

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/м², в течение последующих 24 недель значимо не изменился (среднее изменение составило 0,4 кг/м²).

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 ± 0.7 ; male: 6.5 ± 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 ± 1.3 mmol/L and 3.1 ± 1.9 mmol/L, respectively ($p < 0.001$). Of note, FPG and PPG at baseline were 8.2 ± 1.2 mmol/L and 10.5 ± 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/m², respectively, during the follow-up period. The mean glimepiride daily dose at the end of the follow-up was 2.8 ± 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 ± 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

Сахарный 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_{1c}) 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_{1c}. 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 экстрапанкреатических 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).

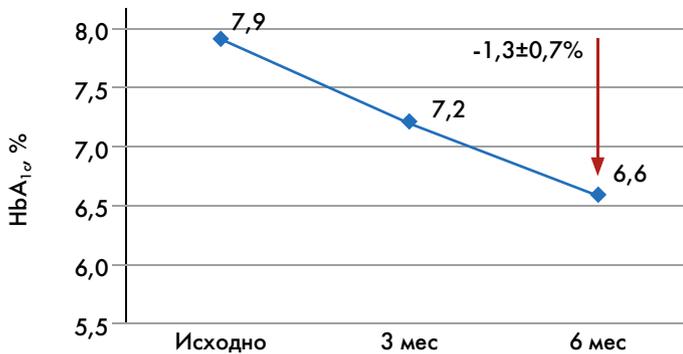
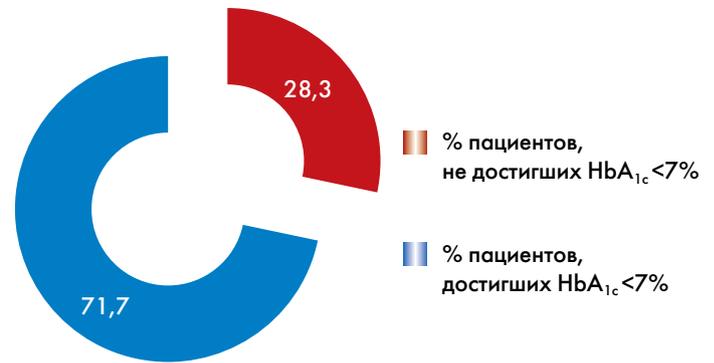
Рис. 1. Динамика уровня HbA_{1c}.

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±8,6 лет) с длительностью СД 21,4±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_{1c} 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_{1c}, гликемии натощак (ГН), постпрандиальной 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_{1c} 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_{1c}. В начале исследования среднее значение HbA_{1c} составляло 7,9±0,5%. При этом уже

через 12 недель среднее значение HbA_{1c} составляло 7,2±0,6%. Таким образом, изменение от исходного уровня было -0,7±0,5% и имело статистическую значимость ($p<0,001$). Через 24 недели среднее значение HbA_{1c} составило 6,6±0,7%. Таким образом, итоговое за 24 недели снижение HbA_{1c} составило -1,3±0,7% ($p<0,001$) HbA_{1c}<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±1,2 ммоль/л. Через 12 недель среднее значение этого показателя снизилось до 6,6±1,0 ммоль/л. Таким образом, снижение за этот период составило -1,6±1,2 ммоль/л (-1,5±1,1 ммоль/л для женщин и -1,7±1,2 ммоль/л для мужчин) и было статистически значимым ($p<0,001$). Через 24 недели среднее значение ГН составило 5,8±0,9 ммоль/л (5,8±0,9 ммоль/л для женщин и 5,8±0,9 ммоль/л для мужчин). Таким образом, итоговая амплитуда снижения ГН составила 2,3±1,3 ммоль/л (-2,2±1,2 ммоль/л для женщин и -2,6±1,3 ммоль/л для мужчин), достигнув при этом статистической значимости ($p<0,001$).

При этом, все пациенты в начале исследования имели уровень ГН≥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±1,9 ммоль/л. Изменение ППГ за 12 недель составило -2,3±1,7 ммоль/л и было статистически значимым ($p<0,001$). Еще через 12 недель уровень ППГ у пациентов составил 7,3±1,0 ммоль/л. Таким образом, итоговое снижение ППГ за 24 недели составило -3,1±1,9 ммоль/л ($p<0,001$).

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

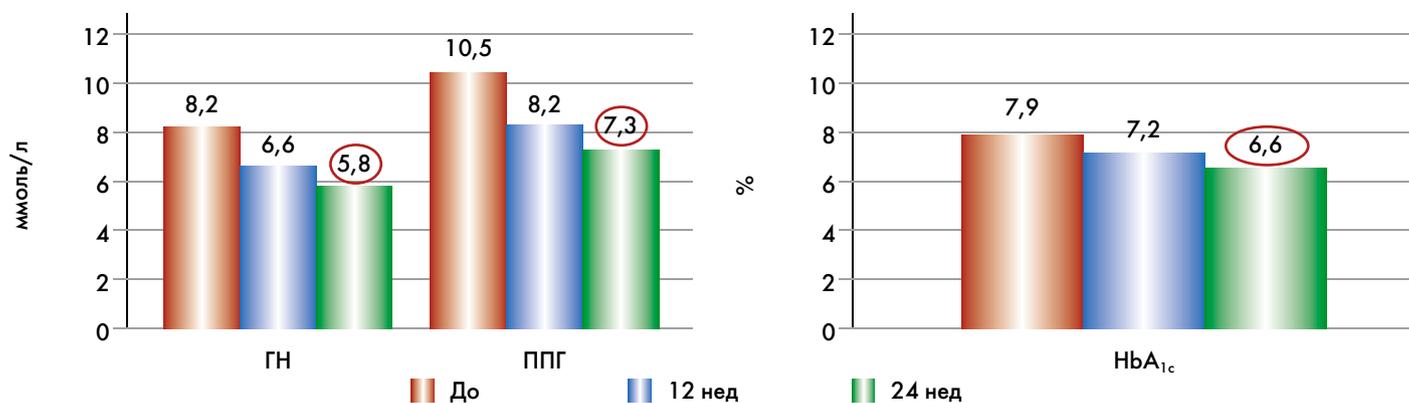


Рис. 3. Динамика основных показателей углеводного обмена на фоне монотерапии глимепиридом.

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/м², в течение последующих 24 недель значимо не изменился (среднее изменение составило 0,4 кг/м²). 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_{1c} 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_{1c} < 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 β -клеток поджелудочной железы. Скорость ассоциации молекулы глимепирида с рецептором β -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 β -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 β -клетки, что обеспечивает безопасность применения глимепирида. С одной стороны, это помогает снизить риск гипогликемических

состояний, а с другой – при длительном применении предотвращает преждевременное истощение β -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 sosudistykh 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 sosudistykh oslozhneniy sakharnogo diabeta 2 tipa. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2011; 19(13): 832–837.]
9. Müller G, Hartz D, Pünter J, Ökonomopoulos R, Kramer W. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the β -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

д.м.н., проф., заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Абаева Фатима Тотразовна

аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

E-mail: Fatima.Abaeva@gmail.com