

## ПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ И ВНЕПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГЛИМЕПИРИДА

Кравчун Н. А.

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

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГИ — гиперинсулинемия  
ГЛЮТ — глюкозный транспортер  
ИР — инсулинорезистентность  
ИРС — субстрат инсулинового рецептора

СД — сахарный диабет  
ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухолей- $\alpha$   
SUR — рецептор к сульфонилмочевине  
KIR — внутренний очиститель калиевых  
каналов

Инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия (ГИ) играют ведущую роль в развитии макрососудистых осложнений при сахарном диабете (СД) 2 типа, представляющих собой основную причину смертности таких пациентов. С учетом определяющего значения глюко- и липотоксичности в развитии микроангиопатий основной целью антидиабетической фармакологической коррекции является воздействие на ИР и дисфункцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [1].

Основными отличиями глимепирида, впервые примененного в клинической практике в Швеции и зарегистрированного FDA в 1995 году, стали лучший профиль безопасности за счет наличия щадящего дозозависимого стимулирующего влияния на  $\beta$ -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 [2–4].

В основе этих преимуществ лежит такое свойство глимепирида, как быстрое и полное всасывание и возможность использования 1 раз в сутки, а также достаточная эффективность и безопасность применения у больных старшей возрастной категории, в т. ч. с незначительными нарушениями функции почек, как показали исследования, связанные с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики данного препарата [2, 5]: после приема внутрь глимепирид полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, обладая 100 % биодоступностью (на нее практически не влияет прием пищи) [2, 4]. Максимальная концентрация препарата в крови регистрируется через

2,5 часа, где он почти полностью (свободная фракция составляет около 1 %) связывается альбуминами. Период полураспада глимепирида в сыворотке крови составляет 5–8 ч, и практически одинаков у больных различных возрастных групп. Глимепирид метаболизируется в печени, трансформируясь в два метаболита (производное циклогексилгидроксиметилана и производное карбоксила), один из которых (производное циклогексилгидроксиметила) обладает выраженной 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 [6] эффект, при значительно меньшем риске развития гипогликемии [7–10].

Неопровержимым доказательством значительной безопасности в плане возникновения гипогликемических состояний глимепирида служат результаты четырехлетнего популяционного проспективного исследования с участием 30 768 пациентов, продемонстрировавшего, что препарат обладает лучшим профилем безопасности при длительном применении по сравнению с глибенкламидом [11].

Последние можно объяснить тем, что сахароснижающий эффект данного препарата является следствием суммации его центрального стимулирующего влияния на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, сопровождающегося выбросом инсулина, и периферического (имеющегося из всех препаратов сульфонилмочевины только у глимепирида), выражающегося в снижении ИР, изменении метаболизма гликогена и липидов на периферии [2, 12–14], а значит и в дополнительном снижении гликемии натощак и между приемами пищи.

Факт наибольшего, по сравнению с дру-

гими препаратами сульфонилмочевины, снижения ИР 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» [2, 12, 14], «постпрандиальный инсулин/С-пептидный ответ», «уровень инсулина/С-пептида натощак» [5], индекса НОМА [15].

Свое периферическое действие глимепирид осуществляет, активируя транслокацию числа молекул — переносчиков глюкозы ГЛЮТ-4 (в меньшей степени ГЛЮТ-2) [16, 17] вызывая дефосфорилирование ГЛЮТ-4, что является облигатным условием стимуляции ключевых ферментов липогенеза (глицерин-3-фосфатацилтрансфераза) и гликогенеза (гликогенсинтетаза). Кроме этого, глимепирид имеет способность к угнетению активности протеинкиназы А и липолиза посредством активации цАМФ-специфической фосфодиэстеразы [2].

Однако различные аспекты уменьшения ИР периферических тканей под действием глимепирида, требуют более глубокого изучения [18].

Центральное стимулирующее влияние глимепирида на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, как и других препаратов сульфонилмочевины, происходит благодаря его способности комплексоваться с рецептором сульфомочевины  $\beta$ -клетки [2, 5].

Для детального описания этого процесса необходимо рассмотреть особенности функционирования АТФ-чувствительных калиевых каналов. Как известно [12], эти структуры присутствуют во многих тканях: в  $\beta$ -клетках островков поджелудочной железы, сердце, скелетной мускулатуре и мозге. В регуляции их функции участвуют АТФ, АДФ,  $Mg^{2+}$  и фосфатидилинозитол бифосфат. Они являются первичными структурами, взаимодействующими с различными секретогенами инсулина, и представляют собой комплекс двух белков, которые коэкспрессируются вместе:

1) рецептор к сульфонилмочевине — белок с молекулярной массой 140 кДа (SUR1, в настоящее время называется АВСС8);

2) специфический белок — так называемый внутренний очиститель калиевых каналов, или ректифицирующая субъединица KIR6.2.

Общепризнано, что стимулирующее влияние препаратов сульфонилмочевины осуществляется через комплексирование этих препаратов с SUR1 рецепторами.

Для более полной информации следует подчеркнуть, что имеются три изоформы рецептора сульфонилмочевины: один высокоаффинный — SUR1 и два низкоаффинных — SUR2 и SUR3.

SUR2A рецепторы, которые ранее назывались как рецепторы SUR2 идентичны с белками SUR1. Идентифицировано несколько вариантов SUR2 рецепторов, одним из которых является SUR2B, отличающийся от SUR2A сорока двумя аминокислотными остатками С-терминального конца. Если рецептор SUR2A экспрессируется преимущественно в сердце и мышцах, то SUR2B — в других тканях.

В процессах стимуляции секреции инсулина важную роль играет и внутренний очиститель калиевых каналов, или ректифицирующая субъединица KIR6.2. Исследования на животных с отсутствием гена KIR6.2 (у которых К-АТФ-чувствительные каналы в  $\beta$ -клетках не содержат субъединицу KIR6.2) показали, что у таких мышцей отсутствует стимуляция секреции инсулина в ответ на глюкозу или толбутамид [19].

Структурно калиевые каналы в различных тканях неодинаковы по составляющим субъединицам. Так, в  $\beta$ -клетках островков поджелудочной железы и глюкозочувствительных нейронах гипоталамуса они состоят из SUR1/KIR6.2; в мышце сердца и скелетных мышцах — из SUR2A/KIR6.2; в гладкомышечных клетках — из SUR2B/KIR6.2 и из SUR2B/KIR6.1 — в сосудистых гладкомышечных  $K^+$ -каналах [12].

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  $\beta$ -клетки закрывается, что блокирует выход калия из клетки, а это, в свою очередь, вызывает

деполяризацию клеточной мембраны. В ответ потенциалзависимые кальциевые каналы клеточной мембраны открываются, кальций поступает внутрь клетки, его концентрация в клетке повышается, что стимулирует секрецию инсулина [2, 5].

Однако имеются и некоторые особенности молекулярных механизмов действия различных препаратов этой группы [19–22]: у глимепирида и глибенкламида имеется различная степень аффинности к комплексированию с полипептидами рецепторов. В то время как глимепирид с высокой степенью аффинности комплексировается с полипептидом рецептора с молекулярной массой 65 кДа, который обозначен как SURX, глибенкламид комплексировается 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 [23], 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 [14]. Существует мнение, что данная особенность глимепирида и обуславливает меньшую по сравнению с глибенкламидом, при его использовании, частоту гипогликемий [24].

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. Международный союз теоретической и прикладной химии (IUPAC) присвоил ему название 4-этил-3-метил-N-[2-[4-[(4-метилциклогексил) карбамолсульфамойл] фенил] этил]-5-оксо-2H-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 [2], что и определяет особенности рецепторного связывания препарата в тканях

и более быстрой диссоциации из его комплекса с субъединицей рецептора сульфонилмочевины, а значит и уникальное свойство — экономность глюкозозависимой стимуляции  $\beta$ -клеток, в результате чего гипогликемический эффект наступает при значительно (в 5 раз!) меньшем, чем при использовании глибенкламида, выбросе инсулина. Это, с одной стороны защищает  $\beta$ -клетки от преждевременного истощения и, таким образом, отдаляет сроки наступления вторичной сульфаниламидорезистентности; а с другой — предотвращает развитие ГИ, устраняя негативное влияние последней, как на атерогенез, так и на увеличение массы тела, и, следовательно, снижает риск развития сердечно-сосудистой патологии [24].

По данным ряда исследований, глимепирид характеризуется отсутствием негативного влияния на прирост массы тела, что, в отличие от других препаратов сульфонилмочевины, обуславливается как способностью его уменьшать ГИ, положительно воздействуя на метаболизм в адипоцитах и свойством существенно повышать уровень адипонектина в крови [25, 26].

Как известно, адипонектин — гормон, синтезируемый исключительно жировой 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 субстрата инсулинового рецептора 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 [27]. Ингибирует и конкурирует с адипонектином во время биосинтетической фазы в жировой ткани и в специфических тканях фактор некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [28], который снижает

активность тирозинкиназы инсулиновых рецепторов [29], уменьшает транспорт глюкозы и вызывает ИР [30].

Способность глимепирида оказывать прямое действие на Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-g) продемонстрирована сравнительно недавно [31]. Максимальная PPAR-g-активность в отношении глимепирида составляла 20% от 1 мкмолья пиоглитазона. В отличие от глимепирида глибенкламид не является агонистом PPAR-g [32].

Доказательством наличия второго механизма увеличения относительного уровня адипонектина служат сообщения о снижении циркуляторных уровней ФНО- $\alpha$ , ассоциированы с одновременным повышением адипонектинемии, у больных СД 2 типа, леченных глимепиридом [25, 26], о значительном уменьшении у крыс после введения глимепирида экспрессии мРНК ФНО- $\alpha$  в ретроперитонеальной жировой ткани значимо по сравнению с крысами, обработанными глибенкламидом [33].

Следовательно, из вышесказанного можно сделать вывод, что в отличии от других препаратов сульфонилмочевины, глимепирид способен положительно влиять на метаболизм и функционирование жировой ткани, а значит и, опосредованно на состояние сердечно-сосудистой системы, и может служить препаратов 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 особенностей его фармакодинамики и фармакокинетики в зависимости от ожирения у больных СД 2 типа [2].

Кроме описанного выше механизма уменьшения риска атерогенеза посредством снижения ГИ и повышения уровня адипонектина, доказаны дополнительные аспекты действия глимепирида, уменьшающие негативное влияние СД 2 типа на сердечно-сосудистую систему [2, 7, 8, 12, 34, 35].

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  $\alpha$ -токоферола, активности каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы [35].

Доказано, что глимепирид способен влиять на эндотелийзависимую вазодилатацию посредством повышения продукции оксида азота сосудистыми клетками [35] и, в отличие от других препаратов сульфонилмочевины, не вызывает при в/в инфузии в эксперименте на животных повышения артериального давления [7].

При ишемической болезни сердца у больных СД 2 типа, кроме всего вышеописанного, в условиях ишемии миокарда клинически наиболее важными являются для различных препаратов сульфонилмочевины особенности воздействия на закрытие, в т. ч. и в сердечной мышце, АТФ-чувствительных калиевых каналов [12], 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 негативно влияют на этот феномен. Так, в ходе исследований было показано, что введение глибенкламида при «парных» нагрузках достоверно снижает устойчивость миокарда к «ишемическому прекондиционированию» [36].

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. Kabadı 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 [8, 37].

Однако следует акцентировать внимание, 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 глимепирида, в том числе при одновременном использовании с инсулином, отрабатывались в ходе проведения ряда рандомизированных исследований [38–40]. 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 действия глимепирида одинакова при приеме определенной дозы однократно (утром) или той же дозы разделенной на 2 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 углеводного обмена при этом может быть достигнута только применением диеты и регулярной физической нагрузкой [41].

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 относительного его клиренса. Это связано с нарушением связывания его 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 СУР2С9 имеет место изменение метаболизма препарата на уровне печени, а, следовательно, — и фармакокинетики. В связи с этим у таких больных начальная доза глимепирида 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.

Представленные выше данные свидетельствуют, что препарат сульфонилмочевинны глимепирид обладает выраженной сахароснижающей активностью (как по отношению к постпрандиальной, так и тощачковой гипергликемии), являясь при этом инсулиновым сенситайзером, способным влиять на метаболизм и эндокринную функцию жировой ткани, обладающий хорошим профилем безопасности, использование которого является выгодным и с экономической точки зрения.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Poltorak VV, Kravchun NO, Gorshuns'ka MJu. *Probl Endokryn Patologii'* 2011; 2:79-87.
- Pan'kiv, V. I. *Mezhdunar Jendokrinol Zhurn* 2011; 38(6):52-57.
- Rosenstock J, Samols E, Muchmore DB, et al. *Diabetes Care* 1996; 19(11):1194-1199.
- Aleksandrov AA. *Consilium Medicum* 2002; 4(10):551-554.
- Dedov II, Balabolkin MI, Mamaeva GG. Insulinozavazna rezistentnost' i rol' gormonov zhirovoj tkani v razvitii saharnogo diabeta: posobie dlja vrachej, Moskva, 2005: 88 p.
- Kabadi UM. *Managed Care* 2004; 6:48-59.
- Kaminskij AV. *Mizhnar Endokrynol Zhurn* 2011; 34(2):56-60.
- Kaminskij AV. *Mizhnar Endokrynol Zhurn* 2011; 7(39):60-62.
- Müller G, Hartz D, Punter J, et al. *Biochem Biophys Acta* 1994; 1191:267-277.
- Del Guerra S, Parentini C, Bracci C, et al. *Acta Diabetol* 2000; 37:139-141.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:854-865.
- Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaia VM. *Mezhdunar Jendokrinol Zhurn* 2010; 2(26):45-52.
- Charpentier G, Fleury F, Kabir M, et al. *Diabet Med* 2001; 18(10):828-834.
- Muller G. *Mol Med* 2000; 6:907-933.
- Kihtjak OP, Neshheret OP. *Eksperynt ta Klinich Fiziologija i Biohimija* 2011; 1:16-23.
- Overkamp D, Vol. A, Maerker E, et al. *Diabetes Care* 2002; 25(11):2065-2073.
- Mori R, Hirabara S, Hirata A, et al. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(7):596-600.
- Poltorak VV, Gorshunskaja MJu. *Liky Ukrainy* 2010; 6(142):82-85.
- Miki T, Nagashima K, Tashiro F, et al. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 98:10402-10406.
- Haupt A, Kausch C, Dahl D, et al. *Diabetes Care* 2002; 25:2119-2132.
- Muller G, Geisen K, Satoh Y. *Biochem Biophys Acta* 1994; 1191:267-277.
- Pessin JE, Thurmond DC, Elmendorf JC, et al. *J Biol Chem* 1999; 274:2593-2596.
- Ashcroft FM, Gribble FM. *J Diabetes Complic* 2000; 14:192-196.
- Kravchun NA. Primenenie amarila v kompleksnoj terapii saharnogo diabeta tipa 2 s metabolicheskim sindromom, *Har'kov*, 2004: 20 p.
- Tsunekawa T, Hayashi T, Suzuki Y, et al. *Diabetes Care* 2003; 26:285-289.
- Koshihara K, Nomuro M, Nakaya Y, et al. *J Med Invest* 2006; 53:87-94.
- Yamauchi T, Kamon J, Monokoshi Y, et al. *Nat Med* 2002; 8:1288-1295.
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. *Biochem J* 1999; 100:2473-2476.
- Ozes ON, Akca H, Mayo LD, et al. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98:4660-4645.
- Jain R, Police S, Phelps K, et al. *Biochem J* 1999; 338:737-743.
- Fukuen S, Iwaki M, Yasui A, et al. *J Biol Chem* 2005; 280:23653-23659.
- Inukai K, Watanabe M, Nakashima Y, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328:484-490.
- Mori Y, Komiya H, Kurokawa N, et al. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6:28-34.
- Skrobonskaja NA, Sokolova LK, Ostapenko TS. *Simejna Medycyna* 2008; 1:37-39.
- Poltorak VV, Kravchun NA, Gorshunskaja MJu. *Mizhnarod Endokrynol Zhurn* 2011; 5(37):76-88.

36. Caulfield M, O'Brien K. *Clin Diabetes* 2002; 20(2):81-84.
37. Kabadi MU, Kabadi UM. *Ann Pharmacother* 2003; 37(11):1572-1576.
38. Briscoe VJ, Griffith ML, Davis SN. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6:225-235.
39. Rudyk JuS. *Zdorov'ja Ukrainy* 2007; 12(1):71-73.
40. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. *Ann Intern Med* 2003; 138(12):952-959.
41. Dedov II. *Saharnyj diabet: Rukovodstvo dlja vrachej, Moskva*, 2003: 455 p.