

УДК 616.379-008.64: 616-035

О.М. БАРНА, О.О. ПОГРЕБНЯК

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна/

Ефективний та безпечний контроль глікемії при використанні гліклазиду MR та глімепіриду в лікуванні цукрового діабету 2 типу

Резюме

Серед гіпоглікемічних лікарських засобів препарати сульфонілсечовини займають одне з найважливіших місць за ефективністю зниження рівня глікозильованого гемоглобіну. У статті представлений огляд сучасних препаратів сульфонілсечовини, основна увага приділена препаратам другого та третього покоління лікарських засобів. Наведені докази не тільки гіпоглікемічної ефективності, а й достовірного зниження ризику серцево-судинних катастроф при застосуванні глімепіриду та гліклазиду. Важливе місце серед препаратів гліклазиду займає його ретардна форма, що підвищує прихильність і ефективність проведеної гіпоглікемічної терапії.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, серцево-судинні захворювання, гіпоглікемія, лікування препаратами сульфонілсечовини, глімепірид, гліклазид.

Прогресування поширеності цукрового діабету (ЦД) 2 типу у світі на сьогодні набуло характеру «неінфекційної епідемії». Найважливіша мета терапії ЦД 2 типу – своєчасне призначення інтенсивної цукрознижувальної терапії та досягнення у пацієнтів з ЦД цільових значень показників вуглеводного та ліпідного обміну для профілактики прогресування судинних ускладнень, які є основною причиною смертності у цієї категорії хворих [6].

Сучасне лікування ЦД 2 типу передбачає комплекс заходів, спрямованих на досягнення компенсації вуглеводного обміну: дотримання низькокалорійної дієти, дозовані фізичні навантаження, навчання та самоконтроль і, нарешті, прийом цукрознижувальних препаратів [2, 15]. При цьому лікарський засіб потрібно вибирати з урахуванням його впливу на метаболічні процеси, серцево-судинну систему та розвиток гіпоглікемічних станів [15].

Відповідно до клінічних рекомендацій Міжнародної Діабетичної Федерації (IDF), Американської Діабетичної Асоціації (ADA) та Європейської Асоціації Вивчення Діабету (EASD) стандартне медикаментозне лікування починають з метформіну, з подальшим титруванням дози до отримання максимальної терапевтичної ефективності [37, 43]. Але навіть якщо у пацієнта вдалося досягти хорошого рівня глікемічного контролю за допомогою монотерапії, згодом все одно виникає потреба в призначенні комбінованого лікування для впливу на основні ланки патогенезу ЦД 2 типу: інсулінорезистентність та дисфункцію β-клітин. Найчастіше комбінацією пероральних цукрознижувальних препаратів, яку призначають, є поєднання метформіну та препарату сульфонілсечовини [39, 6].

У 1995 р. опубліковані результати шестирічного проспективного клінічного дослідження UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), головною метою якого було запобігти розвитку

або зменшити вираженість ускладнень цукрового діабету, досягти задовільного контролю глікемії. У ході роботи отримані дані, які суттєво вплинули на розуміння патофізіології ЦД 2 типу. Вивчення функціональної активності бета-клітин показало зниження секреції інсуліну на момент встановлення діагнозу, а також на фоні цукрознижувальної терапії, що вимагало її інтенсифікації. Ключовим патогенетичним механізмом визнано порушення секреції інсуліну бета-клітинами [28].

У даному дослідженні в пацієнтів, які приймали препарати сульфонілсечовини (СФС), відбувалося значне (на 30 %) підвищення функції β-клітин протягом 1 року з подальшим поступовим зниженням її на 5 % щорічно. Водночас у пацієнтів, які лише дотримувалися дієти або приймали метформін, функція β-клітин була стабілізована протягом перших 2 років, з подальшим зниженням її на 4 % (дієта) та 5 % (метформін) щорічно. Доведено, що при маніфестації ЦД 2 типу секреція інсуліну в середньому знижується на 50 %, а чутливість до інсуліну – на 70 %. В подальшому функція β-клітин знижується зі швидкістю приблизно 4–6 % на рік, а периферійна чутливість до інсуліну залишається відносно збереженою.

Через 6 років у хворих, що отримували препарат СФС, функція β-клітин зберігалась на 52 %, тоді як у групі хворих, які контролювали свій стан за допомогою дієти, – на 28 %, а в групі осіб, що отримували метформін, – на 38 %. При цьому інсулінорезистентність, яка була виявлена на момент діагностування ЦД 2 типу, не знижувалась в подальшому, незалежно від того, яке лікування отримували пацієнти. Все це свідчить про те, що препарати СФС найбільшою мірою зберігають секреторну здатність β-клітин та їх функцію при тривалому лікуванні ЦД 2 типу.

Монотерапія препаратами СФС, за винятком глібенкламіду, може бути альтернативою метформіну (в разі його непереноси-

мості або наявності протипоказань до використання). При рівні HbA1c 7,6–9,0 % вже в дебюті варто призначити комбіновану терапію. При неефективності двокомпонентної схеми можна поєднувати три цукрознижувальні препарати або почати інсулінотерапію [4].

Препарати СФС, як основний метод лікування ЦД 2 типу, застосовують з 50-х років минулого сторіччя, вони включені у більшість протоколів лікування ЦД 2 типу як препарати першої або другої лінії. Протягом останніх років це положення практично не змінювалося, що обумовлено достовірним зниженням глікемії, відносно хорошою переносимістю терапії та доступною вартістю. У відношенні ефективності СФС довели, що вони знижують рівень HbA1c приблизно на 1,5–2,0 % [3].

При класифікації препаратів СФС виділяють три покоління:

1 покоління – хлорпропамід;

2 покоління – глібенкламід, гліклазид, гліпізид та гліквідон;

3 покоління – глімепірид.

Загалом дія групи препаратів СФС пов'язана, переважно, зі стимуляцією β -клітин підшлункової залози, що супроводжується мобілізацією та посиленням викиду ендогенного інсуліну (рис. 1). Основною умовою для прояву їх ефекту є наявність у підшлунковій залозі функціонально активних β -клітин. На мембрані β -клітин похідні СФС зв'язуються з SUR-1 рецепторами, асоційованими з АТФ-залежними калієвими каналами, в результаті відбувається «закриття» калієвих каналів β -клітин. Підвищення концентрації іонів K^+ всередині клітини сприяє деполаризації мембран, відкриттю потенціал-залежних Ca^{2+} -каналів, збільшенню внутрішньоклітинного вмісту іонів кальцію. Внаслідок цього вивільняються запаси інсуліну з β -клітин [7].

Детальне вивчення препаратів СФС показало, що при загалом подібному механізмі дії кожний з препаратів має фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості, а також додаткові фармакологічні ефекти, які необхідно враховувати при лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу [7].

В останні роки доведена важлива прогностична роль підвищення рівня глюкози у пацієнтів з ЦД саме після їжі [10]. Так, у хворих з нормальним рівнем глюкози в крові натще та гіперглікемією після їжі (постпрандіальною) відмічені підвищений рівень HbA1c і більша поширеність макро- та мікросудинних ускладнень, порівняно з пацієнтами без постпрандіальної гіперглікемії. Такі висновки зробили вчені під час проведення епідеміологічних досліджень UKPDS (1988) та DECODE study (1999). Стало зрозуміло, що важливо враховувати, яку фазу секреції інсуліну стимулює той чи інший препарат. При ЦД 2 типу перша (швидка) фаза секреції інсуліну випадає, її відновлення під дією медикаментозної терапії може запобігти розвитку високих піків прандіальної та постпрандіальної гіперглікемії й гіперінсулінемії, глікозилюванню білків та розвитку макро- і мікроангіопатій [5]. З огляду на цей факт зусилля багатьох учених були спрямовані на створення лікарських засобів, які б сприяли відновленню саме першої фази секреції інсуліну. Виявилось, що серед похідних СФС таку властивість має **гліклазид**. Він не лише підвищує чутливість β -клітин до глюкози, а й, за рахунок наявності однієї-єдиної активної групи у своїй хімічній структурі, має високий ступінь зворотності впливу на β -клітини підшлункової залози, тим самим запобігає надмірній секреції інсуліну під час

другої фази, сприяє виділенню необхідної його кількості та в необхідний час, запобігає гіперінсулінемії і розвитку гіпоглікемічних станів. Саме оборотністю зв'язків, виявлених у результаті проведених клінічних досліджень, можна пояснити клінічні особливості гліклазиду, завдяки яким відбуваються фізіологічна стимуляція та відновлення раннього піку секреції інсуліну, забезпечується **низький ризик розвитку гіпоглікемії та вторинної резистентності**.

Водночас глібенкламід продемонстрував відстрочену монофазну реакцію секреції інсуліну. За рахунок двох активних груп (одна з яких – сульфонілсечовинна, а друга не належить до СФС), які входять до складу глібенкламиду, відбувається стійке його зв'язування з панкреатичними рецепторами та зменшується вірогідність спонтанного розриву цих зв'язків. Такий стійкий та тривалий зв'язок стимулює секрецію інсуліну впродовж надмірно тривалого періоду, що призводить до менш фізіологічного профілю секреції інсуліну та вищої частоти гіпоглікемії й вторинної резистентності [1, 28].

Результати ретроспективного дослідження, проведеного в Канаді, продемонстрували, що у **літніх пацієнтів** з ЦД 2 типу ризик госпіталізації з приводу гіпоглікемії при призначенні глібенкламиду вищий, ніж при лікуванні гліклазидом. Причому абсолютний ризик був вищим при монотерапії глібенкламідом, ніж при терапії гліклазидом, – 1,40 % (95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,01–1,79 %) (69 пацієнтів з 4374, що приймали глібенкламід (1,58 %) і 8 пацієнтів з 4374, що приймали гліклазид (0,18%); ризики госпіталізації з приводу гіпоглікемії були в 8,63 раза вищі при застосуванні глібенкламиду (95 % ДІ 4,15–17,93; $p < 0,0001$)) [25].

У проспективному 5-річному порівняльному дослідженні оцінки частоти вторинної резистентності до препаратів СФС було показано, що вторинна резистентність розвинулась тільки у 7 % хворих на ЦД 2 типу, які отримували терапію гліклазидом, у 17,9 % осіб, що приймали глібенкламід та у 25,6% хворих, які лікувалися гліпізидом. Період до початку прийому інсуліну був значно довшим у пацієнтів, що отримували гліклазид, ніж у тих, хто приймав глібенкламід або комбіновану терапію, незважаючи на вирівнювання середнього рівня HbA1c у період лікування. Також цікаво, що

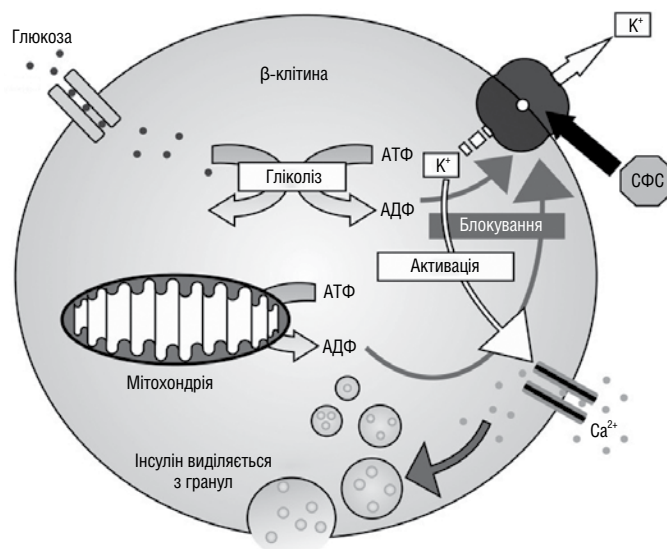


Рис. 1. Механізм дії препаратів сульфонілсечовини

середній рівень HbA1c під час лікування гліклазидом був значно нижчим, ніж при прийомі глібенкламіду, навіть якщо вказаний показник був однаковим на старті терапії. Це дослідження вкотре довело розбіжності між препаратами СФС стосовно збереження функції β -клітин [14].

У ході низки досліджень [1, 3, 10, 12, 28, 39, 44] окрім гіпоглікемічного ефекту гліклазиду було виявлено його позитивний вплив на мікроциркуляцію, систему гемостазу, деякі гематологічні показники та реологічні властивості крові, що важливо для хворих на ЦД. Перераховані властивості гліклазиду обумовлені його здатністю знижувати ступінь агрегації тромбоцитів, збільшуючи індекс їх відносної дезагрегації, та **знижувати в'язкість крові**.

Важливою особливістю препарату є відсутність негативної кардіотропної дії, на відміну від глібенкламіду, оскільки гліклазид селективно зв'язується з SUR-1 рецепторами панкреатичних β -клітин, не впливаючи на SUR-2A рецептори у серці, активація яких небезпечна в контексті скорочення потенціалів дії та погіршення функції постішемичного міокарда. Висока селективність гліклазиду розширює можливості його використання у кардіологічних хворих, у тому числі в пацієнтів з гострим коронарним синдромом [7].

J. Rungby et al. провели важливе дослідження, результати якого були оприлюднені на конгресі EASD 2005. Метою цього дослідження було порівняння впливу «нових» (гліклазид та глімепірид) та «старих» (глібенкламід, гліпізид та толбутамід) препаратів СФС. Кінцевими точками для оцінки були виявлення ризику розвитку інфаркту міокарда та смертельні наслідки інфаркту міокарда протягом 30 днів після госпіталізації. В когорту дослідження були включені 67 347 пацієнтів, у яких розвинулось 6 738 інфарктів міокарда. Вивірений ризик інфаркту міокарда був максимальним у осіб, які отримували лікування «старими» препаратами СФС (2,07 (1,81–2,37)), інсуліном (2,56 (2,16–3,03)), мінімальним – у осіб, які приймали «нові» препарати СФС (1,36 (1,01–1,84)) ($p < 0,001$). Аналогічні результати були отримані при оцінці 30-денної смертності. При проведенні порівняння між впливом двох «нових» препаратів СФС розбіжностей за частотою реєстрації інфарктів міокарда виявлено не було. Отримані результати дозволили зробити висновки про відсутність негативного впливу «нових» препаратів СФС та доцільність переважного їх використання у хворих на ЦД 2 типу при наявності супутньої серцево-судинної патології [1].

Важливою відмінністю гліклазиду від інших препаратів СФС є наявність у його структурі **аміноазабіциклооктилового кільця**, яке має антиоксидантні властивості. Цим може бути обумовлена захисна дія гліклазиду на β -клітини підшлункової залози. Окрім того, цей препарат захищає β -клітини від окиснювального стресу через збільшення активності супероксиддисмутази та каталази, суттєве зниження рівня нітритозину (біохімічного маркера окиснювального навантаження). Позитивний вплив гліклазиду на секрецію інсуліну та апоптоз β -клітин може бути частково обумовлений антиокиснювальними властивостями його молекули, що свідчить про пряму захисну дію гліклазиду на β -клітини підшлункової залози, які ушкоджені окиснювальним впливом хронічної глюкозотоксичності. Вивчаючи вплив гліклазиду на окиснювальний стрес K. Kimoto et al. виявили, що в умовах окислювального стресу вказаний препарат краще захищає β -клітини від загибелі, ніж глібенкламід (55,9 % клітин, що вижили, в групі гліклазиду та 30 % – в

групі глібенкламіду, $p < 0,01$). При цьому рівень HbA1c був однаковий в обох групах, що підтверджує незалежність вказаних ефектів препаратів від їх гіпоглікемічної дії [11].

L. Chen et al. оцінили вплив гліклазиду на функцію ендотелію у хворих з вперше виявленим ЦД 2 типу. Пацієнти отримували гліклазид впродовж 12 тижнів. Після лікування відмічено значне **поліпшення функції ендотелію**, збільшення кількості циркулюючих ендотеліальних клітин-попередників та активності супероксиддисмутази ($p < 0,05$). Рівні малонитрового діальдегіду та окису азоту в сироватці знизилися. Ці результати демонструють, що гліклазид покращує функцію ендотелію у хворих на ЦД за рахунок своїх антиоксидантних властивостей (дослідження проводилося з використанням оригінального препарату гліклазиду модифікованого вивільнення) [21].

Як відомо, збільшення товщини інтима-медія артерій є предиктором розвитку інфаркту міокарда та інсульту. У 3-річному дослідженні N. Katakami et al. було показано, що у хворих на ЦД 2 типу гліклазид та метформін більшою мірою ($p < 0,05$) обмежують збільшення товщини інтима-медія сонної артерії, незалежно від їх впливу на HbA1c і артеріальний тиск, ніж глібенкламід. Автори зробили висновок, що прийом гліклазиду та метформіну зменшує прогресування атеросклеротичного процесу в сонних артеріях, і припустили, що антиатерогенний ефект метформіну пов'язаний з його впливом на фібринолітичну активність, тоді як **антиатерогенний ефект гліклазиду** є наслідком його здатності нейтралізувати вільні радикали, відновлювати функцію ендотелію і зменшувати реактивність тромбоцитів, незалежно від його гіпоглікемічної дії [12, 29].

Нові дані про високу клінічну ефективність гліклазиду модифікованого вивільнення були отримані в дослідженні **ADVANCE** з використанням оригінального препарату гліклазиду з модифікованим вивільненням. Були відкриті багатообіцяючі можливості в лікуванні ЦД 2 типу і профілактиці його судинних ускладнень [10]. Дослідження включало 11 140 пацієнтів з ЦД 2 типу з різних країн світу. Це були хворі з тривалим перебігом ЦД 2 типу (в середньому понад 8 років), що мають фактори високого кардіоваскулярного ризику, причому 32% з них перенесли несприятливі серцево-судинні події. Рівень HbA1c у групі інтенсивного контролю, в якій терапія проводилася гліклазидом MR, знижувався поступово, в середньому до 6,5 % (була досягнута поставлена мета), тоді як у групі стандартного лікування цей показник склав в середньому 7,3 %. Значення HbA1c, досягнуті до кінця першого року спостереження в групі інтенсивної терапії, утримувалися на цьому рівні впродовж усього дослідження – протягом 5 років.

Окрім того, режим інтенсивного контролю глікемії з призначенням гліклазиду MR дозволив досягти цільових значень HbA1c у набагато більшої кількості пацієнтів з ЦД 2 типу, ніж стандартне лікування. Відповідно до запропонованої схеми титрування дози, на момент завершення періоду спостереження більшість пацієнтів (70 %) у групі інтенсивного контролю отримували гліклазид MR в дозі 120 мг на добу вранці під час сніданку. Ці дані демонструють принципову важливість збільшення дози препарату з метою прояву всього спектра його ефективності.

На особливу увагу заслуговує та обставина, що стратегія досягнення глікемічного контролю у пацієнтів з ЦД 2 типу, засно-

вана на застосуванні гліклазиду MR, асоціювалася з дуже низькою частотою епізодів гіпоглікемії при одночасному забезпеченні ефективного контролю глікемії. Порівняно з групою стандартного лікування було досягнуте достовірне **зниження частоти основних мікро- і макросудинних ускладнень ЦД 2 типу** на 10 % ($p=0,013$). Достовірно знизився ризик мікросудинних ускладнень на 14 % ($p=0,01$), що обумовлено, головним чином, вираженим падінням частоти розвитку нових випадків нефропатії та її прогресування на 21 % ($p=0,006$), та достовірним зниженням на 9 % ($p=0,018$) ризику мікроальбумінурії. На 30 % достовірно зменшилась частота макроальбумінурії ($p<0,001$) – доведеного маркера високого серцево-судинного ризику.

Аналіз цих даних свідчить, що застосування гліклазиду MR сприяє вирішенню ще однієї найважливішої задачі лікування пацієнта з ЦД 2 типу – поліпшення віддалених результатів захворювання. Адже добре відомо, що діабетична нефропатія – це один із найгірших та інвалідизуючих наслідків ЦД 2 типу, від якого гине кожен п'ятий пацієнт. Отримані результати доводять високу клінічну і прогностичну ефективність гліклазиду MR.

У рамках дослідження ADVANCE продемонстровано, що зменшення рівня HbA1c на 1 % приводило до зниження ризику мікро- і макросудинних подій на 26 і 22 % відповідно, зменшення серцево-судинної смертності на 25 %, а загальної смертності – на 22 %. Отже, інтенсивна стратегія лікування має визначальне значення для зниження ризику розвитку судинних ускладнень, що дає привід рекомендувати гліклазид MR як більш відповідний препарат СФС для терапії хворих на ЦД 2 типу, особливо з ознаками серцево-судинної патології, які перенесли серцево-судинну подію, а також хворих з вираженими факторами ризику [44].

Перевага гліклазиду щодо позитивного впливу на ниркову функцію була підтверджена в 5-річному спостережному дослідженні **ADVANCE ON**, яке стало продовженням ADVANCE, його наступною фазою, під час якої пацієнти отримували лікування вже в рамках рутинної практики, повернувшись до звичайного лікування. Дослідження продемонструвало, що інтенсивна терапія в довгостроковій перспективі приводить до зниження ризику хронічної ниркової недостатності (ХНН) на 46 %, порівняно з групою хворих, що одержували стандартну терапію.

На сьогоднішній день існують переконливі наукові докази існування відносно незалежних від глікемічного контролю факторів (окиснювальний стрес, порушення реологічних показників крові, дисфункція ендотелію), що сприяють прискоренню атерогенезу і підвищенню ризику серцево-судинних порушень при ЦД 2 типу. Окрім суворого контролю рівня глікемії, гліклазид MR забезпечує незалежні від рівня глікемії ефекти, блокуючи ключові етапи патогенезу судинних ускладнень. Переваги використання гліклазиду MR перед його попередниками полягають також у зменшенні кількості таблеток (приймається один раз на день), що сприяє підвищенню прихильності пацієнтів до лікування, та, відповідно, його ефективності [14].

В Україні препарати гліклазиду, як у звичайній (Діаглізид 80 мг), так і в модифікованій формі (Діаглізид MR 30 мг, Діаглізид MR 60 мг), випускає ПАТ «Фармак». Наявність обох форм препарату дає можливість проводити максимально гнучку та індивідуалізовану терапію ЦД 2 типу. Діаглізид у звичайній формі приймають 2 рази

на добу. Добова доза складає від 80 до 320 мг. Діаглізид MR призначають перорально 1 раз на добу, добова доза складає від 30 до 120 мг.

У 2013 р. у клініко-діагностичному центрі Національного фармацевтичного університету проведено клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності препаратів Діаглізид®MR 60 мг, таблетки з модифікованим вивільненням (ПАТ «Фармак», Україна) та Гліклазид MR 60 мг, таблетки з модифікованим вивільненням («Лабораторії Сервії Індастрі», Франція), за участю здорових добровольців при одноразовому прийомі натще. В ході дослідження була доведена біоеквівалентність Діаглізиду®MR оригінальному препарату з модифікованим вивільненням діючої речовини, що відрізняє його з-поміж інших генериків [8].

«Діаглізид®MR» завдяки важливим перевагам (низький ризик розвитку гіпоглікемії, навіть у людей похилого віку, низький ризик розвитку вторинної резистентності, зниження в'язкості крові, поліпшення функції ендотелію, унікальна антиоксидантна дія, зниження частоти основних мікро- та макросудинних ускладнень) рекомендований для призначення пацієнтам зі стабільною харчовою та руховою поведінкою, людям похилого віку, хворим із супутніми серцево-судинними захворюваннями.

Створення препаратів СФС третього покоління (**глімепірид**) дозволило знизити такі небажані ефекти деяких їх попередників, як епізоди гіпоглікемії (зокрема при неорганізованому прийомі їжі, фізичних навантажень або поєднаному прийомі з деякими лікарськими засобами), збільшення маси тіла та негативний вплив на серцево-судинну систему.

Як ми вже говорили вище, при загалом подібному механізмі дії кожний з препаратів СФС має фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості, а також додаткові фармакологічні ефекти, які необхідно враховувати при лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу. Це стосується й глімепіриду [7].

Глімепірид зв'язується з ділянкою рецептора сульфонілсечовини, молекулярна маса якої становить 65 кДа, тоді як інші препарати СФС взаємодіють з його субодиницями з молекулярною масою 140 кДа. Глімепірид характеризується меншою афінністю до рецептора і швидкою асоціацією та дисоціацією в активному центрі рецептора. Виходячи з цього можна зробити висновок, що зв'язування з білком із молекулярною масою 65 кДа обумовлює менш стійку блокаду рецепторів, порівняно з іншими препаратами СФС, модулює функцію вивільнення інсуліну й асоціюється з низькою вірогідністю розвитку гіпоглікемії. Глімепірид зв'язується з рецептором у 2,5–3 рази швидше, ніж інші препарати СФС, і характеризується **швидшим початком дії**. Від зв'язу з рецептором глімепірид вивільняється в 8–9 разів швидше, що обумовлює **рідші гіпоглікемічні реакції** [4, 34, 23, 24, 26]. На відміну від глібенкламіду, при застосуванні глімепіриду зберігається фізіологічне пригнічення секреції інсуліну при низькому рівні глюкози крові (наприклад, при фізичному навантаженні). Таким чином, ризик гіпоглікемії мінімальний [31]. Ця властивість глімепіриду робить його застосування більш ефективним **у фізично активних хворих** на ЦД 2 типу, порівняно з іншими препаратами цього класу. Глімепірид стимулює не тільки другу, а й першу фазу секреції інсуліну [19, 30]. Це дуже важливо, оскільки порушена рання секреція інсуліну – один із патогенетичних механізмів розвитку ЦД 2 типу. Покращення

першої та другої фаз секреції інсуліну має значення з клінічної точки зору, зокрема, для запобігання прогресуванню хвороби. В експериментальних дослідженнях показано, що глімепірид покращує надходження глюкози в клітини м'язів, підвищує синтез глікогену і знижує продукцію ендогенної глюкози. Все це забезпечує значимий гіпоглікемічний ефект препарату.

Необхідно зазначити, що властивість глімепіриду чинити швидкий цукрознижувальний ефект дозволяє за короткий термін індивідуально підібрати і відкорегувати дозу і тим самим знизити ризик негативного впливу гіперглікемії на органи-мішені.

Після прийому всередину глімепірид швидко всмоктується, його біодоступність досягає 100 %, незалежно від прийому їжі. Більше 90 % глімепіриду циркулює в крові у зв'язаному з білками плазми, переважно з альбуміном, вигляді. Глімепірид біотрансформується в печінці, спочатку до метаболіту, що має 33 % активність (від основної речовини), далі утворюється другий метаболіт, що не має гіпоглікемічної активності. Близько 60% метаболітів виводиться нирками, решта 40% – з калом (менше 1% речовини виводиться в незміненому вигляді з сечею) [18, 36, 40].

Хороша переносимість (відсутність випадків гіпоглікемії) доведена в великомасштабному постмаркетинговому наглядовому дослідженні. З 22 000 пацієнтів, які брали участь у дослідженні, лише у 0,3 % розвивалася гіпоглікемія. Серед хворих, які вперше приймали препарат, гіпоглікемія спостерігалася лише у 0,4 % [38].

Не можна не згадати про флорентійський реєстр, який привернув увагу даними про річну смертність хворих на ЦД 2 типу, які отримували комбінацію метформіну та одного з препаратів СФС. Найвища смертність реєструвалася серед пацієнтів, які отримували метформін і глібенкламід. Показник смертності виявився у 4 рази меншим при комбінації метформіну і гліклазиду і в 20 разів меншим – при комбінації метформіну і глімепіриду [33]. Це можна пояснити частотою виникнення гіпоглікемії при використанні метформіну в комбінації з препаратом СФС. Глібенкламід частіше викликає розвиток гіпоглікемії, порівняно з гліклазидом або глімепіридом. Цей факт на сьогодні не викликає сумнівів і підтверджений відповідними рекомендаціями щодо використання даних препаратів у хворих на ЦД 2 типу.

Важливою відмінністю глімепіриду є низка його **екстрапанкреатичних ефектів**:

- інгібування глюконеогенезу в печінці за рахунок підвищення концентрації інгібітора глюконеогенезу фруктози-2,6-біфосфату, що дозволяє **знижити рівень глікемії натще і між прийомами їжі**;
- **антиатерогенна дія** за рахунок зменшення переокисного окиснення ліпідів;
- **зниження агрегації тромбоцитів** за рахунок вибіркового інгібування циклооксигенази, яка бере участь в утворенні тромбоксану A₂ [4, 16].

Як відомо, більшість хворих на ЦД 2 типу мають надлишкову масу тіла. Лікування препаратами СФС не має будь-якого позитивного впливу на даний показник. Перевага глімепіриду полягає в тому, що він **не викликає збільшення маси тіла** на тлі ефективного контролю глікемії, що достовірно показано в ряді досліджень [20, 38].

Як було вказано вище, препарати СФС взаємодіють з АТФ-залежними калієвими каналами, розташованими не тільки в під-

шлунковій залозі, а й в судинах. Це може обумовлювати позитивний вплив на серцево-судинну систему. Ефект же глімепіриду реалізується іншим шляхом. У дослідженнях на тваринах показано на відсутність його взаємодії з АТФ-залежними калієвими каналами у судинній стінці, що свідчить про менший вплив на функції серцево-судинної системи, порівняно з глібенкламідом і гліклазидом. Ймовірно, це пов'язано з особливостями зв'язування глібенкламіду з рецепторами. Незважаючи на те, що глімепірид має спорідненість з АТФ-залежними каналами кардіоміоцитів, він не пригнічує ішемічне прекодиціонування міокарда (тобто механізм адаптації міокарда до епізодів ішемії після ішемічних атак). Глімепірид більш селективно взаємодіє з АТФ-залежними каналами сарколеми кардіоміоцитів і має меншу спорідненість до мітохондріальних каналів, на відміну від інших ПСМ [32, 41]. Це означає, що, порівняно з іншими препаратами СФС, вплив глімепіриду щодо панкреатичних клітин більш вибірковий. Ці відомості дозволяють зробити висновок, що глімепірид може бути безпечнішим при використанні у пацієнтів з ЦД 2 типу **при наявності супутньої серцево-судинної патології** [4].

Переважаючий печінковий метаболізм глімепіриду дозволяє використовувати його **у хворих із порушеннями функції нирок**. В. Rosenkranz et al. вивчали дію глімепіриду у пацієнтів із порушеннями функції нирок. У більшості хворих зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (СКФ) дози глімепіриду 1–4 мг було достатньо, щоб досягти цільових значень глікемії. Всього 1 мг глімепіриду на добу потрібно хворим із вираженими ураженнями нирок (ШКФ <22 мл/хв/1,73 м²). Останнім часом показання до застосування глімепіриду у хворих на ЦД 2 типу та ХХН розширилися. Поряд із обмеженням рядом інших препаратів, глімепірид дозволений до застосування у пацієнтів з ХХН 4 стадії [35], а, за даними National Kidney Foundation (KDOQI), опублікованими в 2012 р., навіть у пацієнтів з ХХН 5 (додіалізної) стадії [18]. Лікування слід починати з мінімальної дози 1 мг, при необхідності поступово змінюючи її під контролем глікемії [35].

Важливим моментом фармакокінетики глімепіриду є відсутність її відмінностей **у осіб похилого віку** та молодих пацієнтів. У рекомендаціях IDF-2013, ADA-2014, Канадської діабетичної асоціації (2013) особливу увагу приділено цукрознижувальній терапії у пацієнтів похилого віку [17, 22, 27, 42]. У нещодавньому огляді IDF була наведена оцінка відносної безпечності чотирьох препаратів – глібуриду, гліклазиду, глімепіриду, гліпізиду, – які використовуються при лікуванні ЦД 2 типу у літніх пацієнтів. Застосування глібенкламіду / глібуриду не рекомендоване для пацієнтів старше 60 років. У цій ситуації, з урахуванням, насамперед, низького ризику гіпоглікемії, а також зручності застосування, глімепірид, як і гліклазид, має переваги перед іншими препаратами СФС [4].

Як показали результати дослідження **GUIDE**, у пацієнтів, які отримували глімепірид за 30 хвилин до сніданку або безпосередньо перед сніданком, істотних відмінностей у фармакодинаміці препарату не виявлено. При цьому не спостерігали різниці при одноразовому і багаторазовому режимі прийому. Все це робить глімепірид препаратом, зручним для застосування, забезпечує хороший рівень якості життя пацієнта та його високу прихильність до терапії [4].

В Україні препарат глімепіриду добре відомий під торговою назвою «Діапірид», його виробляє ПАТ «Фармак» (Україна) у таблетках в дозах 2 мг, 3 мг та 4 мг. Діапірид приймають 1 раз на добу до або під час сніданку. Початкова доза становить 1 мг на добу, при необхідності її збільшують. Максимальна рекомендована доза складає 6 мг на добу.

У 2015 р. у клініко-діагностичному центрі Національного фармацевтичного університету проведено клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності препаратів Діапірид® 4 мг, таблетки (ПАТ «Фармак», Україна) та Глімепірид 4 мг, таблетки («Лабораторії Серв'є Індастрі», Франція), за участю здорових добровольців при одноразовому прийомі натще. У ході дослідження було доведено біоеквівалентність Діапірид® оригінальному препарату з модифікованим вивільненням діючої речовини, що відрізняє його серед інших генериків.

«Діапірид»® за рахунок своїх вагомих переваг (швидкий цукрознижувальний ефект, низький ризик розвитку гіпоглікемії, навіть у фізично активних осіб, зниження в'язкості крові, унікальна антиатерогенна дія, переважно печінковий метаболізм, не викликає збільшення маси тіла) рекомендований для призначення фізично активним пацієнтам, хворим з нестабільною харчовою поведінкою, навіть зі збільшеною масою тіла, особам похилого віку, пацієнтам із супутніми серцево-судинними захворюваннями та з порушеннями функції нирок. Глімепірид при тривалому прийомі захищає β-клітини підшлункової залози від виснаження.

Своєчасне та інтенсивне лікування ЦД 2 типу забезпечує зменшення частоти розвитку пізніх ускладнень захворювання. Оптимізація лікування з клінічної та економічної позицій дозволяє істотно знизити тягар ЦД, в першу чергу для пацієнта. Препарати групи СФС нового покоління гліклазид та глімепірид відповідають більшості критеріїв оптимального перорального цукрознижувального засобу. Оскільки в міру прогресування захворювання монотерапія не дозволяє надійно контролювати глюкозу крові, виникає потреба в комбінованій терапії. Комбінація гліклазиду чи глімепіриду з метформіном забезпечує належний контроль глікемії і підвищує прихильність пацієнтів до лікування. На сьогодні це особливо важливо пам'ятати, оскільки метформін (Діаформін 500, 850 та 1000 мг, виробник ПАТ «Фармак»), глібенкламід (Глібенкламід 5 мг, виробник ПАТ «Фармак») і гліклазид (Діаглізид 80 мг, Діаглізид®MR 30 мг та 60 мг, виробник ПАТ «Фармак») увійшли до переліку безкоштовних препаратів відповідно до програми «Доступні ліки» у 2018 році [45]. На превеликий жаль, глімепірид не увійшов до цієї програми у 2018 році, незважаючи на його швидку та високу гіпоглікемічну дію, безпечність та потребу в ньому українців, які хворіють на ЦД 2 типу.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- Бирюкова Е. В. Как достичь эффективного контроля гликемии и снизить риск сосудистых осложнений с помощью препаратов сульфонилмочевины / Е. В. Бирюкова // Фарматека. – 2011. – № 3. – С. 18–23.
- Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С. А. Бутрова // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 56–60.
- Глинкина И. Препараты сульфонилмочевины – 50 лет в лечении сахарного диабета: что нового? / И. Глинкина, В. Пронин // Врач. – 2005. – № 9. – С. 53–57.
- Зайцева Н. В. Препараты сульфонилмочевины в терапии сахарного диабета 2 типа: свойства, эффективность, безопасность глимепирида / Н. В. Зайцева // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2014. – № 4 (39). – С. 26–33.
- Зилов А. Препараты сульфонилмочевины в лечении сахарного диабета / А. Зилов, А. Терехова // Врач. – 2008. – № 11. – С. 33–37.
- Оценка эффективности отечественных гликлазида и метформина в различных схемах лечения сахарного диабета 2-го типа / Е. М. Клебанова, И. А. Моргу, Л. В. Недосугова, Н. А. Петунина // Лечащий врач. – № 3. – 2011. – С. 87–89.
- Корпачева-Зинич О. В. Старый знакомый гликлазид: место в современной сахароснижающей терапии / О. В. Корпачева-Зинич, Н. М. Гурина, Н. Н. Кушарева // Эндокринология. – 2014. – Т. 19, № 3. – С. 250–253.
- Михайленко О. Ю. Сучасна терапія цукрового діабету 2-го типу з використанням представника групи препаратів сульфонілсечовини – гліклазиду сповільненого вивільнення виробництва ПАТ «Фармак» / О. Ю. Михайленко // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – № 2 (66). – С. 3–7.
- Мкртумян А. М. Препараты сульфонилмочевины и консенсус ADA/EASD: всё ли уточнено? / А. М. Мкртумян // Проблемы эндокринологии. – 2008. – № 2. – С. 51–55.
- Мохорт Т. В. Эффективность сахароснижающей терапии с использованием Диабетона MR (новые результаты исследования ADVANCE) / Т. В. Мохорт // Медицинские новости. – 2012. – № 4. – С. 56–60.
- Ометов А. С. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и пути его коррекции / А. С. Ометов, О. Л. Соловьёва // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 6. – С. 52–56.
- Пекарева Е. В. Преимущества применения гликлазида МВ у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / Е. В. Пекарева // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 2. – С. 58–61.
- Подачина С. В. Гликлазид МВ: контроль диабета и его осложнений / С. В. Подачина // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск «Сахарный диабет» (9). – 2017. [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://umedp.ru/articles/gliklazid_mv_kontrol_diabeta_i_ego_oslozheniy.html
- Подобед В. М. Гликлазид – эффективное лекарственное средство в лечении сахарного диабета 2 типа / В. М. Подобед // Рецепт. – 2013. – № 6 (92). – С. 119 – 130.
- Сунцов Ю. И. Современные сахароснижающие препараты, используемые в России при лечении сахарного диабета 2 типа / Ю. И. Сунцов // Сахарный диабет. – 2012. – № 1. – С. 6–10.
- Шустов С. Б. Влияние Амарила® на углеводный, липидный обмен и гемодинамику у больных сахарным диабетом 2 типа / С. Б. Шустов, Б. В. Ромашевский, А. Г. Лысенко // Сахарный диабет. – 2001. – № 4. – С. 42–45.
- ADA executive summary: standards of medical care in diabetes – 2014 // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37. Suppl. 1. – P. 1–9.
- Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties / P. Arnouts, D. Bolignano, I. Nistor [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2014. – Vol. 29, № 7. – P. 1284–1300.
- Attorre G. Quality and behavior of gimepiride generics versus amaryl under stressed conditions / G. Attorre, M. Massi-Benedetti // Diabetes Technol. Ther. – 2007. – Vol. 9, № 3. – P. 287–296.
- Long-term treatment of type 2 diabetes mellitus with gimepiride is weight neutral: a meta-analysis / C. Bugos, M. Austin, T. Atherton, C. Viereck // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2000. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S47.
- Effects of gliclazide on endothelial function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes / L. L. Chen, F. Yu, T. S. Zeng [et al.] // Eur JPharmacol. – 2011. – № 659 (2–3). – P. 296–301.
- Clinical practice guidelines. Diabetes in the elderly // Canadian J. Diabetes. – 2013. – Vol. 37. – P. S184–S190.
- Dills D. G. Clinical evaluation of gimepiride versus glyburide in NIDDM in a double-blind comparative study. Gimepiride / Glyburide Research Group / D. G. Dills, J. Schneider // Horm. Metab. Res. – 1996. – Vol. 28, № 9. – P. 426–429.
- Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent gimepiride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide / K. E. Draeger, K. Wernicke-Panten, H. J. Lomp [et al.] // Horm. Metab. Res. – 1996. – Vol. 28, № 9. – P. 419–425.
- Graydon S. Diabetes in the Elderly / Graydon S. Meneilly, Aileen Knip, Daniel Tessier // Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. – 2013. – Vol. 37, Suppl. 1. – P. S184–S190.
- Holstein A. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with gimepiride versus glibenclamide / A. Holstein, A. Plaschke, E. H. Egberts // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2001. – Vol. 17, № 6. – P. 467–473.
- IDF Global guideline for managing older people with type 2 diabetes // www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-older-people-T2D.pdf.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. – 1998. – Vol. 352, № 9131. – P. 837–853.
- Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes / N. I. Katakami, Y. Yamasaki, R. Hayaishi-Okano [et al.] // Diabetologia. – 2004. – № 47 (11). – P. 1906–1913.

30. Glimepiride improves both first and second phases of insulin secretion in type 2 diabetes / M. Korytkowski, A. Thomas, L. Reid [et al.] // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol. 25, № 9. – P. 1607–1611.
31. Massi-Benedetti M. The effects of acute exercise on metabolic control in type II diabetic patients treated with glimepiride or glibenclamide / M. Massi-Benedetti, M. Herz, C. Pfeiffer // *Horm. Metab. Res.* – 1996. – Vol. 28, № 9. – P. 451–455.
32. Glimepiride, a novel sulfonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide / M. M. Mocanu, H. L. Maddock, G. F. Baxter [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103, № 25. – P. 3111–3116.
33. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin / M. Monami, C. Luzzi, C. Lamanna [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2006. – Vol. 22, № 6. – P. 477–482.
34. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics / G. Muller, D. Hartz, J. Punter [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1994. – Vol. 1191, № 2. – P. 267–277.
35. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update // *Am. J. Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 60, № 5. – P. 850–886.
36. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment / B. Rosenkranz, V. Profozic, Z. Metelko [et al.] // *Diabetologia*. – 1996. – Vol. 39, № 12. – P. 1617–1624.
37. Scarpello J. H. Metformin therapy and clinical uses / J. H. Scarpello, H. C. Howlett // *Diab Vasc Dis Res.* – 2008. – № 5. – P. 157–167.
38. Efficacy and tolerability of glimepiride in daily practice: a non-interventional observational cohort study / G. Scholz, K. Schneider, W. Knirsch, G. Becker // *Clin. Drug. Invest.* – 2001. – Vol. 21, № 9. – P. 597–604.
39. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus / E. Selvin, S. Marinopoulos, G. Berkenblit [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2004. – № 141. – P. 421–431.
40. Shukla U. A. Glimepiride pharmacokinetics in obese versus non-obese diabetic patients / U. A. Shukla, E. M. Chi, K. H. Lehr // *Ann. Pharmacother.* – 2004. – Vol. 38, № 1. – P. 30–35.
41. Song D. K. Glimepiride block of cloned beta-cell, cardiac and smooth muscle K(ATP) channels / D. K. Song, F. M. Ashcroft // *Br. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 133, № 1. – P. 193–199.
42. Diabetes in older adults: ADA consensus report / M. Sue Kirkman, V. J. Briscoe, N. Clark [et al.] // *JAGS*. – 2012. – P. 2–11.
43. Metabolic and haemodynamic effects of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension / M. H. Uehara, N. E. B. Kohlman, M. T. Zanella, S. R. G. Ferreira // *Diabetes Obes Metab.* – 2001. – Vol. 3. – P. 319–325.
44. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34) // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 854–865.
45. URL: <http://moz.gov.ua/dostupni-liki>

Резюме

Ефективний і безпечний контроль глікемії при використанні гліклазиду MR і глімепірида в ліченні сахарного діабета 2 типу

О.Н. Барна, Е.А. Погребняк

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ, Україна

Среди гипогликемических лекарственных средств препараты сульфониламочевин занимают одно из важнейших мест по эффективности снижения уровня гликозилированного гемоглобина. В статье представлен обзор современных препаратов сульфониламочевин, основное внимание уделено второму и третьему поколениям лекарственных средств. Представлены доказательства не только гипогликемической эффективности, но и достоверного снижения риска сердечно-сосудистых катастроф при применении глімепірида і гліклазиду. Важное место среди препаратов гліклазиду занимает его ретардная форма, повышающая приверженность и эффективность проводимой гипогликемической терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, гипогликемия, лечение препаратами сульфониламочевин, глімепірид, гліклазид

Summary

Efficient and safe control of glycemia with the use of Gliclazide MR and Gliperamide in the treatment of type 2 diabetes mellitus

O.N. Barna, E.A. Pogrebnyak

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Among all the hypoglycemic drugs, sulfonylurea medications are the ones of the most effective in terms of reducing of glycosylated hemoglobin level. The article presents an overview of contemporary sulfonylurea medications, focusing on the second and the third generations of such drugs. Evidence is provided not only for hypoglycemic efficacy, but also for a reliable reduction of the risk of cardiovascular events when using Glimepiride and Gliclazide. An important place among the drugs of Gliclazide belongs to its retard form, which increases adherence to and effectiveness of hypoglycemic therapy.

Key words: type 2 diabetes mellitus, cardio-vascular diseases, hypoglycemia, treatment with sulfonylurea medications, Glimepiride, Gliclazide