ПАНЬКИВ В.И.
Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины

РАЦИОНАЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

В Украине производные сульфонилмочевины остаются наиболее назначаемыми антигипергликемизирующими средствами терапии сахарного диабета (СД) 2-го типа. В основе сахароснижающего действия этих препаратов лежит стимуляция выработки инсулина β-клетками поджелудочной железы. Среди препаратов своего класса выделяется глимепирид, поскольку он сочетает мощное гипогликемизирующее действие со свойством уменьшать резистентность периферических тканей к инсулину, а также с другими полезными эффектами, имеющими прямое отношение к профилактике сердечно-сосудистых осложнений диабета. Согласно алгоритмам Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета (2012), выбор варианта сахароснижающей терапии зависит от текущего и целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Стартовое лечение СД 2-го типа включает рекомендацию по изменению образа жизни (максимально приближенного к так называемому здоровому) и прием метформина. В случае неэффективности назначенной терапии комбинируются сахароснижающие препараты различных групп.

Глимепирид используется в клинической практике с 1995 г. Основные преимущества глимепирида в сравнении с другими производными сульфонилмочевины — быстрое и полное всасывание и возможность использования один раз в сутки. Риск развития гипогликемии при использовании глимепирида относительно низкий. В крупном проспективном популяционном исследовании сообщалось, что частота тяжелых случаев гипогликемии при использовании этого препарата в 6,5 раза ниже, чем при лечении глибуридом. При использовании глимепирида также наблюдалось менее выраженное увеличение массы тела, чем при использовании других производных сульфонилмочевины, при сопоставимом сахароснижающем эффекте у больных СД 2-го типа. Кроме того, глимепирид повышает чувствительность к инсулину инсулинозависимых тканей. На поверхности β-клетки, продуцирующей инсулин, глимепирид соединяется с сульфаниламидным рецептором, который связан с трансмембранным АТФ-зависимым калиевым каналом. Специфическим центром его взаимодействия с сульфаниламидным рецептором является 65-кДа белковый участок, который отличается от того, с которым связывается большинство других производных сульфонилмочевины. Связывание производных сульфонилмочевины с одним из участков рецептора блокирует связывание с любыми другими участками сульфаниламидных рецепторов, и таким образом проявляется аллостерическое ингибирование действия сульфаниламидов. Именно поэтому комбинация различных препаратов сульфаниламидов лишена какого-либо клинического смысла.

Когда препарат сульфонилмочевины связывается с рецептором, АТФ-зависимый калиевый канал β-клетки закрывается, что блокирует поступление калия из внеклеточного пространства внутрь β-клетки, а это, в свою очередь, вызывает деполяризацию клеточной мембраны. В ответ потенциалзависимые кальциевые каналы клеточной мембраны открываются, кальций поступает внутрь β-клетки, его концентрация в β-клетке повышается, что стимулирует секрецию инсулина.

По сравнению с глибуридом глимепирид обладает в 2–3 раза меньшим сродством к сульфаниламидному рецептору β-клетки, но в 2,5–3 раза более высокой частотой ассоциации с рецептором и в 8–9 раз более высокой частотой диссоциации с ним. В результате сульфаниламидный рецептор блокируется глимепиридом в меньшей степени, чем другими производными сульфонилмочевины, что, как полагают, и является причиной низкого риска развития гипогликемии на фоне лечения глимепиридом.

После приема внутрь глимепирид быстро всасывается, и его биодоступность достигает 100 %, причем на нее практически не влияет прием пищи. У человека 99 % глимепирида циркулирует в крови в связанном с белками плазмы виде, преимущественно с альбумином. Он метаболизируется в печени и не экскретируется в неизмененном виде с мочой в отличие от производных сульфонилмочевины первого поколения, которые выделяются в неизмененном виде, главным образом почками.

После приема максимум концентрации глимепирида достигается через 2–3 ч, и он линейно зависит от дозы препарата в пределах 1–8 мг. Период полувыведения ($t_{1/2}$) при однократном приеме составляет 5 часов и возрастает до 9 ч при повторном приеме. Но при этом постоянный прием препарата не сопровождается его кумуляцией. При приеме глимепирида два раза в сутки наблюдаются два пика его концентрации в сыворотке крови (C_{max}), а один раз в сутки — один пик. Кратность приема глимепирида не влияет на время достижения

максимальной концентрации препарата в крови (T_{max}). Значение C_{max} при однократном приеме препарата выше, чем при двукратном, хотя это и не влияет на дозу препарата, поступившую в системный кровоток.

Не обнаружено достоверных отличий в отношении показателей C_{max}, T_{max}, периода полувыведения в зависимости от ожирения у больных СД 2-го типа. Преимущественно печеночный метаболизм глимепирида позволяет использовать его у лиц с незначительными нарушениями функции почек; однако поскольку он является стимулятором секреции инсулина, клиренс инсулина при нарушении функции почек будет замедлен, что повышает риск развития гипогликемии.

Rosenkranz и соавт. изучали действие глимепирида у больных с нарушением функции почек. У большинства больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) доза глимепирида 1–4 мг была достаточной для того, чтобы достичь целевых значений гликемии. Всего лишь 1 мг/сут глимепирида был необходим больным с выраженными поражениями почек (клубочковая фильтрация < 22 мл/мин). Полагают, что повышение относительного клиренса препарата при ХПН связано с нарушением связывания его с белками — при поражении почек больше глимепирида находится в несвязанном состоянии. С учетом представленных результатов при использовании глимепирида у больных с ХПН и клубочковой фильтрацией < 22 мл/мин лечение следует начинать с минимальной его дозы (1 мг), тщательно отслеживая эффект препарата.

Заболевания печени не влияют на фармакокинетику глимепирида, однако, учитывая небольшое количество исследованных с заболеванием печени, при использовании препарата у больных с этой патологией необходимо проявлять осторожность.

Глимепирид усиливает как первую, так и вторую фазы секреции инсулина как при нормальном уровне глюкозы крови, так и при гипергликемии. Максимальная активность в отношении снижения уровня глюкозы крови достигается через 2–3 часа, и сахароснижающий эффект после однократного введения может продолжаться до 24 ч. Максимальный уровень инсулина и С-пептида в крови наблюдается через 2 часа после приема глимепирида, он усиливает стимуляцию секреции инсулина, вызванную повышением гликемии после приема пищи. В условиях как эугликемии, так и гипергликемии наблюдается линейная зависимость между концентрацией глимепирида в крови и секрецией инсулина.

Глимепирид повышает чувствительность инсулинозависимых тканей к инсулину как *in vivo*, так и *in vitro*. Возможно, это происходит за счет стимуляции активности глюкозотранспортного белка GLUT4.

Несмотря на то что глимепирид обладает сродством к АТФ-зависимым калиевым каналам на кардиомиоцитах, он не нарушает так называемое ишемическое прекондиционирование (в отличие от некоторых других производных сульфонилмочевины). Суть ишемического прекондиционирования заключается в том, что кратковременная ишемия миокарда, не вызывающая его инфаркта, снижает риск развития инфаркта миокарда при длительной ишемии. Поскольку производные сульфонилмочевины подавляют открытие АТФ-зависимых калиевых каналов, они могут нарушать данный адаптационный ответ миокарда, развивающийся с участием этих каналов. Это отличительное качество глимепирида может быть связано с тем, что в отличие от других производных сульфонилмочевины он влияет на активность АТФ-зависимых калиевых каналов на сарколемме, но не на активность митохондриальных каналов кардиомиоцитов. Несмотря на то что клиническое значение ишемического прекондиционирования у людей не изучено, из полученных экспериментальных данных можно предположить, что глимепирид имеет преимущество по сравнению с другими производными сульфонилмочевины у больных с повышенным риском развития инфаркта.

Обобщая проведенные исследования, можно сделать следующие выводы относительно монотерапии глимепиридом в сравнении с плацебо: глимепирид эффективно снижает уровень глюкозы крови как натощак, так и после приема пищи, причем независимо от частоты приема препарата — один или два раза в сутки; глимепирид усиливает секрецию инсулина в ответ на прием пищи и практически не влияет на тощаковый уровень инсулинемии; лечение глимепиридом позволяет достичь целевых значений HbA1c у значительной части больных СД 2-го типа.

Dills и Schneider представили результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования, в котором изучалась эффективность монотерапии глимепиридом в сравнении с монотерапией глибуридом у 577 больных СД 2-го типа. Через 1 год лечения не наблюдалось достоверных различий в отношении гликемии натощак, постпрандиальной гликемии или уровня HbA1c между двумя группами (глимепирид в сравнении с глибуридом). Однако частота гипогликемии была ниже у больных, получавших глимепирид (1,7 % против 5,0 %; $p = 0,015$).

Аналогичные данные были представлены в работе Draeger и соавт., описывающей многоцентровое проспективное двойное слепое исследование у больных СД 2-го типа, в котором также сравнивали эффективность глимепирида ($n = 524$) и глибурида ($n = 520$). Было показано, что глимепирид (1–8 мг один раз в сутки) обеспечивает такой же метаболический контроль, что и глибурид (2,5–20 мг/сут), однако глимепирид реже приводил к эпизодам гипогликемии (105 против 150). Вместе с тем на фоне лечения глимепиридом наблюдалось существенно меньшее повышение инсулинемии ($p = 0,04$) и С-пептида крови ($p = 0,03$) натощак, чем при лечении глибуридом. Этим отчасти объясняется меньшая частота гипогликемий у больных, получающих глимепирид.

Charpentier и соавт. исследовали эффективность комбинированной терапии метформином и глимепиридом у 372 больных СД 2-го типа с исходно неэффективной монотерапией метформином. В исследовании были сформированы три группы: монотерапия метформином (M), монотерапия глимепиридом (G) и комбинация метформина и глимепирида (M + G). В результате комбинация глимепирида и метформина оказалась

существенно эффективнее, чем монотерапия каждым из препаратов. Изменение гликемии натощак по сравнению с исходным уровнем: группа M = 0,8 ± 0,4 ммоль/л; группа G = 0,7 ± 0,3 ммоль/л; группа M + G = –2,4 ± ± 0,2 ммоль/л; изменение постпрандиальной гликемии по сравнению с исходным уровнем: группа M = 1,1 ± ± 0,8 ммоль/л; группа G = 0,3 ± 0,5 ммоль/л; группа M + G = –2,6 ± ± 0,3 ммоль/л; изменение уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем: группа M = 0,07 ± ± 0,14 %; группа G = 0,27 ± 0,09 %; группа M + G = = –0,74 ± 0,08 %.

Umpierrez и соавт. представили результаты рандомизированного исследования 203 больных СД 2-го типа с плохо контролируемой гликемией, которым назначали фиксированную дозу метформина в комбинации с модифицируемой дозой глимепирида или пиоглитазона. Титрование доз глимепирида/пиоглитазона до максимальных производили в течение 26 недель. В обеих группах лечения наблюдалось сопоставимое и достоверное снижение средних показателей HbA1c (p = 0,0001) и гликемии натощак (p < 0,05) по сравнению с исходными уровнями. Комбинированная терапия метформином и глимепиридом приводила к более быстрому, чем при лечении метформином и пиоглитазоном, снижению уровня HbA1c (p < 0,05) и достижению уровня HbA1c ≤ 7 % (медиана 80–90 дней против 140–150 дней, p = 0,024). Уровни общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в конце исследования были достоверно выше у больных, получавших пиоглитазон (p < 0,05). Уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) повышались на фоне лечения пиоглитазоном и понижались при использовании глимепирида (p = 0,0001).

Глимепирид является единственным производным сульфонилмочевины, одобренным FDA для комбинированной терапии с инсулином, что изучалось в ряде исследований.

В многоцентровом исследовании, проведенном у больных в возрасте 45–70 лет с избыточным весом и СД 2-го типа, плохо контролируемым монотерапией производными сульфонилмочевины, было показано, что комбинация глимепирида с одной вечерней инъекцией микст-инсулина 70/30 (НПХ и простой инсулин) обеспечивала столь же эффективный контроль над уровнем глюкозы крови, что и более сложный режим введения с многократными инъекциями без использования пероральных препаратов.

Kabadi и соавт. предполагают, что глимепирид в большей степени уменьшает потребность в инсулине, чем другие производные сульфонилмочевины (толазамид, глибурид или глипизид).

Отсутствие прибавки массы тела является важным показателем качества медикаментозного лечения больных СД 2-го типа, так как основной патогенетический фактор СД 2-го типа — инсулинорезистентность — вызывает ожирение. В этом отношении глимепирид имеет существенное преимущество перед другими производными сульфонилмочевины и инсулином, так как в отличие от них не вызывает прибавки веса на фоне эффективного контроля гликемии.

В исследовании S. Martin и соавт. в течение 12 месяцев сравнивали влияние глимепирида и глибурида на массу тела у 520 амбулаторных больных СД 2-го типа. Оказалось, что в конце исследования средняя потеря массы тела и снижение индекса массы тела по отношению к исходным показателям были выше в группе глимепирида (–2,0 ± 4,0 кг и –0,7 ± 1,4 кг/м^2), чем в группе глибурида (–0,58 ± 3,70 кг и –0,2 ± 1,3 кг/м^2) (p < 0001).

Несмотря на то что опубликованные исследования по безопасности и переносимости глимепирида не превышают 2–3 лет, они многочисленны и включают более 5 тыс. больных СД 2-го типа. В плацебо-контролируемых исследованиях большая часть нежелательных явлений, связанных с глимепиридом (гипогликемия, головокружение, астения, головная боль, сыпь и тошнота), возникала менее чем у 2 % больных СД 2-го типа, а такие реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, как рвота, боль в животе и диарея, встречались менее чем у 1 % больных. Эти исследования указывают на то, что нежелательные явления, связанные с глимепиридом, встречаются не чаще, а в ряде случаев — даже реже, чем при использовании других производных сульфонилмочевины.

Наиболее важным нежелательным клиническим эффектом глимепирида, как и других производных сульфонилмочевины, является гипогликемия. Holstein и соавт. сравнивали частоту развития тяжелой гипогликемии (устраняемой внутривенной инъекций глюкозы или введением глюкагона) у больных, получавших глимепирид или глибурид. Результаты этого исследования показали, что суммарная частота гипогликемии при использовании глимепирида была в 6,5 раза ниже, чем при использовании глибурида.

Снижение риска развития гипогликемии также особенно важно для больных, занимающихся спортом или регулярно делающих физические упражнения. Massi-Benedetti и соавт. показали, что физическая нагрузка у больных СД 2-го типа, получающих глимепирид, вызывает статистически достоверное снижение уровней С-пептида и инсулина по сравнению с больными, получающими глибурид. Это наблюдение позволяет предположить, что на фоне лечения глимепиридом сохраняется физиологическая способность подавлять секрецию эндогенного инсулина, чем можно объяснить снижение частоты развития гипогликемии во время физических упражнений и после них у больных, получающих глимепирид.

Таким образом, глимепирид является высокоэффективным сахароснижающим препаратом для лечения СД 2-го типа, который можно использовать в виде монотерапии (один раз в сутки) или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами несульфаниламидной группы, включая инсулин. Глимепирид эффективно снижает уровни гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и HbA1c и обладает хорошим профилем безопасности.

Глимепирид не влияет на массу тела и создает меньший риск развития гипогликемии при СД 2-го типа, чем другие стимуляторы секреции инсулина.

Полученные данные позволяют предположить, что глимепирид может быть более безопасным, чем другие производные сульфонилмочевины, у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, поскольку он не блокирует ишемическое прекондиционирование. Это очень важное обстоятельство, так как большое число больных СД 2-го типа страдают ишемической болезнью сердца.

Список литературы

1. *Древаль А.В. Лечение сахарного диабета. — М.: ЭКСМО, 2010.*
2. *Davis S.N. The role of glimepiride in the effective management of type 2 diabetes // J. Diabetes Complications. — 2004. — Vol. 18 (6). — P. 367-376.*
3. *Massi-Benedetti M. Glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a review of the worldwide therapeutic experience // Clin. Ther. — 2003. — Vol. 25 (3). — P. 799-816.*
4. *Matsuki M., Matsuda M., Kohara K. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride in type 2 diabetic patients: compared effects of once-versus twice-daily dosing // Endocr. J. — 2007. — Vol. 54 (4). — P. 571-576.*
5. *Overkamp D., Volk A., Maerker E. et al. Acute effect of glimepiride on insulin-stimulated glucose metabolism in glucose-tolerant insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25 (11). — P. 2065-2073.*
6. *Attorrese G., Massi-Benedetti M. Quality and behaviour generic versus amaryl under stress conditions // Diabetes Technology and Therapeutics. — 2007. — Vol. 9 (3). — P. 287-296.*
7. *Umpierrez G., Issa M., Vlajnic A. Glimepiride versus pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial // Curr. Med. Res. Opin. — 2006. — Vol. 22 (4). — P. 751-759.*
8. *Kabadi M.U., Kabadi U.M. Efficacy of sulfonylureas with insulin in type 2 diabetes mellitus // Ann. Pharmacother. — 2003. — Vol. 37 (11). — P. 1572-1576.*
9. *Fritsche A., Schweitzer M.A., Haring H.U. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 138 (12). — P. 952-959.*
10. *Martin S., Kolb H., Beuth J. et al. Change in patients' body weight after 12 months of treatment with glimepiride or glibenclamide in type 2 diabetes: a multicentre retrospective cohort study // Diabetologia. — 2003. — Vol. 46 (12). — P. 1611-1617.*

Получено 12.04.12