

В.В. Полторака, М.Ю. Горшунская, Н.Н. Жердева, Н.С. Красова

Полторака Виктория Витальевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом экспериментальной эндокринологии ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков

Горшунская Марьяна Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и детской эндокринологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Жердева Надежда Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Красова Наталья Сергеевна — кандидат биологических наук, ведущий сотрудник отдела экспериментальной эндокринологии ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков

Амарил® М СР: новая форма выпуска, новые возможности для пациентов

Сахарный диабет (СД) 2-го типа, на долю которого приходится 80–90% всех больных СД, относится к числу широко распространенных заболеваний и характеризуется эпидемиологическим ростом: в 2013 г. в мире насчитывали 382 млн больных, а к 2035 г. прогнозируют увеличение их количества до 592 млн (International Diabetes Federation, 2013). Патопизиология заболевания определяется дефектной секрецией инсулина и инсулинорезистентностью тканей (Abdul-Ghani M.A. et al., 2006). Важность гликемического контроля подтверждена в проспективном исследовании сахарного диабета, проведенном в Великобритании (UK Prospective Diabetes Study — UKPDS), показавшем благоприятный эффект раннего интенсивного контроля уровня глюкозы в крови у пациентов с впервые диагностированным СД 2-го типа, а именно снижение риска развития микро- и макрососудистых осложнений и общей смертности. Также подтвержден клинический феномен метаболического наследия (гликемической памяти) как патогенетической основы формирования алгоритма современной противодиабетической терапии (UK Prospective Diabetes Study Group 1998a; b; Holman R.R. et al., 2008).

При СД 2-го типа активно применяют пероральные антигипергликемические препараты (ПАП) с такими механизмами действия, как стимуляция функции β -клеток поджелудочной железы относительно секреции инсулина, снижение инсулинорезистентности тканей, повышение концентрации глюкоагонистического пептида-1. Производные сульфонилмочевины (ПС) и метформин — наиболее часто назначаемые ПАП с доказанной клинической эффективностью и безопасностью. Вместе с тем у них разные механизмы действия: ПС уменьшают гипергликемию, повышая секрецию инсулина, а метформин улучшает чувствительность тканей к инсулину и подавляет продукцию глюкозы печенью. Поскольку для пациентов с СД 2-го типа преимущественно характерна тучность и инсулинорезистентность с высоким риском развития атеросклероза, метформин является препаратом первой линии терапии (Inzucchi S.E. et al.,

2012). Метформин — широко применяемый противодиабетический препарат, снижающий риск связанных с СД фатальных и нефатальных осложнений, при этом у пациентов отмечают меньшую прибавку в массу тела и незначительное число случаев гипогликемии по сравнению с применением инсулина. Монотерапия метформином наряду с модификацией образа жизни первоначально рекомендована при манифестации СД. При недостаточном гликемическом контроле для достижения последнего терапию дополняют противодиабетическими препаратами других классов (Nyenwe E.A. et al., 2011; American Diabetes Association, 2014).

ПС, широко применяемые у больных СД 2-го типа, обеспечивают у >80% из них достижение нормогликемии, однако способны вызывать гипогликемию, а при продолжительном применении — увеличение массы тела, что может усилить инсулинорезистентность. Глимепирид — ПС III поколения с выраженной антигипергликемической активностью и большей, по сравнению с глибенкламидом, длительностью действия, позволяющей применять его 1 раз в сутки (Davis S.N., 2004). Глимепириду присущ целый спектр благоприятных экстрапанкреатических (помимо гликемического контроля) эффектов, оптимизирующих его терапевтическое действие (Jolima T. et al., 2009; Полторака В.В., Горшунская М.Ю., 2010; Полторака В.В. и соавт., 2014; Nakamura I. et al., 2014).

Отметим, что монотерапия антигипергликемическими препаратами замедляет, но не предупреждает прогрессирование заболевания. Со временем контроль гликемии становится неэффективным, что требует применения комбинации противодиабетических препаратов или введения инсулина (Turner R.C. et al., 1999; American Diabetes Association, 2014). Успешный менеджмент базируется на комбинированной терапии, направленной на оба патогенетических механизма развития СД 2-го типа, а именно инсулинорезистентность и дисфункцию β -клеток поджелудочной железы (Cefalu W.T., 2007).

Метформин и глимепирид часто назначают вместе для улучшения гликемиче-

ского контроля и снижения риска неблагоприятных эффектов (гипогликемия, увеличение массы тела); синергизм достигается сочетанием разных механизмов действия препаратов: метформин тормозит глюконеогенез в печени за счет аденозинмонофосфатактивируемой протеинкиназы, а глимепирид щадяще стимулирует секрецию инсулина, связываясь с аденозинтрифосфатзависимыми калиевыми каналами на поверхности β -клеток поджелудочной железы, а также оказывает экстрапанкреатическое влияние, дополняющее/усиливающее инсулинсенситизирующее действие метформина (Davis S.N., 2004; Kim Y.D. et al., 2008; Полторака В.В., Горшунская М.Ю., 2010; Полторака В.В. и соавт., 2014).

Получены убедительные доказательства целесообразности применения комбинированной терапии ПС и метформином при недостаточной эффективности монотерапии (табл. 1).

Таблица 1 Эффективность комбинированной терапии

Режим терапии	Снижение уровня HbA1c, %
ПС + метформин	1,7
ПС + розиглитазон	1,4
ПС + пиоглитазон	1,2
ПС + акарбоза	1,3
Репаглинид + метформин	1,4
Пиоглитазон + метформин	0,7
Розиглитазон + метформин	0,8
идДП-4 + метформин	0,7
идДП-4 + пиоглитазон	0,7

Здесь и далее: HbA1c (glycosylated hemoglobin) — гликозилированный гемоглобин; идДП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (Rodbard H.W. et al., 2007).

Применение комбинации ПС + метформин является хорошо обоснованным. По данным UKPDS, доля пациентов с уровнем HbA1c <7% увеличилась с 21 до 33% при добавлении метформина к монотерапии ПС ($p < 0,05$) (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998c). Повышение эффективности может быть объяснено комплексными механизмами антигипергликемического действия двух препаратов (Cusi K. et al., 1996).

Глимепирид как компонент комбинированной с метформином терапии обладает рядом преимуществ, связанных с его экстрапанкреатической активностью и более благоприятным профилем безопасности по сравнению с другими ПС (Schiekofer S. et al., 2003; Weitgasser R. et al., 2003; Koshihara K. et al., 2006). Так, в рандомизированном контролируемом исследовании К. Koshihara и соавторов (2006) у пациентов с СД 2-го типа лечение глимепиридом в течение 28 нед способствовало значимому улучшению чувствительности периферических тканей к инсулину и антиатеросклеротическому эффекту по сравнению с глибенкламидом.

В исследовании UKPDS 49 с участием 4075 пациентов с СД 2-го типа и нормальной/избыточной массой тела, получавших ПС, или избыточной массой тела, получавших метформин, целевого уровня HbA1c не удалось достичь у 56% пациентов, получавших монотерапию ПС, и 76% пациентов, получавших метформин, через 3 года и у 56 и 87% — спустя 9 лет лечения соответственно. Это свидетельствует о необходимости комбинированной терапии ≥ 1 ПАП или введения инсулина (Turker R.C. et al., 1999).

Ввиду комплементарных механизмов действия такая терапия является рациональной и может не только способствовать улучшению гликемического контроля, но и обладать лучшей переносимостью благодаря применению отдельных препаратов в более низких дозах (Rendell M., 2004). Так, добавление глимепирида к метформину у пациентов с СД 2-го типа (n=372), неадекватно контролируемых одним метформином, улучшало гликемический контроль по сравнению с монотерапией глимепиридом или метформином (рис. 1) (Charpentier G. et al., 2001).

В рандомизированном исследовании с форсированным титрованием дозы препарата участвовали 203 пациента с СД 2-го типа с неадекватным гликемическим контролем (уровень HbA1c 7,5–10%) на фоне монотерапии метформином в течение ≥ 8 нед. Добавление к монотерапии метформином глимепирида (начальная доза 2 мг/сут титрована до 8 мг/сут в течение 6 нед) на протяжении 26 нед приводило к значимому сокращению времени, необходимому для достижения целевого уровня

HbA1c ($\leq 7\%$), более низкому уровню общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности по сравнению с добавлением к монотерапии метформином пиоглитазона (начальная доза 30 мг/сут титрована до 45 мг/сут в течение 12 нед) (Umpierrez G. et al., 2006).

Терапевтическая оптимальность комбинации метформин + глимепирид базируется также на способности метформина устранять феномен метаболического наследия.

Преимущества глимепирида по сравнению с другими ПС относительно оптимизации комбинированного с метформином применения состоят в том, что глимепирид:

- щадяще стимулирует секрецию инсулина с воспроизведением ее физиологического биоритма (повышает, прежде всего, фазу I секреции гормона);
- сохраняет физиологический ответ на физическую нагрузку, включая снижение секреции инсулина;
- повышает синтез и секрецию адипонектина — единственного гормона жировой ткани с доказанным антиатерогенным действием;
- обладает прямым (вне гликемического контроля) снижающим инсулинорезистентность действием путем повышения уровня адипонектина, снижения фактора некроза опухоли- α , оксидативного стресса и др.;
- является единственным ПС с клинически доказанной способностью сохранять защитный феномен ишемического прекондиционирования (Lee T.M., Chou T.F., 2003; Полторак В.В. и соавт., 2014).

Глимепирид расширяет спектр реабилитирующего влияния на патофизиологические составляющие инсулинорезистентности, а также потенцирует благоприятные эффекты метформина (в частности через адипонектин, являющийся активатором аденозинмонофосфатактивируемой протеинкиназы — ключевого фермента в реализации снижающего инсулинорезистентность действия метформина). С этим связано достижение оптимизированной терапевтической эффективности указанной комбинации при снижении риска побочных эффектов (благодаря снижению доз глимепирида и метформина).

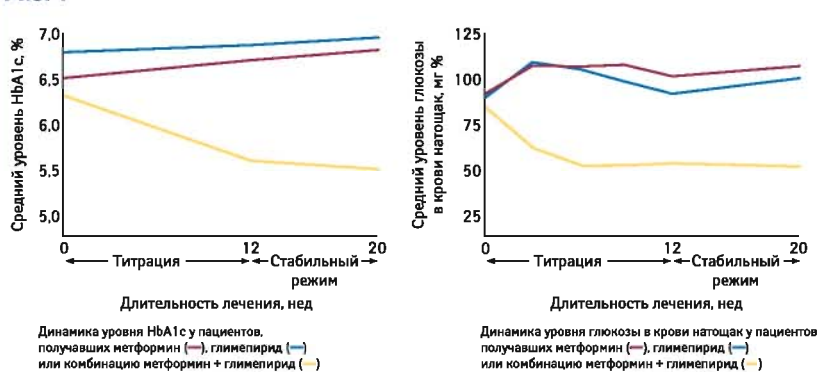
Поскольку СД 2-го типа является хроническим прогрессирующим заболеванием, менеджмент которого обеспечивается длительным применением ПАП, низкий комплаенс к последним является главным препятствием гликемическому контролю. Приверженность лечению снижается при повышении частоты приема препарата, политерапии (Stamer J.A., 2004).

Приверженность терапии ПАП очень важна для поддержания гликемического контроля. Так, в ретроспективном обсервационном исследовании с участием 2741 пациента с СД 2-го типа, применявшего ПАП, показано, что повышение приверженности лечению на 10% ассоциировано с 0,1% абсолютным снижением уровня HbA1c (Rozenfeld Y. et al., 2008). Р.Т. Доппап и соавторы (2002), проанализировав медицинские базы данных округа Тэйсайд (Шотландия), провели ретроспективное исследование соблюдения врачебных назначений всеми больными СД 2-го типа в этом регионе, принимавшими ПАП. Адекватная приверженность лечению ($\geq 90\%$) составила 31 и 34% для ПС и метформина соответственно. Отмечено статистически значимое линейное ухудшение этого показателя в зависимости от количества принимаемых таблеток и увеличения перечня сопутствующих препаратов для ПС. В повседневных условиях лишь у 1 из 3 пациентов отмечена адекватная приверженность терапии ПАП. N.S. Ahmad и соавторы (2013) акцентировали внимание на положительной роли осведомленности пациентов о терапии для повышения приверженности лечению. По данным MCQ (Medication Compliance Questionnaire), лишь 47% малазийцев с СД 2-го типа привержены терапии (основной причиной неприверженности являлся пропуск приема лекарств, связанный с забывчивостью). СД-коморбидный статус в 1,78 раза повышал вероятность неприверженности лечению. Уменьшение возраста пациента на 1 год повышало вероятность неприверженности лечению на 3,4%, а каждый 1% снижения по шкале медицинской терапевтической осведомленности — на 3,6% (табл. 2).

Итак, низкая приверженность терапии — одна из основных причин плохого метаболического контроля (чем меньше количество принимаемых таблеток, тем выше приверженность терапии) (Johnson S.B., 1992). Эта проблема может быть преодолена путем применения фиксированных дозовых комбинаций для перорального приема, благодаря которым снижается кратность приема таблеток (Pan F. et al., 2008; Kim B.H. et al., 2009; Gu N. et al., 2010). Потенциальные преимущества раннего начала комбинированной терапии фиксированными комбинациями включают:

- более раннее достижение терапевтических целей;
- снижение риска развития побочных эффектов при комбинации препаратов в низких дозах по сравнению с повышением дозы одного препарата;

Рис. 1



Улучшение гликемического контроля при добавлении глимепирида к метформину у пациентов с СД 2-го типа (Charpentier G. et al., 2001)

Таблиця 2

Фактори прогнозування неприверженості терапії у пацієнтів з СД 2-го типу (Ahmad N.S. et al., 2013)

Фактор	Відношення шансів	95% довірительний інтервал	p
Возраст, лет	0,967	0,948–0,986	0,010
Шкала терапевтичної осведомленості, кожен 1% зниження	0,965	0,946–0,984	<0,001
СД-коморбидний статус (приєом polyuria)	1,781	1,064–2,981	0,028

Таблиця 3

Приверженість терапії, покращення глікемічного контролю та профіль безпеки препарату Амарил® М (Javaz S.A.A. et al., 2012)

Параметр	Исходный	Спустя 6 мес	p
Уровень HbA1c, %	8,92	7,17	<0,001
Гипогликемия, количество больных (%)	39 (2,9); случаев тяжелой гипогликемии не отмечено	4 (0,3)	
Тяжелые побочные эффекты, количество больных (%)		40 (3,06)	
Прекращение терапии ввиду отсутствия эффективности, количество больных (%)			

- можливість комбінації антигіперглікемічних препаратів со взаємодоповнюючими механізмами дії;
- підвищення комплаєнсу на 30% по порівнянню з використанням вільної комбінації препаратів;
- потенціальна можливість уповільнення прогресування захворювання (Del Prato S. et al., 2005).

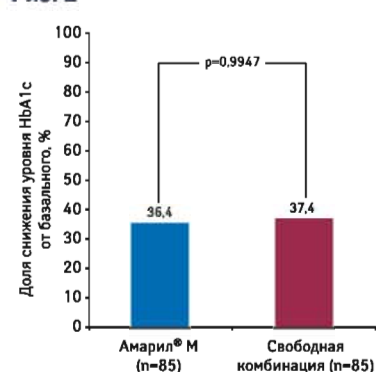
Фіксована дозова комбінація ПС+ метформін може покращити комплаєнс по порівнянню з багаторазовим прийомом таблеток з очікуваною мінімізацією побічних ефектів, викликаних монотерапією високими дозами препарату, при ефективному контролю рівня глюкози в крові (Melikian C. et al., 2002). В частині показано, що фіксована комбінація глімеїриду + метформін (початкова доза

1 мг/250 мг 2 рази в сутки) більш ефективно на відносно глікемічного контролю, ніж титровані дози метформіну (початкова доза — 500 мг 2 рази в сутки). Отримана хороша переносимість комбінації пацієнтами з СД 2-го типу, неадекватно контролюємою монотерапією метформіном в низьких дозах (Kim H.S. et al., 2014).

Фіксовану комбінацію глімеїриду і метформіну гідрохлориду (1 мг/250 мг відповідно) — препарат Амарил® М — широко застосовують в клінічній практиці. Це ефективна комбінація з хорошою переносимістю, еквівалентна вільній комбінації (Lee S.-H. et al., 2006) (рис. 2).

Заслужують уваги результати обсерваційного з участю декількох країн мультицентрового проспективного дослідження S.A.A. Javaz і соавторів (2012), в

Рис. 2



Фіксована комбінація глімеїриду + метформін (Амарил® М) еквівалентна по ефективності вільній комбінації (Lee S.-H. et al., 2006)

Случаев тяжелой гипогликемии в группах не отмечено.

в котором применение фиксированной комбинации Амарил® М в течение 6 мес у представителей азиатской популяции с СД 2-го типа (n=1309) в повседневной практике было ассоциировано с высокой приверженностью терапии, эффективным улучшением глікемічного контролю и благоприятным профилем безопасности (табл. 3).

Недавно розроблена нова форма випуску препарату з уповільненим высвобождением (sustained release — SR) — Амарил® М СР. Передумовки для створення фіксованих комбінацій з компонентом уповільненого дії визначаються:

Амарил® М СР
Глімеїрид/Метформін

Коротка інформація про препарат Амарил® М СР.
Регістраційне посвідчення в Україні № UA/9859/02/01 (Амарил® М СР), наказ МОЗ України від 26.10.2011 № 700.
Склад*. 1 таблетка містить глімеїриду мікронізованого — 2 мг та метформіну гідрохлориду — 500 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії. Фармакотерапевтична група. Антидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. Код АТС А10В А02. Фармакологічні властивості*. Глімеїрид — гіпоглікемічний препарат для перорального застосування — похідне сульфонілочовини. Глімеїрид діє переважно шляхом стимуляції вивільнення інсуліну із бета-клітин підшлункової залози. Крім того, глімеїрид чинить виразну позаклітинну дію. Метформін є бігуанідом із гіполіпемічною дією, яка проявляється

➤ **Посилений глікемічний контроль^{1,3}**
➤ **Добра переносимість²**
➤ **Лише 1 раз на добу 1–2 таблетки⁴**

У разі таких розладів функції печінки та нирок для досягнення належного контролю над рівнем глюкози в крові пацієнта необхідно перейти на інсулін; вагітні, жінки репродуктивного віку, жінки, які годують грудьми; хворі, схильні до розвитку молочнокислої ацидозу, випадки молочнокислої ацидозу в анамнезі, хвороба нирок або порушення ниркової функції (про що свідчать, наприклад, зростаючий рівень креатиніну в плазмі крові $\geq 1,5$ мг/дл у чоловіків та $\geq 1,4$ мг/дл у жінок або зменшення кліренсу креатиніну), що також може бути спричинено такими станами, як серцево-судинний колапс (шок), гострий інфаркт міокарда та остеоїти; пацієнти, яким внутрішньовенно вводять рентгеноконтрастні засоби, що містять йод, оскільки такі препарати можуть викликати гостре порушення функції нирок (прийом препарату Амарил® М СР слід тимчасово припинити) (див. розділ «Обмеження застосування»); тубі інфекції, стани до та після хірургічних втручань, тяжка травма; недорідання, голодування або виснаження пацієнта, або також пацієнти з гіпофункцією гіпофіза чи надниркових залоз; порушення функції печінки, також порушення легеневої функції та інші стани, які, ймовірно, можуть супроводжуватися вивільненням гіпоксемії, надмірне вживання алкоголю, депретація, шлунково-нишкові розлади, зокрема пронос і блювання; застінка серцева недостатність, що потребує медикаментозного лікування; хворі, які нащадково перенесли інфаркт міокарда, хворі з тяжкими порушеннями кровообігу або хворі, які мають уповільнене дихання; порушення функції нирок дитячий вік. Спосіб застосування та дози*. Препарат слід застосовувати 1 раз перед або під час сніданку чи під час першого основного прийому їжі. Звичайна стартова доза — 1 таблетка на добу (2 мг/500 мг). У разі потреби доза може бути підвищена до 2 або 3 таблеток на добу. Побічні реакції*. Молочнокислий ацидоз. Гіпоглікемія. Транзиторні порушення органа зору. Симптоми з боку ШКТ, зокрема діарея, нудота, блювання, здуття шлунка, метеоризм та анорексія. Упаковка. № 30 (10 × 3); по 10 таблеток у бістері, по 3 бістери в картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептом.

1. Hwang YC et al. Int J Clin Pract. 2013 Mar; 67 (3): 236–43. 2. Charpentier G. et al. Diabet Med. 2001 Oct; 18 (10): 828–34. 3. Gonzalez-Ortiz M. et al. J Diabetes Complications. 2009 Nov-Dec; 23 (6): 376–9. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Амарил® М СР, затвердженої наказом МОЗ від 26.10.2011 № 700. 5. Полозова Л. Г. МЗЖ. 2013; 4 (52): 36–41. 6. Muller G. et al. Diabetes Res Clin Pract. 1995 Aug; 28 Suppl: S115–37.

* Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування, затвердженій наказом МОЗ від 26.10.2011 № 700. Інформація для розповсюдження у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату. UA_GLI.14.12.07. 108 «Санofi-Аевентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилиська, 48-50 А, тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01. www.sanofi.ua

- потенциально лучшей компенсацией СД при их применении по сравнению с применением свободной комбинации, эффективность которой зависит от приверженности лечению;
- преодолении побочных эффектов бигуанидов — прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), — отмечаемых чаще, чем при применении ПС (20 и 4% соответственно);
- очень редким развитием гипогликемии при применении бигуанидов (например метформина), в отличие от ПС.

В связи с этим подчеркнем особенности фармакокинетики метформина. Его абсолютная биодоступность при пероральном применении составляет 50–60%. Почти весь метформин, попадающий в кровоток, всасывается на ограниченном участке верхних отделов ЖКТ и лишь незначительная доля — в дистальных отделах. Кроме того, всасывание метформина в тонком кишечнике является насыщаемым:

- при повышении концентрации метформина в просвете кишечника выше порогового уровня происходит «насыщение всасывания», тем самым значительная часть препарата проходит мимо «окна абсорбции» и не всасывается вовсе;
- уровень всасывания метформина в ЖКТ зависит от скорости его эвакуации из желудка.

Эти особенности определяют сложность разработки таблеток метформина SR, доступных для приема 1 раз в сутки. Однако в последнее время эта проблема преодолена благодаря созданию системы доставки для контролируемого (замедленного) выделения метформина — GelShield Diffusion System и мультиполимерному гидрофильному матриксу, использованному при разработке фиксированной дозовой комбинации метформина SR и глимепирида (Амарил® М СР) (Timmins P. et al., 2005).

Таблетки Амарил® М СР имеют:

- матриксный слой, в котором метформина гидрохлорид смешан с гидрофильными макромолекулами, контролирующими выделение лекарства;
- промежуточный покрывающий слой, состоящий из гидрофильных макромолекул для независимого выделения метформина гидрохлорида из внутреннего слоя;
- наружный глимепиридный слой и гидрофильные макромолекулы, покрывающие слой, содержащий глимепирид.

После приема таблетки полимеры наружного слоя гидратируются и вызывают превращение ее в гелеподобную массу. Первоначальный размер таблетки и ее трансформация в неразрушающийся (non-disintegrating) гель могут временно предупредить ее транзит через привратник желудка (при введении с пищей), что увеличивает продолжительность ее нахождения в желудке (Timmins P. et al., 2005).

Отметим, что в одном из исследований III фазы клинических испытаний показана терапевтическая эффективность, а именно изменение уровня HbA1c после 16-недельной терапии комбинацией глимепирид/метформин SR 2 мг/500 мг 1 раз в сутки,

эквивалентная комбинации глимепирид/метформин IR (immediate release — немедленного высвобождения) 1 мг/250 мг 2 раза в сутки (Lee S.-H. et al., 2006). Это значит, что новую форму глимепирид/метформин SR можно применять 1 раз в сутки, основываясь на терапевтической эквивалентности, несмотря на несколько сниженную биодоступность SR-формы (Kim K.P. et al., 2012).

Обратим внимание на то, что всасывание метформина в форме таблеток пролонгированного действия происходит на ограниченном участке верхних отделов ЖКТ. Это весьма существенно, поскольку при повышении концентрации препарата в просвете кишечника выше порогового уровня происходит «насыщение всасывания», а при простом замедлении высвобождения активного вещества из таблетки его всасывание происходит на всем протяжении кишечника.

Преимущества устройства для доставки метформина гидрохлорида включают:

- оптимальную абсорбцию;
- меньшее вовлечение/раздражение нижних отделов ЖКТ;
- лучшую биодоступность и достижение оптимальной концентрации в плазме крови.

У пациентов с СД 2-го типа таблетки Амарил® М СР можно применять менее часто, с меньшими побочными эффектами со стороны ЖКТ и с ожидаемым повышением приверженности терапии, а также соотношения стоимость/выгода препарата при длительном применении новой лекарственной формы по сравнению с таблетками Амарил® М.

Список использованной литературы

Полторац В.В., Горшунская М.Ю. (2010) Сахарный диабет 2-го типа: два патогенетических дефекта, две мишени для терапевтического воздействия. *Ліки України*, 6(142): 82–85.

Полторац В.В., Кравчун Н.С., Горшунская М.Ю., Красова Н.С. (2014) Глимепирид (Амарил®) в терапии больных сахарным диабетом 2 типа (патофизиологическое обоснование и клиническая реализация). *Міжнар. ендокринолог. журн.*, 1(57): 77–89.

Abdul-Ghani M.A., Tripathy D., DeFronzo R.A. (2006) Contribution of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*, 29(5): 1130–1139.

Ahmad N.S., Ramli A., Islahudin F., Paraidathathu T. (2013) Medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus treated at primary health clinics in Malaysia. *Patient Prefer. Adherence*, 7: 525–530.

American Diabetes Association (2014) Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*, 37(Suppl. 1): S5–S13.

Cefalu W.T. (2007) Pharmacotherapy for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: rationale and specific agents. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 81(5): 636–649.

Charpentier G., Fleury F., Kabir M. et al. (2001) Improved glycaemic control by addition of glibenclamide to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. *Diabet. Med.*, 18(10): 828–834.

Cramer J.A. (2004) A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care*, 27(5): 1218–1224.

Cusi K., Consoli A., DeFronzo R.A. (1996) Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81(11): 4059–4067.

Davis S.N. (2004) The role of glibenclamide in the effective management of type 2 diabetes. *J. Diabetes Complications*, 18(6): 367–376.

Del Prato S., Felton A.M., Munro N. et al. (2005) Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. *Int. J. Clin. Pract.*, 59(11): 1345–1355.

Donnan P.T., MacDonald T.M., Morris A.D. (2002) Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet. Med.*, 19(4): 279–284.

Gu N., Kim B.H., Rhim H. et al. (2010) Comparison of the bioavailability and tolerability of fixed dose combination glibenclamide/metformin 2/500-mg tablets versus separate tablets: A single-dose, randomized-sequence, open-label, two-period, crossover study in healthy Korean volunteers. *Clin. Ther.*, 32(7): 1408–1418.

Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. (2008) 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 359(15): 1577–1589.

International Diabetes Federation (2013) IDF Diabetes Atlas (<http://www.idf.org/diabetesatlas>).

Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al.; American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD) (2012) 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*, 35(6): 1364–1379.

Javaz S.A.A., Soewondo P., Wang E., Admane K. (2012) PERSISTence on Glibenclamide-Metformin (Amaryl M®) Fixed Combination in Everyday Practice in Asian Type 2 Diabetes Patients. American Diabetes Association, 72nd scientific sessions, June 8–12, Philadelphia, Abstract № 1124-P (http://diabetes.diabetesjournals.org/content/61/Supplement_1/A212.full.pdf).

Johnson S.B. (1992) Methodological issues in diabetes research. Measuring adherence. *Diabetes Care*, 15(11): 1658–1667.

Jojima T., Suzuki K., Hiramata N. et al. (2009) Glibenclamide upregulates eNOS activity and inhibits cytokine-induced NF-κB activation through a phosphoinositide 3-kinase-Akt-dependent pathway. *Diabetes Obes. Metab.*, 11(2): 143–149.

Kim B.H., Shin K.H., Kim J. et al. (2009) Pharmacokinetic comparison of a new glibenclamide 1-mg + metformin 500-mg combination tablet formulation and a glibenclamide 2-mg + metformin 500-mg combination tablet formulation: a single-dose, randomized, open-label, two-period, two-way crossover study in healthy, fasting Korean male volunteers. *Clin. Ther.*, 31(11): 2755–2764.

Kim H.S., Kim D.M., Cha B.S. et al. (2014) Efficacy of glibenclamide/metformin fixed-dose combination vs metformin up-titration in type 2 diabetic patients inadequately controlled on low-dose metformin monotherapy: A randomized, open label, parallel group, multicenter study in Korea. *J. Diabetes Investigation*, 5(6): 701–708.

Kim K.P., Lim K.S., Kim B.H. et al. (2012) Pharmacokinetics of a fixed-dose glibenclamide/sustained-release metformin combination. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 50(2): 142–149.

Kim Y.D., Park K.G., Lee Y.S. et al. (2008) Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. *Diabetes*, 57(2): 306–314.

Koshihara K., Nomura M., Nakaya Y., Ito S. (2006) Efficacy of glibenclamide on insulin resistance, adipocytokines, and atherosclerosis. *J. Med. Invest.*, 53(1–2): 87–94.

Lee S.-H., Lee I.-K., Baik S.-H. et al. (2006) Comparison of the Efficacy and Safety of Glibenclamide/Metformin Fixed Combination Versus Free Combination in Patients with Type 2 Diabetes: Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *J. Korean Diabetes Assoc.*, 30(6): 466–475.

Lee T.M., Chou T.F. (2003) Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88(2): 531–537.

Melikian C., White T.J., Vanderplas A. et al. (2002) Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin. Ther.*, 24(3): 460–467. Nakamura I., Oyama J., Komoda H. et al. (2014) Possible effects of glimepiride beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes: a preliminary report. *Cardiovasc. Diabetol.*, 13: 15.

Nyenwe E.A., Jerkins T.W., Umpierrez G.E., Kitabchi A.E. (2011) Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Metabolism*, 60(1): 1–23.

Pan F., Cherner M.E., Fendrick A.M. (2008) Impact of fixed-dose combination drugs on adherence to prescription medications. *J. Gen. Intern. Med.*, 23(5): 611–614.

Rendell M. (2004) The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 64(12): 1339–1358.

Rodbard H.W., Blonde L., Braithwaite S.S. et al.; AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force (2007) American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for

clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr. Pract.*, 13 Suppl. 1: 1–68.

Rozenfeld Y., Hunt J.S., Plauschinat C., Wong K.S. (2008) Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am. J. Manag. Care*, 14(2): 71–75.

Schiekofer S., Rudofsky G. Jr., Andrassy M. et al. (2003) Glimepiride reduces mononuclear activation of the redox-sensitive transcription factor nuclear factor-kappa B. *Diabetes Obes. Metab.*, 5(4): 251–261.

Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. (2005) Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. *Clin. Pharmacokinet.*, 44(7): 721–729.

Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R. (1999) Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA*, 281(21): 2005–2012.

UK Prospective Diabetes Study Group (1998a) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients

with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 352(9131): 854–865.

UK Prospective Diabetes Study Group (1998b) 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*, 352(9131): 837–853.

UK Prospective Diabetes Study Group (1998c) UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulphonylurea-treated type 2 diabetes. *U.K. Prospective Diabetes Study Group. Diabetes Care*, 21(1): 87–92.

Umpierrez G., Issa M., Vajnic A. (2006) Glimepiride versus pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial. *Curr. Med. Res. Opin.*, 22(4): 751–759.

Weitgasser R., Lechleitner M., Luger A., Klingler A. (2003) Effects of glimepiride on HbA_{1c} and body weight in Type 2 diabetes: results of a 1.5-year follow-up study. *Diabetes. Res. Clin. Pract.*, 61(1): 13–19.

Получено 25.12.2014

Амарил® М

Р.с. UA/9859/01/02 от 29.07.2014 г.

Состав. 1 таблетка содержит глимепирида 2 мг и метформина 500 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Противодиабетические препараты. Комбинация пероральных гипогликемизирующих препаратов. Метформин и сульфонамиды. **Код АТС.** А10BD02. **Фармакологические свойства.** Глимепирид – вещество, обладающее гипогликемизирующей активностью при пероральном применении, производное сульфонилмочевины. Применяют при инсулиннезависимом СД. Влияние глимепирида реализуется путем стимуляции высвобождения инсулина из β-клеток поджелудочной железы. Как и другие производные сульфонилмочевины, повышает чувствительность β-клеток поджелудочной железы к физиологической стимуляции глюкозой. Кроме того, глимепирид, как и другие производные сульфонилмочевины, вероятно, оказывает выраженное внепанкреатическое действие. **Метформин** является бигуанидом с гипогликемизирующим действием, которое проявляется в снижении как базального уровня глюкозы в плазме крови, так и ее уровня в плазме крови после приема пищи. Метформин не стимулирует секрецию инсулина и не приводит к развитию гипогликемии. **Показания.** В виде дополнения к диете и физическим упражнениям больным с инсулиннезависимым СД (2-го типа): в случае, когда монотерапия глимепиридом или метформином не обеспечивает надлежащего уровня гликемического контроля; замена комбинированной терапии глимепиридом и метформином. **Побочные эффекты.** Гипогликемия; транзиторные нарушения зрения, обусловленные изменением уровня глюкозы в крови; тошнота, рвота; повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени; изменения в картине крови; аллергические или псевдоаллергические реакции и др.

Полная информация о лекарственном средстве содержится в инструкции по медицинскому применению.

Тестовые вопросы

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

1. В качестве монотерапии при СД препаратом выбора первой линии является:

- метформин
- ПС
- тиазолидиндионы
- иДПП-4

2. Какую терапию следует назначить пациенту с впервые выявленным СД и уровнем HbA_{1c} 8,8%?

- метформин + ПС
- ПС
- тиазолидиндионы
- иДПП-4
- метформин

3. Состав препарата Амарил® М СР включает:

- глимепирид + метформин 2 мг/500 мг
- глимепирид + метформин 2 мг/1000 мг
- глимепирид + метформин 4 мг/500 мг
- глимепирид + метформин 4 мг/1000 мг
- глимепирид + саксаглиптин 2 мг/5 мг

4. Преимущества глимепирида:

- щадяще стимулирует секрецию инсулина с воспроизведением ее физиологического биоритма, сохраняет физиологический ответ на физическую

нагрузку, включая снижение секреции инсулина

- снижает инсулинорезистентность путем повышения уровня адипонектина, снижения фактора некроза опухоли-α, оксидативного стресса и др.
- является единственным ПС с клинически доказанной способностью сохранять защитный феномен ишемического preconditionирования
- все вышеперечисленное

5. Преимущества метформина SR перед метформином:

- оптимальная абсорбция, меньшее вовлечение/раздражение нижних отделов ЖКТ, лучшая биодоступность, достижение оптимальной концентрации в плазме крови
- меньшее вовлечение/раздражение нижних отделов ЖКТ
- лучший комплаенс

6. Какая доля пациентов достигает компенсации СД при применении препарата Амарил® М СР?

- 90%
- 100%
- 46%
- 44,6%

7. Пациентке 78 лет, болеет СД 2-го типа в течение 10 лет. Уровень HbA_{1c} – 9,1%. В анамнезе – инфаркт миокарда. Какого целевого уровня HbA_{1c} следует достичь?

- 6,0–6,5%
- 6,5–7,0%
- 7,0–7,5%
- 7,5–8,0%

8. Пациентке 78 лет, болеет СД 2-го типа в течение 10 лет. Уровень HbA_{1c} – 8,6%. В анамнезе – инфаркт миокарда. Скорость клубочковой фильтрации – 52 мл/мин/1,73 м². Принимает метформин в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Какую антигипергликемическую терапию следует рекомендовать?

- метформин в дозе 2000 мг/сут
- Амарил® в дозе 2 мг утром + метформин 500 мг 2 раза в сутки
- 1 таблетка препарата Амарил® М СР утром
- 2 таблетки препарата Амарил® М СР утром

9. Из каких слоев состоит таблетка Амарил® М SR?

- матриксный слой, промежуточный покрывающий слой, наружный глимепиридный слой и гидрофильные макромолекулы, покрывающие слой, содержащий глимепирид
- матриксный слой и наружный глимепиридный
- глимепиридный, матриксный слой, промежуточный слой

10. Матриксный слой таблетки Амарил® М SR:

- представлен метформина гидрохлоридом, смешанным с гидрофильными макромолекулами, контролирующими выделение лекарства

- состоит из гидрофильных макромолекул для независимого выделения метформина гидрохлорида
- представлен гидрофильными макромолекулами, покрывающими слой, содержащий глимепирид

11. Промежуточный слой таблетки Амарил® М SR:

- представлен метформина гидрохлоридом, смешанным с гидрофильными макромолекулами, контролирующими выделение лекарства
- состоит из гидрофильных макромолекул для независимого выделения метформина гидрохлорида
- представлен гидрофильными макромолекулами, покрывающими слой, содержащий глимепирид

12. Наружный слой таблетки Амарил® М SR:

- представлен метформина гидрохлоридом, смешанным с гидрофильными макромолекулами, контролирующими выделение лекарства
- состоит из гидрофильных макромолекул для независимого выделения метформина гидрохлорида
- представлен гидрофильными макромолекулами, покрывающими слой, содержащий глимепирид

13. Амарил® М SR применяют:

- 1 раз в сутки
- 2 раза в сутки
- 3 раза в сутки

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала www.umj.com.ua или отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82, ООО «МОРИОН»

Контактные данные:

ФИО _____

Почтовый адрес: индекс _____

область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____

квартира _____

Телефон _____

E-mail _____