питания США. 28 января 1998 г. Минздрав РФ зарегистрировал Амарил®. Столь быстрое введение препарата в перечень сахароснижающих препаратов обусловлено целым рядом благоприятных эффектов, доказанных в ходе изучения Амарила® в процессе клинических исследований [9].

Как и традиционные ПСМ, Амарил® стимулирует секрецию инсулина путем закрытия $KATF^+$ -каналов, запуская каскад вышеописанных реакций. Однако уже на этом, самом существенном этапе действия, имеется отличие Амарила® от других ПСМ. В то время как другие препараты связываются на клеточной мембране β -клетки с рецептором, молекулярная масса которого составляет 140 кДа, Амарил® связывается с субъединицей этого рецептора массой 65 кДа (рис. 1). Благодаря этому Амарил® в 2,5–3 раза быстрее связывается со своим рецептором по сравнению с другими препаратами группы ПСМ. Таким образом, глимеипирид обладает быстрым началом действия. Препарат способен высвобождаться и диссоциировать с рецепторным аппаратом β -клетки в 8–9 раз быстрее, чем другие ПСМ, что обуславливает менее выраженное повышение уровня инсулина и, как следствие, более редкие гипогликемические реакции [11]. Амарил® улучшает контроль гликемии за счет восстановления первой фазы секреции инсулина и улучшения второй фазы [10].

В четырехлетнем популяционном проспективном исследовании было продемонстрировано, что у пациентов с СД2 (30768 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в стационар с симптомами тяжелой гипогликемии) терапия Амарилом® в 6,5 раз реже приводила к развитию тяжелых гипогликемий, чем терапия глибенкламидом — 0,86 и 5,6 эпизодов

- **Стартовая доза:** 1 мг — 1 раз в сутки **утро**
- **Коррекция дозы:** 1 раз в неделю



- **Максимальная суточная доза** — 6 мг — 1 раз/сутки
- **Способ применения:** внутрь, целиком, не разжевывая, с достаточным количеством жидкости

Рис. 2. Режим дозирования, кратность и способ применения Амарила®

Таблица 1

Сравнительная эффективность различных комбинаций сахароснижающих препаратов		
Схема терапии	Снижение HbA _{1c} %	Изменение глюкозы натощак (ммоль/л)
Метформин + ПСМ	~ 1,7	~ 3,6
Метформин + росиглитазон	~ 1,2	~ 2,7
Метформин + пиоглитазон	~ 0,7	~ 2,2
ПСМ + росиглитазон	~ 1,4	~ 3,3
ПСМ + пиоглитазон	~ 1,2	~ 2,7

соответственно на 1000 пациентов в год, несмотря на то, что Амарил® назначался пациентам чаще (n=1768), чем глибенкламид (n=1721). За период наблюдения тяжелые гипогликемии были зафиксированы лишь у 6 пациентов, получавших Амарил®, в то время как среди получавших глибенкламид их зарегистрировали у 38 пациентов. Таким образом, Амарил® обладает лучшим профилем безопасности при длительном применении по сравнению с глибенкламидом, не уступая ему по сахароснижающему действию [6].

Амарил® – первый и единственный препарат сульфонилмочевины 3-й генерации, способный уменьшать инсулинорезистентность периферических тканей [12]. К важнейшим экстрапанкреатическим эффектам Амарила® можно отнести следующие:

- ингибирование глюконеогенеза в печени за счет повышения концентрации ингибитора глюконеогенеза фруктозы-2,6-бисфосфата, что позволяет снизить уровень гликемии натощак и между приемами пищи;
- антиатерогенное действие: способствует нормализации содержания липидов за счет снижения перекисного окисления липидов;
- антитромботическое действие: снижение агрегации тромбоцитов за счет избирательного ингибирования циклооксигеназы, участвующей в образовании тромбоксана A₂ [13, 14].

Таким образом, за счет экстрапанкреатических свойств Амарил® является сахароснижающим препаратом широкого спектра действия, что имеет особое клиническое значение.

В настоящее время ведущие кардиологические ассоциации мира, в том числе Российская ассоциация, считают, что сочетание СД2 с ишемической болезнью сердца отягощает течение заболевания, соответственно, снижение риска развития кардиоваскулярных катастроф является одной из наиболее важных целей лечения данной группы пациентов. Важным преимуществом Амарила® перед традиционными ПСМ является отсутствие реального негативного влияния на сердечно-сосудистую систему. Как было указано, ПСМ закрывают КАТФ⁺-каналы для стимуляции секреции инсулина, этот процесс происходит и в клетках сердечной мышцы; в физиологических условиях большинство из них закрыты, но в условиях ишемии должны открываться. В проведенных исследованиях было показано: глимеипирид не влияет на защитный механизм «ишемического preconditionирования» миокарда, что свидетельствует о преимуществах его использования у пациентов с СД2 с ИБС по сравнению с другими ПСМ [15, 16].

Амарил® полностью метаболизируется в печени и выводится из организма двумя путями: почками – 58%, через ЖКТ – 35% [13]. Пациенты с нарушением функции почек хорошо переносят Амарил®, который не кумулируется у этих больных [17]. Препарат не взаимодействует с такими широко применяемыми лекарственными средствами, как ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов нифедипинового ряда. Необходимо отметить, что фармакокинетика Амарила® у лиц пожилого и старческого возраста не отличается от таковой у молодых пациентов [13].

Препарат создает хороший уровень качества жизни и высокую приверженность пациента терапии, так как при приеме Амарила® от пациента не требуется соблюдения периода ожидания (30–45 минут перед приемом пищи), и назначается он 1 раз в сутки. Амарил® выпускается в четырех различных дозировках: 1 мг, 2 мг, 3 мг и 4 мг, что позволяет подобрать максимально эффективную дозу для каждого пациента (рис. 2). Для удобства больных каждая дозировка имеет свой цвет [13].

В последние десятилетия все большее внимание исследователей стали привлекать не только клинические, но и экономические аспекты терапии СД, поэтому в фармакоэкономическом исследовании Kabadi U.M. были учтены вышеперечисленные оригинальные эффекты глимеипирида (Амарил®), а также стоимость этого препарата, и сделано заключение, что монотерапия глимеипиридом или комбинация его с другими сахароснижающими препаратами (метформин, инсулин) являются наиболее эффективными еще и с экономической точки зрения [18].

Преимущества комбинированной сахароснижающей терапии таблетированными препаратами

В ходе использования традиционного ступенчатого подхода у лиц с недостаточной компенсацией на субмаксимальных дозах монотерапии следующим шагом является повышающая титрация дозы монотерапии. Однако титрация до максимальных рекомендуемых доз может быть неэффективной, а также сопровождаться риском побочных эффектов.

Например, в 14-недельном исследовании с монотерапией метформином у 451 пациентов с СД2 повышение дозы препарата с 2000 до 2500 мг/сут не приводило к дальнейшему улучшению контроля гликемии. Доля пациентов, прекративших лечение из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, увеличилась более чем в два раза (в группе метформина в дозе 2000 мг/сут – 4%; в группе метформина в дозе 2500 мг/сут – 10%) [19].

Поэтому у пациентов, недостаточно компенсированных на субмаксимальных дозах монотерапии, комбинированная терапия может быть предпочтительнее, чем повышающая титрация до максимальных доз одного препарата.

СД2 является неуклонно прогрессирующим заболеванием, в связи с чем раннее применение комбинированной терапии ПССП на фоне сохранной функции поджелудочной железы обеспечивает лучшую и более быструю компенсацию СД с достижением целевых значений гликемии. Возможность комбинирования препаратов в низких дозах вместо повышающей титрации монотерапии дает потенциальное снижение риска побочных эффектов, при этом отмечается взаимодополняющий механизм действия лекарств. Все перечисленные преимущества своевременно начатой комбинированной терапии позволяют замедлить прогрессирование СД.

В двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом рандомизированном исследовании при участии 372 пациентов с СД2, не достигших компенсации гликемии на монотерапии метформином в дозе 2550 мг/сут как минимум в течение четырех месяцев, продемонстрировано, что комбинация метформина и Амарила® по сравнению с монотерапией одним из препаратов обеспечивает лучший контроль гликемии. К концу исследования в группе комбинированной терапии уровень HbA_{1c} снизился на 0,74% (p<0,001) по сравнению с группой монотерапии метформином, где уровень HbA_{1c} увеличился на 0,07%. Уровень гликемии натощак (ГКН) и постпрандиальной гликемии (ППГ) снизился на 2,4 и 2,6 ммоль/л соответственно (p<0,001) в группе комбинированной терапии метформином и глимеипиридом по сравнению с группой монотерапии метформином, где показатели ГКН и ППГ увеличились на 0,8 и 1,1 ммоль/л соответственно (p<0,001) [20].

В отечественной лечебной практике, в том числе и в клинике эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова, активно используется комбинация препаратов Амарил® и метформин. В комбинации эти препараты помогают улучшить контроль гликемии благодаря своим комплементарным механизмам действия.

В таблице 1 приведена эффективность сочетания метформина и ПСМ по сравнению с другими схемами лечения [21].

Лечение фиксированными дозами в комбинации препаратов — это следующий этап на пути оптимизации терапии СД2. Такая схема является предпочтительной для контроля гликемии в связи с рядом важных и интересных преимуществ, убедительно доказанных в исследованиях. Известно, что комбинация фиксированных доз ПССП по сравнению с приемом их компонентов по отдельности обладает:

- улучшенной приверженностью пациента к терапии;
- более низкой стоимостью (в большинстве ситуаций стоимость комбинации препаратов ниже стоимости ее отдель-

ных компонентов, а в некоторых случаях цена такая же, как у одного из препаратов в этой комбинации, поэтому второй препарат оказывается «бесплатным») [22].

В итоге применение комбинированной терапии обеспечивает более высокую эффективность, меньшее количество побочных эффектов и улучшение соблюдения режима лечения.

Своевременное и интенсивное лечение СД2 приводит к уменьшению частоты развития поздних осложнений. Оптимизация лечения с клинической и экономической позиций позволяет существенно снизить бремя СД, в первую очередь для пациента. Препарат группы ПСМ последнего поколения Амарил® удовлетворяет большинству критериев оптимального ПССП. Поскольку по мере прогрессирования заболевания монотерапия не позволяет надежно контролировать глюкозу крови, возникает потребность в комбинированной терапии. Комбинация глимепирида и метформина обеспечивает должный контроль гликемии и повышает приверженность пациентов к лечению.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. — М.: Универсум Паблицинг, 2003. — 455 с.
2. Дедов И.И., Демидова И.Ю. Бигуаниды в современной практике лечения сахарного диабета 2 типа. Пособие для врачей. — М.: 1999. — 42 с.
3. Ward W.K., Beard J.C., Halter J.B. et al. Pathophysiology of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Diabetes Care*. — 1984. — 7. — P. 491–502.
4. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of therapy // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32, 1. — P. 193–203.
5. Александров А.А., Галстян Г.Р., Григорян Г.Р., Кураева Т.Л., Липатов Д.В., Майоров А.Ю., Миленькая Т.М., Петеркова В.А., Токмакова А.Ю., Смирнова О.М., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Чуринова Л.А., Шамхалова М.Ш. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М., 2009. — 104 с.
6. Holstein A., Plaschke A., Egberts E.H. Lower incidence of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide // *Diabetes. Metab. Res. Rev.* — 2001. — 17(6). — P. 467–473.
7. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — 346. — P. 393–403.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*. — 1998. — Sep. 12; 352(9131). — P. 854–865.
9. Мкртумян А.М. О лечении сахарного диабета 2 типа глимепиридом // *Сахарный диабет*. — 2000. — №4. — С. 20–24.
10. Korytkowski M., Thomas A., Reid L. et al. Glimepiride improves both first and second phases of insulin secretion in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2002. — 25. — P. 1607–1611.
11. Muller G., Hartz D., Punter J. et al. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the β -cell sulfonylurea receptor. II Photoaffinity labeling of a 65 kDa protein by [3H] glimepiride // *Biochim Biophys Acta*. — 1994. — 1191. — P. 267–277.
12. Jacobs D.B., Hayes G.R., Lockwood D.H. Effect of chlorpropamide on glucose transport in adipocytes in the absence of changes in insulin binding and receptor-associated tyrosine kinase activity // *Metabolism*. — 1987. — 36. — P. 548–554.
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Амарил®. Регистрационный номер П №015530/01 от 12.04.2004 г.
14. Шустов С.Б., Ромашевский Б.В., Лысенко А.Г. Влияние Амарила® на углеводный, липидный обмен и гемодинамику у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2001. — №4. — С. 42–45.
15. Александров А.А. Сахароснижающая терапия и сердце: бремя доказательств // *Consilium Medicum*. — 2002. — Т. 4, №10. — С. 551–554.
16. Klepzig H., Kober G., Matter C., et al. Sulfonylureas and ischemic preconditioning; a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide // *Eur. Heart J.* — 1999. — 20. — P. 439.
17. Lehr K.H., Damm P. Simultaneous determination of the sulfonylurea glimepiride and its metabolites in human serum and urine by high-performance liquid chromatography after pre-column derivatization // *J. Chromatogr.* — 1990. — 497. — P. 526.
18. Kabadi U. M. Cost-effective management of hyperglycemia in patient with type 2 diabetes using oral agents // *Managed Care*. — 2004. — 6. — P. 48–59.
19. Garber A.J., Duncan T.G., Goodman A.M. et al. Efficacy of Metformin in Type II Diabetes: Results of a Double-blind, Placebo-controlled, Dose-response Trial // *Am. J. Med.* — 1997. — Vol. 103. — P. 491–497.
20. 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). — P. 828–834.
21. Riddle M. Combining sulfonylureas and other oral agents // *The American Journal of Medicine*. — 2000. — Volume 108, Issue 4. — P. 15–22.
22. Chelim C., Jamie C.B., Kenneth A.L., Michael T.J. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among texas medicaid recipients // *Clinical Therapeutics*. — 2008. — 30, Issue 10. — P. 1893–1907.

Романцова Татьяна Ивановна

д.м.н., профессор кафедры эндокринологии, ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

E-mail: romantsovatatiana@rambler.ru

Максимова Надежда Викторовна

врач-эндокринолог клиники эндокринологии, ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва