

# Глімепірид: огляд доказової бази та місце в нових консенсусних рекомендаціях ADA/EASD 2018

**Похідні сульфонілсечовини (ПСС) залишаються широко застосовуваними засобами пероральної терапії цукрового діабету (ЦД) 2 типу. В основі цукрознижувальної дії цих препаратів лежить стимуляція продукції інсуліну бета-клітинами підшлункової залози. Глімепірид – перший і єдиний представник ПСС третього покоління, який поєднує потужну антигіперглікемічну активність з властивістю зменшувати резистентність периферичних тканин до інсуліну, пролонгованим механізмом дії, низьким ризиком гіпоглікемії та корисними позапанкреатичними ефектами.**

## Механізм дії

**Панкреатичні ефекти.** Глімепірид зв'язується з ділянкою рецептора сульфонілсечовини з молекулярною масою 65 кДа, натомість інші ПСС взаємодіють із субодиницею рецептора з молекулярною масою 140 кДа. Глімепірид зв'язується з рецептором у 2,5-3 рази швидше, ніж інші ПСС, і відрізняється більш швидким початком дії. Зі зв'язку з рецептором глімепірид вивільняється у 8-9 разів швидше, що пояснює знижену частоту гіпоглікемічних реакцій. На відміну від глібенкламиду при прийомі глімепіриду зберігається фізіологічне пригнічення секреції інсуліну при низькому рівні глюкози крові (наприклад, при фізичному навантаженні), що також сприяє мінімізації ризику гіпоглікемії. Подібна властивість глімепіриду надає йому перевагу в застосуванні у фізично активних хворих на ЦД 2 типу.

Глімепірид стимулює не тільки другу, а й першу фазу секреції інсуліну. Це дуже важливо, оскільки порушення ранньої секреції інсуліну є одним з патогенетичних механізмів розвитку ЦД 2 типу. Покращення першої й другої фаз секреції інсуліну має значення з клінічного погляду, зокрема для попередження прогресування діабету.

**Позапанкреатичні ефекти.** У багатьох дослідженнях вивчалися позапанкреатичні (периферичні) ефекти глімепіриду. Оцінюючи *in vitro* та *in vivo* вплив різних ПСС на глікемію і секрецію інсуліну, G. Muller і співавт. (1995) встановили, що глімепірид забезпечує максимальне зниження вмісту глюкози в крові при мінімальній стимуляції  $\beta$ -клітин; це вказує на існування в глімепіриду інших, не пов'язаних з інсуліновою секрецією механізмів дії.

M. Bahr і співавт. (1995) продемонстрували, що глімепірид стимулює інсулінопосередковане захоплення глюкози клітинами, а в дослідженні Mogi і співавт. (2008) показана його здатність покращувати засвоєння глюкози тканинами в умовах модельованих інсулінорезистентності й ожиріння.

Ефект покращення стимульованого інсуліном синтезу глікогену на тлі експозиції глімепіриду в культурі скелетних м'язів людини продемонстрували A. Naupt і співавт. (2002), а Mogi та співавт. (2008) підтвердили цей ефект на моделі інсулінорезистентності.

Overkamp і співавт. (2002) у подвійному сліпому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні за участю пацієнтів з інсулінорезистентністю показали, що інфузії інсуліну пригнічують ендогенний синтез глюкози більшою мірою на тлі прийому глімепіриду, ніж при застосуванні плацебо.

Ще один механізм периферичних ефектів глімепіриду пов'язують з його впливом на GLUT4 – інсулінозалежний транспортер глюкози, виявлений в жировій тканині і скелетних м'язах, який бере участь у розподілі глюкози в тканинах. Достовірне підвищення експресії гена, що кодує GLUT4, на тлі лікування глімепіридом підтверджено в дослідженні Mogi і співавт. (2008). Підвищення експресії GLUT4 частково пояснює ефект стимуляції засвоєння глюкози клітинами, виявлений у глімепіриду.

В іншому дослідженні було встановлено альтернативний механізм зниження інсулінорезистентності, опосередкований взаємодією глімепіриду з рецепторами PPAR $\gamma$ , які розташовані переважно в ядрах клітин жирової і м'язової тканини і за допомогою експресії численних генів регулюють чутливість тканин до інсуліну. За вираженістю цього ефекту глімепірид не поступався відомому активатору PPAR $\gamma$  піоглітазону (Inukai K. et al., 2005).

## Клінічна ефективність

Здатність глімепіриду достовірно знижувати рівень глюкози і глікозильованого гемоглобіну в крові у хворих на ЦД 2 типу продемонстрована

в багатьох рандомізованих контрольованих дослідженнях з тривалістю лікувального періоду від 4 тиж до 1,5 року. Глімепірид у дозі 1-6 мг/добу ефективно знижував як пре-, так і постпрандіальну глікемію незалежно від режиму прийому препарату – один або два рази на день. У більшості пацієнтів монотерапія глімепіридом дозволяла досягати значень HbA $_{1c}$ , близьких до цільових.

Ранній початок дії глімепіриду допомагає швидше підібрати ефективну дозу для досягнення цільових рівнів глюкози і HbA $_{1c}$  порівняно з іншими ПСС.

Rosenstock і співавт. (1996) виконали багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження за участю 416 хворих на ЦД 2 типу. Пацієнтам було призначено глімепірид в одній з 4 доз: 4 або 8 мг двічі на добу, 8 або 16 мг один раз на добу протягом 14 тиж. У хворих, які отримували плацебо, рівень глікемії натще підвищився з 13,0 ммоль/л на початку дослідження до 14,5 ммоль/л у кінці. Водночас на тлі всіх схем лікування глімепіридом цей показник зменшився на 3,9-5,7 ммоль/л. Порівняно з плацебо глімепірид також знижував рівень постпрандіальної глікемії на 5,6-6,6 ммоль/л. Через 2 год після прийому їжі рівні інсуліну і С-пептиду підвищувалися в пацієнтів, які отримували глімепірид. Рівень HbA $_{1c}$  підвищився в групі плацебо з 7,7% на початку дослідження до 9,7% у кінці ( $p < 0,001$ ), тоді як у групі глімепіриду він знизився з 8,0 до 7,5% ( $p < 0,001$ ). Достовірних відмінностей у гіпоглікемічних реакціях між добовими дозами глімепіриду 8 і 16 мг або між варіантами введення один раз чи двічі на добу не спостерігалось.

В іншому багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні взяли участь 249 хворих на ЦД 2 типу, у яких вивчалася ефективність 12-тижневого курсу лікування глімепіридом 1-8 мг. Застосування глімепіриду забезпечило зниження середніх значень глікемії натще на 2,5 ммоль/л, постпрандіальної глікемії на 4,0 ммоль/л та HbA $_{1c}$  на 1,4% більше, ніж у групі плацебо ( $p < 0,001$ ). Кінцеве значення HbA $_{1c}$   $\leq 7,2\%$  було досягнуто в 69% пацієнтів, які отримували глімепірид, і лише в 32% хворих з групи плацебо. У пацієнтів групи глімепіриду спостерігалася стимуляція секреції інсуліну і С-пептиду у відповідь на прийом їжі, при цьому збільшення інсулінемії натще було несуттєвим (Goldberg R. B. et al., 1996).

Подібні дані були отримані Sonnenberg і співавт. (1997) у 15-тижневому перехресному дослідженні за участю 106 хворих на ЦД 2 типу, яким призначали глімепірид. Вибір початкової дози препарату (3 мг двічі на добу або 6 мг один раз на добу протягом 4 тиж) здійснювався випадковим чином. Через кожні 4 тиж пацієнтів переводили з одного варіанта лікування на інший. Зниження середньодобового рівня глікемії було зіставним при призначенні препарату як двічі на добу, так і один раз на добу. Рівні інсуліну і С-пептиду в плазмі крові істотно зростали на піку постпрандіальної глікемії, але не натще.

Узагальнюючи вищенаведені дослідження, можна зробити такі висновки щодо лікування глімепіридом у порівнянні з плацебо:

- глімепірид ефективно знижує рівень глюкози крові як натще, так і після прийому їжі, причому незалежно від частоти прийому препарату – один або два рази на добу;
- глімепірид посилює секрецію інсуліну у відповідь на прийом їжі і практично не впливає на рівень інсулінемії натще;
- лікування глімепіридом дозволяє досягти цільових значень HbA $_{1c}$  у значної частини пацієнтів із ЦД 2 типу.

Charpentier і співавт. досліджували ефективність комбінованої терапії метформіном та глімепіридом у 372 хворих на ЦД 2 типу з початково неефективною монотерапією метформіном. У дослідженні були сформовані три групи: монотерапії метформіном, монотерапії глімепіридом і комбінованого

лікування метформіном та глімепіридом. У результаті комбінація глімепіриду та метформіну виявилася значно ефективнішою, ніж монотерапія кожним з препаратів.

У дослідженні Umpierrez і співавт. хворим на ЦД 2 типу ( $n=203$ ) з погано контрольованою глікемією призначали фіксовану дозу метформіну в комбінації з глімепіридом або піоглітазоном. Дози глімепіриду та піоглітазону титрували до максимальних протягом 26 тиж. В обох групах лікування спостерігалось зіставне достовірне зниження середніх показників HbA $_{1c}$  ( $p=0,0001$ ) і глікемії натще ( $p < 0,05$ ) порівняно з вихідними рівнями. Комбінована терапія метформін + глімепірид приводила до більш швидкого, ніж метформін + піоглітазон, зниження рівня HbA $_{1c}$  ( $p < 0,05$ ) і досягнення рівня HbA $_{1c} \leq 7\%$  (медіана 80-90 днів проти 140-150 днів;  $p=0,024$ ). У результаті витрати на лікування при застосуванні комбінації метформін + глімепірид виявилися нижчими, ніж у разі призначення метформіну та піоглітазону.

## Переносимість і безпека

Найбільш специфічною і клінічно значимою побічною дією всіх ПСС є гіпоглікемія. У своєму класі глімепірид забезпечує найбільш щадний ефект стимуляції бета-клітин підшлункової залози, тобто його вплив на секрецію інсуліну є найбільш фізіологічним, при цьому ризик розвитку гіпоглікемії мінімальний (Davis S. N., 2004).

Високий рівень безпеки глімепіриду щодо ризику розвитку гіпоглікемії на практиці підтверджений у масштабному обсерваційному дослідженні за участю понад 22 тис. пацієнтів. З них 29,3% хворих уперше починали лікування цукрознижувальним препаратом, а 69,6% були переведені з прийому інших медикamentів на глімепірид. За весь період спостереження (8 тиж) частота гіпоглікемічних станів склала 0,4% у першій групі і 0,3% у загальній популяції дослідження (Scholz G. H. et al., 2001).

Відсутність збільшення маси тіла – важливий показник якості фармакотерапії хворих на ЦД 2 типу, оскільки основним патогенетичним фактором захворювання є інсулінорезистентність, яку спричиняє ожиріння. У цьому відношенні глімепірид має істотну перевагу перед іншими ПСС, інсуліном і піоглітазоном, оскільки на відміну від них не викликає підвищення ваги на тлі ефективного контролю глікемії. У дослідженні тривалістю до 12 міс не спостерігалось істотної надбавки ваги у хворих на ЦД 2 типу, які отримували глімепірид (Holstein A. et al., 2001), а в іншому 8-тижневому дослідженні на тлі лікування глімепіридом вага в пацієнтів із ЦД 2 типу навіть знижувалася (на 1-2 кг), особливо при вираженому ожирінні (Scholz G. et al., 2001).

## Глімепірид у нових рекомендаціях ADA/EASD

У жовтні 2018 р. були представлені нові рекомендації з ведення ЦД 2 типу Американської асоціації діабету (ADA) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD). У цьому документі зазначено, що ПСС є недорогими, широко застосовуваними та високоефективними препаратами для лікування ЦД 2 типу. Проте наголошується, що окремі засоби класу ПСС суттєво відрізняються за ефективністю та безпекою. Глімепірид як ПСС нового покоління характеризується меншим ризиком гіпоглікемії, сприятливим профілем ефективності, безпеки та вартості.

Відповідно до рекомендацій ADA/EASD 2018, першою лінією терапії ЦД 2 типу залишається метформін разом з модифікацією способу життя (нормалізацією маси тіла та підвищенням фізичної активності). Глімепірид як другий цукрознижувальний засіб (на додаток до метформіну) може бути препаратом вибору в пацієнтів без атеросклеротичних кардіоваскулярних захворювань (АКВЗ) і хронічної хвороби нирок (ХХН), для яких важливою є доступна вартість лікування. Як третій препарат глімепірид може застосовуватися в усіх категоріях хворих на ЦД 2 типу, зокрема в пацієнтів з потребою в мінімізації ризику гіпоглікемії або в зменшенні маси тіла, в пацієнтів з АКВЗ, ХХН або серцевою недостатністю.

Список літератури знаходиться в редакції.

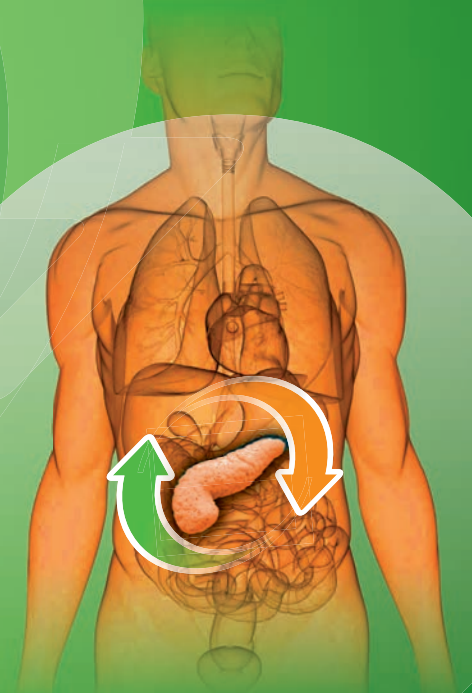
Підготував Андрон Буряк



# Олтар®

## Глімепірид

**Подвійна дія  
для надійного  
контролю глікемії<sup>1</sup>**



UA\_Oltr\_05-2017\_V1\_Print  
Дата затвердження до друку 16.11.2017.

**ОЛТАР® 1 мг / ОЛТАР® 2 мг / ОЛТАР® 3 мг<sup>2</sup> / ОЛТАР® 4 мг / ОЛТАР® 6 мг<sup>3</sup>**

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка містить глімепіриду 1 мг або 2 мг, або 3 мг, або 4 мг, або 6 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТС A10B B12. **Показання.** Цукровий діабет II типу, якщо тільки дієти, фізичних навантажень і зниження маси тіла недостатньо для підтримання рівня цукру в крові. **Протипоказання.** Гіперчутливість до глімепіриду, до лікарських засобів похідних сульфанілсечовини або до лікарських засобів групи сульфонамідів чи до будь-якої допоміжної речовини препарату. Інсулінзалежний цукровий діабет I типу. Діабетична кома. Кетоацидоз. Тяжка ниркова або печінкова недостатність (у випадку тяжкої ниркової або печінкової недостатності хворого треба перевести на терапію інсуліном). **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза глімепіриду становить 1 мг. Якщо ця доза достатня для утримання рівня глюкози крові на необхідному рівні, то вона може застосовуватися для підтримуючої терапії. Для різних режимів дозування існують відповідні таблетки з іншою кількістю діючої речовини. Якщо початкова доза недостатня для корекції рівня цукру в крові, дозування необхідно збільшити, базуючись на даних вмісту цукру в крові, поступово з інтервалом 1-2 тижнів для кожної нової дози, до 2, 3 або 4 мг на добу. Дозування більше 4 мг на добу дає кращі результати лише у виключних випадках. Максимальна рекомендована добова доза глімепіриду становить 6 мг. Якщо у хворих, які отримують максимальні добові дози метформіну, результати контролю незадовільні, можна призначити супутню терапію із застосуванням глімепіриду. При збереженні дозування метформіну терапія із застосуванням глімепіриду починається з низьких доз, далі дози можуть збільшуватися аж до максимальної залежно від результатів контролю рівня цукру в крові. У хворих з неадекватним контролем та при максимальній добовій дозі глімепіриду за необхідності може бути розпочата терапія інсуліном. При збереженні дози глімепіриду лікування інсуліном розпочинають з низьких доз, дозу можна збільшувати залежно від результатів контролю рівня метаболітів. Комбінована терапія повинна проводитися під ретельним медичним наглядом. Зазвичай добову дозу препарату слід приймати одноразово. Рекомендуються приймати цю дозу безпосередньо до або під час сніданку або, якщо вона не була прийнята вранці, безпосередньо до або під час основного прийому їжі. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, нудота, блювання, діарея, здуття живота, дискомфорт у травному тракті, болі у животі. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Достатніх даних, щодо застосування глімепіриду вагітним немає, тому його не слід застосовувати протягом усього терміну. Під час застосування глімепіриду годування груддю треба припинити. Діти. Не слід застосовувати глімепірид для лікування дітей у зв'язку з недостатнім досвідом. **Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробники.** Олтар 4, Олтар 6: Виробництво «in bulk», пакування, випуск серії: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Біа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія. Олтар 1, Олтар 2, Олтар 3: Виробник. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Біа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.

**Представництво в Україні – Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГімБХ».** Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

За детальною інформацією звертайтеся до інструкцій для медичного застосування препаратів Олтар 1-2-3 № 424 від 12.04.17 зі змінами згідно Наказу МОЗ України №971 від 28.08.2017 та Олтар 4-6 № 159 від 05.03.14, затверджених МОЗ України Р.П. № UA/6108/01/01, № UA/6108/01/02, № UA/6108/01/03, № UA/6108/01/04, № UA/6108/01/05.

1. Svacina S. Глімепірид – більше чем препарат сульфонилмочевини // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 5 (37). – С. 32-3

2. Адаптовано з Інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 1 МГ/ОЛТАР® 2 МГ/ОЛТАР® 3 МГ

3. Адаптовано з Інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 4 МГ/ОЛТАР® 6 МГ

**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**