

# Возможности применения глимепирида для инициации сахароснижающей терапии. Результаты обсервационного исследования Амарил-МОНО

Аметов А.С., Абаева Ф.Т.

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва  
(ректор — академик РАМН Л.К. Мошетева)

Инициация сахароснижающей терапии — один из актуальных вопросов современной диабетологии. Согласно Российским алгоритмам оказания медицинской помощи больным с сахарным диабетом 2 типа (СД2), инициация терапии препаратами сульфонилмочевины является одним из возможных вариантов для пациентов, имеющих противопоказания к приему или непереносимость метформина.

**Цель.** Изучение в ходе многоцентрового, открытого, проспективного наблюдательного исследования эффективности и безопасности применения глимепирида для инициации сахароснижающей терапии у пациентов с СД2.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 245 пациентов, которые не достигли целевых показателей гликемического контроля после изменения образа жизни в течение 12 недель с момента постановки диагноза СД2.

**Результаты.** Через 12 недель уровень  $HbA_{1c}$  ( $7,9 \pm 0,5\%$ ) достоверно снизился и составил  $7,2 \pm 0,6\%$  ( $p < 0,001$ ). Через 24 недели  $HbA_{1c}$  составил  $6,6 \pm 0,7\%$  ( $p < 0,001$ ). 71,7% пациентов достигли  $HbA_{1c} < 7\%$  к концу исследования. Итоговое снижение гликемии натощак и постпрандиальной гликемии составило соответственно  $-2,3 \pm 1,3$  ммоль/л и  $-3,1 \pm 1,9$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Частота симптоматической гипогликемии (гликемия  $\leq 3,9$  ммоль/л) составляла 10,2%, частота ночных гипогликемий составила 1,6%. Эпизодов тяжелой гипогликемии не наблюдалось. Индекс массы тела пациентов, который на этапе включения в исследование составил  $30,3 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup>, в течение последующих 24 недель значимо не изменился (среднее изменение составило 0,4 кг/м<sup>2</sup>).

**Заключение.** Инициация сахароснижающей терапии глимепиридом способна значительно улучшить состояние углеводного обмена пациентов. Высокий профиль безопасности при этом обеспечен за счет низкого риска развития симптоматических и ночных гипогликемий, полного отсутствия тяжелых и скрытых гипогликемий, а также отсутствия прибавки массы тела и других нежелательных явлений.

**Ключевые слова:** гликированный гемоглобин; сахарный диабет; глимепирид; сахароснижающая терапия

## Efficacy and safety of glimepiride as initial treatment in Russian patients with type 2 diabetes mellitus

Ametov A.S., Abaeva F.A.

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

**Aim.** To investigate the efficacy and safety of glimepiride as initial mono-therapy in type 2 diabetes patients (T2DM).

**Materials and Methods.** This is a multi-center, open-label prospective observational study. 245 treatment-naïve T2DM patients, who had not achieved glycemic goals on lifestyle therapy during first 12 weeks after the diagnosis, were enrolled in this study. Anti-diabetes treatment was initiated with glimepiride and continued during the 6-month follow-up period. Prescription of the initial dose (1 mg per day) and further dose adjustments were carried out by the attending physician in accordance with the glimepiride data sheet. Dynamics of  $HbA_{1c}$ , fasting plasma glucose (FPG), 2h postprandial blood glucose (2hPPG), weight and waist circumference, as well as the incidence of hypoglycemia were the evaluated parameters.

**Results.** The baseline  $HbA_{1c}$  (mean:  $7.9 \pm 0.5\%$ ; female:  $7.8 \pm 0.4\%$ ; male:  $8.0 \pm 0.6\%$ ) was significantly reduced at week 12 (mean  $7.2 \pm 0.6\%$ ,  $p < 0.001$ ; female:  $7.1 \pm 0.5\%$ ; male:  $7.2 \pm 0.6\%$ ), and at the final visit ( $6.6 \pm 0.7\%$ ,  $p < 0.001$ ; female:  $6.6 \pm 0.7$ ; male:  $6.5 \pm 0.7$ ). 71.7% of the subjects achieved the  $HbA_{1c}$  target ( $< 7\%$ ) at the end of the study. FPG and 2hPPG levels decreased by  $2.3 \pm 1.3$  mmol/L and  $3.1 \pm 1.9$  mmol/L, respectively ( $p < 0.001$ ). Of note, FPG and PPG at baseline were  $8.2 \pm 1.2$  mmol/L and  $10.5 \pm 1.9$  mmol/L, respectively. The incidence of hypoglycemia (as defined by  $BG \leq 3.9$  mmol/L in the presence of the relevant symptoms) was 10.2%. Nocturnal symptomatic hypoglycemia was observed in 1.6% of cases. No severe hypoglycemic events were reported.

Body weight and BMI reduced by 1.0 kg and 0.4 kg/m<sup>2</sup>, respectively, during the follow-up period. The mean glimepiride daily dose at the end of the follow-up was  $2.8 \pm 1.3$  mg. Observed reduction in weight and low incidence of hypoglycemia could be attributed to continued effects of the lifestyle therapy and relatively short history of T2DM (average duration of diabetes was  $1.4 \pm 2.4$  years (median 0.5 years)).

**Conclusion.** *Glimepiride effectively improved glycemic control in treatment-naïve T2DM patients over a 6-month period. The use of glimepiride in this population also showed a favorable safety profile. This data provides further rationale for the use of glimepiride for the initiation of pharmacological therapy in T2DM patients.*

**Key words:** *hemoglobin A1c; diabetes mellitus; glimepiride; hypoglycemic agents*

**DOI:** 10.14341/DM2013495-100

**С**ахарный диабет (СД) является важной медицинской и социальной проблемой. Значение ее оценено во всех странах мира, так как касается людей любой расовой принадлежности, национальности, любого пола, возраста и социального статуса. Прогностические данные по количеству пациентов с СД удручают: к 2030 г. число больных с СД в мире достигнет 552 млн человек.

Указанные темпы роста численности и распространения касаются именно СД 2 типа (СД2), для которого в большей степени характерно развитие поздних сосудистых осложнений. В связи с этим приоритетной задачей диабетологов является предотвращение развития отдаленных осложнений СД, которые являются главной причиной ранней инвалидизации и смертности пациентов с СД2.

С момента представления данных UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) появились неоспоримые доказательства целесообразности стремления к идеальному уровню гликемического контроля, достижение которого гарантирует предотвращение или значительное замедление развития осложнений СД. Так, снижение гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) на 1% привело к уменьшению риска развития атеросклероза периферических сосудов на 43%, инсульта на 12% и инфаркта миокарда на 14% [1, 2]. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации, изменение образа жизни является первой стратегией для достижения гликемического контроля после постановки диагноза СД2 [3]. Однако в исследовании UKPDS также было доказано, что только модификация питания и образа жизни, изменение физической активности не могут в течение длительного времени поддерживать гликемию на должном уровне, так как течение СД подразумевает неуклонное и постоянное прогрессирование, остановить которое не удастся [1, 2]. Единственным возможным на сегодняшний день шагом является инициация медикаментозной терапии, то есть подключение в схему управления СД, наряду с модификацией образа жизни, пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) [4].

Подходы к выбору сахароснижающей терапии для достижения идеального гликемического статуса меняются по мере появления новых данных о патогенезе осложнений СД. На сегодняшний день принята концепция индивидуализации сахароснижающей терапии, то есть подбора схемы лечения, исходя из сведений о конкретном пациенте, его сопутствующем анамнезе, особенностях течения и рисках развития осложнений СД. При этом на первый план, помимо

эффективности сахароснижающего действия, выходит безопасность проводимой терапии, в первую очередь, частота и тяжесть гипогликемий. Основу для начала сахароснижающей терапии дает официально одобренный «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа», который, тем не менее, носит рекомендательный характер, а значит, решение о выборе препарата для инициации сахароснижающей терапии принимается клиницистом в каждом конкретном случае, исходя из индивидуального статуса пациента [5]. Помимо этого, согласно консенсусу, если изменение образа жизни (в основном — диетотерапия) не привели к достижению целей гликемического контроля и имеются противопоказания или непереносимость метформина, в качестве первого этапа лечения могут быть рекомендованы препараты сульфонилмочевины, сахароснижающий эффект которых сопоставим с сахароснижающим эффектом метформина и достаточен для значимого снижения уровня HbA<sub>1c</sub>. Препараты сульфонилмочевины применяются в течение последних 60 лет, накоплен огромный опыт их применения, а эффективность использования не вызывает сомнений. Однако известно, что при этом они имеют в качестве основных побочных эффектов развитие гипогликемии и увеличение массы тела, что зачастую ограничивает их применение [6]. Несмотря на общие свойства, группа препаратов сульфонилмочевины достаточно неоднородна. Сегодня существует три поколения препаратов этой группы, которые отличаются друг от друга прежде всего, по уровню безопасности (частота и тяжесть гипогликемических состояний), продолжительности действия и наличию экстрапирекратических свойств.

## Цель

С целью изучения эффективности и безопасности применения единственного оригинального препарата сульфонилмочевины 3-го поколения глимепирида у пациентов с СД2 в России было инициировано наблюдательное исследование. Оно включало пациентов, которые не достигли целевых значений гликемии в результате изменения образа жизни, в течение как минимум 3 месяцев после постановки диагноза СД2 и которым, по мнению лечащего врача, в качестве первого этапа лечения может быть назначен глимепирид (при наличии противопоказаний или непереносимости метформина).

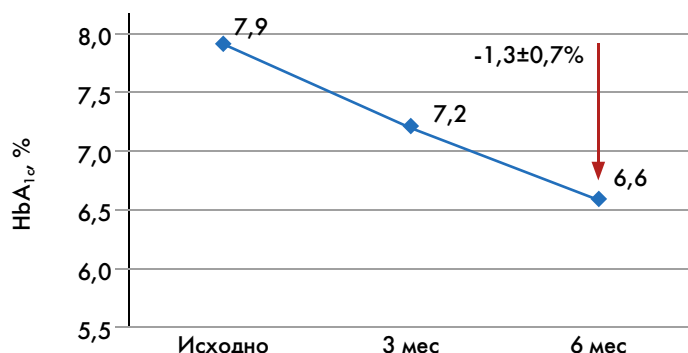
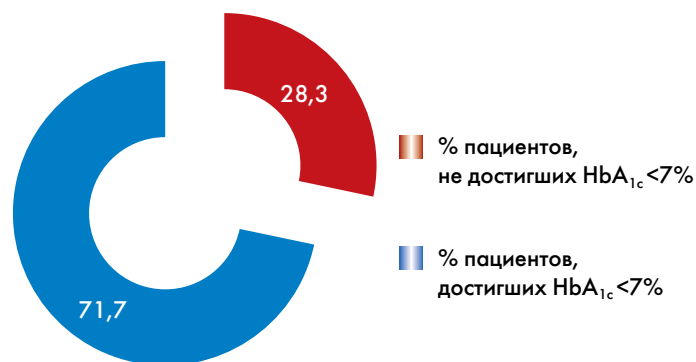
Рис. 1. Динамика уровня HbA<sub>1c</sub>.

Рис. 2. Доля пациентов, достигших целей терапии.

## Материалы и методы

В исследование были включены 245 пациентов из 49 регионов России в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст  $57,3 \pm 8,6$  лет) с длительностью СД  $21,4 \pm 2,4$  лет (средняя продолжительность 0,5 года), не достигшие компенсации углеводного обмена в результате изменения образа жизни в течение как минимум 12 недель после постановки диагноза СД2 (HbA<sub>1c</sub> 7,0–8,5%) и рекомендацией лечащего врача о целесообразности инициации сахароснижающей терапии глимепиридом (Амарил). Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Эффективность сахароснижающей терапии оценивалась по динамике HbA<sub>1c</sub>, гликемии натощак (ГН), постприандиальной гликемии (ППГ) через 3 и 6 месяцев после начала терапии глимепиридом, а также по динамике средней суточной дозы глимепирида и динамике массы тела.

Безопасность проводимой сахароснижающей терапии оценивалась по количеству гипогликемий (бессимптомных, симптоматических, ночных, тяжелых), которые были зафиксированы и занесены в дневники самоконтроля пациентов и индивидуальные карты; а также по частоте других нежелательных явлений (НЯ).

Все статистические тесты были запланированы как двусторонние с уровнем статистической значимости  $\alpha = 0,05$ . Внутригрупповые изменения уровня HbA<sub>1c</sub> и других показателей тестировались с использованием парного t-теста Стьюдента или критерия Вилкоксона (в случае ненормального распределения данных).

## Результаты

Данные 237 из 245 (96,7%) пациентов были использованы для оценки эффективности проведенной терапии глимепиридом. Для анализа безопасности были использованы данные всех 245 пациентов.

### Эффективность

Основным показателем оценки эффективности был уровень HbA<sub>1c</sub>. В начале исследования среднее значение HbA<sub>1c</sub> составляло  $7,9 \pm 0,5\%$ . При этом уже

через 12 недель среднее значение HbA<sub>1c</sub> составляло  $7,2 \pm 0,6\%$ . Таким образом, изменение от исходного уровня было  $-0,7 \pm 0,5\%$  и имело статистическую значимость ( $p < 0,001$ ). Через 24 недели среднее значение HbA<sub>1c</sub> составило  $6,6 \pm 0,7\%$ . Таким образом, итоговое за 24 недели снижение HbA<sub>1c</sub> составило  $-1,3 \pm 0,7\%$  ( $p < 0,001$ ) HbA<sub>1c</sub> < 7% через 12 недель достигли 34,2% пациентов, а к 24 неделе – 71,7% (рис. 1 и 2).

Дополнительными критериями оценки эффективности являлись уровни ГН и ППГ, а также динамика средней суточной дозы глимепирида и изменение массы тела.

На старте исследования средний уровень ГН составил  $8,2 \pm 1,2$  ммоль/л. Через 12 недель среднее значение этого показателя снизилось до  $6,6 \pm 1,0$  ммоль/л. Таким образом, снижение за этот период составило  $-1,6 \pm 1,2$  ммоль/л ( $-1,5 \pm 1,1$  ммоль/л для женщин и  $-1,7 \pm 1,2$  ммоль/л для мужчин) и было статистически значимым ( $p < 0,001$ ). Через 24 недели среднее значение ГН составило  $5,8 \pm 0,9$  ммоль/л ( $5,8 \pm 0,9$  ммоль/л для женщин и  $5,8 \pm 0,9$  ммоль/л для мужчин). Таким образом, итоговая амплитуда снижения ГН составила  $2,3 \pm 1,3$  ммоль/л ( $-2,2 \pm 1,2$  ммоль/л для женщин и  $-2,6 \pm 1,3$  ммоль/л для мужчин), достигнув при этом статистической значимости ( $p < 0,001$ ).

При этом, все пациенты в начале исследования имели уровень ГН  $\geq 5,5$  ммоль/л. Через 12 недель терапии глимепиридом уровень ГН < 5,5 ммоль/л был отмечен у 23 (9,7%) пациентов. Через 24 недели уровень ГН < 5,5 ммоль/л наблюдается уже у 81 (34,2%) пациента.

Значение гликемии через 2 ч после еды (ППГ) у пациентов в начале исследования составляло  $10,5 \pm 1,9$  ммоль/л. Изменение ППГ за 12 недель составило  $-2,3 \pm 1,7$  ммоль/л и было статистически значимым ( $p < 0,001$ ). Еще через 12 недель уровень ППГ у пациентов составил  $7,3 \pm 1,0$  ммоль/л. Таким образом, итоговое снижение ППГ за 24 недели составило  $-3,1 \pm 1,9$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Средняя доза глимепирида на старте исследования составляла  $1,2 \pm 0,8$  мг (в среднем доза 1,0 мг/сут). После 12 недель лечения доза глимепирида увеличилась до  $2,1 \pm 1,0$  мг (в среднем 2,0 мг/сут). Через 24 недели доза глимепирида составляла  $2,8 \pm 1,3$  мг (средняя доза 3,0 мг). Таким образом, средняя доза глимепи-

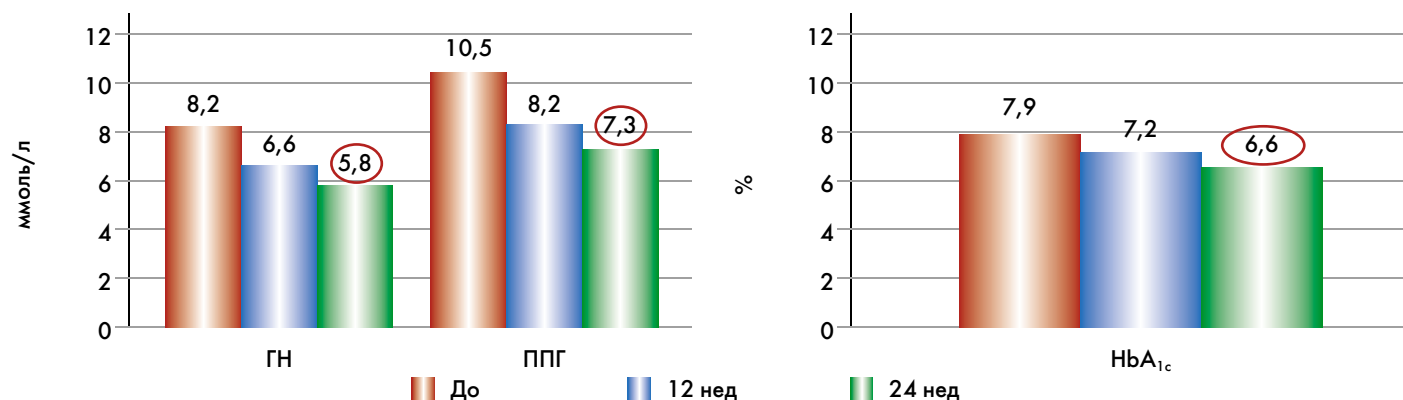


Рис. 3. Динамика основных показателей углеводного обмена на фоне монотерапии глимепиридом.

рида для женщин составила  $2,7 \pm 1,3$  мг (в среднем 3,0 мг), для мужчин –  $2,9 \pm 1,3$  мг (в среднем 3,0 мг). Изменение от исходного уровня было  $1,5 \pm 1,4$  мг.

В начале исследования средний вес пациентов составил  $84,2 \pm 13,6$  кг ( $80,9 \pm 12,5$  кг для женщин и  $89,7 \pm 13,6$  кг для мужчин). Через 24 недели вес пациентов оставался практически неизменным, среднее снижение – 1,0 кг, однако статистической значимости в отношении этого параметра не достигнуто. Соответственно массе тела, индекс массы тела (ИМТ) пациентов, который на этапе включения в исследование составил  $30,3 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup>, в течение последующих 24 недель значимо не изменился (среднее изменение составило 0,4 кг/м<sup>2</sup>). При этом окружность талии, значение которой в среднем составляло  $98,2 \pm 14,1$  см ( $96,6 \pm 14,4$  см для женщин и  $100,9 \pm 13,3$  см для мужчин), за 24 недели также значимо не изменилось (рис. 3).

#### Безопасность

Эпизоды бессимптомной гипогликемии не были зафиксированы ни у одного пациента за 12 недель приема глимепирида. Через 24 недели от начала приема препарата был зафиксирован один случай бессимптомной гипогликемии.

#### Симптоматические гипогликемии

По истечении 12 недель терапии глимепиридом 233 (95,1%) пациента не испытывали симптомов гипогликемии. Два (0,8%) пациента имели по одному эпизоду симптоматической гипогликемии. Два эпизода симптоматической гипогликемии были зафиксированы у 1 (0,4%) пациента, три эпизода – у 3 (1,2%) пациентов. Четыре или более эпизодов наблюдались у 6 (2,4%) пациентов.

К 24-й неделе частота симптоматической гипогликемии несколько увеличилась по сравнению с результатами на 12-й неделе. Так, у 220 (89,8%) пациентов не было зафиксировано ни одного эпизода симптоматической гипогликемии. У 5 (2,0%) пациентов был один эпизод симптоматической гипогликемии. Два и три эпизода симптоматической гипогликемии были зарегистрированы у 9 (3,7%) и 5 (2,0%) пациентов соответственно. Четыре или более эпизодов

симптоматической гипогликемии было отмечено у 6 (2,4%) пациентов. При этом, изменение частоты симптоматической гипогликемии в период между 12-й и 24-й неделями не было статистически значимым ( $p=0,162$ ).

#### Ночные гипогликемии

За 12 недель 243 (99,2%) пациента не испытывали признаков гипогликемии ночью. Один эпизод ночной симптоматической гипогликемии наблюдался у 2 (0,8%) пациентов. Еще через 12 недель, к 24-й неделе 241 (98,4%) пациент не испытывал признаков гипогликемии в ночной период. Двое (0,8%) пациентов перенесли по одному эпизоду гипогликемии. Двое (0,8%) пациентов имели два эпизода ночной гипогликемии. Изменение частоты ночной гипогликемии между 12-й и 24-й неделями не было статистически значимым ( $p=0,180$ ).

#### Тяжелые гипогликемии

В ходе 24 недель исследования ни у одного из пациентов на монотерапии глимепиридом не было отмечено тяжелых гипогликемических эпизодов. Также в ходе всего периода исследования не было зафиксировано никаких других неблагоприятных явлений.

## Обсуждение

В проведенном обсервационном исследовании было изучено влияние глимепирида на состояние углеводного обмена у пациентов, которые нуждались в инициации сахароснижающей терапии и при этом имели противопоказания или ограничения к приему метформина. Результаты исследования, проведенного у 245 пациентов, свидетельствуют о высокой эффективности и достаточной степени безопасности применения глимепирида. Согласно полученным данным, уровень HbA<sub>1c</sub> значительно снизился по сравнению с исходным уровнем на  $0,7 \pm 0,5\%$  через 12 недель и на  $1,3 \pm 0,7\%$  через 24-й недели ( $p < 0,001$ ). Итогом применения глимепирида в монотерапии стало достижение уровня HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$  у 71,7% пациентов через 24 недели. Схожие по эффективности результаты были достигнуты и в отношении таких параметров, как ГН



и ППГ. Итоговое среднее значение ГН через 24 недели составило  $5,8 \pm 0,9$  ммоль/л по сравнению с  $8,2 \pm 1,2$  ммоль/л на старте исследования ( $p < 0,001$ ). Средний уровень ППГ в конце наблюдательного периода составил  $8,2 \pm 1,2$  ммоль/л, тогда как на момент инициации терапии глимепиридом он был на уровне  $10,5 \pm 1,9$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Согласно современным подходам, для обеспечения безопасности проводимой терапии, помимо стандартных показателей для оценки состояния углеводного обмена, обязателен контроль частоты и тяжести гипогликемий, а также контроль динамики массы тела [7, 8]. Без наличия сведений о данных параметрах сахароснижающая терапия не может считаться оптимальной, так как увеличение частоты и тяжести гипогликемий и прибавка массы тела, наряду с гипергликемией, являются самостоятельными механизмами, ведущими к ухудшению состояния углеводного обмена, а значит, и прогноза пациентов. В этой связи следует отметить, что подробный анализ частоты и тяжести гипогликемий позволил выявить полное отсутствие тяжелых и бессимптомных гипогликемий, наличие единичных ночных гипогликемий, частота которых суммарно составила менее 1% за весь период наблюдения ( $p < 0,001$ ). Согласно полученным в ходе исследования данным, частота симптоматических гипогликемий была выше, однако при этом почти 90% пациентов не испытали ни одного эпизода симптоматической гипогликемии за весь период наблюдения ( $p < 0,001$ ). Динамики массы тела и увеличения окружности талии за весь период наблюдения зафиксировано не было. Других нежелательных явлений на фоне приема глимепирида в течение 24 недель также не отмечено.

Высокая степень эффективности и безопасности применения глимепирида может быть объяснена механизмом его сахароснижающего действия. Глимепирид — препарат сульфамочевины третьего поколения, который отличается от второй генерации особым взаимодействием с рецептором  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Скорость ассоциации молекулы глимепирида с рецептором  $\beta$ -клеток выше в 2,5–3 раза, а диссоциации — в 8–9 раз по сравнению с препаратами второго поколения (например, глибенкламидом), которые взаимодействуют с макромолекулярными компонентами рецептора  $\beta$ -клетки [9]. Быстрая связь с рецептором вызывает быстрое начало действия и подавление гипергликемии после приема пищи, в то же время, более быстрая диссоциация ведет к быстрому прекращению стимуляции  $\beta$ -клетки, что обеспечивает безопасность применения глимепирида. С одной стороны, это помогает снизить риск гипогликемических

состояний, а с другой — при длительном применении предотвращает преждевременное истощение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Глимепирид имеет почти 100% биодоступность из-за быстрого всасывания из желудочно-кишечного тракта, независимо от приема пищи [10], а также пролонгированное действие, это позволяет принимать препарат один раз в день непосредственно перед едой, что удобно для пациента и увеличивает приверженность к лечению. С другой стороны, ограничением данного исследования является наблюдательный характер наблюдения за пациентами, чем, потенциально, также может быть объяснено невысокое количество зафиксированных гипогликемических эпизодов.

Результаты проведенного наблюдательного исследования перекликаются с данными, полученными в ходе других исследований. Так, эффективность монотерапии глимепиридом у пациентов с СД2 была продемонстрирована в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Schade, 1998, продолжительностью 22 недели. В данном исследовании у пациентов, получавших глимепирид ( $n=123$ ), уровень  $HbA_{1c}$  снизился на 2,4%, ГН — на 3,2 ммоль/л, ППГ — на 6,4 ммоль/л, тогда как в группе пациентов, получающих плацебо ( $n=126$ ), снижение  $HbA_{1c}$  составило 1%, ГН — 0,7 ммоль/л и ППГ — 1,7 ммоль/л ( $p < 0,01$  между группами). Целевого уровня  $HbA_{1c} \leq 7,2\%$  достигли 69% пациентов, получавших глимепирид, и лишь 32% пациентов, получавших плацебо [11].

Результаты данного исследования также подтверждают находки X.H. Guo, 2013, где применение глимепирида в режиме иницирующей монотерапии сопровождалось значительным снижением  $HbA_{1c}$  с  $8,6 \pm 1,6\%$  до  $6,9 \pm 0,9\%$  ( $p < 0,001$ ); 60,9% пациентов достигли целевого показателя  $HbA_{1c} < 7\%$  к концу исследования с низкой частотой подтвержденной гипогликемии (глюкоза крови  $\leq 3,9$  ммоль/л) — 3,1% [12].

## Заключение

Таким образом, инициация сахароснижающей терапии глимепиридом способна значительно улучшить состояние углеводного обмена больных СД2, что подтверждено наличием высокого процента пациентов, продемонстрировавших достижение целевого значения  $HbA_{1c}$  на фоне монотерапии глимепиридом. Высокий профиль безопасности при этом обеспечен за счет низкого риска развития симптоматических и ночных гипогликемий, полного отсутствия тяжелых и скрытых гипогликемий, а также отсутствия прибавки массы тела и других нежелательных явлений.

## Список литературы

1. 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). *The Lancet* 1998;352(9131):837–853. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6.
2. Аметов АС. Уровень гликированного гемоглобина как значимый маркер полноценного гликемического контроля и предиктор поздних сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа. *Русский Медицинский Журнал*. 2011; 19(13): 832–837. [Ametov AS. Uroven' glikirovannogo gemoglobina kak znachimyy marker polnotsennogo glikemicheskogo kontrolya i prediktor pozdnykh sosudistyykh oslozhneniy sakharnogo diabeta 2 tipa. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2011; 19(13):832–837.]
3. Standards of Medical Care for Patients With Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(suppl 1):s33–s50. DOI: 10.2337/diacare.26.2007.S33
4. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(24):2545–2559. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743
5. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Аметов АС, Анциферов МБ, Галстян ГР, Майоров АЮ, Петунина НА, Сухарева ОЮ. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа». *Сахарный диабет*. 2011; (1):95–108. [Dedov I, Shestakova M, Ametov A, Antsiferov M, Galstyan G, Mayorov A, et al. Consensus statement by a panel of experts of the Russian Association of Endocrinologists (RAE) on initiation and intensification of hypoglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2011;(1):95–105. DOI: 10.14341/2072-0351-6256]
6. Дедов ИИ, Шестакова МВ. *Сахарный диабет*. Москва: «Универсум Паблишинг»; 2003. [Dedov II, Shestakova MV. *Diabetes mellitus*. Moscow: «Universum Publishing»; 2003]
7. Аметов АС, Иванова ЕВ. Гипогликемия. *Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения*. 2011. С. 115–143. [Ametov AS, Ivanova EV. Gipoglikemiya. *Sakharnyy diabet 2 tipa: problemy i resheniya*. 2011. P. 115–143.]
8. Аметов АС. Уровень гликированного гемоглобина как значимый маркер полноценного гликемического контроля и предиктор поздних сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа. *Русский Медицинский Журнал*. 2011; 19(13): 832–837. [Ametov AS. Uroven' glikirovannogo gemoglobina kak znachimyy marker polnotsennogo glikemicheskogo kontrolya i prediktor pozdnykh sosudistyykh oslozhneniy sakharnogo diabeta 2 tipa. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2011; 19(13): 832–837.]
9. Müller G, Hartz D, Pünter J, Ökonomopulos R, Kramer W. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the  $\beta$ -cell sulfonylurea receptor I. Binding characteristics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes* 1994;1191(2):267–277. DOI: 10.1016/0005-2736(94)90177-5
10. Campbell RK. Glimepiride Role of a new sulfonylurea in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1998;32(10):1044–1052. DOI: 10.1345/aph.17360
11. 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. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1998;38(7):636–641. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1998.tb04471.x
12. Guo X-h, Lv X-f, Han P, Zhang X-z, Yang H-z, Duan W-r, et al. Efficacy and safety of glimepiride as initial treatment in Chinese patients with Type 2 diabetes mellitus. *Current Medical Research and Opinion*. 2013;29(3):169–174. DOI: 10.1185/03007995.2013.765396

Аметов Александр Сергеевич

Абаева Фатима Тотразовна

д.м.н., проф., заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва  
 аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва  
**E-mail: Fatima.Abaeva@gmail.com**