

Фиксированные комбинации сахароснижающих препаратов в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

А.Ф. Вербовой[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6123-5610>, diabet@samtel.ru

Н.И. Вербовая, diabet@samtel.ru

Ю.А. Долгих, <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>, yulyadoll@mail.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Распространенность сахарного диабета (СД) в нашей стране достаточно велика. При этом большая часть приходится на СД2. Данная патология характеризуется достаточно высокой инвалидизацией и смертностью. Основной причиной летальных исходов при СД2 являются сердечно-сосудистые заболевания – около 52,0%. Важной причиной развития и прогрессирования этих осложнений является отсутствие компенсации диабета, что является в настоящее время серьезной проблемой. Так, по статистике, в России доля компенсированных пациентов с СД2 с уровнем гликированного гемоглобина менее 7,0% составляет лишь чуть больше половины всех больных. Причинами недостаточной компенсации заболевания могут быть такие факторы, как отсутствие обучения пациентов и самоконтроля, а также низкая приверженность пациента к соблюдению правил приема сахароснижающих препаратов. Использование пролонгированных форм препаратов, а также комбинированных лекарственных средств повышает приверженность пациентов к терапии. Среди таблетированных лекарственных средств для лечения СД2 наиболее часто назначаемыми препаратами являются метформин и производные сульфонилмочевины (СМ). Совместное назначение этих групп препаратов улучшает гликемический контроль пациентов. Существуют лекарственные средства, содержащие фиксированные комбинации метформина и производных СМ. Например, препарат, содержащий 2,5 мг глибенкламида и 400 мг метформина, а также препарат с более высокой дозой метформина в двух комбинациях: 2,5 мг глибенкламида и 500 мг метформина и 5 мг глибенкламида и 500 мг метформина, а также препарат в качестве производного СМ, содержащий 2 мг глимепирида и 500 мг метформина. Такие дозировки являются удобными для приема пациентов и дальнейшего титрования, а также имеют низкий риск гипогликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сахароснижающая терапия, метформин, глибенкламид, глимепирид

Для цитирования: Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Фиксированные комбинации сахароснижающих препаратов в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет.* 2022;16(23):199–204. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-199-204>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fixed combinations of hypoglycemic drugs in the treatment of patients with type 2 diabetes

Andrey F. Verbovoy[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6123-5610>, diabet@samtel.ru

Nelly I. Verbovaya, diabet@samtel.ru

Yulia A. Dolgikh, <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>, yulyadoll@mail.ru

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

The prevalence of diabetes mellitus (DM) in our country is quite high. Most of them are type 2 diabetes. This pathology is characterized by a rather high disability and mortality. The main cause of deaths in type 2 diabetes are cardiovascular diseases – about 52.0%. An important reason for the development and progression of these complications is the lack of compensation for diabetes, which is currently a serious problem. Thus, according to statistics in Russia, the proportion of compensated patients with type 2 diabetes with a glycosylated hemoglobin level of less than 7.0% is only slightly more than half of all patients. The reasons for insufficient compensation of the disease may be such factors as the lack of patient education and self-control, as well as the patient's low adherence to compliance with the rules for taking hypoglycemic drugs. The use of prolonged forms of drugs, as well as combined drugs, increases the adherence of patients to therapy. Among oral medications for the treatment of type 2 diabetes, the most commonly prescribed drugs are metformin and sulfonylurea (SM) derivatives. The joint appointment of these groups of drugs improves glycemic control of patients. There are drugs containing fixed combinations of metformin and SM derivatives. For example, containing 2.5 mg/tab of glibenclamide and 400 mg/tab of metformin, and 2.5 mg/tab of glibenclamide and 500 mg/tab of metformin and 5 mg/tab of glibenclamide and 500 mg/tab of metformin, as well, containing 2 mg/tab of glimepiride and 500 mg/tab metformin. Such dosages are convenient for patient intake and further titration, also have a low risk of hypoglycemia.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, hypoglycemic therapy, metformin, glibenclamide, glimepiride

For citation: Verbovoy A.F., Verbovaya N.I., Dolgikh Yu.A. Fixed combinations of hypoglycemic drugs in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):199–204. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-199-204>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день в нашей стране насчитывают более 4,7 млн больных, страдающих сахарным диабетом (СД), из них подавляющее большинство пациентов (92,5%) – это лица с СД2, численность которых составляет более 4,43 млн. При этом отмечается постепенное увеличение заболеваемости СД2 [1]. Данная патология характеризуется достаточно высокой инвалидизацией и смертностью. Так, смертность среди лиц с СД2 составляет 93,9 человек на 100 тыс. населения. Следует отметить, что средняя продолжительность диабета до момента смерти относительно невысока и составляет всего 11,4 года. Основная причина летальных исходов при этом типе СД приходится на сердечно-сосудистые заболевания – около 52,0% [1]. Важной причиной развития и прогрессирования этих осложнений является отсутствие компенсации диабета, основным критерием которого является гликированный гемоглобин (HbA1c). У большинства взрослых с СД2 данный показатель должен быть менее 7,0–7,5% в зависимости от возраста и наличия сопутствующих заболеваний [2]. По статистике, в России доля компенсированных пациентов с СД2 с HbA1c менее 7,0% составляет 52,1%, т. е. чуть больше половины всех больных, а с HbA1c – от 7 до 7,9–30,7%. В то же время доля некомпенсированных пациентов с уровнем гликированного гемоглобина 8,0–8,9% составила 9,2%, а HbA1c более 9,0% зарегистрирован у 8,0% пациентов [1]. Однако данные цифры не являются точными. Согласно информации Федерального регистра пациентов с СД, исследование HbA1c осуществляется в настоящее время только у 49%, что больше, чем в предыдущие периоды. Это увеличение частоты определения HbA1c обусловлено обращаемостью более активной, а значит, более сохранной и комплаентной части пациентов. Результаты обследования в диамодуле показали, что, когда исследование HbA1c проводится у 100% пациентов, показатели соответствуют целевому уровню лишь у 25–28% больных СД2, что меньше по сравнению с данными регистра [3]. Таким образом, большинство пациентов с диабетом являются некомпенсированными, что ухудшает прогноз у таких пациентов и повышает риск развития осложнений.

ПРИЧИНЫ ОТСУТСТВИЯ КОМПЕНСАЦИИ СД

Существует несколько причин недостаточной компенсации пациентов с СД2. Одной из них является отсутствие обучения пациентов, а также самоконтроля. Согласно клиническим рекомендациям необходимо обучение больных как в дебюте заболевания, так и на всем его

протяжении [4]. Однако, по данным регистра, обучение в Школе для пациентов с СД проходят менее половины больных (46%), а около 32% пациентов с СД2 не проводят самоконтроль [1].

Еще одним важным фактором в достижении адекватного гликемического контроля является приверженность пациента к соблюдению правил приема сахароснижающих препаратов (ССП). У большинства лиц с данным заболеванием (около 76,2% пациентов) используется пероральная сахароснижающая терапия (ПССТ). Из них 44,1% пациентов получают монотерапию одним препаратом, 28,9% – комбинацию из двух ССП, а 3,2% пациентов назначена комбинация трех ССП [1]. Усиление сахароснижающей терапии и назначение еще одного препарата требуется при прогрессировании заболевания. При этом необходимость приема нескольких таблетированных лекарственных средств снижает приверженность к лечению. Это связано с тем, что пациенты с СД2 часто имеют ряд других хронических заболеваний (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия и другие), по поводу которых также назначается терапия, иногда также несколькими препаратами. Таким образом, пациенту приходится принимать большое количество таблетированных лекарственных средств. Это имеет определенные неудобства, такие как более высокая стоимость многокомпонентной терапии, сложность режима приема и, как следствие, вероятность неправильного применения. Также имеет значение субъективное неприятие больного, что может приводить к некорректному приему лекарственных средств [5]. Результаты исследования DARTS показали, что лишь 30% пациентов твердо придерживаются терапии одним лекарственным препаратом, в то время как при одновременном применении большего количества препаратов и в больших дозах этот показатель составлял менее 13% [6].

Использование пролонгированных форм препаратов, а также комбинированных лекарственных средств повышает приверженность к терапии.

ПЕРОРАЛЬНЫЕ САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Среди таблетированных лекарственных средств для лечения СД2 наиболее часто назначаемым препаратом является метформин. В монотерапии он используется у 69,5% пациентов. У пациентов, получающих комбинированную ПССТ, этот препарат является также самым распространенным [1]. Снижение HbA1c на фоне его применения составляет в среднем 1,5–2%, при этом степень снижения глюкозы крови связана с ее исходным уровнем до начала лечения [7–9]. Метформин является препаратом

выбора при СД2, т. к. его назначение способствует снижению инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани, а также уменьшению продукции глюкозы печенью за счет подавления глюконеогенеза [2]. Данный препарат оказывает свое влияние не только на углеводный обмен, но и на другие органы и системы. Он имеет кардиопротективные свойства и оказывает положительное действие на липидный обмен, снижая уровни липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов [10–12]. Впервые влияние метформина на сердечно-сосудистую систему у пациентов с СД2 было продемонстрировано в проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [12]. В результате данного исследования было обнаружено достоверное уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений на 40% на фоне применения метформина в отличие от лиц, принимавших производные сульфонилмочевины (СМ). Кроме того, метформин на 15% снижает частоту госпитализаций в течение года у больных СД2 и сердечной недостаточностью в сравнении с другими ССП [13]. Также показана способность метформина тормозить агрегацию тромбоцитов и снижать риск образования тромбов [14, 15]. Данный препарат хорошо переносится, а для снижения риска развития побочных эффектов рекомендуется титровать дозу в течение первых нескольких недель приема.

Несмотря на свою эффективность, монотерапия метформинем не всегда может привести к достижению целевых уровней показателей гликемического контроля, таких как глюкоза крови натощак и HbA1c. В этом случае необходимо добавление еще одного сахароснижающего препарата. Интенсификация терапии может быть необходима как при прогрессировании заболевания, так и уже в его дебюте. К моменту манифестации СД2 уже около 50% β -клеток теряют свою функциональную активность, что обосновывает назначение комбинированной сахароснижающей терапии для достижения компенсации. По данным O. Phung et al., комбинированная сахароснижающая терапия позволяет добиться более выраженного снижения HbA1c, при этом большее число пациентов может достигнуть компенсации углеводного обмена по сравнению с монотерапией метформинем [16].

Второй по назначаемости группой ССП являются производные СМ (27,3% в монотерапии), а их комбинация с метформинем является самой распространенной [1]. Причиной такой распространенности является высокая эффективность данной группы препаратов, их низкая стоимость и широкая доступность для пациентов. Такая ПССТ может быть оптимальной для пациентов, которые не хотят переходить на инсулинотерапию или имеют сложности при использовании инсулина [17]. А наличие фиксированных комбинаций препаратов СМ с метформинем помогает уменьшить количество таблеток, которые применяет пациент. Это удобнее для больного с СД2 и снижает риск того, что пациент забудет принять препарат, тем самым улучшая приверженность к лечению и его эффективность.

Фиксированная комбинация метформина с производными СМ патогенетически оправдана при СД2. Дело

в том, что при этом заболевании нарушена двухфазная секреция инсулина после приема пищи, которая обеспечивает подавление продукции глюкозы печенью и инсулинстимулированное распределение глюкозы в тканях. При СД2 снижается или отсутствует 1-я фаза стимулированной глюкозой секреции инсулина, причем это сопровождается уменьшением массы β -клеток на 60%. Применение комбинированной терапии метформинем и препаратами СМ способствует улучшению как первой, так и второй фазы секреции инсулина. Кроме того, важен уровень секреторного ответа, зависящий от количества высвободившихся гранул инсулина. Этот ответ как раз и усиливается при использовании производных СМ. Препараты этой группы стимулируют секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. Они обладают способностью связываться со специфическими рецепторами на поверхности мембран β -клеток. Это приводит к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов и деполяризации мембран β -клеток, что способствует открытию кальциевых каналов и быстрому поступлению кальция внутрь этих клеток. Данный процесс приводит к дегрануляции и секреции инсулина в кровь.

Основными представителями этой группы являются препараты второй и третьей генерации: глибенкламид, гликлазид и глимепирид. Каждый из этих препаратов имеет свои особенности.

Глибенкламид. Наиболее выраженный сахароснижающий эффект имеет глибенкламид. Однако известно, что препараты СМ имеют высокий риск гипогликемии, что является негативным моментом при их назначении. Назначение глибенкламида в низкой дозировке в фиксированной комбинации с метформинем уменьшает вероятность возникновения гипогликемических состояний при достаточной эффективности такой терапии [18]. Данные ряда работ показали значимое уменьшение уровня HbA1c при применении более низких доз глибенкламида в фиксированной комбинации с метформинем, чем при одновременном назначении метформина с глибенкламидом или гликлазидом [18–20]. Кроме того, пациенты, получающие фиксированные комбинации препаратов, лучше соблюдали режим их приема, чем больные, принимающие одновременно два отдельных препарата [18, 21, 22]. Удобной фиксированной комбинацией является сочетание малых доз глибенкламида 2,5 мг и метформина 400 мг или глибенкламида 2,5 мг и метформина 500 мг.

Глимепирид – препарат третьего поколения производных СМ. В отличие от других представителей этой группы у него низкая аффинность к рецептору сульфонилмочевины (SUR) (в 2–3 раза меньше, чем у глибенкламида) и высокая ассоциация и диссоциация (в 2,5–3 и 8–9 раз больше, чем у глибенкламида) при рецепторном взаимодействии [23]. Благодаря данным особенностям происходит более быстрое и кратковременное стимулирующее влияние препарата на секрецию инсулина, а также менее прочное взаимодействие с SUR. Это объясняет более низкий риск гипогликемий при применении глимепирида. Кроме того, данный препарат обладает высокой

биодоступностью, которая не зависит от приема пищи, а также большим периодом полувыведения, что позволяет принимать данный препарат всего один раз в сутки. Глимепирид может применяться у пациентов со сниженной функцией почек, т. к. его метаболизм происходит в печени. По данным ряда работ, фармакокинетика не различалась у пациентов с сохранной и нарушенной функцией почек [24–26]. Добавление глимепирида к метформину значительно улучшает компенсацию углеводного обмена у пациентов с СД2 [22]. По данным A. Pareek et al., применение комбинации этих препаратов является эффективным методом лечения пациентов с неадекватным контролем на фоне монотерапии препаратами СМ или метформин. Такая терапия обеспечивает хороший гликемический контроль с лучшим профилем переносимости [27]. В двойном слепом проспективном многоцентровом исследовании проводилось сравнение эффективности комбинации «глимепирид/метформин» и «глибенкламид/метформин» у больных с СД2, не достигших компенсации заболевания на монотерапии метформин или глибенкламидом. В результате у пациентов, принимающих комбинацию «глимепирид/метформин», уровень HbA1c через 12 мес. от начала терапии был ниже, а доля пациентов, достигших целевых значений показателей гликемии, в этой группе была в 1,7 раза выше, чем в группе пациентов, которым была назначена комбинация «глибенкламид/метформин». При этом частота гипогликемий была больше в группе глибенкламида/метформина по сравнению с группой глимепирида/метформина (28,9 и 17,1% соответственно). Таким образом, комбинация «глимепирид/метформин» продемонстрировала более высокую эффективность, чем «глибенкламид/метформин», в достижении целей гликемического контроля с меньшим количеством гипогликемических событий у пациентов с неконтролируемым СД2 [28]. В исследовании ESCALATION была показана эффективность добавления глимепирида в условиях реальной клинической практики пациентам с СД2, которые не достигли компенсации на фоне терапии ингибитором дипептидилпептидазы-4 (идПП-4) в комбинации с метформин. В рамках данного исследования использовались различные схемы назначения: 3-компонентная терапия метформин + идПП-4 + глимепирид (54,5% пациентов), 2-компонентная терапия метформин + глимепирид (34,4% пациентов), а также в других комбинациях препаратов (11,1% пациентов). Независимо от выбранной схемы лечения, изменение терапии приводило к улучшению гликемического контроля при отсутствии эпизодов тяжелой гипогликемии [29].

Гликлазид – препарат из группы производных СМ второго поколения. Преимуществом данного препарата является его способность уменьшать риски микро- и макрососудистых осложнений, что подтверждают результаты исследования ADVANCE. Так, были продемонстрированы нефропротективные свойства оригинального гликлазида МВ. Его использование способствовало предупреждению прогрессирования диабетической нефропатии и снижению риска впервые возникшей микро- и макроальбуминурии. Также было показано, что раннее назначение

сахароснижающей терапии на основе гликлазида МВ характеризуется снижением числа случаев терминальной стадии хронической почечной недостаточности [30]. В ходе того же исследования ADVANCE было выявлено протективное влияние гликлазида МВ на сердечно-сосудистую систему. Отмечено снижение сочетанного исхода основных макро- и микрососудистых событий на 10% [31]. Позже исследование STENO-2, в ходе которого наблюдение проводилось более 13 лет, также подтвердило безопасность гликлазида МВ в отношении сердечно-сосудистой системы. Результаты этого исследования показали, что гликлазид МВ на 59% уменьшал риск развития сердечно-сосудистых осложнений, риск смерти от всех причин – на 46%, а смерти от сердечно-сосудистых событий – на 57% [32]. Положительное действие данного препарата в отношении сосудистых осложнений диабета объясняется его антиоксидантными и вазопротективными свойствами. Они обусловлены тем, что химическая структура гликлазида МВ содержит азобициклооктановую группу. Причем этот эффект не зависит от сахароснижающего действия [33].

Гликлазид МВ имеет низкий риск гипогликемии при титрации до максимальной дозы, что также является положительным моментом [34].

Эффективность и безопасность гликлазида МВ сравнивалась с идПП-4, в частности с ситаглиптином. Показано, что добавление к монотерапии метформин как ситаглиптина, так и гликлазида МВ одинаково приводит к эффективному контролю глюкозы крови, при этом у пациентов не было зафиксировано тяжелых гипогликемических состояний [35]. В зарубежных работах была отмечена более высокая эффективность гликлазида МВ по сравнению с ситаглиптином [36], а также с ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа и тиазолидиндиолами [37]. Таким образом, гликлазид МВ является высокоэффективным и безопасным препаратом, а лекарственная форма с пролонгированным/модифицированным высвобождением позволяет пациенту принимать препарат всего один раз в сутки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, добавление производных СМ к монотерапии метформин значительно улучшает гликемический контроль у пациентов с СД2, а наличие фиксированной комбинации этих препаратов позволяет улучшить комплаентность пациентов и тем самым увеличить эффективность лечения.

В Российской Федерации зарегистрированы препараты метформина, производных СМ, а также их фиксированные комбинации различных производителей. Среди них стоит отметить препараты современного отечественного производителя «Канонфарма продакшн», которые производятся по стандартам GMP из субстанций высокого качества с широким рядом различных дозировок, что обеспечивает удобство подбора дозы препарата и его титрацию: Метформин Канон в дозировках 500, 850 и 1000 мг и Метформин Лонг Канон с пролонгированным

высвобождением с дозировками 500, 750 и 1000 мг, а также Глимепирид Канон в дозировках 1, 2 и 4 мг и Гликлазид Канон, таблетки с пролонгированным высвобождением, в дозировках 30 и 60 мг.

Кроме того, существует ряд лекарственных средств, содержащих фиксированную комбинацию производных СМ и метформина. Так, препарат Метглиб содержит в одной таблетке 2,5 мг глибенкламида и 400 мг метформина, а Метглиб Форс содержит 2,5 мг глибенкламида и 500 мг метформина. При неэффективности дозы глибенкламида 2,5 мг возможен перевод пациента на прием

препарата Метглиб Форс, в составе которого 5 мг глибенкламида и 500 мг метформина. Кратность приема препарата подбирается индивидуально и составляет обычно 1–2 раза в сутки перед приемом пищи.

Глидика М является комбинированным препаратом, содержащим 2 мг глимепирида и 500 мг метформина. Такая дозировка является удобной для приема пациентов и дальнейшего титрования.



Поступила / Received 28.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2022

Принята в печать / Accepted 22.02.2022

Список литературы / References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(Suppl. 1):1–144. <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). Standards of specialized diabetes care. 9th ed. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(Suppl. 1):1–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
- Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Серков А.А., Шестакова М.В., Дедов И.И. Динамический анализ состояния углеводного обмена в субъектах Российской Федерации по данным мобильного медицинского центра (Диамодуль) и регистра сахарного диабета Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2020;23(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM12327>.
- Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Serkov A.A., Shestakova M.V., Dedov I.I. et al. Dynamic analysis of glycaemic control parameters in the regions of Russia according to the data of the mobile medical centre (Diamodul) and Federal Diabetes Register. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12327>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. *Сахарный диабет*. 2020;23(2 Suppl.):4–102. <https://doi.org/10.14341/DM12507>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., Shamkhalova M.S., Sukhareva O.Yu., Galstyan G.R. et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2 Suppl.):4–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12507>.
- Shu A.D. Adherence to osteoporosis medication after patient and physician brief education: post hoc analysis of a randomized controller trial. *Am J Manag Care*. 2009;15(7):417–424. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19589009>.
- Morris A.D. Considerations in assessing effectiveness and costs of diabetes care: lessons from DARTS. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;8(3):32–35. <https://doi.org/10.1002/dmrr.295>.
- Rojas L.B., Gomes M.B. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):6. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-6>.
- Markowicz-Piasecka M., Huttunen K.M., Mateusiak L., Mikiciuk-Olasik E., Sikora J. Is Metformin a Perfect Drug? Updates in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Curr Pharm Des*. 2017;23(17):2532–2550. <https://doi.org/10.2174/138161282666161201152941>.
- Rena G., Hardie G.G., Pearson E.A. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577–1585. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>.
- Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Ломонова Т.В., Долгих Ю.А. Метформин – время расширять показания? *РМЖ*. 2021;(2):37–41. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Metformin_vremya_rasshiryat_pokazaniya/#ixzz7HyWgr6AV.
- Verbovoy A.F., Verbovaya N.I., Lomonova T.V., Dolgikh Yu.A. Metformin: is it time to expand the indications? *RMJ*. 2021;(2):37–41. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Metformin_vremya_rasshiryat_pokazaniya/#ixzz7HyWgr6AV.
- Древаль А.В., Мисникова И.В., Тригolosова И.В., Тишенина Р.С. Влияние метформина на углеводный и липидный обмен у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена. *Сахарный диабет*. 2010;13(2):63–67. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5676>.
- Dreval' A.V., Misnikova I.V., Trigolosova I.V., Tishenina R.S. Metformin effects to carbohydrate and lipids metabolism in impaired glucose tolerance patients. *Diabetes Mellitus*. 2010;13(2):63–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5676>.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854–865. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9742977>.
- Scarpello J.H. Improving survival with metformin: the evidence base today. *Diabetes Metab*. 2003;29(4):636–643. [https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(03\)2786-4](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(03)2786-4).
- McFarlane S.I., Banerij M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:713–718. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7202>.
- Davidson M.B., Peters A.L. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 1997;102(1):99–110. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(96\)00353-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(96)00353-1).
- Phung O.J., Sobieraj D.M., Engel S.S., Rajpathak S.N. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and metaanalysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(5):410–417. <https://doi.org/10.1111/dom.12233>.
- Zhang Y., McCoy R.G., Mason J.E., Smith S.A., Shah N.D., Denton B.T. et al. Second-line agents for glycemic control for type 2 diabetes: are newer agents better? *Diabetes Care*. 2014;37(5):1338–1345. <https://doi.org/10.2337/dc13-1901>.
- Blonde L., Wogen J., Kreilick C., Seymour A.A. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide-metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2003;5(6):424–431. <https://doi.org/10.1046/j.1463-1326.2003.00297.x>.
- Duckworth W., Marcelli M., Padden M. et al. Improvements in glycemic control in type 2 diabetes patients switched from sulfonylurea coadministered with metformin to glyburide-metformin tablets. *J Manag Care Pharm*. 2003;9(3):256–262. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2003.9.3.256>.
- Lim P.C., Lim S.L., Oiyammaal C. Glycaemic control and cost analysis when changing from gliclazide co-administered with metformin to pre-combined glibenclamide-metformin tablets in type 2 diabetes mellitus. *Med J Malaysia*. 2012;67(1):21–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22582544>.
- Cheong C., Barner J.C., Lawson K.A., Johnsrud M.T. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed dose combination products compared with dual therapy among texas medicaid recipients. *Clin Ther*. 2008;30(10):1893–1907. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.10.003>.
- Charpentier G., Fleury F., Kabir M., Vaur L., Halimi S. Improved glycaemic control by addition of glibenclamide to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine*. 2001;18(10):828–834. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2001.00582.x>.
- Müller G., Hartz D., Pünter J., Okonomopolus R., Kramer W. Differential interaction of glibenclamide and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1994;1191(2):267–277. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(94\)90177-5](https://doi.org/10.1016/0005-2736(94)90177-5).
- Shukla U.A., Chi E.M., Lehr K.H. Glibenclamide pharmacokinetics in obese versus non-obese diabetic patients. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38(1):30–35. <https://doi.org/10.1345/aph.1C397>.
- Matsuki M., Matsuda M., Kohara K., Shimoda M., Kanda Y., Tawaramoto K. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glibenclamide in type 2 diabetic patients: compared effects of once- versus twice-daily dosing. *Endocrine Journal*. 2007;54(4):571–576. <https://doi.org/10.1507/endocrj.k06-052>.

26. Rosenkranz B., Profozic V., Metelko Z., Mrzljak V., Lange C., Malerczyk V. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. *Diabetologia*. 1996;39(12):1617–1624. <https://doi.org/10.1007/s001250050624>.
27. Pareek A., Chandurkar N.B., Salkar H.R., Borkar M.S., Tiwari D. Evaluation of efficacy and tolerability of glimepiride and metformin combination: a multicentric study in patients with type-2 diabetes mellitus, uncontrolled on monotherapy with sulfonylurea or metformin. *Am J Ther*. 2013;20(1):41–47. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181ff7c63>.
28. González-Ortiz M., Guerrero-Romero J.F., Violante-Ortiz R., Wachter-Rodarte N., Martínez-Abundis E., Aguilar-Salinas C. et al. Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2009;23(6):376–379. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2008.09.002>.
29. Мкртумян А.М. Результаты наблюдательного исследования ESCALATION: особенности применения глимепирида у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, не достигших целевых показателей углеводного обмена на фоне терапии ингибитором ДПП-4 в комбинации с метформином. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(1):30–38. <https://doi.org/10.14341/probl201763131-38>.
30. Мкртумян А.М. The Clinical use of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus, uncontrolled on combination of DPP4-inhibitors and metformin: results of ESCALATION observational study. *Problemy Endokrinologii*. 2017;63(1):30–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201763131-38>.
31. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–2572. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>.
32. Oellgaard J., Gæde P., Rossing P., Persson F., Parving H.H., Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits. *Kidney Int*. 2017;91(9):982–988. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.11.023>.
33. Katakami N., Yamasaki Y., Hayashi-Okano R., Ohtoshi K., Kaneto H., Matsuhisa M. et al. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47(11):1906–1913. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1547-8>.
34. Шестакова М.В., Викулова О.К. Результаты открытой наблюдательной программы DIAMOND. *Сахарный диабет*. 2011;14(3):96–102. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6232>.
35. Шестакова М.В., Викулова О.К. The results of open observational trial DIAMOND. *Diabetes Mellitus*. 2011;14(3):96–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6232>.
36. Аметов А.С., Бутаева С.Г. Комбинированная сахароснижающая терапия: иДПП-4 в сравнении с сульфонилмочевниной. *Эндокринологи: новости, мнения, обучение*. 2018;7(1):76–81. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-00008>.
37. Аметов А.С., Бутаева С.Г. Combined hypoglycemic therapy: iDPP-4 in comparison with sulfonylureas. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018;7(1):76–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-00008>.
38. Zaccardi F., Jacquot E., Cortese V., Tyrer F., Seidu S., Davies M.J., Khunti K. Comparative effectiveness of gliclazide modified release versus sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(12):2417–2426. <https://doi.org/10.1111/dom.14169>.
39. Maloney A., Rosenstock J., Fonseca V.A. Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(5):1213–1223. <https://doi.org/10.1002/cpt.1307>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А.**
 Концепция и дизайн исследования – **Вербовой А.Ф.**
 Написание текста – **Долгих Ю.А.**
 Сбор и обработка материала – **Долгих Ю.А.**
 Анализ материала – **Долгих Ю.А.**
 Редактирование – **Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Andrey F. Verbovoy, Yulia A. Dolgikh**
 Study concept and design – **Andrey F. Verbovoy**
 Text development – **Yulia A. Dolgikh**
 Collection and processing of material – **Yulia A. Dolgikh**
 Material analysis – **Yulia A. Dolgikh**
 Editing – **Andrey F. Verbovoy, Nelly I. Verbovaya**

Информация об авторах:

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; andrey.verbovoy@rambler.ru
Вербовая Нэлли Ильинична, д.м.н., профессор, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; diabet@samtel.ru
Долгих Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; yulyadoll@mail.ru

Information about the authors:

Andrey F. Verbovoy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; andrey.verbovoy@rambler.ru
Nelly I. Verbovaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; diabet@samtel.ru
Yulia A. Dolgikh, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; yulyadoll@mail.ru