

Глимепирид в лечении сахарного диабета 2 типа: внепанкреатические эффекты и их клиническое значение

Производные сульфонилмочевины остаются наиболее назначаемыми средствами терапии сахарного диабета (СД) 2 типа. В основе сахароснижающего действия этих препаратов лежит стимуляция выработки инсулина β -клетками поджелудочной железы. Глимепирид выделяется среди препаратов своего класса тем, что сочетает мощное гипогликемизирующее действие со свойством уменьшать резистентность периферических тканей к инсулину, а также другими полезными эффектами, имеющими прямое отношение к профилактике сердечно-сосудистых осложнений диабета. Не так давно крупнейшая в мире генерическая компания «Тева» представила на рынке Украины свой, достаточно популярный в Германии, аналог глимепирида – Амапирид. Исследование биоэквивалентности Амапирида оригинальному глимепириду, проведенное в крупном международном исследовательском центре в Канаде, продемонстрировало их максимальное сходство (AUC Амапирида по отношению к AUC оригинального глимепирида составила 101%). Это является залогом сопоставимой клинической эффективности Амапирида и оригинального препарата. На рынке Украины Амапирид представлен в виде таблеток с разделительной полосой 3 мг и 4 мг № 30. Уже имеются положительные отзывы украинских специалистов об использовании Амапирида в терапии СД 2 типа.

Внепанкреатические (периферические) эффекты препаратов сульфонилмочевины подробно изучены в работах G. Muller и соавт. Показано, что инсулиномиметический эффект глимепирида не зависит от уровней гликемии и инсулинемии, а реализуется посредством активации фосфолипазы C и нерцепторной тирозинкиназы, которые в свою очередь запускают резервный механизм взаимодействия инсулина с клетками (G. Muller et al., 2000). Этот механизм снижения инсулинорезистентности отличается от такового у метформина и глитазонов, чем объясняется более высокая эффективность комбинированной терапии СД 2 типа с включением глимепирида по сравнению с монотерапией метформином или комбинацией метформин+глитазон (В.В. Полторак, 2008).

Изучая *in vitro* и *in vivo* влияние различных производных сульфонилмочевины на уровни глюкозы крови и секрецию инсулина, G. Muller и соавт. установили, что глимепирид в дозе 90 мкг/кг вызывает максимальное снижение содержания глюкозы в крови при минимальной секреции инсулина; глипизид в дозе 180 мкг/кг обладает самой низкой сахароснижающей активностью и максимально стимулирует секрецию инсулина; глибенкламид в дозе 90 мкг/кг и гликлазид в дозе 1,8 мг/кг занимают промежуточное положение между этими показателями. Кривые динамики концентрации инсулина и глюкозы в крови при применении указанных препаратов были практически идентичными. Однако отношение среднего повышения уровня инсулина к среднему снижению содержания глюкозы в плазме крови оказалось разным: 0,03 для глимепирида, 0,07 для гликлазида, 0,11 для глипизиды и 0,16 для глибенкламида. Результаты этих исследований четко демонстрируют, что периферический эффект в наибольшей мере выражен у глимепирида (М.И. Балаболкин и соавт., 2001).

! Инсулиномиметический эффект глимепирида позволяет достигать целевых уровней глюкозы крови при минимальной стимуляции β -клеток, уменьшить негативное влияние гиперинсулинемии на ткани и отсрочить перевод пациента на инсулинотерапию или значительно снизить дозу инсулина при комбинированной терапии. Кроме того, щадящее стимулирующее влияние глимепирида на секрецию инсулина обеспечивает меньший риск развития гипогликемии – частого побочного эффекта сахароснижающей терапии.

Инсулиносберегающий эффект глимепирида, который защищает

эндокринный аппарат поджелудочной железы от преждевременного истощения, обусловлен тем, что препарат связывается с рецептором на бета-клетках в 2,5-3 раза быстрее по сравнению с другими производными сульфонилмочевины, а также в 8-9 раз быстрее диссоциирует из связанного с рецептором состояния (W. Kramer et al., 1994). Этим объясняется и ускоренная продукция инсулина после приема дозы глимепирида во время приема пищи. Вместе с тем было показано, что эффективность действия препарата не зависит от времени приема, что позволяет рекомендовать его применение непосредственно перед едой (M. Lechleitner et al., 1999).

Глимепирид – первый препарат сульфонилмочевины пролонгированного действия. Период полувыведения составляет 5-8 ч, а длительность сахароснижающего эффекта может достигать 24 ч.

Глимепирид в течение десятилетий успешно применяется для лечения СД 2 типа как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метформином или инсулинами, но интерес исследователей к изучению новых свойств этой молекулы и их клинического значения не ослабевает. И сегодня глимепирид демонстрирует новые преимущества в экспериментальных и клинических исследованиях.

В исследовании с участием 565 пациентов с впервые выявленным СД 2 типа D.Y. Xu et al. (2010) получили не только ожидаемый гипогликемический и инсулиномиметический эффекты к 12-й неделе терапии глимепиридом (существенно снизились уровни гликемии, гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR), но и достоверное улучшение показателей липидного обмена, а также повышение фибринолитической активности крови. В группе глимепирида (n=333) достоверно снизились уровни общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности, в то время как уровень антиатерогенных липопротеидов высокой плотности значительно повысился. Кроме того, было отмечено существенное повышение активности тканевого активатора плазминогена с одновременным снижением активности ингибитора активатора плазминогена 1 типа. В группе сравнения, где пациенты получали глибенкламид (n=232), достоверные изменения липидного профиля плазмы крови и активности плазминогена не отмечены.

Существуют четкие доказательства преимуществ комбинации производных сульфонилмочевины с метформином в плане достижения и поддержания компенсации углеводного обмена.

Комбинация метформин + глимепирид – одна из широко применяемых в лечении СД 2 типа. В работах E. Alexanderson-Rosas et al. (2009) показано положительное влияние комбинированной терапии метформином и глимепиридом на функцию эндотелия коронарных сосудов у пациентов с СД 2 типа. Методом позитронно-эмиссионной томографии с ¹³N-аммиаком оценивали такие маркеры эндотелиальной функции, как индекс эндотелийзависимой вазодилатации, резерв миокардиального кровотока и изменение (в процентном отношении) коронарного кровотока во время холодового теста по сравнению с показателем в покое. До начала сахароснижающей терапии исследования проводили у пациентов с бессимптомным течением недавно диагностированного СД 2 типа и в группе здоровых добровольцев. У пациентов с СД показатели эндотелийзависимой вазодилатации и реакция коронарного кровотока на холодовый тест были значительно ниже, чем у здоровых лиц, что еще раз подтверждает факт раннего развития эндотелиальной дисфункции на фоне нарушенной толерантности к глюкозе и ее существования до постановки диагноза диабета. Лечение комбинацией глимепирида и метформина сопровождалось достоверным повышением перечисленных показателей у больных СД 2 типа по сравнению с исходными значениями.

Ранее в экспериментальном исследовании H. Ueba и соавт. (2005) было показано еще одно полезное кардиотропное свойство глимепирида – усиление продукции оксида азота эндотелиальными клетками коронарных артерий.

! Таким образом, разными исследованиями коллективами получены доказательства наличия у глимепирида дополнительных эффектов, которые могут улучшать характеристики коронарного кровотока и модифицировать значимые факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа.

Оптимизация терапии СД с точки зрения влияния на сердечно-сосудистые исходы – тема отдельной дискуссии. Именно кардиоваскулярные осложнения являются ведущей причиной смерти больных СД 2 типа. Поэтому направление поиска кардиопротективных эффектов сахароснижающих средств и их клинического применения является чрезвычайно актуальным. Именно кардиопротективные эффекты выделяют глимепирид среди других производных сульфонилмочевины. Учитывая то что глимепирид сочетает оптимальный профиль

сахароснижающего действия с эффектами коррекции эндотелиальной дисфункции и других факторов кардиоваскулярного риска, можно предположить, что назначение этого препарата обеспечивает дополнительные преимущества у пациентов с диабетом и сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС). Эту гипотезу подтверждают также результаты ретроспективного когортного исследования, выполненного американскими авторами (K.M. Pantalone et al., 2010). Оценивались показатели общей смертности у пациентов с СД 2 типа, которые получали сахароснижающую терапию различными препаратами группы производных сульфонилмочевины. Анализировалась электронная база данных специализированного эндокринологического центра клиники г. Кливленд, содержащая на момент проведения исследования сведения о 11 141 пациенте с СД 2 типа. Из них 4279 с момента постановки диагноза получали монотерапию глибенкламидом, 4325 – глипизидом и 2537 – глимепиридом. В анализ включались пациенты старше 18 лет с или без ИБС в анамнезе, которые не получали инсулинотерапии на момент начала лечения СД. Для сравнения уровней смертности в группах использовались многофакторные модели Кокса. В результате не было обнаружено статистически достоверное повышение риска смерти на фоне приема какого-либо из препаратов сульфонилмочевины по сравнению с другими, однако в подгруппе больных с документированной ИБС отмечалась тенденция к более высокой смертности на фоне приема глибенкламида по сравнению с глимепиридом (относительный риск (ОР) 1,36; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,96-1,91) и глипизиды по сравнению с глимепиридом (ОР 1,39; 95% ДИ 0,99-1,96).

! Результаты этого исследования еще раз подтверждают многочисленные данные о сопоставимой безопасности производных сульфонилмочевины, но указывают на то, что выбор глимепирида является предпочтительным у пациентов с сопутствующей ИБС.

Таким образом, оптимальный профиль стимуляции секреции инсулина и контроля гликемии наряду с полезными периферическими эффектами делают глимепирид препаратом первого выбора для лечения СД 2 типа и профилактики его сердечно-сосудистых осложнений. Генерический препарат глимепирида Амапирид позволяет обеспечить высокоэффективное и отвечающее современным требованиям лечение для большего количества пациентов с СД 2 типа. На сегодняшний день уже имеется большое количество отзывов как практикующих врачей-эндокринологов, так и ведущих специалистов о достаточно высокой эффективности и хорошей переносимости препарата Амапирид. Более подробную информацию об опыте использования Амапирида украинскими специалистами мы будем публиковать в следующих тематических номерах «Медичної газети «Здоров'я України».

Подготовил Дмитрий Молчанов

3