



Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова

Диабетон МВ в национальных и международных рекомендациях

А.М. Мкртумян

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

Сахарный диабет 2 типа вследствие масштабов распространения приобрел характер эпидемии. Данное заболевание характеризуется серьезными осложнениями при неэффективном управлении. В настоящее время для контроля гликемии в России используются семь классов антидиабетических препаратов, среди которых особое место занимают производные сульфонилмочевины.

В статье рассматриваются препараты производных сульфонилмочевины, которые различаются не только в отношении риска развития гипогликемий, но и профилями сердечно-сосудистой и почечной безопасности. Особое внимание уделено одному из наиболее безопасных и эффективных препаратов данной группы – Диабетону МВ (гликлазид модифицированного высвобождения). Представлены особенности его фармакокинетики, режим дозирования, скорость абсорбции, аффинность связывания со специфическим рецептором, структурные особенности, обуславливающие антиоксидантное действие. Проведено сравнение с препаратами новейших классов – ингибиторами дипептидилпептидазы 4 и натрий-глюкозного котранспортера 2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, производные сульфонилмочевины, Диабетон МВ, гликлазид, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2

Введение

В 2006 г. эксперты Организации Объединенных Наций приняли резолюцию 61/225, в которой сахарный диабет (СД) был признан неинфекционной эпидемией, поражающей население во всех странах мира, и заболеванием, представляющим не меньшую угрозу для жизни, чем ВИЧ/СПИД. Для сравнения – в 2013 г. от СПИДа умерло 1,5 млн человек, в 2015 г. от СД – 5 млн. Неблагоприятные исходы у пациентов с СД обусловле-

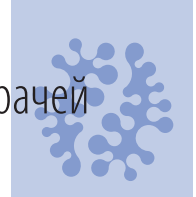
ны прежде всего его микро- и макрососудистыми осложнениями, которые легли в основу акростиха о диабете «САГА»:

Слепота у пациентов с сахарным диабетом наступает в 25 раз чаще, чем среди лиц без диабета, Ампутация конечностей – в 17–45 раз, Гемодиализ – от 21,7 до 32,4% всех случаев терминальной стадии хронической почечной недостаточности, Аортокоронарное шунтирование и стентирование – от 15 до 25% случаев.

В 2017 г. в мире насчитывалось 425 млн больных СД [1]. Если суммировать количество лиц с диагностированным (425 млн) и недиагностированным диабетом (200 млн), а также с предиабетом (300 млн), то уже в прошлом году из 7,5 млрд населения планеты приблизительно у 1 млрд имели место те или иные нарушения углеводного обмена. К 2045 г. количество пациентов с СД может достичь 629 млн. Согласно прогнозам, распространенность патологии в Северной Америке увеличится на 35%, Юго-Восточной Азии – на 84%, на Среднем Востоке и в Северной Африке – на 110%.

Достижение контроля гликемии, его удержание в течение длительного времени, профилактика развития микро- и макрососудистых осложнений, сохранение качества жизни пациентов признаны основными задачами лечения СД 2 типа. Ключ к успешному их решению – пациент-ориентированный подход. Последний означает, что стратегия лечения должна обсуждаться с пациентом, учитывать особенности как больного, так и назначаемого лекарственного средства.

Не так давно получено разрешение на применение целого ряда новых препаратов при СД 2 типа, что привело к пересмотру основных алгоритмов лечения. Для большинства больных препаратом первой линии по-прежнему остается метформин. Производные сульфонилмочевины (ПСМ) сохраняют свои позиции как препараты второй и третьей линии терапии. В основе таких ре-



шений – подтвержденная эффективность и безопасность, огромный клинический опыт, простота применения, возможность комбинации с другими сахароснижающими препаратами, а также низкая стоимость.

Механизм действия производных сульфонилмочевины и его клиническое значение

Производные сульфонилмочевины применяются в клинической практике с конца 1950-х гг. За указанный период они продемонстрировали сопоставимую эффективность в снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), однако их характеристики в отношении развития побочных реакций оказались уникальными. Как следствие, клинически значимые внутриклассовые различия.

Препараты данной группы относятся к секретатагогам, то есть стимулируют секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Современные ПСМ реализуют инсулин-стимулирующий потенциал за счет аденозинтрифосфат-зависимых калиевых каналов (АТФ-зависимых К-каналов) (рис. 1).

Рецепторы к сульфонилмочевине (SUR) являются неотъемлемым компонентом АТФ-зависимых К-каналов [2]. Каждый канал состоит из четырех белков Kir6.2, формирующих в клеточной мембране центральную пору для селективного переноса ионов калия, и четырех субъединиц SUR, регуляторных рецепторов. SUR-1 представлен в бета-клетках поджелудочной железы, SUR-2A – в кардиомиоцитах, SUR-2B – в гладкомышечных клетках [3, 4]. Именно аффинностью с данными рецепторами определяется селективность действия препаратов ПСМ (рис. 2).

Открытие K_{ATP} -каналов в кардиомиоцитах защищает сердце в период ишемии. Производные сульфонилмочевины с аффинностью с K_{ATP} -каналами в кардиомиоцитах могут подавлять их открытие. В то же время ПСМ с селективностью в отношении SUR-1 ассоциируются с меньшим сердечно-сосудистым риском [5] и являются предпоч-

тительными, особенно у лиц с высоким риском развития ишемии миокарда.

Следствием хронической гипергликемии является окислительный стресс, приводящий к апоптозу бета-клеток поджелудочной железы. Глибенкламид увеличивает образование гидроксильного, перекисного и других радикалов (реактивных форм кислорода), усиливающих апоптоз бета-клеток [6].

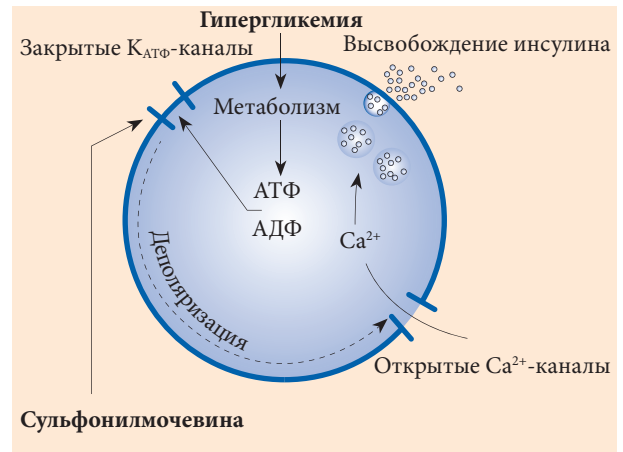
Высокая селективность и аффинность Диабетона МВ, способность нейтрализовать свободные радикалы объясняются наличием в его структуре аминокислотного цикла [7]. За счет нейтрализации свободных радикалов препарат способен защищать бета-клетки поджелудочной железы от апоптоза [8].

В клинической практике сказанное ранее имеет чрезвычайно важное значение, особенно если учитывать феномен вторичной резистентности к сульфонилмочевине. Так, при изучении вторичной резистентности к ПСМ у 248 больных СД 2 типа было установлено, что через пять лет частота таковой была ниже в группе гликлазида (7%), чем в группах глибенкламида (глибурида) (18%) и глипизида (26%) [9]. Согласно результатам ретроспективного наблюдения, применение Диабетона МВ в отличие от других ПСМ позволяло отсрочить назначение инсулина более чем на восемь лет [10].

Сердечно-сосудистая безопасность

В 2008 г. экспертами Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов были выдвинуты новые требования к регистрации препаратов, согласно которым избыточный сердечно-сосудистый риск, связанный с новыми сахароснижающими препаратами, должен быть исключен [11].

Необходимо отметить, что роль ПСМ в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа изучалась в ряде рандомизированных контролируемых исследований. В них приняли учас-



Примечание. АДФ – аденозиндифосфат.

Рис. 1. Механизм высвобождения инсулина в ответ на ПСМ

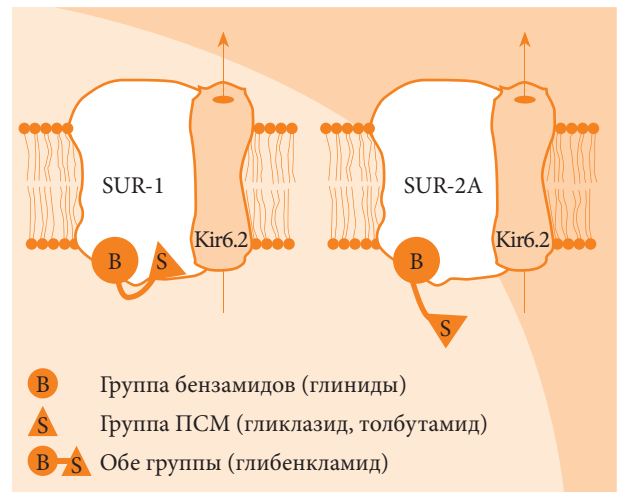


Рис. 2. Тип SUR-рецепторов и разные группы препаратов

тие пациенты с СД 2 типа без сердечно-сосудистого риска, а также с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

Так, исследование UKPDS, ставшее хрестоматийным по частоте цитирования, проводилось у лиц с впервые выявленным СД 2 типа. Его авторы изучали влияние интенсивного контроля гликемии на развитие микро- и макрососудистых осложнений [12, 13]. Участники исследования были рандомизированы в группы стандартного гликемического контроля с диетотерапией либо интенсивного гликемического контроля с использованием ПСМ (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида) или инсулина. Инсулин и ПСМ



оказались сопоставимыми в отношении снижения риска развития микрососудистых осложнений. Однако ни один из препаратов статистически значимо не влиял на частоту развития макрососудистых заболеваний [12]. Результаты исследования также свидетельствовали об отсутствии повышения риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов, получавших ПСМ. По завершении рандомизированной фазы исследования UKPDS, длившейся десять лет, наблюдение за пациентами было продолжено. Через десять лет, по окончании расширенной фазы исследования, было установлено, что в группе интенсивного контроля гликемии ПСМ или инсулина риск развития инфаркта миокарда был меньше на 15%, микрососудистого заболевания – на 24%, смерти от любой причины – на 13% [14].

В исследовании TOSCA.IT были включены пациенты с СД 2 типа и низким сердечно-сосудистым риском, находившиеся на монотерапии метформинем и не достигшие целевых показателей углеводного обмена. 3028 больных рандомизировали в группы пиоглитазона или ПСМ (глибенкламид – 2%, глимепирид – 48%, гликлазид – 50%). Авторы исследования оценивали долгосрочную эффективность двойной терапии (метформин и препарат сравнения) в отношении сердечно-сосудистых событий [15]. Через пять лет между группами терапии достоверного различия в достижении первичной конечной точки (смерть от любой причины, первый случай нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или экстренной реваскуляризации миокарда) не зафиксировано.

В крупное международное многоцентровое рандомизированное исследование ADVANCE были включены пациенты с СД 2 типа с длительностью заболевания в среднем восемь лет [16]. Целью исследования было доказать превосходство интенсивного контроля гликемии ($HbA1c \leq 6,5\%$) в снижении риска развития как микро-, так и макрососудистых осложнений над стан-

дартным лечением. 11 140 больных рандомизировали на две группы сахароснижающей терапии. Первая получала гликлазид МВ и любой другой сахароснижающий препарат, вторая – стандартное лечение (в случае необходимости можно было добавлять любой ПСМ, но не гликлазид). Период наблюдения в среднем составил пять лет. Первичная конечная точка включала макрососудистые (инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смерть) и микрососудистые события (ретинопатия или нефропатия). Результаты исследования продемонстрировали, что интенсивная стратегия способствовала более безопасному улучшению микрососудистых исходов (особенно почечных), а также не ассоциировалась с увеличением смертности. Первичный исход достигнут в 18,1% случаев в группе интенсивного контроля и в 20,0% – в группе стандартного контроля ($p = 0,013$). Интенсивная терапия достоверно не снижала риск макрососудистых осложнений (отношение рисков (ОР) 0,94, $p = 0,32$). Различия по первичному исходу были связаны главным образом с меньшим числом микрососудистых событий, в частности диабетической нефропатии. Частота последней уменьшилась приблизительно на 20%. Таким образом, исследование ADVANCE продемонстрировало безопасность Диабетона МВ у больных СД 2 типа с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском [16]. В продленной десятилетней фазе исследования – ADVANCE-ON была отмечена долгосрочная сердечно-сосудистая безопасность интенсивной терапии. Особого внимания заслуживают результаты в отношении развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Так, в группе интенсивной терапии зафиксировано 29 таких случаев, стандартной – 53 (ОР 0,54, $p < 0,01$) [17, 18].

В датском исследовании STENO-2 приняли участие 160 пациентов с СД 2 типа, микроальбуминурией и высоким сердечно-сосудистым риском. Они получали либо стандартное лечение, либо интенсивное (метформин или гликлазид) для

поддержания уровня $HbA1c < 6,5\%$ [19]. За восемь лет наблюдения зарегистрировано 118 сердечно-сосудистых событий – 85 у 35 пациентов группы стандартного лечения и 33 у 19 больных группы интенсивного лечения [20, 21].

Таким образом, результаты исследований ADVANCE и STENO-2 свидетельствуют о преимуществах одномоментной интенсивной коррекции нескольких факторов риска у больных СД 2 типа. Однако они не отвечают на вопрос: какой компонент был наиболее полезным с точки зрения снижения частоты развития осложнений?

В обзорах и метаанализах контролируемых исследований также доказана сердечно-сосудистая безопасность Диабетона МВ и глимепирида по сравнению с глибенкламидом [22, 23].

Не меньший интерес представляет сердечно-сосудистая безопасность современных инновационных пероральных сахароснижающих препаратов: ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2). Оценка их сердечно-сосудистой безопасности проводилась в пяти исследованиях – в трех с ингибиторами ДПП-4 и двух с ингибиторами НГЛТ-2. Для саксаглиптина (SAVOR-TIMI), ситаглиптина (TECOS) и алоглиптина (EXAMINE) [24–26] частота достижения первичной конечной точки достоверно не отличалась от таковой плацебо. Однако частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у получавших саксаглиптин по сравнению с принимавшими плацебо достоверно повысилась, у принимавших алоглиптин отмечена тенденция к таковому. Лишь в группе ситаглиптина она была аналогичной группе плацебо.

В исследованиях EMPA-REG OUTCOME и CANVAS ингибиторы НГЛТ-2 эмпаглифлозин и канаглифлозин в отличие от плацебо продемонстрировали кардиопротективный эффект [27, 28]. Однако необходимо отметить, что на фоне канаглифлозина достоверно повышался риск ампутации конечностей.



В вышеперечисленных исследованиях помимо указанных выше препаратов пациенты получали метформин (66,2–81,6%) и/или ПСМ (40,2–46,5%).

В 2019 г. должно завершиться исследование CAROLINA, которое позволит получить данные о сердечно-сосудистых исходах на фоне применения ПСМ (глимепирида) и ингибитора ДПП-4 (линаглиптина).

Эффективность в виде комбинированной и монотерапии

Монотерапия метформином не всегда приводит к достижению целевых показателей углеводного обмена, и даже при достижении таковых результат со временем ускользает. Как следствие, возникает потребность в комбинированной терапии. В ряде метаанализов и обзоров была изучена эффективность разных классов антидиабетических препаратов у больных СД 2 типа с недостаточным контролем углеводного обмена на фоне метформина. Полученные данные свидетельствуют, что значимые различия между разными классами препаратов в отношении снижения уровня HbA1c отсутствуют [29, 30]. Однако, согласно результатам систематического обзора 218 рандомизированных клинических исследований с участием около 79 тыс. пациентов, разные классы сахароснижающих препаратов различаются в отношении достижения HbA1c < 7% [31]. Наиболее эффективными оказались метформин и ПСМ. Так, количество пациентов с HbA1c < 7% в этих двух группах достигло 42 и 48%. В то же время в группах ингибиторов ДПП-4 и глинидов таковых насчитывалось 39%, глитазонов – 33%, ингибиторов альфа-глюкозидазы – 26%. При сравнении эффективности в отношении снижения HbA1c различий между ПСМ в отдельности и плацебо не выявлено [29, 32]. В то же время, согласно результатам метаанализа рандомизированных клинических исследований, ПСМ более выраженно снижали уровень HbA1c, чем ингибиторы ДПП-4 [33].

Определить время дебюта СД 2 типа, как правило, достаточно сложно. Поэтому можно предположить, что влияние гипергликемии на организм было длительным, особенно у пациентов с исходно высоким уровнем HbA1c. В этой связи особый интерес представляют результаты двойного слепого рандомизированного контролируемого клинического исследования ADOPT с участием 4360 больных [34]. В нем изучали эффективность росиглитазона, метформина и глибенкламида в качестве начальной монотерапии у пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа. Через пять лет кумулятивная частота вторичной неэффективности терапии для метформина составила 21%, глибенкламида – 34%, росиглитазона – 15%. В исследовании ADVANCE стратегия интенсивного лечения с использованием Диабетона МВ характеризовалась более длительным гликемическим контролем (в течение пяти лет) с достижением HbA1c ≤ 6,5%. При этом у четырех из каждой пятерки пациентов был достигнут уровень HbA1c ≤ 7,0% [16].

Оценке эффективности ПСМ и ингибиторов ДПП-4 в отношении HbA1c в течение длительного периода времени (26, 52 и до 104 недель) был посвящен метаанализ восьми рандомизированных клинических исследований [35]. По сравнению с ПСМ ингибиторы ДПП-4 ассоциировались с меньшим снижением уровня HbA1c с 24–28-й по 104-ю неделю (средняя разница -0,16% при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) -0,21– -0,11 (p < 0,001)) и с 52-й по 104-ю неделю (средняя разница -0,06% (95% ДИ -0,10 – -0,02), p = 0,001) [36]. В то же время в метаанализе 12 рандомизированных клинических исследований ингибиторов ДПП-4 (длительность применения – до 108 недель) показано, что эффективность такой терапии в отношении HbA1c уменьшалась в течение второго года лечения [37]. Надо признать, что двухлетний период оценки длительности эффекта сахароснижающей терапии, используемый в большинстве исследований, признается относи-

тельно небольшим. В настоящее время проводится исследование GRADE, в котором в течение четырех лет у пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа оценивается гликемический контроль на фоне комбинации ПСМ, ингибиторов ДПП-4, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и базального инсулина, которые добавили к метформину [38].

Сахароснижающий эффект ПСМ (глимепирида и глипизида при их дополнении к метформину) также сравнивали с ингибиторами НГЛТ-2. Аналогичных исследований с гликлазидом не проводилось. В одно из таких исследований было включено 1549 пациентов, которые получали эмпаглифлозин или глимепирид [39]. Разницу средних уровней HbA1c по сравнению с исходными значениями оценили через два года, хотя исследование было рассчитано на четыре. Она составила -0,11% (95% ДИ -0,19– -0,02), p = 0,0153) в пользу эмпаглифлозина. В другом исследовании у 814 больных СД 2 типа оценивали эффективность дапаглифлозина и глипизида [40]. Через четыре года отмечено стойкое снижение уровня HbA1c на фоне дапаглифлозина. Разница составила -0,30% (95% ДИ -0,51– -0,09). Получены также данные об отсутствии достоверной разницы в снижении HbA1c между ПСМ и глитазоном при их добавлении к метформину [15, 41].

Влияние на массу тела

С момента выпуска на фармацевтический рынок ПСМ активно обсуждается вопрос об их влиянии на массу тела. Установлено, что монотерапия ПСМ способствует увеличению массы тела на 1,5–2,5 кг [42]. Аналогичные результаты зафиксированы в исследовании UKPDS. Так, у пациентов, получавших ПСМ, масса тела в первый год лечения увеличилась больше, чем у лиц на диетотерапии, – хлорпропамид и глибенкламид +2,6 и +1,7 кг соответственно [12]. Однако через год данная тенденция уже не наблюдалась, а через три-четыре года масса

Эндокринология



тела стабилизировалась [43]. В исследовании ADOPT в первый год монотерапии глибуридом масса тела повысилась на 1,6 кг, однако в дальнейшем стабилизировалась [33]. В исследовании ADVANCE за период наблюдения в группе интенсивного контроля гликемии масса тела у пациентов в среднем увеличилась лишь на 0,7 кг ($p < 0,001$ по сравнению с группой стандартного контроля гликемии) [16]. В целом прибавка массы тела при интенсивном лечении гликлазидом МВ была минимальной – 0,1 кг за пять лет наблюдения [44]. Анализ результатов исследования RECORD свидетельствует, что у пациентов, включенных в группу интенсивного лечения «метформин + ПСМ», масса тела не увеличилась [41]. В ходе пятилетнего наблюдения отмечено, что добавление к метформину ПСМ не приводило к изменению массы тела, однако добавление к ПСМ метформина способствовало ее снижению на 1,5 кг. Данный тренд наблюдался и в исследовании TOSCA [15].

Риск гипогликемии

Ятрогенная гипогликемия является серьезным препятствием для интенсификации терапии больных СД 2 типа. Особенности механизма действия ПСМ обуславливают необходимость учета таковой. Результаты многоцентровых сравнительных исследований свидетельствуют о различии степени риска развития гипогликемии у разных препаратов ПСМ. Это зависит прежде всего от их избирательности и обратимости связывания с рецептором SUR-1 на бета-клетках поджелудочной железы [45–47]. Длительно действующие и образующие активные метаболиты препараты сульфонилмочевинны (глибенкламид и глимепирид) повышают риск пролонгированной и тяжелой гипогликемии, особенно у пожилых пациентов [48, 49]. Достоверно низким оказался риск гипогликемий на фоне применения глипизида и гликлазида, что обусловлено их способностью распадаться до неактивных метаболитов.

В ряде метаанализов, в которых сравнивали глибенкламид с другими ПСМ, при лечении глибенкламидом зафиксировано повышение ОР любых эпизодов гипогликемии в 1,4 раза, тяжелых гипогликемий – более чем в 4,7 раза [46]. Выявлено также, что при сопоставимом снижении уровня HbA1c (от -0,66 до -0,84%) добавление к метформину гликлазида ассоциировалось с наименьшим риском гипогликемий любой степени тяжести по сравнению с добавлением глибенкламида (ОР 0,40 (95% ДИ 0,13–1,27)), глимепирида (ОР 0,21 (95% ДИ 0,03–1,48)) и глипизида (ОР 0,22 (95% ДИ 0,05–0,96)) [50].

При проведении метаанализа рандомизированных клинических исследований в отношении частоты возникновения гипогликемий на фоне препаратов сульфонилмочевинны установлено, что гипогликемии при уровне глюкозы в крови $\leq 3,1$ ммоль/л отмечались у 10,1% пациентов, получавших любой препарат данного класса (95% ДИ 7,3–13,8%), и лишь у 1,4% пациентов, получавших гликлазид (95% ДИ 0,8–2,4%) [47]. Тяжелая гипогликемия зафиксирована у 0,8% пациентов, получавших любой ПСМ (95% ДИ 0,5–1,3%), и лишь у 0,1% – гликлазид (95% ДИ 0,0–0,7%). Результаты метаанализов рандомизированных клинических исследований подтвердили достоверно низкий риск гипогликемий у пациентов, получавших гликлазид, по сравнению с больными, принимавшими другие препараты сульфонилмочевинны (ОР 0,47 (95% ДИ 0,77–0,70), $p = 0,004$) [32].

В исследовании GUIDE гликлазид МВ и глимепирид были одинаково эффективными в улучшении контроля глюкозы крови, однако количество эпизодов гипогликемии на фоне первого было практически на 50% меньше, чем на фоне второго [51].

В исследовании ADVANCE стратегия интенсивного лечения на основе гликлазида МВ по сравнению со стандартной терапией ассоциировалась с низким риском тяжелых гипогликемий – один тяжелый эпизод гипогликемии у 2,7% па-

циентов против 1,5% [16]. В то же время в исследованиях ACCORD и VADT частота тяжелых эпизодов гипогликемий в группах интенсивного контроля составила 16,2 и 21,2% соответственно [52, 53]. Установлено, что в период Рамадана риск эпизодов тяжелых гипогликемий повышается в 7,5 раза [54, 55]. У 1024 лиц с СД 2 типа, постившихся в этот период, частота гипогликемий при лечении препаратами сульфонилмочевинны – глибенкламидом, глимепиридом и гликлазидом МВ, а также ингибитором ДПП-4 ситаглиптином составила 19,7, 12,4, 6,6 и 6,7% соответственно [56]. Это свидетельствует о безопасности Диабетона МВ даже по сравнению с ингибитором ДПП-4. Необходимо отметить, что во время постов сахароснижающая терапия должна проводиться под тщательным контролем гликемии и с соблюдением всех врачебных рекомендаций [55–57].

Нефропротекция

Сахарный диабет является ведущей причиной развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности [58], поэтому остро стоит вопрос о приемлемости применения препаратов того или иного класса для лечения больных с нарушенной функцией почек. Использование большинства антидиабетических препаратов лимитировано скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). Возможность использования ПСМ зависит от степени поражения почек и риска развития гипогликемических состояний [59]. Препараты сульфонилмочевинны, распад которых сопровождается образованием активных метаболитов (глибенкламид, глимепирид), повышают риск развития гипогликемий по мере снижения СКФ. Поэтому глибенкламид предпочтительно назначать пациентам только с нормальной функцией почек или хронической почечной недостаточностью легкой степени (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²), у лиц с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² он должен применяться с осторожностью, а у лиц с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² он должен быть отменен. В то же



время глимепирид в более низкой дозе может применяться при СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² [50]. Гликлазид и глипизид расщепляются до неактивных метаболитов, в связи с чем у пациентов с почечной недостаточностью риск развития гипогликемий низкий. Данные препараты могут применяться при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² при условии тщательного наблюдения за пациентами [60]. Особенно это относится к гликлазиду, который подобно ингибиторам ДПП-4 можно использовать на первой – третьей стадиях хронической болезни почек (СКФ > 30 мл/мин/1,73 м²), а в сниженной дозе – у пациентов с тяжелой хронической болезнью почек [50, 61]. Согласно результатам исследований, интенсивный контроль гликемии в группе гликлазида МВ привел к снижению риска микроальбуминурии на 9% (p = 0,01), макроальбуминурии на 30% (p < 0,001), развития или ухудшения нефропатии на 21% (p = 0,006) и терминальной стадии хронической почечной недостаточности на 65% (p = 0,02) [62]. Кроме того, интенсивное снижение уровня глюкозы, основанное на применении гликлазида МВ, способствовало регрессу альбуминурии на одну стадию у 62% лиц, при этом у большинства пациентов была достигнута нормаальбуминурия. Преимущества интенсивного контроля гликемии с помощью гликлазида МВ в отношении недостижения терминальной стадии хронической почечной недостаточности сохранялись в течение десяти лет от начала лечения [12]. При назначении ингибиторов НГЛТ-2 следует учитывать, что их способность блокировать реабсорбцию глюкозы зависит от адекватной функции почек, поэтому они противопоказаны пациентам с СКФ < 45–60 мл/мин/1,73 м².

Место производных сульфонилмочевины в современных алгоритмах лечения

Результаты систематических обзоров и метаанализов способствовали признанию сахароснижающей эффективности ПСМ.

В авторитетных национальных и международных руководствах эффективность метформина, ПСМ, глитазонов и агонистов рецепторов ГПП-1 характеризуется как высокая – по сравнению с промежуточной эффективностью ингибиторов ДПП-4 и НГЛТ-2 [63]. В обновленных в 2018 г. международных руководствах, таких как стандарты лечения Американской диабетической ассоциации, ПСМ рассматриваются в качестве дополнительных средств к метформину у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями после неуспешного применения препаратов с доказанными преимуществами в отношении сердечно-сосудистого риска. ПСМ остаются препаратами второй линии, при условии добавления их к метформину, у больных без сердечно-сосудистых заболеваний [64–66].

В ряде национальных руководств ПСМ дифференцируются в зависимости от класса. В частности, эксперты Королевской коллегии врачей общей практики и диабетологов Австралии, Итальянского общества диабетологов, Общества эндокринологии, метаболизма и диабета Южной Африки выделили гликлазид как препарат с более низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, гипогликемий и нейтральный в отношении массы тела [67–70].

В рекомендациях Инициативной группы по качеству лечения и исходам при болезнях почек Национального почечного фонда отмечается, что гликлазид МВ 60 мг является наиболее предпочтительным среди ПСМ у пациентов с хронической почечной недостаточностью [71].

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в примерном перечне основных лекарственных средств рекомендуют использовать метформин и гликлазид МВ у пациентов с СД 2 типа [72]. Необходимо напомнить, что рекомендации ВОЗ (2018) являются основополагающими для большинства стран, где доступность и стоимость остаются ключевыми факторами при принятии решения о выборе лечения.

В консенсусе Федерации эндокринных обществ Южной Азии ПСМ рассматриваются как предпочтительные средства второй линии после метформина [73]. В рекомендациях Канадской ассоциации диабетологов (2013) гликлазид фигурирует как препарат с наименьшей частотой гипогликемий [74]. Важно подчеркнуть, что в самых последних рекомендациях – совместный консенсус Европейской ассоциации по изучению диабета и Американской диабетической ассоциации – ПСМ указаны в качестве препаратов второй линии у пациентов без тяжелого коморбидного фона, то есть без сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза или хронической почечной недостаточности.

Вывод

Медико-социальная значимость СД 2 типа обуславливает остроту вопроса о достижении целевых показателей гликемии. Для достижения таковых в первую очередь следует придерживаться персонализированного подхода к лечению.

Во всех национальных и международных алгоритмах лечения больных СД 2 типа препаратом первого выбора является метформин, при условии хорошей переносимости и отсутствии противопоказаний к применению.

В настоящее время в России для лечения СД используется семь классов препаратов, как пероральных, так и инъекционных, в том числе инновационных. Столь широкий выбор требует от врачей глубоких знаний и умений при выработке тактики лечения.

Несмотря на внедрение в клиническую практику инновационных препаратов, производные сульфонилмочевины сохраняют свое значение как препараты второй и третьей линии в силу доказанной эффективности и безопасности, огромного клинического опыта использования, простоты применения, возможности комбинировать их с другими сахароснижающими препаратами, а также низкой стоимости.

Эндокринология



Учитывая, что СД 2 типа является эквивалентом сердечно-сосудистой патологии, у пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболе-

ваниями предпочтение следует отдавать препаратам с доказанным положительным влиянием на сердечно-сосудистые конечные точки. Диабетон МВ во

многих исследованиях доказал кардиобезопасность, нефропротекцию, низкий риск гипогликемий и нейтральность в отношении массы тела. ☼

Литература

1. IDF // www.idf.org/2017.
2. *Aguilar-Bryan L., Nichols C.G., Wechsler S.W. et al.* Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion // *Science*. 1995. Vol. 268. № 5209. P. 423–426.
3. *Gribble F.M., Tucker S.J., Seino S., Ashcroft F.M.* Tissue specificity of sulfonylureas: studies on cloned cardiac and beta-cell K(ATP) channels // *Diabetes*. 1998. Vol. 47. № 9. P. 1412–1418.
4. *Ashcroft F.M., Gribble F.M.* Tissue-specific effects of sulfonylureas: lessons from studies of cloned K(ATP) channels // *J. Diabetes Complications*. 2000. Vol. 14. № 4. P. 192–196.
5. *Wascher T.C., Boes U.* Forearm vascular reactivity is differentially influenced by gliclazide and glibenclamide in chronically treated type 2 diabetic patients // *Clin. Physiol. Funct. Imag.* 2005. Vol. 25. № 1. P. 40–46.
6. *Sawada F., Inoguchi T., Tsubouchi H. et al.* Differential effect of sulfonylureas on production of reactive oxygen species and apoptosis in cultured pancreatic beta-cell line, MIN6 // *Metabolism*. 2008. Vol. 57. № 8. P. 1038–1045.
7. *Noda Y., Mori A., Cossins E., Packer L.* Gliclazide scavenges hydroxyl and superoxide radicals: an electron spin resonance study // *Metabolism*. 2000. Vol. 49. № 2. Suppl. 1. P. 14–16.
8. *Fava D., Cassone-Faldetta M., Laurenti O. et al.* Gliclazide improves anti-oxidant status and nitric oxide-mediated vasodilation in type 2 diabetes // *Diabet. Med.* 2002. Vol. 19. № 9. P. 752–757.
9. *Harrower A.D.* Efficacy of gliclazide in comparison with other sulphonylureas in the treatment of NIDDM // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1991. Vol. 14. Suppl. 2. P. S65–67.
10. *Satoh J., Takahashi K., Takizawa Y. et al.* Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005. Vol. 70. № 3. P. 291–297.
11. FDA. Guidance for industry: diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes 2008 // [www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory Information/Guidances/ucm071627.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf).
12. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
13. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
14. *Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 15. P. 1577–1589.
15. *Vaccaro O., Masulli M., Nicolucci A. et al.* Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. Vol. 5. № 11. P. 887–897.
16. *ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S. et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
17. *Zoungas S., Chalmers J., Neal B. et al.* Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. № 15. P. 1392–1406.
18. *Wong M.G., Perkovic V., Chalmers J. et al.* Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. № 5. P. 694–700.
19. *Gaede P., Vedel P., Parving H.H., Pedersen O.* Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study // *Lancet*. 1999. Vol. 353. № 9153. P. 617–622.
20. *Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al.* Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. № 5. P. 383–393.
21. *Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O.* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 6. P. 580–591.
22. *Simpson S.H., Lee J., Choi S. et al.* Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. Vol. 3. № 1. P. 43–51.
23. *Pop L.M., Lingvay I.* The infamous, famous sulfonylureas and cardiovascular safety: much ado about nothing? // *Curr. Diab. Rep.* 2017. Vol. 17. № 12. P. 124.
24. *Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 14. P. 1317–1326.
25. *Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al.* Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (TECOS) // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 3. P. 232–242.
26. *White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al.* Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 14. P. 1327–1335.
27. *Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 22. P. 2117–2128.
28. *Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al.* Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377. № 7. P. 644–657.



Контроль СД 2 типа с самого начала и на долгие годы



Краткая инструкция по применению препарата ДИАБЕТОН® МВ
Международное непатентованное название. Гликлазид. **Лекарственная форма.** Таблетки с модифицированным высвобождением. **Состав.** Одна таблетка содержит: **активное вещество:** гликлазид — 60,0 мг, **вспомогательные вещества**, в том числе лактозы моногидрат. **Фармакологические свойства.** **Фармакодинамика.** Гликлазид является производным сульфонилмочевины, гипогликемическим препаратом для приема внутрь, который отличается от аналогичных препаратов наличием N-содержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью. Гликлазид снижает концентрацию глюкозы крови, стимулирует секрецию инсулина β-клетками островков Лангерганса. Повышение концентрации постпрандиального инсулина и C-пептида сохраняется после 2 лет терапии. Помимо влияния на углеводный обмен гликлазид оказывает гемоваскулярные эффекты. **Влияние на секрецию инсулина.** При сахарном диабете 2 типа препарат восстанавливает ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает вторую фазу секреции инсулина. Значительное повышение секреции инсулина наблюдается в ответ на стимуляцию, обусловленную приемом пищи или введением глюкозы. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. **Профилактика осложнений сахарного диабета:** снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к гликлазиду, другим производным сульфонилмочевины; сульфаниламиды или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; сахарный диабет типа 1; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; тяжелая почечная или печеночная недостаточность (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); прием миконазола (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); беременность и период кормления грудью (см. раздел «Беременность и период кормления грудью»); возраст до 18 лет. В связи с тем что в состав препарата входит лактоза, ДИАБЕТОН® МВ не рекомендуется больным с врожденной непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Не рекомендуется применять в комбинации с фенилбутанолом или даназолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью.** Пожилой возраст, нерегулярное и/или несбалансированное питание, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, гипотиреоз, надпочечниковая или гипофизарная недостаточность, почечная и/или печеночная недостаточность, длительная терапия глюкокортикостероидами (ГКС), алкоголизм. **Беременность и период кормления грудью.** Опыт применения гликлазида во время беременности отсутствует. Кормление грудью во время терапии препаратом противопоказано. **Способ применения и дозы.** Препарат предназначен только для лечения взрослых. Рекомендуемую дозу препарата следует принимать внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30–120 мг (1/2–2 таблетки) в один прием. Рекомендуется проглотить таблетку или половину таблетки целиком, не разжевывая и не измельчая. При пропуске одного или более приемов препарата нельзя принимать более высокую дозу в следующий прием, пропущенную дозу следует принять на следующий день. Как и в отношении других гипогликемических лекарственных средств, дозу препарата в каждом случае необходимо подбирать индивидуально, в зависимости от концентрации глюкозы крови и HbA_{1c}. **Побочное действие.** Учитывая опыт применения гликлазида, следует помнить о возможности развития следующих побочных эффектов. **Гипогликемия.** Как и другие препараты группы сульфонилмочевины, препарат ДИАБЕТОН® МВ может вызывать гипогликемию в случае нерегулярного приема пищи и особенно, если прием пищи пропущен. **Другие побочные эффекты.** Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запоры. Прием препарата во время завтрака позволяет избежать этих симптомов или минимизировать их. Более подробная информация размещена в инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка.** При передозировке производными сульфонилмочевины может развиться гипогликемия. Возможно развитие тяжелых гипогликемических состояний, сопровождающихся комой, судорогами или другими неврологическими нарушениями. При появлении таких симптомов необходимо оказание скорой медицинской помощи и немедленная госпитализация. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** 1) Препараты и вещества, способствующие увеличению риска развития гипогликемии: миконазол, фенилбутанол, этанол. 2) Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови: даназол, хлорпропамид, глюкокортикостероиды, ритодрин, салбутамол, тербуталин (внутривенное введение). 3) Сочетания, которые должны быть приняты во внимание: антикоагулянты (например, варфарин). Производные сульфонилмочевины могут усилить действие антикоагулянтов при совместном приеме. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** В связи с возможным развитием гипогликемии при применении препарата ДИАБЕТОН® МВ пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность во время управления транспортными средствами или выполнения работы, требующей высокой скорости физических и психических реакций, особенно в начале терапии. **Форма выпуска.** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 1 или 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 15 таблеток в блистер из ПВХ/Ал. По 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

* Более подробную информацию см. в Полной инструкции по медицинскому применению препарата.
 АО «Сервье», 125047, Москва, ул. Лесная, д. 7, тел. (495) 937 07 00, факс (495) 937 07 01, www.servier.ru



29. *McIntosh B., Cameron C., Singh S.R. et al.* Choice of therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis // *Open. Med.* 2012. Vol. 6. № 2. P. e62–e74.
30. *Phung O.J., Scholle J.M., Talwar M., Coleman C.I.* Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes // *JAMA.* 2010. Vol. 303. № 14. P. 1410–1418.
31. *Esposito K., Chiodini P., Bellastella G. et al.* Proportion of patients at HbA1c target < 7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 3. P. 228–233.
32. *Chan S.P., Colagiuri S.* Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015. Vol. 110. № 1. P. 75–81.
33. *Zhang Y., Hong J., Chi J. et al.* Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulphonylureas – a meta-analysis from randomized clinical trials // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2014. Vol. 30. № 3. P. 241–256.
34. *Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. et al.* Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 23. P. 2427–2443.
35. *Chen K., Kang D., Yu M. et al.* Direct head-to-head comparison of glycaemic durability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of long-term randomized controlled trials // *Diabetes Obes. Metab.* 2018. Vol. 20. № 4. P. 1029–1033.
36. *Colagiuri S., Matthews D., Leiter L.A. et al.* The place of gliclazide MR in the evolving type 2 diabetes landscape: a comparison with other sulphonylureas and newer oral antihyperglycemic agents // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018. Vol. 143. P. 1–14.
37. *Esposito K., Chiodini P., Maiorino M.I. et al.* Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials // *BMJ Open.* 2014. Vol. 4. № 6. P. e005442.
38. *Nathan D.M., Buse J.B., Kahn S.E. et al.* Rationale and design of the glycemia reduction approaches in diabetes: a comparative effectiveness study (GRADE) // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 8. P. 2254–2261.
39. *Ridderstrale M., Andersen K.R., Zeller C. et al.* Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014. Vol. 2. № 9. P. 691–700.
40. *Del Prato S., Nauck M., Duran-Garcia S. et al.* Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 6. P. 581–590.
41. *Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H. et al.* Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial // *Lancet.* 2009. Vol. 373. № 9681. P. 2125–2135.
42. *Nichols G.A., Gomez-Camirero A.* Weight changes following the initiation of new anti-hyperglycaemic therapies // *Diabetes Obes. Metab.* 2007. Vol. 9. № 1. P. 96–102.
43. *Turner R., Cull C., Holman R.* United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* 1996. Vol. 124. № 1. Pt. 2. P. 136–145.
44. *Zoungas S., Chalmers J., Kengne A.P. et al.* The efficacy of lowering glycated haemoglobin with a gliclazide modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE trial // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010. Vol. 89. № 2. P. 126–133.
45. *Holstein A., Plaschke A., Egberts E.H.* Lower incidence of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2001. Vol. 17. № 6. P. 467–473.
46. *Gangji A.S., Cukierman T., Gerstein H.C. et al.* A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 2. P. 389–394.
47. *Schopman J.E., Simon A.C., Hoefnagel S.J. et al.* The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulphonylureas: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2014. Vol. 30. № 1. P. 11–22.
48. *Tessier D., Dawson K., Tfetrault J.P. et al.* Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly // *Diabet. Med.* 1994. Vol. 11. № 10. P. 974–980.
49. *Holstein A., Plaschke A., Hammer C., Egberts E.H.* Characteristics and time course of severe glimepiride-versus glibenclamide-induced hypoglycaemia // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003. Vol. 59. № 2. P. 91–97.
50. *Ioannidis I.* Diabetes treatment in patients with renal disease: Is the landscape clear enough? // *World J. Diabetes.* 2014. Vol. 5. № 5. P. 651–658.
51. *Scherthaner G., Grimaldi A., Di M.U. et al.* GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients // *Eur. J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 34. № 8. P. 535–542.
52. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E. et al.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2545–2559.
53. *Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 2. P. 129–139.
54. *Salti I., Benard E., Detournay B. et al.* A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study // *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27. № 10. P. 2306–2311.
55. *Diabetes and Ramadan: Practical Guidelines.* IDF, 2016.
56. *Al Sifri S., Basiounny A., Eghtay A. et al.* The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes