

ОГЛЯДИ

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСОБЕННОСТЕЙ ГЛИМЕПИРИДА (обзор литературы)

Кравчун Н. А., Мисюра Е. В.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков
org@iper.com.ua

Подбор оптимальной терапии сахарного диабета (СД) 2 типа, являющегося одной из основных проблем здравоохранения во всем мире [1, 2], служит предметом особого интереса исследователей и клиницистов. Данной проблеме ежегодно посвящаются множество публикаций в отечественной и зарубежной медицинской литературе. Только за последние 3 года представлено несколько Консенсусов Европейской и Американской организаций по лечению СД 2 типа [3]. Предлагаются различные схемы, приводится огромное количество часто даже противоречивых фактов, свидетельствующих об особенной эффективности того или иного препарата. Неопровержимым постулатом остается одно — оптимальная терапия СД 2 типа должна быть патогенетической, эффективной и индивидуализированной [4–19].

Известно, что в начале заболевания превалирует инсулинорезистентность, сопровождаемая компенсаторной гиперинсулинемией. На этом этапе достаточно эффективными являются мероприятия по модификации образа жизни и использование препаратов, уменьшающих инсулинорезистентность. Но СД 2 типа — постоянно прогрессирующее заболевание: со временем функция β -клеток поджелудочной железы истощается, уменьшается секреция инсулина, имеет место стойкая гипергликемия. К сожалению, только на этом этапе у половины

больных впервые выявляется наличие СД 2 типа. А значит, почти половина больных СД 2 типа на момент диагностирования у них этого заболевания уже нуждаются в медикаментозном воздействии и на второе звено патогенеза — нарушение секреторной активности β -клеток поджелудочной железы [20, 21].

В настоящее время спектр пероральных сахароснижающих препаратов достаточно велик и представлен следующими группами: производные сульфонилмочевины; глиниды; бигуаниды; глитазоны; ингибиторы α -глюкозидазы; инкретины [7].

Вместе с тем, эффективно воздействовать на образование и высвобождение инсулина из β -клеток поджелудочной железы способны секретогены инсулина, в первую очередь препараты сульфонилмочевины, которые и представляют основную группу лекарственных средств, применяемых сегодня в терапии СД 2 типа [22–30]. История их использования для лечения СД насчитывает уже более 60 лет. После внедрения первых пероральных сахароснижающих препаратов в 50–60-х годах прошлого века начался этап стремительного развития этого направления, приведший к появлению второй генерации этого класса препаратов. Представителем второй генерации является глибенкламид, долгие годы считавшийся «золотым стандартом» сахароснижающей активности [23, 31, 32].

В начале 90-х годов прошлого века обсуждалось мнение, что препараты сульфонилмочевины не во всех случаях позволяют добиться нормализации показателей углеводного обмена, так как пик действия любого из препаратов сульфонилмочевины, использовавшихся в то время, и повышение постабсорбционной гипергликемии не всегда совпадали по времени. Результатами этой фармакокинетической особенности, с одной стороны, было недостаточное снижение уровня глюкозы в крови в течение длительного времени, а с другой — развитие гипогликемии различной степени выраженности в последующие после приема пищи часы (особенно в случае недостаточного количества или пропуска приема пищи). Кроме того, высказывалось предположение, что длительное применение препаратов сульфонилмочевины приводит к истощению функции β -клеток поджелудочной железы, в связи с чем возникает необходимость более раннего применения инсулинотерапии для компенсации СД [33].

Все это послужило поводом для исследований с целью получения новых препаратов, которые в большей степени удовлетворяли бы требованиям, предъявляемым к средствам для лечения СД 2 типа. Результатом таких исследований явилась разработка нового препарата третьей генерации сульфаниламидов — глимепирида [22, 24, 34, 35], впервые использованного в клинической практике в Швеции и зарегистрированного FDA в 1995 году.

Основным отличием данного препарата стал лучший профиль безопасности за счет наличия щадящего дозозависимого стимулирующего влияния на β -клетки поджелудочной железы при более высоком сахароснижающем действии, обусловленном, кроме всех прочих положительных свойств, и наличием внепанкреатических эффектов на различные патогенетические звенья СД 2 типа [16, 36, 37].

Что же лежало в основе этих преимуществ? Во-первых, такое его свойство, как быстрое и полное всасывание и возможность использования 1 раз в сутки, а также достаточная эффективность и безопасность применения у больных старшей возрастной ка-

тегории, в том числе с незначительными нарушениями функции почек. Как показали исследования, связанные с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики данного препарата [16, 38], после приема внутрь глимепирид быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, обладая 100 % биодоступностью, на которую практически не влияет прием пищи [16, 37]. Максимальная концентрация препарата в крови регистрируется через 2,5 часа. В крови препарат почти полностью связывается альбуминами (свободная фракция составляет около 1 %). Период полураспада в сыворотке крови, составляющий 5–8 ч, практически одинаков как у больных в возрасте до 65 лет, так и у более пожилых пациентов. Глимепирид метаболизируется в печени, трансформируясь в два метаболита (производное циклогексилгидроксиметилана и производное карбоксила), один из которых (производное циклогексилгидроксиметила) обладает биологической активностью. В процессе дальнейшего обмена это соединение конвертируется в неактивное — производное карбоксила. Только 40–45 % препарата в виде метаболитов выводится из организма почками, остальная часть — через желудочно-кишечный тракт. Кратность приема глимепирида не влияет на время достижения максимальной концентрации препарата в крови.

Вторым неоспоримым преимуществом глимепирида перед другими препаратами сульфонилмочевины является, конечно же, выраженный сахароснижающий эффект [39] при значительно меньшем риске развития гипогликемии [40–44].

Неопрровержимым доказательством значительной безопасности в плане возникновения гипогликемических состояний глимепирида служат результаты четырехлетнего популяционного проспективного исследования с участием 30 768 пациентов, продемонстрировавшего, что глимепирид обладает лучшим профилем безопасности при длительном применении по сравнению с глибенкламидом. Объяснение этому, во-первых, нужно искать в том, что, как уже упоминалось, сахароснижающий эффект данного препарата является следствием суммации его центрального стимулирующего влияния

на β -клетки поджелудочной железы, сопровождающегося выбросом инсулина, и периферического (имеющегося из всех препаратов сульфонилмочевины только у глимепирида), выражающегося снижением инсулинорезистентности, изменением метаболизма гликогена и липидов на периферии [16, 22, 45, 46], а значит, и дополнительным снижением гликемии натощак и между приемами пищи.

Факт наибольшего, по сравнению с другими препаратами сульфонилмочевины, снижения инсулинорезистентности под влиянием глимепирида доказан в исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* при определении коэффициентов «среднее увеличение уровня инсулина в плазме / среднее снижение содержания глюкозы в крови» [16, 22, 46], «постпрандиальный инсулин / С-пептидный ответ», «уровень инсулина / С-пептида натощак» [38], индекса НОМА [47].

Свое периферическое действие глимепирид осуществляет, активируя транслокацию числа молекул — переносчиков глюкозы ГЛЮТ-4 (в меньшей степени ГЛЮТ-2) [28, 30], вызывая дефосфорилирование ГЛЮТ-4, что является облигатным условием стимуляции ключевых ферментов липогенеза (глицерин-3-фосфатацилтрансфераза) и гликогенеза (гликогенсинтетаза). Кроме этого, глимепирид способен угнетать активности протеинкиназы А и липолиза посредством активации цАМФ-специфической фосфодиэстеразы [16].

Однако, по мнению некоторых исследователей [19], различные аспекты уменьшения инсулинорезистентности периферических тканей под действием глимепирида требуют более глубокого изучения.

Центральное стимулирующее влияние глимепирида на β -клетки поджелудочной железы, как и других препаратов сульфонилмочевины, происходит благодаря его способности комплексоваться с рецептором сульфомочевины β -клетки [16, 38]. Для детального описания этого процесса необходимо рассмотреть особенности функционирования АТФ-чувствительных калиевых каналов. Как известно [22], эти структуры присутствуют во многих тканях: в β -клетках островков поджелудочной железы, сердце,

скелетной мускулатуре и мозге. В регуляции их функции участвуют АТФ, АДФ, Mg^{2+} и фосфатидилинозитол бисфосфат. Они являются первичными структурами, взаимодействующими с различными секретогенами инсулина, и представляют собой комплекс двух белков, которые коэкспрессируются вместе:

- рецептор к сульфонилмочевине — белок с молекулярной массой 140 кДа (SUR 1, в настоящее время называется ABCC8);

- специфический белок — так называемый внутренний очиститель калиевых каналов или он же — ректифицирующая субъединица KIR6.2.

Общепризнано, что стимулирующее влияние препаратов сульфонилмочевины осуществляется через комплексование этих препаратов с SUR 1 рецепторами.

Для более полной информации следует сказать, что имеются три изоформы рецептора сульфонилмочевины: один высокоаффинный — SUR 1 и два низкоаффинных — SUR 2 и SUR 3.

SUR 2A — рецепторы, которые раньше назывались как рецепторы SUR 2, идентичны с белками SUR 1. Идентифицировано несколько вариантов SUR 2 рецепторов, одним из которых является SUR 2B, отличающийся от SUR 2A 42 аминокислотными остатками С-терминального конца. Если рецептор SUR 2A экспрессируется преимущественно в сердце и мышцах, то SUR 2B — в других тканях.

В процессах стимуляции секреции инсулина важную роль играет и внутренний очиститель калиевых каналов, или ректифицирующая субъединица KIR6.2. Исследования на мышцах с отсутствием гена KIR6.2 (у которых K^+ -АТФ-чувствительные каналы в β -клетках не содержат субъединицу KIR6.2) показали, что у них отсутствует стимуляция секреции инсулина в ответ на глюкозу или толбутамид [48].

Структурно калиевые каналы в различных тканях неодинаковы по составляющим субъединицам. Так, в β -клетках островков поджелудочной железы и глюкозочувствительных нейронах гипоталамуса они состоят из SUR 1/KIR6.2; в мышце сердца и скелетных мышцах — из SUR 2A/KIR6.2; в глад-

комышечных клетках — из SUR 2B/KIR6.2; из SUR 2B/KIR6.1 — в сосудистых гладкомышечных K^+ -каналах [22].

Как уже указывалось, стимулирующее влияние всех препаратов сульфонилмочевины осуществляется через комплексирование этих препаратов с SUR-рецепторами. Когда данные вещества связываются с рецептором, АТФ-зависимый калиевый канал β -клетки закрывается, что блокирует выход калия из клетки, а это, в свою очередь, вызывает деполяризацию клеточной мембраны. В ответ открываются потенциалзависимые кальциевые каналы клеточной мембраны, кальций поступает внутрь клетки, его концентрация в клетке повышается, что стимулирует секрецию инсулина [16, 38].

Однако имеются и некоторые особенности молекулярных механизмов действия различных препаратов этой группы [48–51]: глимепирид и глибенкламид имеют различную степень аффинности к комплексированию с полипептидами рецепторов. Глимепирид с высокой степенью аффинности комплексирован с полипептидом рецептора с молекулярной массой 65 кДа, который обозначен как SURX. Глибенкламид комплексирован с высокой степенью аффинности с полипептидом рецептора, имеющим молекулярную массу — 140 кДа и только помимо основного комплексирования — с белками с молекулярной массой 40 и 65 кДа [52], однако аффинность к такому комплексированию у него значительно ниже, чем у глимепирида.

Кроме этого, доказано, что константы скорости ассоциации с этими рецепторами у глимепирида в 2,2–3 раза, а скорости диссоциации — в 8–10 раз выше, чем у глибенкламида [46]. Существует мнение, что данная особенность глимепирида и обуславливает меньшую по сравнению с глибенкламидом при его использовании частоту гипогликемий [53].

Основу данных отличий, вероятно, нужно искать в молекулярной формуле глимепирида. Как известно, глимепирид — это вещество с химической формулой $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ и молекулярным весом 490,6 г/моль, практически нерастворимое в воде. Согласно номенклатуре Международного союза тео-

ретической и прикладной химии (IUPAC) имеет название 3-этил-2,5-дигидро-4-метил-N-[2-[4[[[(4-метилциклогексил) амино] карбонил] амино] сульфонил] фенил] этил]-2-оксо-1H-пиррол-1-карбоксамид.

Центральная структура молекулы глимепирида аналогична таковым остальных препаратов сульфонилмочевины. Различия отмечаются в двух позициях: в парапозиции бензольного кольца и в участке мочевины [16], что и определяет особенности рецепторного связывания препарата в тканях и более быструю диссоциацию из его комплекса с субъединицей рецептора сульфонилмочевины, а значит и уникальное свойство — экономность глюкозозависимой стимуляции β -клеток. В результате этого гипогликемический эффект наступает при значительно (в 5 раз) меньшем чем при использовании глибенкламида выбросе инсулина. Это, с одной стороны, защищает β -клетки от преждевременного истощения и, таким образом, отдалляет сроки наступления вторичной сульфаниламидорезистентности; с другой стороны — предотвращает развитие гиперинсулинемии, устраняя негативное влияние последней как на атерогенез, так и на увеличение массы тела, и, следовательно, снижает риск развития сердечно-сосудистой патологии [53].

Снижение риска развития атеросклероза, отсутствие негативного влияния на сердечно-сосудистую систему и массу тела — одни из наиболее важных аспектов при выборе вида фармакотерапии у больных СД 2 типа. Во-первых, в 60 % случаев причиной смерти таких пациентов являются сердечно-сосудистые расстройства. Во-вторых, распространенность у них ишемической болезни сердца в 2–4 раза выше, а развитие острого инфаркта миокарда — в 6–10 раз чаще, чем у больных без нарушений углеводного обмена. В-третьих, артериальной гипертонией (АГ) страдают до 80 % больных диабетом, и у них значительно увеличен риск преждевременной смерти, на 1/3 короче продолжительность жизни [54–60]. Данные показатели многократно возрастают, если у больного с СД 2 типа имеется избыточная масса тела, а, тем более, ожирение [61].

Риск развития заболеваний, связанных с избытком массы тела, в значительной степени определяется особенностями распределения жировой ткани в организме. Наиболее прогностически неблагоприятным является избыточное накопление висцерального жира — один из основных патогенетических факторов как формирования, так и прогрессирования инсулинорезистентности, лежащей в основе и СД 2 типа и патологии сердечно-сосудистой системы. На фоне инсулинорезистентности, а значит и гиперинсулинемии, поступающие с пищей жиры в избытке депонируются жировой тканью, кроме того, подавляется распад жира, что способствует прогрессированию ожирения. В результате этих процессов происходит дополнительное усиление инсулинорезистентности. Имеет место порочный круг. Кроме этого, важной составляющей механизмов патогенеза ожирения является собственно жировая ткань, которая обладает эндо-, ауто- и паракринной функцией. Вещества, выделяемые жировой тканью, оказывают воздействие на метаболические процессы как непосредственно, так и опосредованно через нейроэндокринную систему, взаимодействуя с гормонами гипофиза, катехоламинами и, что особенно важно для больных СД 2 типа, с инсулином [62–65].

Следовательно, можно предполагать, что одной из важных характеристик любого сахароснижающего препарата является его способность воздействовать как на объем жировой ткани больного, так и на ее эндо-, ауто-, паракринные функции. В комплексном лечении больных СД 2 типа при наличии у них избыточной массы тела одно из ведущих мест должны занимать мероприятия, направленные на уменьшение веса за год на 5–7%. Именно такая динамика является клинически значимой, поскольку, по данным литературы, она позволяет снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний на 9% [4].

Каждый практикующий специалист-эндокринолог знает: контроль веса очень часто является проблемой в терапии больных СД 2 типа при введении инсулина, тиазолидиндионов и других секретогогов [65], тем более, что многие больные СД 2 типа ха-

рактеризуются наличием избыточной массы тела или ожирения еще до начала терапии, ведь основной патогенетический фактор СД 2 типа — инсулинорезистентность, а значит и гиперинсулинемия — способствует развитию ожирения [6, 18, 66].

Несмотря на единичные сообщения об увеличении веса ($1,7 \pm 0,4$ кг) при терапии глимепиридом длительностью более 26 недель, подобном наблюдавшемуся после терапии пиоглитазоном [67], большинство исследователей еще одним преимуществом глимепирида перед препаратами сульфонилмочевины предыдущих поколений называют обеспечение эффективного контроля уровней глюкозы крови без прироста массы тела, подтвержденные в ряде исследований [16, 24, 38, 40, 41, 68, 69]. Имеются также сообщения о снижении веса при приеме глимепирида. Так, в исследовании S. Martin и соавт. [70] при сравнении влияния глимепирида и глибурида на массу тела больных СД 2 типа доказана возможность более значительной потери массы тела и снижения индекса массы тела по отношению к исходным показателям при использовании глимепирида. Высказывается мнение о том, что реальное уменьшение веса при терапии глимепиридом наиболее выражено именно у тучных пациентов [71].

Kabadi M. U. и соавт. [72] предполагают, что глимепирид в большей степени уменьшает потребность в инсулине, чем другие препараты сульфонилмочевины (ПСМ) (толазамид, глибурид или глипизид). Поэтому глимепирид является единственным ПСМ, одобренным FDA для комбинированной терапии с инсулином, особенно у тучных больных [16, 73, 74].

По мнению ряда исследователей, отсутствие негативного влияния на прирост массы тела при использовании глимепирида, в отличие от других препаратов сульфонилмочевины, обусловлено как описанной выше способностью его уменьшать гиперинсулинемию, положительно воздействуя на метаболизм в адипоцитах, так и способностью существенно повышать уровень адипонектина в крови [73, 74].

Как известно, адипонектин — гормон, синтезируемый исключительно жирово-

вой тканью, сам по себе является инсулиновым сенситайзером с прямым антиатерогенным действием, обладает рядом таких важных для больных СД 2 типа свойств, как противовоспалительное и антионкогенное. Данный гликопротеин способен изменять активность тирозинкиназы в сторону усиления без прямой связи с инсулиновыми рецепторами, вызывать повышение фосфорилиции тирозина ИРС-1 и ИРС-2, активировать синтез гликогена через различные внутриклеточные сигналы, увеличивать фосфорилицию и активность 5'-АМФ-активированной протеинкиназы, а, значит, увеличивает поглощение глюкозы в миоцитах и печени и, таким образом, прямо регулирует обмен глюкозы и чувствительность к инсулину [75]. Ингибирует и конкурирует с адипонектином во время биосинтетической фазы в жировой ткани и в специфических тканях фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) [76], который снижает активность тирозинкиназы инсулиновых рецепторов [77], уменьшает транспорт глюкозы и вызывает инсулинорезистентность [78].

Механизм увеличения уровня адипонектина после введения глимепирида требует еще дальнейшего изучения, но на сегодня уже известны два биосинтетических пути для продукции адипонектина: 1) прямая продукция — через гамма-рецептор, активированный пролифератором пероксисом (PPAR-g), — внутриядерный рецептор адипоцитов; 2) относительное увеличение его содержания, вызванное уменьшением концентрации ФНО- α , который ингибирует продукцию адипонектина [79].

Способность глимепирида оказывать прямое действие на PPAR-g доказана сравнительно недавно [80]. Показано, что максимальная PPAR-g-активность в отношении глимепирида составляет 20% от 1 мкмоля пиоглитазона. В отличие от глимепирида глибенкламид не является агонистом PPAR-g [81].

Доказательством наличия второго механизма увеличения относительного уровня адипонектина служат сообщения о снижении циркуляторных уровней ФНО- α , ассоциированном с одновременным повышением адипонектинемии, у больных СД 2 ти-

па, леченных глимепиридом [73, 74]. Также и в эксперименте установлено значительное уменьшение экспрессии мРНК ФНО- α в ретроперитонеальной жировой ткани у крыс после введения глимепирида по сравнению с крысами, обработанными глибенкламидом [82].

Из всего приведенного выше можно сделать вывод, что, в отличие от других препаратов сульфонилмочевины, глимепирид способен положительно влиять на метаболизм и функционирование жировой ткани, а значит, и опосредованно — на состояние сердечно-сосудистой системы. Следовательно, глимепирид может служить препаратом выбора у больных СД 2 типа с избыточной массой тела и ожирением.

Преимуществом глимепирида перед другими препаратами сульфонилмочевины при лечении тучных больных СД 2 типа является и отсутствие клинически значимых различий его фармакодинамики и фармакокинетики у больных с разной массой тела [16].

Кроме описанного выше механизма уменьшения риска атерогенеза посредством снижения гиперинсулинемии и повышения уровня адипонектина, имеются дополнительные аспекты действия глимепирида, уменьшающие негативное влияние СД 2 типа на сердечно-сосудистую систему [16, 22, 23, 40, 41, 79]. Так, глимепирид обладает антиатерогенными свойствами: способен улучшать метаболизм липидов не только за счет повышения уровня адипонектина, но и снижения перекисного окисления липидов, изменения уровня эндогенного α -токоферола, активности каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы [79].

Данный представитель третьей генерации препаратов сульфонилмочевины более выражено, чем гликлазид и глибенкламид, способен снижать агрегацию тромбоцитов за счет избирательного ингибирования циклооксигеназы, участвующей в образовании тромбосана A_2 , которая контролирует превращение арахидоновой кислоты в лейкотриены [83, 84].

Также доказано, что глимепирид способен влиять на эндотелийзависимую вазодилатацию посредством повышения продук-

ции оксида азота сосудистыми клетками [79] и, в отличие от других препаратов сульфонилмочевины, не вызывает при в/в инфузии в эксперименте на животных повышения артериального давления [31, 33].

Кроме того, у глимепирида, в отличие от гликлазида (у глибенкламида описано опосредованное антиаритмическое действие, подтвержденное в исследованиях), зарегистрировано и наличие антиаритмических свойств, скорее всего по причине уменьшения ишемии миокарда: после перевода с гликлазида на глимепирид регистрируется уменьшение частоты желудочковых экстрасистол. О наличии антиишемических свойств глимепирида свидетельствует и тот факт, что при экспериментальных исследованиях инфузия одинаковых по сахароснижающей активности доз глимепирида, глибенкламида или гликлазида в течение 10 минут в левую нисходящую венечную артерию сердца вызывала уменьшение коронарного кровотока с повышением сопротивления в них, ослабление механической работы сердца и усиленное выведение кислорода из сердечной мышцы. Влияние на перечисленные показатели инфузии глимепирида были значительно менее выраженными по сравнению с инфузией гликлазида или глибенкламида. На изолированной мышце сердца глибенкламид вызывал дозозависимое повышение порога чувствительности к электричеству, время проводимости и эффективный рефрактерный период, снижал способность сердца к автоматизму. Глимепирид в тех же концентрациях практически не оказывал влияния на перечисленные показатели деятельности сердца [38].

При ишемической болезни сердца у больных СД 2 типа, кроме всего вышеописанного, в условиях ишемии миокарда клинически наиболее важными для различных препаратов сульфонилмочевины являются особенности воздействия на закрытие, в том числе и в сердечной мышце, АТФ-чувствительных калиевых каналов [22], играющих исключительную роль в так называемом «ишемическом прекондиционировании».

«Ишемическое прекондиционирование» представляет собой защитный механизм

миокарда в условиях сублетальной ишемии, предохраняющий снижение поступления кислорода в ткани миокарда во время повторных ишемических эпизодов. Большинство препаратов сульфонилмочевины первых двух генераций негативно влияют на этот феномен. Так, в ходе исследований было показано, что введение глибенкламида при «парных» нагрузках достоверно снижает устойчивость миокарда к «ишемическому прекондиционированию» [86–88].

В последние десятилетия все большее внимание исследователей стали привлекать не только клинические, но и экономические аспекты терапии СД, поэтому в фармакоэкономическом исследовании, проведенном U. M. Kabadi [72] были учтены вышеперечисленные оригинальные эффекты глимепирида, а также стоимость этого препарата и сделано заключение, что монотерапия глимепиридом или комбинация его с другими сахароснижающими препаратами (метформин, инсулин) являются наиболее эффективными еще и с экономической точки зрения. Вместе с тем, данная информация более актуальна в США, где препараты глибенкламида гораздо дороже, чем в Украине. У нас фармакоэкономический анализ может показать несколько другие данные.

Однако следует акцентировать внимание на том, что эффективность использования любого сахароснижающего препарата, в том числе глимепирида, зависит от оптимально подобранной дозы и режима приема, а также от адекватно оцененной безопасности его использования у каждого конкретного пациента.

Схемы лечения глимепиридом, в том числе при одновременном использовании с инсулином, отрабатывались в ходе проведения ряда рандомизированных исследований [34, 90, 89]. На основании полученных результатов разработаны следующие рекомендации [16, 92]: препараты глимепирида необходимо назначать в дозе 1–2–3 или 4 мг; в случае отсутствия компенсации углеводного обмена на минимальной дозе (1–2 мг в сутки) повышение дозы препарата следует проводить на 1 мг с интервалом 7–10 дней; таблетки следует принимать целиком,

не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости.

Эффективность глимепирида одинакова при приеме определенной дозы однократно (утром) или той же дозы, разделенной на два приема (утром и вечером). Поэтому однократный прием препарата более предпочтителен по многим соображениям (меньше возможности забыть о приеме второй части дозы, необходимость иметь препарат при себе и т. д.). В случае развития гипогликемии на дозе 1 мг в сутки, препарат следует отменить, так как компенсация диабета при этом может быть достигнута только применением диеты и регулярной физической нагрузкой [18].

При переводе больного с другого перорального гипогликемизирующего препарата на глимепирид начальная суточная доза последнего должна составлять 1 мг (даже в том случае, если больного переводят на глимепирид с максимальной дозы другого препарата).

У пациентов, недостаточно компенсированных на субмаксимальных дозах монотерапии, комбинированная терапия может быть предпочтительнее, чем повышающая титрация до максимальных доз одного препарата [91].

При снижении эффективности глимепирида (частичная вторичная резистентность) его можно назначать вместе с инсулином, другими пероральными противодиабетическими средствами, не обладающими бетацислотропными свойствами.

Имеются и особенности применения глимепирида у определенных категорий больных, которые необходимо учитывать для безопасного его использования [16].

При первичном назначении данного препарата, а также в дальнейшем, необходимо регулярно проверять у больного клиренс креатинина. При клиренсе креатинина < 22 мл/мин лечение следует начинать с минимальной его дозы (1 мг), тщательно отслеживая эффект препарата: при хронической почечной недостаточности имеет место повышение его относительного клиренса. Это связано с нарушением связывания препарата с белками — при поражении почек большая его доля находится в несвязанном

состоянии. Поэтому у большинства больных данной категории доза глимепирида 1–4 мг может быть достаточной для того, чтобы достичь целевых значений гликемии.

Также необходимо помнить, что печеночный метаболизм препарата обеспечивается ферментом CYP4502C9. При наличии у больного различных вариантов генотипа CYP2C9 имеет место изменение метаболизма препарата на уровне печени, а, следовательно, — и фармакокинетики. В связи с этим у таких больных начальная доза препарата должна быть низкой или средней.

Заболевания печени приобретенного характера не влияют на фармакокинетику глимепирида, однако при использовании препарата у больных с этой патологией также необходимо проявлять осторожность.

При назначении глимепирида также следует уточнять, не применяет ли больной противогрибковый препарат флуконазол, который имеет свойство подавлять вышеуказанный фермент CYP4502C9, и, соответственно, влиять на дозу глимепирида, поступающую в системный кровоток [16].

С осторожностью следует назначать глимепирид пациентам с сопутствующими заболеваниями эндокринной системы, воздействующими на углеводный обмен (в том числе, нарушения функции щитовидной железы, аденогипофизарная или адренокортикальная недостаточность).

Гипогликемическое действие глимепирида усиливается ингибиторами АПФ, аллопуринолом, анаболическими стероидами и мужскими половыми гормонами, хлорамфениколом, производными кумарина, циклофосфамидом, дизопирамидом, фенфлурамином, фенираמידолом, фибратами, флуоксетином, гуанетидином, ингибиторами МАО, миконазолом, аминосалициловой кислотой, пентоксифиллином (при инъекционном введении в высоких дозах), фенилбутаноном, азапропазоном, пробенецидом, сульфинпиразоном, сульфаниламидами, тетрациклинами.

Такие препараты, как никотиновая кислота, изониазид, кортикостероиды, оральные контрацептивы, симпатомиметики, эстрогены, фенитоин, тиазиды, наоборот, снижают сахароснижающее действие глимепи-

рида и могут быть причиной гипергликемии при их совместном применении, а при их отмене может возникнуть гипогликемия. При сочетанном применении указанных препаратов необходимо соответственно корректировать дозу глимепирида.

Алкоголь может как усиливать, так и ослаблять гипогликемизирующее действие глимепирида.

Совместное неконтролируемое или контролируемое применение глимепирида с аспирином, циметидином или ранитидином, рамиприлом, блокаторами кальциевых каналов, фибратами, нестероидными противовоспалительными препаратами или тиреоидными гормонами практически не изменяет фармакокинетику и действия глимепирида, хорошо переносится больными.

Представленные выше данные свидетельствуют, что препарат третьей генерации сульфонилмочевины — глимепирид обладает выраженной сахароснижающей активностью (как по отношению к посттран-

диальной, так и тощаковой гипергликемии), являясь при этом инсулиновым сенситайзером, способным влиять на метаболизм и эндокринную функцию жировой ткани, обладает хорошим профилем безопасности. Использование глимепирида является выгодным и с экономической точки зрения.

Глимепирид является препаратом выбора как в виде монотерапии, при непереносимости метформина, так и в комбинации с сахароснижающими препаратами других групп, в терапии больных СД 2 типа, имеющих: а) склонность к гипогликемическим состояниям; б) в случаях, когда недостаточно эффективным является прием как бигуанидов, так и других пероральных сахароснижающих препаратов; в) с наличием ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, перенесших в прошлом инфаркты миокарда; г) у больных с избыточной массой тела; д) в случае, когда пациент ведет активный образ жизни.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Dedov II. *Vestn RAMN* 2012; 1:7-13.
2. IDF Diabetes Atlas Update 2012, available at: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update>.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Diabetes Care* 2012; 35(6): 1364-1379.
4. UK Prospective Diabetes study Group. *Lancet* 1998; 352:837-853.
5. Gaede PP, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. *N Engl J Med* 2008; 358:580-591.
6. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. *Diabetes Care* 2008; 31:1-11.
7. Sokolova LK. *Mezhdunar Med Zhurn* 2011; 1(33):61-63.
8. Levi Y, Cobas RA, Gomes MB. *Mezhdunar Med Zhurn* 2012; 7(47):9-14.
9. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31:12-54.
10. Dreval' AV. *Lechenie saharnogo diabeta i soputstvujushih zabolevanij, Moskva*, 2009: 351 p.
11. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. *Diabetes Care* 2009; 32(1): 193-203.
12. Kravchun NO, et al. *Suchasna peroral'na antydiabetichna terapija, Harkiv*, 2007: 20 p.
13. Jarek-Martynova IR, Bolotskaja LL. *Saharnyj Diabet* 2011; 4:115-119.
14. Reutens AT. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6:426-427.
15. Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, et al. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26: 239-244.
16. Pan'kiv VI. *Mezhdunar Jendokrinol Zhurn* 2011; 6(38):52-57.
17. Pan'kiv VI. *Mezhdunar Jendokrinol Zhurn* 2006; 4(6):49-55.
18. Dedov II, Shestakova MV. *Saharnyj diabet, Moskva*, 2003: 455 p.
19. Poltorak VV, Gorshunskaja MJu. *Liky Ukrainy* 2010; 6(142):82-85.
20. Stratton I. M, Adler AI, Neil HA, et al. *BMJ* 2000; 321:405-412.
21. Wilmot EG, Edwardson CL, Achana FA, et al. *Diabetologia* 2012; 55(11):2895-2905.
22. Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaja VM. *Mezhdunar Jendokrinol Zhurn* 2010; 2(26):45-52.
23. Skrobonskaja NA, Sokolova LK, Ostapenko TS. *Simejna Medycyna* 2008; 1:37-39.
24. Davis SN. *J Diabetes Complic* 2004; 18(6):367-376.
25. Massi-Benedetti M. *Clin The* 2003; 25(3):799-816.

26. Matsuki M, Matsuda M, Kohara K, et al. *Endocr J* 2007; 54(4):571-576.
27. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17(6):467-473.
28. Overkamp D, Vol. A, Maerker E, et al. *Diabetes Care* 2002; 25(11):2065-2073.
29. Masljanko VA, Ljashuk PM, Pavlovych LB. *Mizhnar Endokrynol Zhurn* 2007; 5:63-64.
30. Mori R, Hirabara S, Hirata A, et al. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(7): 596-600.
31. Nedosugova AV. *Mizhnar Endokrynol Zhurn* 2007; 6(12):60-66.
32. Tron'ko ND, Efimov AS, Tkach SN. Peroral'nye saharosnizhajushhie preparaty i taktika ih primeneniya, *Kiev*, 2002: 110 p.
33. Korpachev VV, Korpacheva-Zinych OV. Jevoljucija vzgljadov v diabetologii, *Kiev*, 2011: 224 p.
34. Briscoe VJ, Griffith ML, Davis SN. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6:225-235.
35. Poltorak VV, Gorbenko NI. *Ukr Terapeut Zhurn* 2001; 3(2):27-32.
36. Rosenstock J, Samols E, Muchmore DB, et al. *Diabetes Care* 1996; 19(11):1194-1199.
37. Aleksandrov AA. *Consilium Medicum* 2002; 4(10):551-554.
38. Dedov II, Balabolkin MI, Mamaeva GG, et al. Insulinozavisimaja rezistentnost' i rol' gormonov zhirovoj tkani v razvitii saharного diabeta, *Moskva*, 2005: 88 p.
39. Kabadi UM. *Managed Care* 2004; 6:48-59.
40. Kaminskij AV. *Mizhnar Endokrynol Zhurn* 2011; 34(2): 56-60.
41. Kaminskij AV. *Mezhdunar Jendokrinol zhurn* 2011; 7(39):60-62.
42. Müller G, Hartz D, Punter J, et al. *Biochem Biophys Acta* 1994; 1191: 267-277.
43. Del Guerra S, Parentini C, Bracci C, et al. *Acta Diabetol* 2000; 37:139-141.
44. UKPDS. *Lancet* 1998; 352:854-865.
45. Charpentier G, Fleury F, Kabir M, et al. *Diabet Med* 2001; 18(10):828-834.
46. Muller G. *Mol Med* 2000; 6:907-933.
47. Kihitjak OP, Neshheret OP. *Eksperym ta Klinich Fiziologija i Biohimija* 2011; 1:16-23.
48. Miki T, Nagashima K, Tashiro F, et al. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 98: 10402-10406.
49. Haupt A, Kausch C, Dahl D, et al. *Diabetes Care* 2002; 25:2119-2132.
50. Muller G, Geisen K, Satoh Y. *Biochem Biophys Acta* 1994; 1191:267-277.
51. Pessin JE, Thurmond DC, Elmendorf JS, et al. *J Biol Chem* 1999; 274:2593-2596.
52. Ashcroft FM, Gribble FM. *J Diabetes Complic* 2000; 14:192-196.
53. Kravchun NA, et al. Primenenie amarila v kompleksnoj terapii saharного diabeta tipa 2 s metabolicheskimi sindromom, *Har'kov*, 2004: 20 p.
54. Mychka VB, Gornostaev VV, Chazova IE. *Kardiologija* 2002; 4:73-77.
55. Kannel W. B, Agostino RB, Wilson PW, et al. *Am Heart J* 1990; 120: 672-676.
56. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. *N. Engl J Med* 1998; 339:229-234.
57. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. *Diabetes Care* 1993; 16:434-444.
58. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. *Circulation* 2000; 102:1014-1019.
59. Batrak GA, Mjasoedova SE, Muhina MF, et al. Sovremennye tehnologii v jendokrinologii (VI Vserossijskij kongress jendokrinologov): sb. tez, *Moskva*, 2012: 64.
60. Beshlieva DD, Kalashnikov VJu, Golovenko EN. Sovremennye tehnologii v jendokrinologii (VI Vserossijskij kongress jendokrinologov): sb. tez, *Moskva*, 2012: 72.
61. Sokolova LK. *Mystectvo Likuvannja* 2010; 10:36-38.
62. Dedov II. Ozhirenje. Metabolicheskij sindrom. Saharnyj diabet 2-go tipa, *Moskva*, 2000: 111 p.
63. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. *Circulation* 2005; 112(17): 2735-2752.
64. Man'kovskij BN. *Mystectvo Likuvannja* 2005; 9:30-33.
65. Kaminskij AV, Kovalenko AN. Saharnyj diabet i ozhirenje: klinicheskoe rukovodstvo po diagnostike i lecheniju, *Kiev*, 2010: 256 p.
66. Ward WK, Beard JC, Halter JB, et al. *Diabetes Care* 1984; 7:491-502.
67. Umpierrez, G, Issa M, Vlahovic A. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:751-759.
68. Bugos C, Austin M, Atherton T, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50(1):47.
69. Weitgasser R, Lechleitner M, Luger A, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61:13-19.
70. Martin S, Kolb H, Beuth J, et al. *Diabetologia* 2003; 46(12):1611-1617.
71. Scholz G, Schneider K, Knirsch W, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 21:597-604.
72. Kabadi MU, Kabadi UM. *Ann Pharmacother* 2003; 37(11):1572-1576.
73. Tsunekawa T, Hayashi T, Suzuki Y, et al. *Diabetes Care* 2003; 26:285-289.
74. Koshihara K, Nomuro M, Nakaya Y, et al. *J Med Invest* 2006; 53:87-94.
75. Yamauchi T, Kamon J, Monokoshi Y, et al. *Nat Med* 2002; 8:1288-1295.

-
76. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. *Biochem J* 1999; 100:2473-2476.
77. Ozes ON, Akca H, Mayo LD, et al. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98:4660-4645.
78. Jain R, Police S, Phelps K, et al. *Biochem J* 1999; 338:737-743.
79. Poltorak VV, Kravchun NA, Gorshunskaja MJu. *Mizhmar Endokrynol Zhurn* 2011; 5(37):76-88.
80. Fukuen S, Iwaki M, Yasui A, et al. *J Biol Chem* 2005; 280:23653-23659.
81. Inukai K, Watanabe M, Nakashima Y, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328:484-490.
82. Mori Y, Komiya H, Kurokawa N, et al. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6:28-34.
83. Riddle M. *Amer J Med* 2000; 108(4):15-22.
84. Chelim C, Jamie CB, Kenneth AL, et al. *Clin The* 2008; 30(10):1893-1907.
85. Lee TM, Chou TF, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:531-537.
86. Caulfield M, O'Brien K. *Clin Diabetes* 2002; 20(2):81-84.
87. Aleksandrov AA, Bondarenko IZ, Kuharenko SS, et al. *Saharnyj Diabet* 2002; 4(17):18-22.
88. Poltorak VV, Gorbenko NI, Gorshuns'ka MJu. *Ukr Med Chasopys* 2002; 6(32):65-78.
89. Rudyk JuS. *Zdorov'ja Ukrai'ny* 2007; 12(1):71-73.
90. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. *Ann Intern Med* 2003; 138(12): 952-959.
91. Klepzig H, Kober G, Matter C, et al. *Eur Heart J* 1999; 20:439.
92. Mkrtumjan AM. *Saharnyj Diabet* 2000; 4:20-24.