

ПОЛТОРАК В.В.¹, КРАВЧУН Н.А.¹, ГОРШУНСКАЯ М.Ю.², КРАСОВА Н.С.¹

¹ ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

² Харьковская медицинская академия последипломного образования

ГЛИМЕПИРИД (АМАРИЛ®) В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА (ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И КЛИНИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ)*

Резюме. В статье представлен обзор данных о клинической эффективности глимепирида (Амарил®) при сахарном диабете 2-го типа: описано влияние глимепирида на резистентность к инсулину, на массу тела, описаны его антиатерогенный и антитромботический эффекты, а также сделан акцент на безопасности препарата.

Ключевые слова: сахарный диабет, глимепирид, инсулинорезистентность, безопасность.

Число больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа во всем мире увеличивается очень быстро, и возрастающая его частота связана с факторами образа жизни, то есть увеличенным приемом калорий и уменьшенной физической активностью. СД 2-го типа является главным образом результатом недостаточной секреции инсулина и инсулинорезистентности. Производные сульфонилмочевины (СМ), которые стимулируют секрецию инсулина панкреатическими β-клетками, широко используются в терапии диабета. Главными осложнениями, ассоциированными с производными СМ, являются гипогликемия, прирост массы тела и истощение β-клеток в результате гиперинсулинемического эффекта СМ (Briscoe V.J. et al., 2010).

Доминантная роль инсулинорезистентности/гиперинсулинемии в генезе макрососудистой патологии при СД 2-го типа, являющейся основной причиной смертности этой категории пациентов, в ассоциации с определяющим значением глюко- и липотоксичности для развития диабетических микроангиопатий сформировали современные требования к антидиабетической фармакологической коррекции, которая должна быть направлена на реабилитацию/уменьшение двух дефектов, детерминирующих развитие, манифестацию и спонтанную эволюцию данной формы диабета, а именно: инсулинорезистентности и дисфункции β-клеток поджелудочной железы. Более того, полученные в последние годы данные акцентируют внимание на необходимости обеспечения нормального алгоритма секреции инсулина, сопряженного с уровнем глюкозы в крови, во избежание/уменьшение гипогликемии

и нефизиологической гиперинсулинемии в связи с атерогенными эффектами последней. В частности, у больных СД 2-го типа доказана «селективная» (метаболическая) инсулинорезистентность при сохранении чувствительности к ростовому сигналингу гормона, что при фармакологическом моделировании перманентной гиперинсулинемии может стимулировать атерогенез (Cusi K. et al., 2000; DeFronzo R.A., 2010).

Концепция «селективной» (метаболической) резистентности к инсулину разработана исходя из физиологических путей сигналинга инсулина и результатов исследования биоптатов мышц больных СД 2-го типа, тучных пациентов без диабета и контрольных лиц нормального веса, полученных до и после эугликемического гиперинсулинемического «зажима». Показано, что метаболический сигналинг инсулина (фосфатидилинозитол-3 (PI3)-киназный путь) резко уменьшен у тучных лиц и практически отсутствует у больных диабетом, ростовой сигналинг инсулина (митоген-активированный протеинкиназный путь) остается сравнительно неизменным (Cusi K. et al., 2000).

Следует подчеркнуть обоснованность концепции терапевтической стратегии, утверждающей, что коррекция гипергликемии без уменьшения резистентности к инсулину может не быть ни кардиопротекторной, ни антиатерогенной, как и не определять улучшение сигналинга инсулина по PI3-киназному пути (Marquezine C.F., Wajchenberg B.J., 2007).

© Полтораки В.В., Кравчун Н.А., Горшунская М.Ю., Красова Н.С., 2014

© «Международный эндокринологический журнал», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

* С дополнениями.

Современные рекомендации относительно ведения больных СД 2-го типа направлены больше на ослабление инсулинорезистентности, чем на стимуляцию инсулиновой секреции (Nathan D.M. et al., 2009; Inzucchi S.E. et al., 2012).

В связи с этим целесообразно еще раз акцентировать внимание на атерогенных эффектах гиперинсулинемии и патогенетической обоснованности антидиабетической фармакотерапии, обеспечивающей достижение хорошего метаболического контроля при снижающейся стимуляции секреции инсулина. Гиперинсулинемия приводит к гиперстимуляции митоген-активированного протеинкиназного пути с сохраненной чувствительностью к инсулину, что вызывает пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток, увеличенное образование коллагена и избыточную продукцию факторов роста/воспалительных цитокинов. С другой стороны, нарушение метаболического сигналинга инсулина приводит к снижению продукции оксида азота (NO), что, в свою очередь, делает беззащитными эндотелиальные клетки и сосудистые гладкомышечные клетки перед неблагоприятным действием эндотелиального фактора роста, тромбоцитарного фактора роста и других воспалительных пептидов. Эти проатерогенные эффекты усиливаются при угнетении PI3-киназного пути (концепция двойного инсулинового сигналинга) (Wang L. et al., 2004; Draznin B., 2006). Более того, гиперинсулинемия удваивает способность ангиотензина II трансактивировать нуклеарный фактор каппа-В (NF-κB), который, в свою очередь, активирует множественные воспалительные пути, включенные в атерогенез, и угнетает метаболический инсулиновый сигналинг, вызывая фосфорилиацию серина в инсулин-рецепторной субстанции 1 (ИРС-1). Кроме того, ангиотензин II фосфорилирует серин в ИРС-1 в гладкомышечных клетках аорты и в скелетных миоцитах (DeFronzo K.A., 2010).

Следует подчеркнуть, что обычные СМ-препараты стимулируют секрецию инсулина панкреатическими β-клетками, но они не могут воспроизводить пиковый характер секреции инсулина, связанный с приемом пищи. Как результат — задержанная гиперинсулинемия вызывает накопление висцерального жира. Это наводит на мысль, что обычные СМ-препараты ухудшают инсулинорезистентность и индуцируют атеросклероз (Purnell J.Q., Weyer C., 2003). Существенно, что глимепирид, СМ-препарат третьей генерации, обладающий эквивалентным гипогликемическим эффектом с другими СМ-препаратами, оказывает менее выраженное стимулирующее действие на секрецию инсулина (Muller G. et al., 1995; Draeger K.E. et al., 1996; обзор Полторак В.В., Горбенко Н.И., 2001; лекция Полторак В.В., Горшунской М.Ю., 2010), улучшая при этом первую и вторую фазы секреторного ответа β-клеток у больных СД 2-го типа (Korytkowski M. et al., 2002).

Как и традиционные СМ-препараты, глимепирид (Амарил®) стимулирует секрецию инсулина путем закрытия КАТФ-зависимых каналов пан-

креатических β-клеток. Однако уже на этом, самом существенном этапе действия имеется отличие Амарила® от других препаратов СМ. В то время как другие СМ-препараты связываются на клеточной мембране β-клетки с рецептором, молекулярная масса которого составляет 140 кДа, глимепирид связывается с субъединицей этого рецептора массой 65 кДа. Благодаря этому глимепирид в 2,5–3 раза быстрее связывается со своим рецептором по сравнению с другими препаратами СМ. Таким образом, глимепирид обладает быстрым началом действия. Кроме того, препарат способен высвободиться и диссоциировать с рецепторным аппаратом β-клетки в 8–9 раз быстрее, чем другие препараты СМ, что обуславливает менее выраженное повышение уровня инсулина и, как следствие, более редкое развитие нежелательных эффектов и гипогликемических реакций по сравнению с другими похожими сахароснижающими препаратами (Muller G., 1994; Muller G. et al., 1994).

Клиническая эффективность

У больных СД 2-го типа глимепирид (Амарил®) оказывает существенный благоприятный эффект на гликемический контроль, оцененный по показателям глюкозной триады (HbA1c, глюкоза плазмы крови натощак (ГПН) и постпрандиальная глюкоза крови (ППГ)) как в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (Goldberg R.B. et al., 1996; Rosenstock J. et al., 1996; Schade D.S. et al., 1998), так и в реальной жизни (Кравчун Н.А. и соавт., 2007).

В многоцентровом дважды слепом исследовании больные СД 2-го типа, до этого получавшие СМ-препараты, были рандомизированы в группу контроля (плацебо) или для получения глимепирида в четырех дозах (4 и 8 мг дважды в день, 8 и 16 мг 1 раз в день) в течение 14 недель (для всех пациентов был определен 3-недельный период вхождения в исследование, когда все пациенты получали плацебо) (Rosenstock J. et al., 1996). У пациентов, получавших плацебо, отмечено повышение уровня глюкозы плазмы натощак с 234 мг% в исходном состоянии до 261 мг% в противоположность выраженному снижению в группе больных, получавших глимепирид в разных дозах, — на 74–104 мг%. Определено также выраженное снижение уровней ППГ на 101–109 мг%. При этом повышение уровней инсулина и С-пептида в циркуляции совпадало с гликемическими пиками, вызываемыми приемом пищи (2-часовой постпрандиальный уровень глюкозы), и не наблюдалось натощак. В группе, получавшей плацебо, значительно повышались уровни HbA1c — от 7,7 % в исходном состоянии до 9,7 % в конечной точке, в то время как у больных, леченных глимепиридом, он снижался с 8,0 до 7,5 % ($p < 0,001$).

В связи с прогрессирующим характером естественного течения СД 2-го типа рекомендуется использование комбинации инсулина с пероральными препаратами или комбинирование ряда пероральных препаратов с различными механизмами действия для

того, чтобы исключить потерю гликемического контроля в условиях монотерапии (Nathan D.M. et al., 2009). В частности, показана эффективность комбинации метформина и глимепирида (Charpentier G. et al., 2001; Кравчун Н.А. и соавт., 2004). Так, у 372 плохо контролируемых монотерапией метформином больных СД 2-го типа дополнительное назначение глимепирида оказалось более эффективным по сравнению с приемом только метформина или переводом пациентов только на глимепирид: по сравнению с начальным периодом в конечной точке терапии изменение уровней ГПН составило в группе метформина $0,8 \pm 0,4$ ммоль/л; группе глимепирида — $0,7 \pm 0,3$ ммоль/л; в группе метформина в комбинации с глимепиридом — $2,6 \pm 0,3$ ммоль/л; соответственно динамика HbA1c (от базального) составила $0,07 \pm 0,14$ %; $0,27 \pm 0,09$ % и $-0,74 \pm 0,08$ %, то есть наблюдалось значимое снижение уровней по сравнению с базальными в группе пациентов на комбинированной терапии (Charpentier G. et al., 2001).

Глимепирид является единственным препаратом СМ, рекомендуемым FDA (США) для комбинированной терапии с инсулином, и проведено несколько исследований по оценке эффективности такой комбинации (Garber A.J., 2003). В многоцентровом исследовании показано, что у тучных пациентов с СД 2-го типа (возраст от 45 до 70 лет), плохо контролируемых монотерапией СМ, перевод на комбинированное лечение глимепиридом в сочетании с одной инъекцией 70/30 инсулина (70 % нейтрального протамина Хагедорна (НПХ), 30 % регулярного) был таким же эффективным в достижении гликемического контроля, как и более сложные режимы множественных инъекций инсулина без пероральных препаратов (Riddle M.C., 1996). В другом многоцентровом дважды слепом исследовании больные СД 2-го типа ($n = 208$), у которых монотерапией только СМ не обеспечивала хороших показателей гликемического контроля в базальном состоянии, были переведены на режим однократной инъекции 70/30 инсулина без глимепирида и в сочетании с ним. Целевой уровень ГПН был достигнут в обеих группах, однако гликемический контроль улучшался значительно быстрее на фоне режима «комбинированный инсулин + глимепирид» ($p < 0,001$ через 2 недели) (Kabadi M.U., Kabadi U.M., 2003). Также требовалась меньшая доза инсулина при сочетании инсулина с глимепиридом (49 vs 78 ЕД/день, $p < 0,001$). Глимепирид понижал общую суточную дозу инсулина и таким образом — потребность в экзогенном инсулине в исследованной популяции больных СД 2-го типа. Исследователи делают вывод, что глимепирид по сравнению с другими производными СМ имеет более выраженные инсулинсберегающие свойства (более экономная стимуляция) (Kabadi M.U., Kabadi U.M., 2003). Следует также отметить, что глимепирид снижал гликемическую вариабельность у больных СД 2-го типа на инсулинотерапии. Это может быть очень важным в случае агрессивной титрации инсулина, когда возрастает риск серьезных гипогликемий. Глюкозная вариабельность

является одним из трех главных компонентов гликемического триумвирата (наряду со стойкой хронической гипергликемией и гипогликемическими эпизодами), характеризующего диабетическую дисгликемию (Monnier L. et al., 2012). Клинические данные свидетельствуют о детерминирующей роли долгосрочной нестабильности гликемического контроля, в частности глюкозы плазмы натощак, в генезе кардиоваскулярной смертности у пожилых больных с СД 2-го типа (Maggeo M. et al., 1997).

В рандомизированном контролируемом исследовании Fritsche A., Schweitzer M.A. и Haling H.U. (2003) изучили эффективность и безопасность 24-недельного приема глимепирида (3 мг) в сочетании с утренним или вечерним (перед сном) введением гларгина или вечерним введением НПХ-инсулина у больных СД 2-го типа, до этого плохо контролируемых пероральными антигипергликемическими препаратами. Доза инсулина титровалась до достижения уровней ГПН ≤ 100 мг%. Установлено, что показатели HbA1c улучшались: снижение на 1,24 % на фоне утренней инъекции гларгина и на 0,84 % на фоне вечерней инъекции НПХ. Улучшение показателей HbA1c было более выраженным при утренней инъекции гларгина, чем при введении НПХ-инсулина ($p = 0,001$) или вечерней инъекции гларгина ($p = 0,008$). Подобное улучшение показателей ГПН в конечной точке исследования по сравнению с базальной наблюдалось во всех трех группах пациентов. Ночные гипогликемии были менее частыми при утреннем и вечернем введении гларгина по сравнению с НПХ-инсулином (соответственно 17, 23 vs 38 %, $p < 0,001$). Авторы сделали вывод о том, что риск ночных гипогликемий у больных СД 2-го типа был ниже на сочетанных режимах использования глимепирида с утренней или вечерней инъекцией гларгина по сравнению с режимом «глимепирид + вечерняя инъекция НПХ-инсулина».

Влияние глимепирида (Амарила®) на резистентность к инсулину

Ряд исследований был посвящен изучению экстрапанкреатических эффектов глимепирида. Полученные результаты свидетельствовали о потенцировании глимепиридом ответа периферических тканей на инсулин (Muller G. et al., 1995; Muller G., 2000; Overkamp D. et al., 2002).

В плане снижения инсулинорезистентности при применении глимепирида (препарат Амарил®) особого внимания заслуживает реализация последнего за пределами дефектного у больных СД 2-го типа взаимодействия инсулин — рецептор, а именно: глимепирид, активируя нерецепторную тирозинкиназу, стимулирует метаболический инсулиновый сигналинг посредством прямой активации ИРС-1 с результирующим повышением утилизации глюкозы и липогенеза в органах/тканях-мишенях, торможением апоптоза, антиатерогенными эффектами, в частности повышением выделения NO, снижением индукторов воспалительного процесса и др. (Muller G., 2000).

Путем определения соотношения «среднее увеличение инсулина в плазме/среднее уменьшение глюкозы крови» можно изучить относительную степень экстрапанкреатической активности препарата. В исследовании, в котором оценивался ряд СМ-препаратов, глимепириду было присуще самое низкое отношение повышенного уровня инсулина к пониженному уровню глюкозы, что формирует мысль о существенной экстрапанкреатической активности этого препарата (Muller G. et al., 1995). Overkamp D. и соавт. (2002) у небольшой группы инсулинорезистентных детей с нормогликемией (потомков больных СД) изучили эффекты глимепирида в сравнении с физиологическим раствором на чувствительность к инсулину при использовании техники гиперинсулинемического эугликемического «зажима». При условии корректной блокады эндогенной секреции инсулина октреотидом в глимепиридной группе наблюдалось увеличение элиминации глюкозы из кровотока.

По сравнению с больными СД 2-го типа на терапии глибенкламидом или инсулином у пациентов, леченных глимепиридом, отмечены достоверно более низкие уровни ГПН, HbA_{1c}, а НОМА-ИР индексы, оценивающие выраженность резистентности к инсулину, были ниже у больных, получавших глимепирид, по сравнению с показателями в группе, леченной глибенкламидом (Koshihira K. et al., 2006).

Снижение инсулинорезистентности, верифицированное в ряде клинических исследований на фоне терапии глимепиридом больных СД 2-го типа (Tsunekawa T. et al., 2003; Inukai K. et al., 2005; Koshihira K. et al., 2006), основывается на усилении поглощения глюкозы в печени и периферической ткани и подавлении выделения глюкозы печенью (Muller G. et al., 1995). Сообщается, что глимепирид повышает продукцию в печени фруктоза-2,6-бисфосфата, активирует гликолитический путь, ингибирует глюконеогенез, выделение глюкозы и кетогенез в исследовании *in vitro* (Hatao K. et al., 1985). Глимепирид также усиливает поглощение глюкозы в скелетных мышцах (Takada Y. et al., 1996) и жировой ткани (Muller G., Geisen K., 1996).

Исследования *in vitro* с использованием культуры скелетных мышечных клеток обосновывают мнение о сенсibiliзирующем действии инсулина эффекте глимепирида (Haupt A. et al., 2002). Возможный механизм инсулин-сенситайзерной активности глимепирида включает активацию транспорта переносчиков глюкозы GLUT4 и/или перемещение в адипоцитах и миоцитах (Campbell R.K., 1998; Muller G. et al., 1995; Muller G., 2000). В более поздних исследованиях показано, что глимепирид тормозит липолиз и вызывает накопление триацилглицерола в адипоцитах крыс, действуя на фосфодиэстеразу и 5'-нуклеотидазу. Эти ферменты перемещались из специфических областей плазматической мембраны в клеточные жировые капли и гидролизывали цАМФ в ответ на экспозицию к глимепириду (Muller G. et al., 2008).

Недавно получены доказательства *in vivo*, что глимепирид действует как инсулин-сенситайзер, увели-

чивая ответы печени и мышц на инсулин (Mori R.C.T. et al., 2008). Так, 4-недельное введение глимепирида тучным инсулинорезистентным крысам увеличивало экспрессию GLUT4-протеина и утилизацию глюкозы в мышцах с повышенной интенсивностью окислительных процессов, увеличивало чувствительность к инсулину и накопление гликогена в печени. Необходимо отметить, что у крыс, которым *in vivo* вводили глимепирид, увеличивалось содержание GLUT4-протеина, несмотря на высокие инсулинемические уровни. Принимая во внимание тот факт, что хроническая гиперинсулинемия способна вызывать инсулинорезистентность с уменьшенной экспрессией GLUT4 в *m. soleus*, инсулин-сенситайзерные свойства глимепирида привлекают особое внимание. Получены доказательства, что *in vivo* глимепирид на модели экспериментальной инсулинорезистентности, индуцированной подкожной инъекцией мононатрия глутамата, действует на гликогенный путь, стимулируя и/или сохраняя содержание гликогена в печени (Mori R.C.T. et al., 2008).

Относительно возможных механизмов действия глимепирида следует отметить, что глимепирид, как липофильная молекула, способен интеркалировать в липидный бислой клеток и модулировать этапы инсулин-сигнального каскада (Muller G., 2000). Кроме того, глимепирид может уменьшать активность NF-κB (Schiekofer S. et al., 2003), экспрессия которого, как показано, отрицательно коррелирует с экспрессией GLUT4 в *m. soleus* (Silva J.L.T. et al., 2005). Эти механизмы могут включаться в тканево-специфичный путь улучшения чувствительности к инсулину глимепиридом.

Особенно необходимо подчеркнуть существенное повышение адипонектина в циркуляции при терапии глимепиридом пациентов с СД 2-го типа (Tsunekawa T. et al., 2003; Koshihira K. et al., 2006). Адипонектин является гликопротеином, синтезируемым исключительно жировой тканью, с плейотропными свойствами (инсулин-сенситайзерными, противовоспалительными, антиатерогенными и ангионкогенными). Так, адипонектин активирует активность тирозинкиназы без прямой связи с инсулиновыми рецепторами, вызывает повышение фосфорилиции тирозина ИРС-1 и ИРС-2, активирует синтез гликогена через различные внутриклеточные сигналы. В добавление к этому сообщено, что адипонектин увеличивает фосфорилицию и активность 5'-АМФ-активированной протеинкиназы и это одновременно увеличивает поглощение глюкозы в миоцитах и печени и таким образом прямо регулирует обмен глюкозы и чувствительность к инсулину (Yamauchi T. et al., 2002). Напротив, фактор некроза опухоли α (ФНО-α) уменьшает активность тирозинкиназы инсулиновых рецепторов (Ozes O.N. et al., 2001), уменьшает транспорт глюкозы и вызывает инсулинорезистентность (Jain R. et al., 1999). Адипонектин и ФНО-α ингибируют друг друга и конкурируют во время биосинтетической фазы в жировой ткани и в специфических тканях (Ouchi N. et al., 1999).

Механизм увеличения адипонектина после введения глимепирида остается неясным. Имеется два

биосинтетических пути для продукции адипонектина: 1) прямая продукция адипонектина через гамма-рецептор, активированный пролифератором пероксисом (PPAR- γ), — внутриядерный рецептор адипоцитов; 2) относительное увеличение адипонектина, вызванное уменьшением ФНО- α , который ингибирует продукцию адипонектина.

Mogi и соавт. (2004) сообщили, что экспрессия мРНК ФНО- α в ретроперитонеальной жировой ткани значительно уменьшалась в группе крыс после введения глимепирида по сравнению с крысами, которым вводили глибенкламид. Имеются клинические сообщения о снижении циркуляторных уровней ФНО- α , ассоциированного с одновременным повышением адипонектинемии, у больных СД 2-го типа, леченных глимепиридом (Tsunekawa T. et al., 2003; Koshiha K. et al., 2006). Вместе с тем требуются дальнейшие исследования механизма увеличения адипонектина и уменьшения ФНО- α после введения глимепирида.

Недавно показано, что глимепирид оказывает прямое действие на PPAR- γ (Fukuen S. et al., 2005). При этом максимум PPAR- γ активность повышающего эффекта глимепирида составлял 20 % от 1 мкмолья пиоглитазона. Напротив, этот PPAR- γ стимулирующий эффект глимепирида не наблюдался при использовании глибенкламида (Inukai K. et al., 2005). Это может быть причиной достоверного увеличения адипонектина после введения глимепирида. Вышеприведенные результаты обеспечивают доказательства для нового аспекта действия глимепирида как агониста PPAR- γ . В качестве перспективного направления для клинических исследований привлекают внимание экспериментальные данные, свидетельствующие о протективном действии глимепирида, а именно о снижении частоты и выраженности диабетической кардиомиопатии у крыс с моделью СД 2-го типа, которое реализовалось путем повышения экспрессии аквапорина-1 в сердечной мышце (Sun Y., Wang H., 2012).

Влияние глимепирида на массу тела и индекс массы тела

Контроль веса часто является проблемой при терапии больных СД 2-го типа. Глимепирид обеспечивает эффективный контроль уровней глюкозы крови без прироста веса (Davis S.N., 2004). Прирост веса является важным побочным эффектом при ряде режимов терапии больных СД 2-го типа, включая инсулин, тиазолидиндионы и другие секретагоги. Это имеет клиническое значение, поскольку многие больные СД 2-го типа характеризуются наличием избыточного веса или ожирения до начала терапии. Отсутствие достоверного увеличения веса показано в группе больных СД 2-го типа, находившихся на терапии глимепиридом более 12 месяцев (Bugos C. et al., 2000). Реальное уменьшение веса (1–2 кг) при приеме глимепирида наблюдалось через 8 недель терапии и было наиболее выражено у тучных пациентов (Scholz G. et al., 2001). Вышеприведенное позволяет сделать заключение о более нейтральном действии глимепирида на массу тела по сравнению с другими препаратами СМ. При сравнении эффектов глимепирида и глибурида на

массу тела у 520 амбулаторных больных СД 2-го типа на протяжении более 12 месяцев показано, что средняя потеря веса и уменьшение индекса массы тела (ИМТ) в конечной точке относительно базального состояния были большими при терапии глимепиридом: соответственно $-2,0 \pm 4,0$ кг/ $-0,7 \pm 1,4$ кг/м² vs $-0,58 \pm 3,7$ кг/ $-0,2 \pm 1,3$ кг/м², $p < 0,001$ (Martin S. et al., 2003). С другой стороны, имеется сообщение об увеличении массы тела при терапии глимепиридом ($1,7 \pm 0,4$ кг) длительностью более 26 недель, которое было подобным наблюдавшемуся после терапии пиоглитазоном (Umpierrez G. et al., 2006).

Несколько клинических исследований также подтвердили, что как масса, так и индекс массы тела не увеличивается после введения глимепирида (Weitgasser R. et al., 2003; Koshiha K. et al., 2006).

Антиатерогенный эффект глимепирида

На начальных стадиях атеросклероза поврежденные эндотелиальные васкулярные клетки экспрессируют межклеточные адгезивные молекулы, такие как адгезивные молекулы васкулярных клеток (VCAM-1), внутриклеточные адгезивные молекулы ICAM-1 и E-селектин, что приводит к прикреплению моноцитов к сосудистой стенке. Моноциты внедряются в сосудистый эндотелий, секретируют цитокины, такие как ФНО- α , аккумулируют эфиры холестерина и трансформируются в пенные клетки. Более того, ФНО- α вызывает дальнейшую адгезию моноцитов. В поврежденном эндотелии адипонектин подавляет экспрессию этих межклеточных адгезивных молекул, уровни которых повышены ФНО- α -зависимым путем (Ouchi N. et al., 2000), подавляет экспрессию и секрецию ФНО- α (Yokota N. et al., 2000), экспрессию скавенджер-рецепторов класса А и угнетает превращение макрофагов в пенные клетки (Ouchi N. et al., 2001). Эти механизмы ингибируют как начало (иницирование), так и прогрессирование атеросклероза.

Глимепирид ведет к улучшению обмена липидов (Derosa G. et al., 2004), улучшает функцию эндотелия, связанную с биосинтезом монооксида азота (Ueba H. et al., 2005), и обладает антиатеросклеротическими эффектами (Ueba H. et al., 2005; Yang B. et al., 2005). Так, глимепирид увеличивал продукцию NO эндотелиальными клетками коронарной артерии человека (HCAECs) *in vitro* (Ueba H. et al., 2005). Необходимо подчеркнуть важность NO-повышающего эффекта глимепирида, поскольку для инсулинорезистентных больных диабетом 2-го типа с ухудшением/отсутствием инсулинового сигналинга по метаболическому (PI3-киназному) пути характерно снижение продукции NO (NO-синтаза активируется через тот же PI3-киназный путь), что приводит к эндотелиальной дисфункции и ускоренному развитию атеросклероза (DeFronzo R.A., 2010).

Глимепирид вызывал значимое повышение эндотелийзависимой вазодилатации у больных СД 2-го типа *in vivo*, исследованной с помощью позитрон-эмиссионной томографии, при комбинированной терапии с

метформин (один метформин не оказывал эффекта на этот показатель) (Alexanderson E. et al., 2007).

В связи с этим заслуживает внимания сообщение, что 28-недельное применение глимегирида у больных СД 2-го типа, находившихся до этого на терапии глибенкламидом, повышало чувствительность к инсулину и уменьшало атеросклеротические нарушения: снижался показатель НОМА-ИР, достоверно увеличивались уровни плазменного адипонектина, уменьшались циркуляторные уровни ФНО- α , интерлейкина-6 и высокочувствительного С-реактивного протеина (вчСРП), замедлялась скорость брахиально-лодыжечной пульсовой волны и снижались показатели индекса увеличения (Koshiha K. et al., 2006). Следует отметить, что в группе больных СД 2-го типа, продолжавших получать глибенкламид, а также в группе пациентов на инсулинотерапии эти показатели по сравнению с исходным периодом не изменялись. Эти уникальные свойства глимегирида могут быть полезными для пациентов с метаболическим синдромом.

Рекомендации АНА/АСС 2003 года сообщают о полезности определения вч-СРП для первичной профилактики кардиоваскулярных болезней (Pearson T.A. et al., 2003). Достоверное снижение вч-СРП у больных СД 2-го типа после лечения глимегиридом (Tsunekawa T. et al., 2003; Koshiha K. et al., 2006) свидетельствует об участии препарата в предупреждении ишемической болезни сердца. Более того, глимегирид также оказывает ингибиторный эффект на начало и развитие атеросклероза. Так, Yunukai K. и соавт. (2005) показали, что у пациентов, ранее леченных только СМ или леченных СМ короткое время (менее чем 5 лет), с ожирением (ИМТ ≥ 25) или имевших высокую инсулинорезистентность (НОМА-ИР ≥ 3), переход с терапии глибенкламидом на терапию глимегиридом приводил к уменьшению инсулинорезистентности. В добавление необходимо подчеркнуть еще раз антиатерогенные свойства глимегирида, реализуемые через повышение уровней циркулирующего адипонектина (Tsunekawa T. et al., 2003; Koshiha K. et al., 2006), обладающего инсулиносенсибилизирующими и антиатерогенными эффектами, опосредуемыми в пределах и за пределами повышения чувствительности организма к инсулину (Fernandez-Real J.-M. et al., 2004). Существенно то, что клинические результаты свидетельствуют о снижении инсулинорезистентности и атеросклеротических нарушений при приеме глимегирида без прироста массы тела.

Следует отметить также клинические и экспериментальные данные, демонстрирующие наиболее выраженные по сравнению с другими СМ-препаратами антитромботические свойства глимегирида (Шустов С.Б. и соавт., 2001; Siluk D. et al., 2002) и замедляющий эффект относительно роста атеросклеротической бляшки (Shakuto S. et al., 2002), как и снижение частоты желудочковых экстрасистол у больных СД 2-го типа с сердечной недостаточностью, леченных гликлазидом (Pogatsa G. et al., 2001).

Целесообразно еще раз подчеркнуть присущее глимегириду экстрапанкреатическое действие и бла-

гоприятные плейотропные эффекты, прежде всего снижение оксидативного стресса и улучшение эндотелиальной функции сосудов, реализуемые за пределами гликемического контроля (Tsunekawa T. et al., 2003; Koshiha K. et al., 2010; Overkamp D. et al., 2002; Xu D.-Y. et al., 2010; Nagayama D. et al., 2010). Особое внимание к оксидативному стрессу связано с современной концепцией его детерминирующей роли в генезе преждевременного атеросклероза (атеросклеропатии) у больных СД 2-го типа и сохранения этого состояния (повышенная продукция активных форм кислорода), несмотря на нормализацию гипергликемии (феномен гипергликемической памяти) (Paneni F. et al., 2013).

Клинические данные свидетельствуют о снижении выраженности атеросклеротического поражения сосудов, верифицированном по уменьшению степени неэластичности аорты, у больных СД 2-го типа после 6-месячной терапии глимегиридом за счет уменьшения оксидативного стресса и независимо от сахароснижающего действия (Nagayama D. et al., 2010). Терапия глибенкламидом, вызывавшая подобное улучшение гликемического контроля, оцениваемое по снижению HbA_{1c}, не влияла на выраженность оксидативного стресса (уровень 8-гидроксидеооксигуанозина) и степень неэластичности аорты (по показателю сердечно-лодыжечного сосудистого индекса).

Безопасность

Безопасность и переносимость глимегирида оценена более чем у 5000 пациентов, и результаты свидетельствуют об отсутствии нарушений лабораторных показателей. Единственными побочными действиями, отмеченными у $< 2\%$ больных, получавших глимегирид, были проявления гипогликемии, головокружение, астения, головная боль, сыпь и тошнота (Sanofi-Aventis Canada, 2009). Гастроинтестинальные побочные реакции (рвота, гастроинтестинальная боль, диарея) наблюдались менее чем у 1% пациентов в плацебо-контролируемых исследованиях (Sanofi-Aventis Canada, 2009). Анализ объединенных результатов свидетельствует о том, что частота всех побочных эффектов глимегирида подобна таковой других СМ-препаратов или даже меньше (Briscoe V.J. et al., 2010).

Наиболее существенным клиническим побочным эффектом глимегирида, как и других препаратов СМ, является гипогликемия. Проспективный анализ большой группы пациентов относительно частоты тяжелых гипогликемий (необходимость в/в введения глюкозы или глюкагона) при лечении глимегиридом vs глибурид (глибенкламид) показал, что частота гипогликемий была существенно ниже при терапии глимегиридом (0,86 эпизода/1000 пациенто-лет vs 5,6 эпизода/1000 пациенто-лет) (Holstein A. et al., 2001). Несомненным преимуществом глимегирида является уменьшенная частота гипогликемий во время физических упражнений. Так, показано статистически значимое снижение уровней С-пептида и инсулина в циркуляции во время острой физической нагрузки у больных СД 2-го типа, леченных глимегиридом, по сравнению с леченными глибуридом (Massi-Benedetti M. et al., 1996). Это может

объяснять меньшую частоту гипогликемий во время и после физических упражнений.

Реализация этого эффекта, несомненно, связана с отсутствием у глимепирида в отличие от других СМ-препаратов, в частности глибенкламида, блокирующего действия на КАТФ-зависимые каналы панкреатических α -клеток, синтезирующих и секретирующих глюкагон (Diedenhofen A. et al., 2000), а также с зависимостью инсулин-сенсбилизирующего действия глимепирида от уровня глюкозы (Muller G., Wied S., 1993). Следует подчеркнуть, что уменьшение частоты гипогликемий имеет существенное значение как для снижения фатальных кардиоваскулярных событий, так и для уменьшения риска деменции у пожилых больных СД 2-го типа (Whitmer R.A. et al., 2009). Безопасность глимепирида определяется также отсутствием его повреждающего влияния на защитный феномен ишемического preconditionирования (Klepzig H. et al., 1999; Александров А.А. и соавт., 2002; Caulfield M. et al., 2002; Lee T.-M., Chou T.-T., 2003; обзор Полторака В.В., Горбенко Н.И., Горшунской М.Ю., 2002). Концепция «закалки ишемией» была сформулирована на основании экспериментального исследования на собаках, которое свидетельствует о том, что кратковременные одиночные или повторные сублетальные эпизоды ишемии и реперфузии миокарда ограничивают размеры инфаркта, что вызывается следующими, более длительными периодами коронарной окклюзии (Murry C.E. et al., 1986). Ишемическое preconditionирование (ischaemic preconditioning, ишемическая предподготовка, «закалка ишемией») является мощнейшей формой эндогенной защиты от инфаркта миокарда, что обеспечивает задержку его развития. Более того, использование коротких повторных эпизодов ишемии/реперфузии непосредственно в начале реперфузии уменьшает также выраженность реперфузионных повреждений (феномен preconditionирования). На сегодня верифицирован ряд клинических ситуаций, при которых этот феномен может иметь место. Это нестабильная стенокардия, которая предшествует инфаркту миокарда, баллонная ангиопластика, стенокардия «разминки» и операция шунтирования коронарных артерий сосудистым трансплантатом. При этих клинических условиях, а также при использовании изолированных кардиомиоцитов получены доказательства существования феномена естественно развивающейся «закалки ишемией» у человека как составляющей ишемического синдрома. Механизм повреждающего действия гипергликемии на эндогенный феномен ишемического preconditionирования, который будет ограничивать размеры инфаркта *in vivo*, остается окончательно не выясненным. Вместе с тем определены его отдельные детерминирующие звенья. Как показано, ишемическое preconditionирование реализуется через активацию механизма проведения кардиозащитного сигнала, который включает активацию рецепторов к аденозину, соединенных с КАТФ-каналами, ингибиторными G-белками. Эндогенная активация этих каналов (открытие) preconditionи-

рующим стимулом может ухудшаться гипергликемией.

Несомненно, что при наличии СД чувствительность миокарда к ишемии и уровень защиты, обеспечиваемый ишемическим preconditionированием, формируются совместным влиянием нескольких механизмов, и в первую очередь степени нарушения гомеостаза глюкозы. В частности, анализ многочисленных клинических исследований свидетельствует о том, что благоприятный кардиотропный эффект достаточного гликемического контроля у больных СД 2-го типа, который достигается длительным применением препаратов СМ, может преобладать над вероятным прямым повреждающим действием последних на сердце, прежде всего на физиологичный механизм адаптации кардиоваскулярной системы к ишемии. Бесспорно, что наибольшую кардиоваскулярную безопасность при условиях равного сахаропонижающего эффекта и достижения сопоставимой степени гликемического контроля будут иметь производные сульфонилмочевины, характеризующиеся индифферентностью относительно проявлений ишемического и фармакологического preconditionирования. В частности, на сегодняшний день получены экспериментальные и клинические результаты, подтверждающие отсутствие прямого ингибирующего эффекта производного СМ III поколения глимепирида (Амарила) на феномен «защиты ишемией» (Klepzig H. et al., 1999, Mocanu M.M. et al., 2001, Niesznier E. et al., 2002). Интерес к производным сульфонилмочевины, которые не оказывают прямого повреждающего эффекта на адаптацию миокарда к ишемии, усиливается еще и в связи с наличием клинических доказательств того, что производные СМ (глибенкламид) могут быть синергистами в угнетении активации КАТФ-каналов у больных СД, которые подвергнуты коронарной баллонной ангиопластике (степень угнетения определялась по клиническим, метаболическим и электрокардиографическим параметрам — выраженности загрудинной боли, сдвигу сегмента ST, экстракции лактата миокардом) (Lee T.-M., Chou T.-T., 2003). Напротив, в группе больных, леченных глимепиридом, отмечено возобновление феномена preconditionирования, что может быть потенциально благоприятным моментом. В связи с вышесказанным нужно отметить, что за пределами повреждающего эффекта СД *per se* на феномен пре- и постconditionирования существует проблема влияния на ишемические/реперфузионные повреждения и кардиопротекцию терапии антидиабетическими препаратами. Поэтому понятен интерес к изучению этих взаимодействий. Роль КАТФ-каналов и эффект их ингибирования (закрытия) пероральными антидиабетическими препаратами исследованы наиболее широко в диабетическом сердце. Хорошо известно, что инсулиновые секретогоги (производные СМ и глиниды) увеличивают секрецию инсулина путем блокады КАТФ-каналов в мембране панкреатических β -клеток. Вместе с тем эти каналы способствуют важным функциям в сердце, а именно: а) принимают участие в контроле коронарного кровотока в покое и во время гипоксии;

б) КАТФ-каналы, локализующиеся в сарколемме кардиомиоцитов, способны принимать участие в адаптации сердца к стрессам; в) открытие митохондриальных КАТФ-каналов играет центральную роль в кардиопротективных механизмах (Quast U. et al., 2004; Ferdinandi P. et al., 2007).

На сегодня установлено, что классическое (раннее) и позднее прекодиционирование устраняется блокаторами КАТФ-каналов, такими как глибенкламид и 5-гидроксидеканоат. Прекодиционирование ишемией, аденозином, фенилэфрином и диазоксидом *ex vivo* предотвращало повреждение предсердий больных СД.

Ингибирование кардиоваскулярных КАТФ-каналов инсулиновыми секреторагами обоснованно рассматривается в качестве фактора, повышающего кардиоваскулярный риск. В частности, доказано повышение смертности у больных диабетом после коронарной ангиопластики (Garratt K. et al., 1999) и неблагоприятных кардиоваскулярных событий на большой когорте больных СД 2-го типа (Evans J. et al., 2006). Вместе с тем нужно отметить, что в электрофизиологических экспериментах доказаны отличия относительно селективности разных секреторагов к панкреатическим КАТФ-каналам (степень преобладания над кардиоваскулярными КАТФ-каналами). Так, в противоположность глибенкламиду глимепирид, которому присуща большая селективность к панкреатическим КАТФ-каналам, не препятствовал кардиопротективному эффекту прекодиционирования как в экспериментах на животных (Mocanu M.M. et al., 2001; Nieszner E. et al., 2002), так и в клинических исследованиях (Klepzig H. et al., 1999; Lee T.-M., Chou T.-T., 2003).

Следует также отметить, что дополнительно к взаимодействию производных СМ с ишемическим/реперфузионным прекодиционированием эти препараты могут также устранять терапевтический эффект некоторых антиишемических нитратов, которые широко используются в кардиологической практике (обзор Csont, Ferdinandi, 2005). В связи с этим уместно отметить наличие у глимепирида прямого (за пределами гликемического контроля) индуцирующего влияния на выделение NO эндотелиальными клетками человека (Ueba H. et al., 2005) и клинически верифицированной способности увеличивать вазодилатацию у больных СД 2-го типа (Alexanderson E. et al., 2007).

Необходимо подчеркнуть, что глимепирид представляет собой единственный антидиабетический сульфонилмочевинный препарат с доказанным отсутствием повреждающего влияния на кардиопротективный феномен ишемического прекодиционирования у больных СД 2-го типа (Lee T.-M., Chou T.-T., 2003).

И хотя до конца не выяснено клиническое значение ишемического прекодиционирования у человека, имеющиеся к настоящему времени доказательства позволяют говорить о полезности этого адаптивного феномена и правомерности его определения как золотого стандарта кардиопротекции (Ferdinandi P. et al., 2007). Глимепирид, обладающий уникальным сочетанием инсулин-секретогенных (щадящая стимуляция)

и инсулин-сенситайзерных свойств, при нейтральном эффекте на массу тела и низком риске гипогликемий может быть лучшим выбором у больных СД 2-го типа при наличии кардиоваскулярного риска по сравнению с другими препаратами СМ в связи с отсутствием повреждающего эффекта в отношении этого защитного феномена.

Не исключено, что сохранение феномена ишемического прекодиционирования, а именно митохондриальных его механизмов глимепиридом, оставляющим открытыми КАТФ-каналы мембран миокардиальных митохондрий, которые доминируют в генезе метаболической адаптации к ишемии (Tanno M. et al., 2001), и объясняет наименьшую смертность при комбинированной терапии во Флорентийском исследовании больных СД 2-го типа (Mannucci E. et al., 2004). У пациентов, получавших репаглинид или гликлазид в сочетании с метформином, годовая смертность была выше, чем у больных на комбинированной терапии «метформин + глимепирид» (соответственно $p = 0,024$ и $p = 0,035$).

По данным ретроспективного анализа, у больных СД 2-го типа с документированной кардиоваскулярной болезнью монотерапия глимепиридом не была ассоциирована с увеличенным риском общей смертности по сравнению с метформином (отношение рисков 1,00; 95% ДИ 0,69–1,44, $p = 0,988$) в отличие от достоверного увеличения общей смертности при монотерапии глипизидом и глибуридом (отношение рисков 1,41; 95% ДИ 1,04–1,83; отношение рисков 1,38; 95% ДИ 1,04–1,83 соответственно) (Pantalone K.M. et al., 2012).

Заслуживает внимания и отсутствие повышенного риска развития опухолей при терапии глимепиридом у впервые выявленных больных СД 2-го типа в противоположность значимо увеличенному канцерогенному риску при использовании препаратов сульфонилмочевин первой и второй генераций ($n = 108\ 920$ пациентов) (Chang Ch.-H. et al., 2012).

Клинические преимущества препарата Амарил® определяются его длительным антидиабетическим действием (24 часа), реализуемым за счет:

1) щадящей дозозависимой стимуляции секреции инсулина, ассоциированной с концентрацией глюкозы и отсутствием стимулирующего эффекта на продукцию контринсулярного гормона глюкагона β -клетками поджелудочной железы, что существенно снижает риск гипогликемий и уменьшает прирост массы тела либо не влияет на него;

2) внепанкреатических эффектов:

– прямого инсулин-имитирующего действия в сочетании с инсулин-сенсibiliзирующими эффектами (через повышение уровня адипонектина и снижение ФНО- α , вСРП);

– повышения продукции NO сосудистыми клетками.

Вышеперечисленные эффекты препарата Амарил® реализуются в оптимизации гликемического контроля, индуцирующей снижение глюко- и липотоксичности и обусловленных ими диабетических микроангиопатий, а также в благоприятном (протективном)

действию на связанные с инсулинорезистентным состоянием классические и неклассические факторы риска макрососудистой патологии, в первую очередь кардиоваскулярной.

Таким образом, глимепирид (Амарил®), являясь единственным препаратом 3-й генерации, способным воздействовать на оба патогенетических звена СД 2-го типа — инсулинорезистентность и нарушенную функцию β -клеток, обеспечивает эффективный гликемический контроль, равный таковому других секретаторов, при сниженной секреции инсулина в ассоциации с уникальными антиатерогенными свойствами, сниженным потенциалом к гипогликемии, отсутствием повреждающего влияния на массу тела (иллюстративный материал представлен в лекции Полторак В.В., Горшунской М.Ю., 2010). Более того, в фармакоэкономическом исследовании, в котором были учтены оригинальные эффекты глимепирида, а также стоимость этого препарата, сделано заключение, что монотерапия глимепиридом или комбинация его с другими сахароснижающими препаратами (метформин, инсулин) являются наиболее эффективными еще и с экономической точки зрения (Kabadi U.M., 2004). Кроме того, анализ результатов диабетологической практики (ARNO Observatory, Италия), охватывающий 169 375 больных СД, леченных пероральными сахароснижающими препаратами в 2008 г., показал наибольшую приверженность пациентов на монотерапии к глимепириду (70,5 %) и пиоглитазону (70,4 %) (Colombo G.L. et al., 2012).

В настоящее время глимепирид широко используется более чем в 60 странах мира для терапии больных СД 2-го типа (Briscoe V.J. et al., 2010).

Сравнение оригинального глимепирида и генерических копий

В заключение необходимо сделать ремарку относительно того, что представленные в обзоре результаты клинических исследований биологических эффектов глимепирида (специфическое действие, параметры безопасности) получены при использовании брендового препарата. Реализация всего спектра специфической фармакологической активности и обеспечение сопоставимых показателей безопасности в случае использования генериков гарантируется при условии доказанной для последних фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентности с брендовыми препаратами (Meredith P., 2003; Рудык Ю.С., 2007; Полторак В.В., Липсон В.В., Никишина Л.Е., 2008; Jazairi A.S. et al., 2008).

И хотя определение фармакокинетического паттерна (биоэквивалентности) лекарственных средств (ЛС) считается основным критерием медико-биологического контроля качества генерического препарата в странах ЕС, США, Российской Федерации, накопленный в последние годы фактический материал свидетельствует о возможности клинической неэквивалентности брендовых и генерических препаратов определенных классов при доказанной их биоэквивалентности (Meredith P.,

2003; Рудык Ю.С., 2007; Полторак В.В., Липсон В.В., Никишина Л.Е., 2008). Относительно пероральных антидиабетических препаратов: к факторам, определяющим возможные несовпадения, могут быть отнесены различия в функционировании ряда биологических систем у добровольцев, включаемых в исследование биоэквивалентности, и больных СД, которым показана длительная антидиабетическая терапия (соответственно у добровольцев более молодой возраст, использование одной минимальной дозы препарата vs широкий диапазон терапевтических доз препарата при многолетнем применении у больных, как и наличие у последних метаболического дисбаланса и различных хронических осложнений, которые могут влиять на фармакокинетику препарата). Вышеотмеченное обосновывает значимость исследования клинической эффективности генерика для идентификации его терапевтической эквивалентности брендовому препарату.

Следует подчеркнуть немногочисленность публикаций относительно биоэквивалентности инновационного глимепирида (референтный препарат Amaryl®, Amarel®, Solosa®, Sanofi-Aventis, Paris, France) и его генерических копий, верифицированной независимыми исследовательскими группами (Jovanovic D. et al., 2006). Особенно настораживает доказанная итальянскими исследователями фармацевтическая неэквивалентность 74 % маркированных генерических форм глимепирида (17 из 23 воспроизведенных препаратов таблеток глимепирида) оригинальному препарату (2 мг глимепирида, Amaryl®, Sanofi-Aventis) (Attorrese G., Massi-Benedetti M., 2007). Больше всего образцов (15 из 23) имели существенные различия в профилях растворения по сравнению с оригинальным лекарственным средством. Содержание активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) во всех образцах находилось в пределах 90–102 % от бренда, вместе с тем у отдельных генериков наблюдалось увеличение продуктов деградации АФИ на модели «ускоренного старения» ЛС (хранение лекарственной формы без упаковки при температуре 60 °C). Следует подчеркнуть, что тесты на содержание АФИ, сопутствующих примесей и остаточных растворителей являются фармакопейными требованиями и характеризуют чистоту препаратов, а тест «Растворение» позволяет выявить фальсификации и является первым этапом в оценке биоэквивалентности. Следовательно, если в ходе исследования *in vitro* доказано, что воспроизведенные ЛС неидентичны по качеству оригинальному препарату, то нет смысла в проведении их испытаний *in vivo*.

В целом исследование итальянских авторов показало, что значительный процент генерических копий глимепирида (оригинальный препарат Амарил®) характеризуется ухудшенным качеством (несоответствием бренду), определенным по содержанию активного компонента, уровню примесей, остаткам растворителя и профилю диссоциации. Такие отклонения от стандартов могут приводить к производству глимепирида с уменьшенной эффективностью.

Несомненно, широкое использование генерических препаратов в клинической практике должно основываться на доступных практикующим врачам ясных указаниях относительно фармацевтической, фармакокинетической и в первую очередь терапевтической эквивалентности генерика оригинальному препарату. Более того, поиск фармакоэкономических преимуществ генерика по сравнению с брендовым (оригинальным) препаратом обоснован лишь при наличии полной информации о соблюдении требований GMP при производстве генерика, фармакокинетической и терапевтической его эквивалентности (Meredith P., 2003; Рудык Ю.С., 2007).

В Украине в связи с преобладанием на рынке воспроизведенных ЛС (генериков) проблема их идентичности брендам чрезвычайно актуальна, и хотя ее научные аспекты достаточно широко обсуждаются многими специалистами, экспериментальная оценка основных биофармацевтических показателей копий пока не получила должного распространения.

Список литературы

1. Briscoe V.J. The role of glimepiride in the treatment of type 2 diabetes mellitus [Text] / V.J. Briscoe, M.L. Griffith, S.N. Davis // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* — 2010. — Vol. 6. — P. 225-235.
2. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase and map kinase-mediated signaling in human muscle [Text] / K. Cusi, K. Maezono, A. Osman [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 105. — P. 311-320.
3. DeFronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009 [Text] / R.A. DeFronzo // *Diabetologia.* — 2010. — Vol. 53. — P. 1270-1287.
4. Marquezine C.F. Molecular activity of insulin and selective insulin resistance [Text] / C.F. Marquezine, B.J. Wajchenberg // *The Endocrinologist.* — 2007. — Vol. 17. — P. 351-356.
5. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [Text] / D.M. Nathan, J.B. Buse, M.B. Davidson [et al.] // *Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32. — P. 193-203.
6. 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) [Text] / S.E. Inzucchi, R.M. Bergenstal, J.B. Buse [et al.] // *Diabetes Care.* — 2012. — Vol. 35. — P. 1-16.
7. Wang L. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology [Text] / L. Wang, M.L. Goalstone, B. Draznin // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53. — P. 2735-2740.
8. Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance: serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and increased expression of p85alpha: the two sides of a coin [Text] / B. Draznin // *Diabetes.* — 2006. — Vol. 55. — P. 2392-2397.
9. Purnell J.Q. Weight effect of current and experimental drugs for diabetes mellitus: from promotion to alleviation of obesity [Text] / J.Q. Purnell, C. Weyer // *Treat Endocrinol.* — 2003. — Vol. 2. — P. 33-47.
10. Muller G. Extrapankreatic effects of sulfonylureas — a comparison between glimepiride and conventional sulfonylureas [Text] / G. Muller, Y. Satoh, K. Geisen // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 1995. — Vol. 28. — P. 115-137.
11. Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide [Text] / K.E. Draeger, K. Wernicke-Panten, H.J. Lomp [et al.] // *Horm. Metab. Res.* — 1996. — Vol. 28, № 9. — P. 419-425.
12. Полторак В.В. Амарил — сульфаниламидный препарат третьей генерации: роль в лечении сахарного диабета 2-го типа [Текст] / В.В. Полторак, Н.И. Горбенко // *Український терапевтичний журнал.* — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 27-32.
13. Полторак В.В. Сахарный диабет 2-го типа: два патогенетических дефекта, две мишени для терапевтического воздействия [Текст] / В.В. Полторак, М.Ю. Горшунская // *Ліки України.* — 2010. — № 6(142). — С. 82-85.
14. Glimepiride improves both first and second phases of insulin secretion in type 2 diabetes [Text] / M. Korytkowski, A. Thomas, L. Reid [et al.] // *Diabetes Care.* — 2002. — Vol. 25. — P. 1607-1611.
15. Muller G. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics [Text] / G. Muller // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1994. — Vol. 1191. — P. 267-277.
16. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the b-cell sulfonylurea receptor. II. Photoaffinity labeling of a 65 kDa protein by [3H] glimepiride [Text] / G. Muller, D. Hartz, J. Punter [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1994. — Vol. 1191. — P. 267-277.
17. Goldberg R.B. A dose-response study of glimepiride in patients with NIDDM who have previously received sulfonylurea agents. The Glimepiride Protocol № 201 Study Group [Text] / R.B. Goldberg, S.M. Holvey, J. Schneider // *Diabetes Care.* — 1996. — Vol. 19. — P. 849-856.
18. Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea. A double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. Glimepiride Study Group [Text] / J. Rosenstock, E. Samols, D.B. Muchmore [et al.] // *Diabetes Care.* — 1996. — Vol. 19. — P. 1194-1199.
19. Schade D.S. A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful [Text] / D.S. Schade, L. Jovanovic, J. Schneider // *J. Clin. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 38. — P. 636-641.
20. Сучасна пероральна антидіабетична терапія [Текст]: Метод. рекомендації / Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України / Н.О. Кравчун, Ю.І. Караченцев, В.В. Полторак, М.Ю. Горшунська, О.В. Козаков, Т.П. Левченко. — Х., 2007. — 20 с.
21. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients [Text] / G. Charpentier, F. Fleury, M. Kabir et al. // *Diabet. Med.* — 2001. — Vol. 18. — P. 828-834.
22. Применение амарила в комплексной терапии сахарного диабета типа 2 с метаболическим синдромом [Текст]: Метод. рекомендации / Министерство здравоохранения Украины, Академия медицинских наук Украины, Украинский центр научной медицинской информации и патентно-лицензионной работы / Н.А. Кравчун, Т.П. Левченко, В.В. Полторак, О.В. Козаков. — Х., 2004. — 20 с.
23. Garber A.J. Benefits of combination therapy of insulin and oral hypoglycemic agents [Text] / A.J. Garber // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 163. — P. 1781-1782.

24. Riddle M.C. Combined therapy with a sulfonylurea plus evening insulin: safe, reliable, and becoming routine [Text] / M.C. Riddle // *Horm. Metab. Res.* — 1996. — Vol. 28. — P. 430-433.
25. Kabadi M.U. Efficacy of sulfonylureas with insulin in type 2 diabetes mellitus [Text] / M.U. Kabadi, U.M. Kabadi // *Ann. Pharmacother.* — 2003. — Vol. 37. — P. 1572-1576.
26. Monnier L. The glycemic triumvirate and diabetic complications: Is the whole greater than the sum of its component parts? [Text] / L. Monnier, C. Colette, D. Owens // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2012. — Vol. 95. — P. 303-311.
27. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus [Text] / M. Muggeo, G. Verlato, E. Bonora [et al.] // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96. — P. 1750-1754.
28. Fritsche A. Glimperide combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial [Text] / A. Fritsche, M.A. Schweitzer, H.U. Haling // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 38. — P. 952-959.
29. Muller G. The molecular mechanism of the insulin-mimetic/sensitizing activity of the antidiabetic sulfonylurea drug amaryl [Text] / G. Muller // *Mol. Med.* — 2000. — Vol. 6. — P. 907-933.
30. Acute effect of glimepiride on insulin-stimulated glucose metabolism in glucose-tolerant insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes [Text] / D. Overkamp, A. Volk, E. Maerker et al. // *Diabetes Care.* — 2002. — Vol. 25. — P. 2065-2073.
31. Efficacy of glimepiride on insulin resistance, adipocytokines, and atherosclerosis [Text] / K. Koshihara, M. Nomuro, Y. Nakaya [et al.] // *Journ. Med. Invest.* — 2006. — Vol. 53. — P. 87-94.
32. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects [Text] / T. Tsunekawa, T. Hayashi, Y. Suzuki [et al.] // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 285-289.
33. Efficacy of glimepiride in Japanese type 2 diabetic subjects [Text] / K. Inukai, M. Watanabe, Y. Nakashima [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2005. — Vol. 68. — P. 250-257.
34. Sulfonylurea stimulates liver fructose-2, 6-biphosphate formation in proportion to its hypoglycemic action [Text] / K. Hatao, K. Kaku, M. Matsuda [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 1985. — Vol. 1. — P. 49-53.
35. Effect of glimepiride (HOE 490) on insulin receptors of skeletal muscles from genetically diabetic KK-Ay mouse [Text] / Y. Takada, Y. Takata, M. Iwanishi [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 308. — P. 205-210.
36. Muller G. Characterization of the molecular mode of action of the sulfonylurea, glimeperide, at adipocytes [Text] / G. Muller, K. Geisen // *Horm. Metab. Res.* — 1996. — Vol. 28. — P. 469-487.
37. Effect of glimepiride on insulin-stimulated glycogen synthesis in cultured human skeletal muscle cells: a comparison to glibenclamide [Text] / A. Haupt, C. Kausch, D. Dahl [et al.] // *Diabetes Care.* — 2002. — Vol. 25. — P. 2129-2132.
38. Campbell R.K. Glimperide: role of a new sulfonylurea in the treatment of type 2 diabetes mellitus [Text] / R.K. Campbell // *Ann. Pharmacother.* — 1998. — Vol. 32. — P. 1044-1052.
39. Coordinated regulation of esterification and lipolysis by palmitate, H₂O₂ and the anti-diabetic sulfonylurea drug, glimepiride, in rat adipocytes [Text] / G. Muller, S. Wied, J. Straub [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 597. — P. 6-18.
40. Glimperide as insulin sensitizer: increased liver and muscle responses to insulin [Text] / R.C.T. Mori, S.M. Hirabara, A.E. Hirata [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* — 2008. — Vol. 1111. — P. 1463-1326.
41. Glimperide reduces mononuclear activation of the redoxsensitive transcription nuclear factor-kappaB [Text] / S. Schiekofer, G. Rudofsky Jr, M. Andrassy [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* — 2003. — Vol. 5. — P. 251-261.
42. NF- κ B, MEF-2A, MEF-2D and HIF1 α involvement on insulin and contraction-induced regulation of GLUT4 gene expression in soleus muscle [Text] / J.L.T. Silva, G. Giannocco, D.T. Furuya [et al.] // *Moll. Cell. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 240. — P. 82-93.
43. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase [Text] / T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Monokoshi [et al.] // *Nat. Med.* — 2002. — Vol. 8. — P. 1288-1295.
44. A phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mTOR pathway mediates and PTEN antagonizes tumor necrosis factor inhibition of insulin signaling through insulin receptor substrate-1 [Text] / O.N. Ozes, H. Akca, L.D. Mayo [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 2001. — Vol. 98. — P. 4660-4645.
45. Tumour necrosis factor- α regulates expression of CCAAT-enhancer-binding proteins (C/EBPs) α and β and determines the occupation of the C/EBP site in the promoter of the insulin-responsive glucose-transporter gene in 3T3-L1 adipocytes [Text] / R. Jain, S. Police, K. Phelps [et al.] // *Biochem. J.* — 1999. — Vol. 338. — P. 737-743.
46. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived receptor gamma agonistic activity [Text] / N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita [et al.] // *Biochem. J.* — 1999. — Vol. 100. — P. 2473-2476.
47. Comparison of the effects of glimepiride and glibenclamide on adipose tissue tumour necrosis factor- α mRNA expression and cellularity [Text] / Y. Mori, H. Komiya, N. Kurokawa [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* — 2004. — Vol. 6. — P. 28-34.
48. Sulfonylurea agents exhibit peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonistic activity [Text] / S. Fukuen, M. Iwaki, A. Yasui [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2005. — Vol. 280. — P. 23653-23659.
49. Glimperide enhances intrinsic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity in 3T3-L1 adipocytes [Text] / K. Inukai, M. Watanabe, Y. Nakashima [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2005b. — Vol. 328. — P. 484-490.
50. Sun Y. Effects of Amaryl on Aquaporin-1 expression in diabetic rats [Electronic resource] / Y. Sun, H. Wang // 72nd Scientific sessions of American Diabetes Association, 8-12 June 2012, Philadelphia, USA. — Abstract 470-P. — 1 электрон. диск (CD-ROM).
51. Davis S.N. The role of glimepiride in the effective management of type 2 diabetes [Text] / S.N. Davis // *J. Diabetes Complications.* — 2004. — Vol. 18. — P. 367-376.
52. Long-term treatment of type 2 diabetes mellitus with glimepiride is weight neutral: a meta-analysis [Text] / C. Bugos, M. Austin, T. Atherton [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2000. — Vol. 50, Suppl. 1. — S. 47.
53. Efficacy and tolerability of glimepiride in daily practice: a non-interventional observational cohort study [Text] / G. Scholz, K. Schneider, W. Knirsch [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2001. — Vol. 21. — P. 597-604.

54. Change in patients' body weight after 12 months of treatment with glimepiride or glibenclamide in type 2 diabetes: a multicentre retrospective cohort study [Text] / S. Martin, H. Kolb, J. Beuth [et al.] // *Diabetologia*. — 2003. — Vol. 46. — P. 1611-1617.
55. Umpierrez G. Glimepiride versus pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial [Text] / G. Umpierrez, M. Issa, A. Vlainic // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2006. — Vol. 22. — P. 751-759.
56. Effects of glimepiride on HbA_{1c} and body weight in type 2 diabetes: results of a 1.5-year follow-up study [Text] / R. Weitgasser, M. Lechleitner, A. Luger [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2003. — Vol. 61. — P. 13-19.
57. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway [Text] / N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita [et al.] // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102. — P. 1296-1301.
58. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages [Text] / N. Yokota, K. Oritani, I. Takahashi [et al.] // *Blood*. — 2000. — Vol. 96. — P. 1723-1732.
59. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages [Text] / N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita [et al.] // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103. — P. 1057-1063.
60. Metabolic variations with oral antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: comparison between glimepiride and metformin [Text] / G. Deroza, I. Franzetti, G. Gadaleta [et al.] // *Diabetes Nutr. Metab.* — 2004. — Vol. 17. — P. 143-150.
61. Glimepiride induces nitric oxide production in human coronary artery endothelial cells via a PI3-kinase-Act dependent pathway [Text] / H. Ueba, M. Kuroki, S. Hashimoto [et al.] // *Atherosclerosis*. — 2005. — Vol. 183. — P. 35-39.
62. The change of atherogenic index of plasma (AIP) level in type 2 diabetic pedigrees and the response of AIP to Acarbose or Glimepiride in therapy of type 2 diabetes mellitus [Text] / B. Yang, H. Tian, Y. Ren [et al.] // *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi 22* (English Abstract). — 2005. — P. 560-564.
63. Treatment of endothelial dysfunction with glimepiride + metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: evaluation with positron emission tomography [Text] / E. Alexanderson, G. Alexanderson, C. Sierra [et al.] // *Diabetologia* (Abstracts of the 43rd EASD Annual Meeting, Netherlands). — 2007. — Vol. 50. — Abstract. 1177. — S. 483.
64. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association: Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association [Text] / T.A. Pearson, G.A. Mensah, R.W. Alexanderson [et al.] // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — P. 499-511.
65. Glimepiride enhances intrinsic peroxisome proliferator-activated receptor- γ activity in 3T3-L1 adipocytes [Text] / K. Yunukai, M. Watanabe, Y. Nakashima [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2005. — Vol. 328. — P. 484-490.
66. Adiponectin is associated with vascular function independent of insulin sensitivity [Text] / J.M. Fernandez-Real, A. Castro, G. Vasques [et al.] // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27, № 3. — P. 739-745.
67. Шустов С.Б. Влияние Амарила® на углеводный, липидный обмен и гемодинамику у больных сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / С.Б. Шустов, Б.В. Ромашевский, А.Г. Лысенко // *Сахарный диабет*. — 2001. — № 4. — С. 42-45.
68. Antiaggregatory activity of hypoglycaemic sulphonylureas [Text] / D. Siluk, R. Kaliszán, P. Haber [et al.] // *Diabetologia*. — 2002. — Vol. 45. — P. 1034-1037.
69. Prophylactic effect of the sulphonylurea, glimepiride, on atherosclerosis [Text] / S. Shakuto, Y. Sato, K. Oshima [et al.] // *Diabetologia* (Abstracts of the 38th Annual Meeting of the EASD, Hungary). — 2002. — Vol. 45, suppl. 2. — Abstract 853. — P. A275.
70. Effects of glimepiride and gliclazide on cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiac insufficiency [Text] / Pogatsa G. [et al.] // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50, Suppl. 1: A128. — Abstract 513P.
71. Effects of Glimepiride on metabolic parameters and cardiovascular risk factors in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus [Text] / D.-Y. Xu, S.-P. Zhao, Q.-X. Huang [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2010. — Vol. 88. — P. 71-75.
72. Improvement of cardio-ankle vascular index by glimepiride in type 2 diabetic patients [Text] / D. Nagayama, A. Saiki, K. Endo [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* — 2010. — Vol. 64, № 13. — P. 1796-1801.
73. SIRT1, p66(Shc), and Set7/9 in vascular hyperglycemic memory: bringing all the strands together [Text] / F. Paneni, M. Volpe, T.F. Luscher, F. Cosentino // *Diabetes*. — 2013. — Vol. 62. — P. 1800-1807.
74. Sanofi-Aventis Canada, Inc. Product Monograph (Amaryl, glimepiride). — 2009.
75. Holstein A. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide [Text] / A. Holstein, A. Plaschke, E.H. Egberts [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2001. — Vol. 17. — P. 467-473.
76. The effects of acute exercise on metabolic control in type 2 diabetic patients treated with glimepiride or glibenclamide [Text] / M. Massi-Benedetti, M. Herz, C. Pfeiffer [et al.] // *Horm. Metab. Res.* — 1996. — Vol. 28. — P. 451-455.
77. Scientific monograph Amaryl® 3rd revised edition [Text] / A. Diedenhofen, B. Rosenkranz, R. Robkamp [et al.] // *Aventis Pharma*. — 2000. — P. 1-114.
78. Muller G. The sulphonylurea drug, glimepiride, stimulates glucose transport, glucose transporter translocation, and dephosphorylation in insulin-resistant rat adipocytes in vitro [Text] / G. Muller, S. Wied // *Diabetes*. — 1993. — Vol. 42. — P. 1852-1867.
79. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / R.A. Whitmer, A.J. Karter, K. Yaffe [et al.] // *JAMA*. — 2009. — Vol. 301. — P. 1565-1572.
80. Sulphonylureas and ischemic preconditioning; a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide [Text] / H. Klepzing, G. Kober, C. Matter [et al.] // *Eur. Heart J.* — 1999. — Vol. 20. — P. 439-446.
81. Александров А.А. Сахароснижающая терапия и сердце: бремя доказательств [Текст] / А.А. Александров // *Consilium Medicum*. — 2002. — Т. 4, № 10. — С. 551-554.
82. Caulfield M. Cardiovascular safety of oral antidiabetic agents: the insulin secretagogues [Text] / M. Caulfield, K. O'Brien [et al.] // *Clin. Diabetes*. — 2002. — Vol. 20. — P. 81-84.
83. Lee T.M. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients [Text] / T.M. Lee, T.F. Chou // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 531-537.

84. Полторак В.В. Блокада К-АТФ-каналів препаратами сульфонілсечовини та кардіоваскулярна безпека у хворих на цукровий діабет 2 типу [Текст] / В.В. Полторак, Н.І. Горбенко, М.Ю. Горшунська // Український медичний часопис. — 2002. — № 6(32). — С. 65-78.
85. Murry C.E. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [Text] / C.E. Murry, R.B. Jennings, K.A. Reimer // *Circulation*. — 1986. — Vol. 74, № 5. — P. 1124-1136.
86. Glimepiride, a novel sulfonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide [Text] / M.M. Mocanu, H.L. Maddock, G.F. Baxter [et al.] // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103, № 25. — P. 3111-3116.
87. Influence of diabetic state and that of different sulfonylureas on the size of myocardial infarction with and without ischemic preconditioning in rabbits [Text] / E. Niesznar, I. Posa, E. Kocsis [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. — 2002. — Vol. 110. — P. 212-218.
88. The impact of ATP-sensitive K⁺ channel subtype selectivity of insulin secretagogues for the coronary vasculature and the myocardium [Text] / U. Quast, D. Stephan, S. Bieger, U. Russ // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53, Suppl. 3. — P. S156-164.
89. Ferdinandi P. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning [Text] / P. Ferdinandi, R. Schulz, G.F. Baxter // *Pharmacol. Rev.* — 2007. — Vol. 59. — P. 418-458.
90. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction [Text] / K. N. Garratt, P.A. Brady, N.L. Hassinger [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1999. — Vol. 33. — P. 119-124.
91. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin [Text] / J.M. Evans, S.A. Ogston, A. Emslie-Smith, A.D. Morris // *Diabetologia*. — 2006. — Vol. 49. — P. 930-936.
92. Csont T. Cardioprotective effects of glyceryl trinitrate: beyond vascular nitrate tolerance [Text] / T. Csont, P. Ferdinandy // *Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 105, № 1. — P. 57-68.
93. Ferdinandi P. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning [Text] / P. Ferdinandi, R. Schulz, G.F. Baxter [et al.] // *Pharmacol. Rev.* — 2007. — Vol. 59. — P. 418-458.
94. Contribution of both sarcolemmal K-ATP and mitochondrial K-ATP channels to infarct size limitation by K-ATP channels openers: differences from preconditioning in the role of sarcolemmal K-ATP channels [Text] / M. Tanno, T. Miura, A. Tsuchida [et al.] // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 364. — P. 226-232.
95. All-cause mortality in diabetic patients treated with combination of sulfonylureas and biguanides [Text] / E. Mannucci, M. Monami, G. Masotti [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2004. — Vol. 20. — P. 44-47.
96. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis [Text] / K.M. Pantalone, M.W. Kattan, C. Yu [et al.] // *Diab. Obes. Metab.* — 2012. — Vol. 14. — P. 803-809.
97. Oral insulin secretagogues, insulin, and cancer risk in type 2 diabetes mellitus [Text] / Ch-H. Chang, J-W. Lin, L-Ch. Wu [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97. — P. E1-E6.
98. Kabadi, U.M. Cost-effective management of hyperglycemia in patient with type 2 diabetes using oral agents [Text] / U.M. Kabadi // *Managed Care*. — 2004. — Vol. 6. — P. 48-59.
99. Antidiabetic therapy in renal practice: indicators for adherence and treatment cost [Text] / G.L. Colombo, E. Rossi, M. De Rosa [et al.] // *Patient Pref. Adher.* — 2012. — Vol. 6. — P. 653-661.
100. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution [Text] / P. Meredith // *Clinical Therapeutic*. — 2003. — Vol. 25, № 11. — P. 2875-2890.
101. Рудык Ю.С. Терапевтична еквівалентність лікарських засобів та можливі причини помилок [Текст] / Ю.С. Рудык // *Здоров'я України*. — 2007. — № 12(1). — С. 71-73.
102. Полторак В.В. Критерії заміни оригінальних лікарських засобів генериками [Текст] / В.В. Полторак, В.В. Липсон, Л.Е. Никишина // *Проблеми ендокринної патології*. — 2008. — № 3. — С. 83-96.
103. Brand and generic medications: are they interchangeable? [Text] / A.S. Al-Jazairi, S. Bihareth, I.S. Eqtetan [et al.] // *Ann. Saudi Med.* — 2008. — Vol. 28, № 1. — P. 33-41.
104. Bioequivalence assessment of the two brands of glimepiride tablets [Text] / D. Jovanovic, D. Stojsic, M. Zlatkovic [et al.] // *Vojnosanit Pregl.* — 2006. — Vol. 63, № 12. — P. 1015-1020.
105. Attorrese G. Quality and behavior of glimepiride generics versus amaryl under stressed conditions [Text] / G. Attorrese, M. Massi-Benedetti // *Diabetes Technology & Therapeutics*. — 2007. — Vol. 9, № 3. — P. 287-296.

Получено 21.01.14 □

Полторак В.В.¹, Кравчун Н.А.¹,
Горшунська М.Ю.², Красова Н.С.¹
¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології
ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
² Харківська медична академія післядипломної освіти

Poltorak V.V.¹, Kravchun N.A.¹,
Gorshunskaya M.Yu.², Krasova N.S.¹
¹ State Institution «Institute of Problems of Endocrine
Pathology named after V.Ya. Daniylevsky of National
Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv
² Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education,
Kharkiv, Ukraine

ГЛІМЕПІРИД (АМАРИЛ®) У ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ (ПАТОФІЗІОЛОГІЧНЕ ОБґРУНТУВАННЯ Й КЛІНІЧНА РЕАЛІЗАЦІЯ)

Резюме. У статті наведено огляд даних про клінічну ефективність глімепіриду (Амарил®) при цукровому діабеті 2-го типу: описано вплив глімепіриду на резистентність до інсуліну, на масу тіла, описано його антиатерогенний і антитромботичний ефекти, а також зроблено акцент на безпеці препарату.

Ключові слова: цукровий діабет, глімепірид, інсулінорезистентність, безпека.

GLIMEPIRIDE (AMARYL®) IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 (PATHOPHYSIOLOGICAL RATIONALE AND CLINICAL IMPLEMENTATION)

Summary. The article provides an overview of data on the clinical efficacy of glimepiride (Amaryl®) in diabetes mellitus type 2: there are described the effect of glimepiride on insulin resistance, body weight, its antiatherogenic and antithrombotic effects, also an emphasis has been made on the safety of the drug.

Key words: diabetes mellitus, glimepiride, insulin resistance, safety.