

Применение комбинации фиксированных доз глимепирида и метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Результаты российского наблюдательного исследования

Зайцева Н.В., Ярек-Мартынова И.Р., от имени рабочей группы исследования GLMET_L_06048

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

Терапия фиксированными дозами комбинированных препаратов демонстрирует высокую эффективность и безопасность и может повышать приверженность пациентов терапии.

Цель. Изучение в ходе многоцентрового открытого проспективного наблюдательного исследования эффективности и безопасности применения комбинации фиксированных доз глимепирида и метформина (Амарил®М) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 1200 пациентов, не достигших целевых показателей гликемического контроля на фоне приема метформина и/или глимепирида в течение не менее 12 нед. В динамике оценивались показатели HbA_{1c} , глюкозы плазмы натощак и через 2 ч после еды, индекс массы тела (ИМТ), число гипогликемий и других нежелательных явлений.

Результаты. Через 12 нед применения Амарила®М исходный уровень HbA_{1c} ($8,24 \pm 0,42\%$) достоверно снизился и составил $7,48 \pm 0,48\%$; через 24 нед уровень HbA_{1c} составил $6,88 \pm 0,56\%$. 65,1% пациентов достигли уровня $HbA_{1c} \leq 7\%$ к концу исследования. Снижение гликемии натощак и постпрандиальной гликемии к концу исследования составили $1,45 \pm 1,14$ ммоль/л и $2,17 \pm 1,27$ ммоль/л соответственно. Ни одного эпизода тяжелой гипогликемии отмечено не было. ИМТ достоверно снизился на $0,85 \pm 1,28$ кг/м² ($p < 0,001$).

Заключение. Применение комбинации фиксированных доз метформина и глимепирида (Амарил®М) позволяет значительно улучшить состояние углеводного обмена у пациентов с СД2. Такая терапия является безопасной за счет низкого риска развития гипогликемических состояний, отсутствия побочных эффектов и отрицательного влияния на массу тела.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; гликированный гемоглобин; глимепирид; метформин; Амарил®

Combined fixed dose glimepiride and metformin treatment in type 2 diabetes: Results of a Russian observational study

Zaytseva N.V., Jarek-Martynova I.R.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Aim. To investigate the efficacy and safety of combined glimepiride and metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods. A multi-centre, open-label, prospective, observational study was conducted. A total of 1200 patients with T2DM inadequately controlled with metformin, glimepiride or combination of metformin + glimepiride were enrolled. Change in serum glycosylated haemoglobin (HbA_{1c}), fasting plasma glucose (FPG), and postprandial blood glucose (PPG) levels; weight; waist circumference and hypoglycemic episodes were evaluated.

Results. Baseline HbA_{1c} levels ($8.24\% \pm 0.42\%$) were significantly reduced after 12 weeks of treatment ($7.48\% \pm 0.48\%$) and at the end of the study ($6.88\% \pm 0.56\%$). Target HbA_{1c} levels ($\leq 7\%$) were achieved in 65.1% of patients at the final visit at 24 weeks. FPG and PPG levels decreased by 1.45 ± 1.14 mmol/l and 2.17 ± 1.27 mmol/l respectively ($p < 0.001$). No severe hypoglycemic events were reported. Body mass index reduced by 0.85 ± 1.28 kg/m² ($p < 0.001$).

Conclusion. Combined glimepiride and metformin therapy significantly improved long-term glycaemic control in patients with T2DM during the period of 24 weeks without additional risk of hypoglycemic events or weight gain.

Key words: glycosylated haemoglobin; diabetes mellitus; glimepiride; metformin

DOI: 10.14341/DM2015284-88

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — одно из самых распространенных хронических заболеваний, приводящее к снижению продолжительности и качества жизни. Заболеваемость СД2 неуклонно растет в связи с увеличением числа больных ожирением, средней продолжительности жизни. Поскольку начальные нарушения углеводного обмена часто протекают бессимптомно, при выявлении СД2 многие пациенты уже имеют микро- и макрососудистые осложнения. При СД2 были четко определены целевые уровни гликемии, достижение которых приводит к снижению частоты поздних осложнений [1]. Лечение, основанное на применении лекарственных средств с высоким антигипергликемическим эффектом, минимальным числом побочных явлений, а также удобных при постоянном использовании, служит оптимальной тактикой, приводящей к улучшению контроля над диабетом [2].

В основе нарушений углеводного обмена при СД2 лежат инсулинорезистентность (неадекватный биологический ответ клеток на достаточное физиологическое содержание инсулина в крови) и дисфункция β -клеток поджелудочной железы. К главным целям лечения СД2 относятся достижение уровня глюкозы крови, максимально приближенного к нормальному без высокого риска гипогликемий, сохранение функции β -клеток и уменьшение инсулинорезистентности. Национальные и международные программы по терапии СД2 ежегодно обновляются и дополняются с учетом патогенетических подходов к терапии и вновь получаемых данных. Совет экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) в 2015 г. обновил Консенсус по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД2 [3]. Международные клинические рекомендации полностью вошли и в 7-е издание Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным СД в Российской Федерации в рамках федеральной программы «Сахарный диабет» [4]. В 2015 г. вышли обновленные рекомендации ADA/EASD (American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes), также базирующиеся на современных взглядах на лечение больных СД2 [5].

Согласно последним рекомендациям, индивидуальный подход к больному и, соответственно, определение индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) должны стать основой выбора стратегии сахароснижающей терапии (ССТ).

Механизмы действия сахароснижающих препаратов различны, но в целом направлены на устранение трех основных метаболических нарушений, приводящих к гипергликемии при СД2: нарушения секреции инсулина поджелудочной железой, периферической инсулинорезистентности и избыточной продукции глюкозы печенью.

Первым этапом на пути к лечению СД2 остается модификация образа жизни, что обусловлено влиянием положительных эффектов снижения массы тела и увеличения физической активности на углеводный и липидный обмен. Однако лишь небольшому числу пациентов удается поддерживать нормогликемию путем немедикаментозных вмешательств. Поэтому одновременно с изменением образа жизни целесообразно начинать терапию метформином, действие которого направлено на основные

причины возникновения СД2 — инсулинорезистентность и гиперпродукцию глюкозы печенью, за что его называют «золотым» стандартом в лечении СД2. Альтернативой при непереносимости метформина могут являться ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. При неэффективности этого шага, что проявляется сохранением в течение 6 мес нецелевого уровня HbA_{1c} или его снижением менее чем на 0,5%, рекомендован переход к следующему этапу.

Второй этап — это усиление медикаментозной терапии. При этом выбор препарата определяется уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), а также учитываются особенности течения СД2, сопутствующая патология, возраст, длительность диабета. Все это в совокупности формирует индивидуальные целевые показатели гликемии. В последних рекомендациях Международной диабетической федерации (IDF — International Diabetes Federation, 2012) [6], ADA (2014) [7], РАЭ (2011) [3], базирующихся на крупномасштабных международных клинических исследованиях (ADVANCE — Action in Diabetes and Vascular Disease—Preterax and Dimicron MR Controlled Evaluation, ACCORD — Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, VADT — Veteran Affairs Diabetes Trial), большое внимание уделяется гипогликемическим состояниям и их последствиям для здоровья пациентов. Доказано, что сердечно-сосудистые осложнения и смертельный исход чаще встречаются среди пациентов с интенсифицированным снижением уровня гликемии и частыми гипогликемическими эпизодами (особенно тяжелыми гипогликемиями) [8]. Приоритет в этой клинической ситуации должен быть отдан средствам с минимальным риском развития гипогликемий.

При уровне HbA_{1c} 7,6–9,0% уже в дебюте следует сразу начинать с комбинированной терапии. Препараты сульфонилмочевины (ПСМ), как и метформин, имеют полувековой клинический опыт использования. Механизм действия максимально реализуется только при сохраненной функции инсулярного аппарата поджелудочной железы и обусловлен связыванием ПСМ со специфическими рецепторами плазматической мембраны β -клеток, интегрированных в структуру АТФ-зависимых калиевых каналов плазматических мембран. Глимепирид — ПСМ, отличающийся более высокой скоростью ассоциации и диссоциации с рецептором β -клеток (в 2,5–3,0 и в 8–9 раз выше соответственно), чем другие препараты второй генерации [9]. Этим объясняется лучшее снижение постпрандиальной гликемии (ППГ) и меньший риск возникновения гипогликемических состояний. Кроме того, предотвращается быстрое истощение инсулярного аппарата поджелудочной железы.

Цель

На территории Российской Федерации было инициировано реестровое исследование, целью которого являлось определение эффективности и безопасности комбинации фиксированных доз (КФД) глимепирида и метформина (Амарила® М) в условиях применения в повседневной клинической практике у пациентов с СД2 с уровнем HbA_{1c} 7,6–9%. Его основной задачей стала оценка изменения

уровня HbA_{1c} через 3 и 6 мес после применения КФД глимепирида и метформина пациентами с СД2. Вторичными целями служили определение процента пациентов, достигших $HbA_{1c} \leq 6,5$ и $HbA_{1c} \leq 7\%$, через 3 и 6 мес приема КФД глимепирида и метформина, а также оценка изменения уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) и ППГ через 3 и 6 мес приема КФД глимепирида и метформина; оценка средней суточной дозы КФД глимепирида и метформина через 3 и 6 мес; оценка ИМТ через 6 мес применения КФД глимепирида и метформина; оценка частоты подтвержденных эпизодов гипогликемии на 1 пациента в месяц через 3 и 6 мес приема КФД глимепирида и метформина. Кроме того, оценивались нежелательные явления (НЯ)/серьезные НЯ.

Дизайн и методы

В клиническом исследовании участвовало 119 центров из различных регионов России (исследование проводилось в следующих регионах Российской Федерации: Западная и Восточная Сибирь, Северо-Запад России, Центральный федеральный округ, Северная и Южная Волга, Урал, Юг России, Московская область). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое включило 1200 больных СД2, ответивших критериям включения/исключения, из них 1169 завершили исследование. В исследование были включены пациенты старше 18 лет, не менее 12 нед до включения получавшие терапию метформином и/или глимепиридом и не достигшие уровня HbA_{1c} менее 7,5%. Пациенты получали КФД глимепирида и метформина (Амарил® М) в течение 6 мес. Начальная доза Амарила® М для всех пациентов с СД2 составляла 2 мг/500 мг. Пациенты получали дозу препарата 1 раз в сутки непосредственно перед завтраком или, в случае пропуска, — перед следующим основным приемом пищи. Анализ эффективности был проведен через 3 мес в группе из 1190 (99,2%) пациентов и через 6 мес — в группе из 1169 (97,4%) пациентов. Анализ безопасности проведен в группе пациентов, принявших хотя бы одну дозу КФД глимепирида и метформина по назначению врача (1190 пациентов), и в группе пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом (1169 пациентов).

Поскольку программа являлась наблюдательной, все использованные статистические методы носили описательный характер и использовались для целей исследования. Заранее никаких измеримых показателей или статистических гипотез не было определено, чтобы ограничить риск ложноположительных результатов из-за возможной высокой изменчивости и разнообразия изучаемых данных.

Результаты

В исследование были включены 373 мужчины (средний возраст $54,8 \pm 9,8$ года) и 827 женщин (средний возраст $= 57,8 \pm 9,6$ года). Средняя длительность СД2 составила $3,5 \pm 3,3$ года (медиана — 2,4 года). Пациенты имели средний ИМТ $32,5 \pm 3,9$ кг/м² (медиана — 32,4 кг/м²) на исходном этапе. Анализ степени ожирения в изучаемой популя-

ции показал, что 48% имели первую степень ожирения, 27% — вторую; 23% имели избыточную массу тела и 2% — нормальную. Масса тела у мужчин составила $95,7 \pm 13,6$, у женщин — $87,9 \pm 12,5$ кг. Средняя окружность талии (ОТ) у мужчин составила $106,9 \pm 15,6$, у женщин — $101,2 \pm 14,5$ см.

Исходно всем пациентам не удалось добиться контроля гликемии на фоне монотерапии глимепиридом или метформином, а также на фоне приема комбинации нефиксированных доз метформина и глимепирида. Средние уровни HbA_{1c} составили $8,24 \pm 0,42\%$ (медиана 8,2%), ГПН — $8,45 \pm 1,34$ (медиана — 8,3 ммоль/л), ППГ — $10,9 \pm 2,12$ ммоль/л (медиана — 10,5 ммоль/л).

В начале исследования назначали одну таблетку Амарила® М в сутки всем пациентам, которые самостоятельно титровали дозу в соответствии с алгоритмом, рекомендованным врачом, с учетом результатов самоконтроля гликемии натощак. Через 3 мес терапии увеличение исходной дозы в два раза было отмечено в 20,2% случаев, в три или более раз — в 1,7%. По завершении исследования 36,4% пациентов принимали по 2 таблетки препарата, 3,5% — по 3 и более. Большинство пациентов продолжили прием первоначально рекомендованной дозы препарата.

Через 3 и 6 мес после исходного этапа уровень HbA_{1c} заметно снизился — с $8,24 \pm 0,42\%$ исходно до $7,48 \pm 0,46$ и $6,88 \pm 0,56\%$ соответственно. Среднее снижение HbA_{1c} в абсолютном выражении через 3 мес терапии составило $-0,76 \pm 0,47\%$, через 6 мес $-1,35 \pm 0,57\%$ (рис. 1).

Изменения от исходного значения составили на $9,16 \pm 5,53$ и $16,3 \pm 6,56\%$ соответственно. Доля пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} \leq 6,5\%$, составила 5,0 и 26,9% через 3 и 6 мес соответственно ($p < 0,001$). Эффективность препарата подтверждается и высоким процентом пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} \leq 7,0\%$, 22,7 и 65,1% соответственно ($p < 0,001$) (рис. 2).

Уровень ГПН снизился в среднем с $8,45 \pm 1,34$ до $7,00 \pm 1,04$ ммоль/л через 3 мес и до $6,27 \pm 0,79$ ммоль/л через 6 мес. Среднее снижение достигло $-1,45 \pm 1,14$ и $-2,17 \pm 1,27$ ммоль/л, что в относительном выражении составило $-16,3 \pm 11,0$ и $-24,6 \pm 11,6\%$ от исходного значения соответственно.

Уровень постпрандиальной глюкозы снизился с $10,9 \pm 2,12$ ммоль/л исходно до $8,68 \pm 1,63$ и $7,78 \pm 1,23$ ммоль/л через 3 и 6 мес соответственно. Изме-

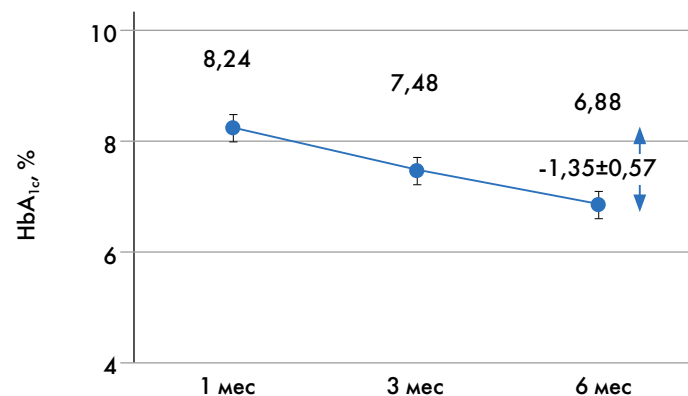


Рис. 1. Динамика уровня гликированного гемоглобина через 3 и 6 мес применения КФД метформина и глимепирида.

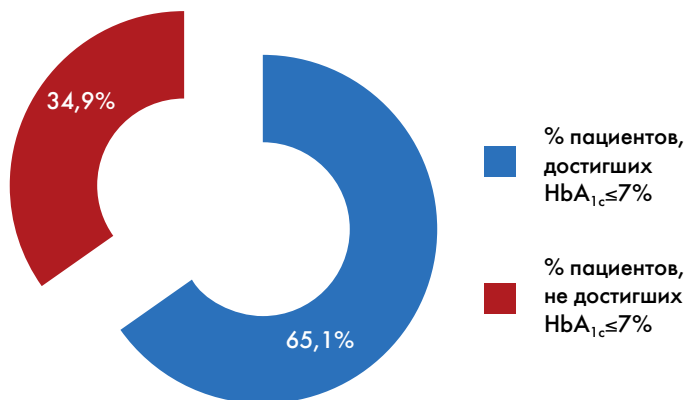


Рис. 2. Доля пациентов, достигших цели терапии $HbA_{1c} \leq 7\%$.
Примечание: $p < 0,001$.

нения составили $-2,22 \pm 1,67$ и $-3,12 \pm 1,79$ ммоль/л, что в относительном выражении достигло $-19,2 \pm 13,0$ и $-27,1 \pm 12,6\%$ от исходного значения (рис. 3).

Средняя доза КФД глимегирида и метформина существенно не менялась в течение 6 мес от начала терапии и через 6 мес составила $2,90 \pm 1,25$ мг/сут (медиана – 2,0 мг) и 726 ± 312 мг/сут (медиана – 500 мг) соответственно ($p > 0,05$). В конце исследования 699/1169 (59,8%) пациентов продолжали прием первоначально рекомендованной дозы препарата. Значительного увеличения дозы препарата не наблюдалось.

Применение препарата положительно повлияло на динамику ИМТ и ОТ. К моменту окончания исследования ИМТ достоверно ($p < 0,001$) снизился на $0,85 \pm 1,28$ кг/м² ($-2,61 \pm 3,86\%$ от исходного) и составил $31,6 \pm 3,8$ по сравнению с $32,5 \pm 3,9$ кг/м². ОТ у женщин уменьшилась за 6 мес терапии на $-2,52 \pm 3,05\%$ и составила $98,5 \pm 14,1$ см по сравнению с $101,2 \pm 14,5$ см на этапе скрининга ($p < 0,001$). У мужчин ОТ также значительно уменьшилась и составила $104,3 \pm 15,2$ см по сравнению с $106,9 \pm 15,4$ см на исходном этапе ($p < 0,001$). По сравнению с исходным значением ОТ уменьшилась на $-2,52 \pm 3,05\%$ у женщин и на $-2,12 \pm 3,49\%$ у мужчин.

Среди пациентов, принявших препарат по крайней мере 1 раз, доля эпизодов бессимптомной гипогликемии составила 84/1190 (7,06%), симптоматической гипогликемии – 63/1190 (5,29%) и ночной симптоматической гипогликемии – 11/1190 (0,92%). Среди пациентов, завершивших исследование согласно протоколу, доля пациентов с бессимптомной гипогликемией составила 84/1169 (7,19%), симптоматической гипогликемией – 61/1169 (5,22%) и ночной симптоматической гипогликемией – 9/1169 (0,78%). Ни одного случая тяжелой гипогликемии в течение всего периода исследования зарегистрировано не было.

По поводу СД2 были госпитализированы 1,02% пациентов в группе, принявших препарат хотя бы 1 раз, и 1,03% пациентов в группе, завершивших исследование по протоколу. Среднее число дней в стационаре по поводу СД2 составило $12,9 \pm 1,62$. Случаев обращения в службу скорой помощи по поводу СД2 не зафиксировано (0%). За весь период исследования никаких других НЯ зарегистрировано не было.

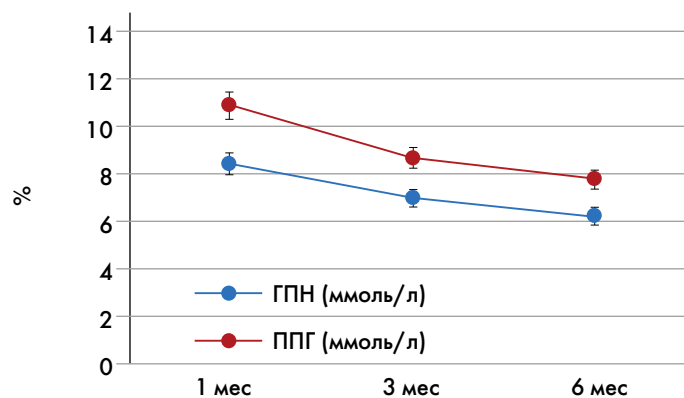


Рис. 3. Динамика уровней ГПН и ППГ через 3 и 6 мес применения КФД метформина и глимегирида.

Обсуждение

В проведенном исследовании были изучены результаты применения метформина и ПСМ (глимегирида) в виде КФД у пациентов с СД2, не достигших целевых показателей углеводного обмена на фоне терапии метформином и/или глимегиридом. Исследование продемонстрировало, что применение препарата Амарил®М приводит к значимому улучшению показателей HbA_{1c} , ГПН, ППГ. Необходимо отметить, что такая терапия не имеет отрицательного влияния на массу тела (в ряде случаев отмечается снижение ИМТ и ОТ), а это важнейшие параметры, которые сами по себе могут приводить к ухудшению компенсации углеводного обмена.

Помимо эффективности ССТ, согласно современным рекомендациям, необходима оценка безопасности проводимой терапии. С этой целью строго контролируются частота и степень выраженности возникающих случаев гипогликемии. Проведенное исследование наглядно продемонстрировало низкий риск возникновения гипогликемии на фоне приема метформина и глимегирида, что свидетельствует о высокой безопасности применения данной комбинации для пациентов с СД2.

Нужно отметить, что неинтервенционный дизайн исследований служит возможным ограничением в отношении оценки массы тела, а также может объяснять небольшое число зафиксированных гипогликемий.

Полученные результаты перекликаются с данными других исследований. Так, в исследовании Charpentier [9] было показано, что комбинация глимегирида и метформина, применение которой было начато у пациентов с $HbA_{1c} \geq 7,0\%$, вызвало достижение контроля гликемии ($HbA_{1c} -0,74\%$), лучшего, чем применение монотерапии глимегиридом или метформином. В этом исследовании было показано, что терапия глимегиридом настолько же безопасна, как и монотерапия метформином, хотя частота встречаемости эпизодов гипогликемии была выше в группе комбинированного лечения, чем в группе метформина [10]. Эффективность комбинации глимегирида и метформина была доказана в исследовании с участием пациентов с СД2 без адекватного контроля на фоне монотерапии метформином. Двенадцатинедельная терапия продемонстрировала эффективность комбинации в плане улучшения (сниже-

ния) уровней ГПН и ППГ, а также HbA_{1c} . Последний представлял собой основной параметр оценки эффективности в исследовании и снизился во время терапии с $8,35 \pm 0,93$ до $7,65 \pm 1,70\%$ ($p < 0,001$). Доля пациентов со снижением $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ и/или $HbA_{1c} \leq 7\%$ составила 65,79% [11].

Преимущество применения КФД над приемом комбинации препаратов в индивидуально подобранных дозировках заключается в повышении приверженности пациентов к терапии. Это было показано в ретроспективном исследовании Melikian и соавт. и в исследовании Penfornis и соавт. В первом исследовании приверженность пациентов в группе, получавшей КФД глибенкламида и метформина, составила 77%, в группе комбинированной терапии препаратами в индивидуально подобранных дозировках – 54% [12]. Во втором исследовании было показано, что начало терапии с приема КФД или переключение пациентов на КФД сопровождалось значительным повышением приверженности терапии [13].

Кроме того, имеются свидетельства более выраженной эффективности компонентов в составе КФД по сравнению с эффективностью препаратов в индивидуально подобранных дозировках в составе комбинации, за счет изменения фармакокинетических и фармакодинамических свойств компонентов. Например, Stephen R. Donahue и соавт. показали, что применение КФД глибенкламида и метформина увеличивает C_{max} на 16% и приводит к значительному снижению интенсивности роста уровня ППГ по сравнению с приемом комбинации нефиксированных доз препаратов [14].

Заключение

Комбинированная терапия метформином и глимепиридом способна приводить к улучшению показателей углеводного обмена у больных СД2. Применение данной комбинации препаратов демонстрирует высокий уровень безопасности за счет низкого риска развития гипогликемий (симптоматических, ночных, бессимптомных и особенно тяжелых) и отсутствия других НЯ. Неоспоримым преимуществом данной терапии служит отсутствие прибавки массы тела, что позитивно сказывается на показателях углеводного обмена. Кроме того, применение фиксированных комбинаций препаратов, таких как Амарил®М, делает режим лечения более удобным и повышает комплаентность пациентов.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной публикации.

Благодарности

Благодарим всех исследователей, принимавших участие в клиническом исследовании GLMET_L_06048.

Список литературы

- 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
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Диагностика, лечение, профилактика. – М.: Медицинское информационное агентство; 2011. [Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetes mellitus. Diagnosis, treatment, prevention. – Moscow: Medical information Agency; 2011.]
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. // Сахарный диабет. – 2011. – №4 – С.6–17. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Ametov A.S., Galstyan G.R., Mayorov A.Y., et al. Russian Association of Endocrinologists expert consensus document on initiation and intensification of antihyperglycaemic therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2011;14(4):6-17.] doi: 10.14341/2072-0351-5810
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (6-й выпуск). Сахарный диабет. 2013;(1s):1-121. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Aleksandrov A., et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (6th edition). *Diabetes mellitus*. 2013;(1S):1-120.] doi: 10.14341/DM20131S1-121
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*. 2012;35(6):1364-1379. doi: 10.2337/dc12-0413
- IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabetic Medicine*. 2006;23(6):579-593. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01918.x
- American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes care*. 2014;37(Supplement 1):S14-S80. doi: 10.2337/dc14-S014
- Результаты исследования ACCORD-EYE. // Сахарный диабет. – 2010. – №2. – С.132. [The ACCORD-EYE study results. *Diabetes mellitus*. 2010;13(2):132.] doi: 10.14341/2072-0351-5691
- Müller G, Hartz D, Pünter J, et al. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the β -cell sulfonylurea receptor 1. Binding characteristics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. 1994;1191(2):267-277. doi: 10.1016/0005-2736(94)90177-5
- Charpentier G, Fleury F, Kabir M, et al. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in Type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine*. 2001;18(10):828-834. doi: 10.1046/j.1464-5491.2001.00582.x
- Pareek A, Chandurkar NB, Salkar HR, et al. 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. *American Journal of Therapeutics*. 2013;20(1):41-47. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181ff7c63
- Melikian C, White TJ, Vanderplas A, et al. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: A comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clinical Therapeutics*. 2002;24(3):460-467. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(02)85047-0
- Penfornis A. Drug compliance in type 2 diabetes: role of drug treatment regimens and consequences of their benefits. *Diabetes and Metabolism*. 2003;29(2 Pt 3):S31-37.
- Donahue S, Turner K, Patel S. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Glyburide/Metformin Tablets (Glucovance™) versus Equivalent Doses of Glyburide and Metformin in Patients with Type 2 Diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(15):1301-1309. doi: 10.2165/00003088-200241150-00004

Зайцева Наталья Владиславовна

к.м.н., с.н.с. отделения диабетической нефропатии и гемодиализа
ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация
E-mail: nata.zaec@gmail.com

Ярек-Мартынова Илона Рената

к.м.н., в.н.с. отделения диабетической нефропатии и гемодиализа,
ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация