

А.В. Зилов, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, РФ

Глимепирид в исследованиях и клинической практике: больше чем эффективный контроль гликемии

Системный обзор

Глимепирид – представитель класса производных сульфонилмочевины (ПСМ), который некоторые авторы относят к третьему поколению ввиду существенных отличий его фармакокинетики и фармакодинамики от препаратов первого и второго поколений (V.J. Briscoe et al., 2010).

Клиническое применение глимепирида началось в 1995 г. в Швеции, сегодня же он используется для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа более чем в 60 странах мира. К преимуществам глимепирида относятся абсолютная биодоступность (M. Badian et al., 1994), а также возможность принимать препарат 1 раз в сутки (M. Matsuki et al., 2007). На фоне приема глимепирида отмечается относительно низкая частота гипогликемических состояний – основного побочного эффекта сахароснижающей терапии (A. Holstein et al., 2001). При сопоставимой с другими ПСМ эффективности терапии СД 2 типа глимепирид в меньшей степени подавляет механизм ишемического прекодиционирования миокарда (S.N. Davis, 2004; M. Caulfield, 2002) и в отличие от большинства представителей класса способствует контролю массы тела пациентов (C. Vugos et al., 2000; G. Scholz et al., 2001). Сравнивая глимепирид с сахароснижающими средствами других классов, необходимо отметить его способность повышать чувствительность тканей к инсулину (R.K. Campbell, 1998; D. Overkamp et al., 2002; G. Muller et al., 2008), хотя она выражена в меньшей степени, чем у метформина и тиазолидиндионов, а также эффект улучшения липидного обмена, по выраженности которого глимепирид уступает только пиоглитазону (T. Mazzone et al., 2006).

Фармакокинетика

После перорального приема глимепирид быстро всасывается в желудочно-кишечный тракт, его биодоступность составляет практически 100% (M. Badian et al., 1994) и не зависит от приема пищи (U.A. Shukla, 2004). У здоровых лиц более 99% принятой дозы связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином. Метаболизм осуществляется путем окислительной биотрансформации в печени, неизмененный глимепирид выводится с мочой. В отличие от глимепирида путь экскреции ПСМ первых поколений преимущественно почечный (B. Rosenkranz, 1996).

При пероральном приеме время достижения максимальной концентрации глимепирида в плазме крови (T_{max}) составляет 2-3 ч (U.A. Shukla, 2004). Результаты исследований с участием здоровых добровольцев показали, что концентрация препарата в плазме крови линейно возрастает с повышением его дозы (V. Maleczyk et al., 1994). Стартовая доза составляет 1 мг/сут, максимальная – 6 мг/сут. Период полувыведения при приеме одной дозы – 5 ч, при повторных приемах – до 9 ч.

Эффект кумуляции при повторном приеме препарата не наблюдался (M. Massi-Benedetti, 2003).

Фармакокинетику глимепирида изучали у разных категорий пациентов. Учитывая высокую распространенность ожирения среди больных СД 2 типа, Shukla и соавт. (2004), сравнили фармакокинетику препарата у пациентов с избыточной и нормальной массой тела. В результате между группами не были получены статистически достоверные отличия C_{max} , T_{max} , периода полувыведения и площади под кривой концентрации в плазме крови в зависимости от времени (AUC).

Преимущественно печеночный метаболизм глимепирида позволяет применять его у пациентов с патологией почек, хотя при этом следует учитывать, что клиренс инсулина остается замедленным. Больным с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <22 мл/мин) глимепирид рекомендуется назначать в минимальной дозе – 1 мг. В печени глимепирид метаболизируется с участием цитохрома CYP2C9. Результаты исследований, в которых принимали участие небольшие группы больных с разными вариантами генотипа CYP2C9, а также пациенты с заболеваниями печени, показали сопоставимые параметры фармакокинетики глимепирида по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев (M. Niemi et al., 2002).

Фармакодинамика

Глимепирид обладает двойным механизмом действия: стимулирует первую и вторую фазы секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и повышает чувствительность периферических тканей к инсулину. Второй механизм обусловлен множественными внепанкреатическими эффектами препарата: стимуляцией захвата глюкозы клетками, подавлением эндогенного синтеза глюкозы, нормализацией синтеза гликогена и повышением элиминации глюкозы.

Механизм инсулиносекретирующего действия глимепирида хорошо изучен. Глимепирид связывается с рецепторами сульфонилмочевины, что приводит к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов на мембране β -клетки. Вследствие этого происходит деполяризация мембраны и вход ионов кальция в клетку через потенциалзависимые каналы. Повышение внутриклеточного содержания ионов кальция стимулирует секрецию инсулина. В отличие от других ПСМ, которые связываются с полипептидом рецептора сульфонилмочевины, имеющим молекулярную массу 140 кДа, глимепирид взаимодействует

с 65 кДа-субъединицей рецептора. Теоретически это отличие обуславливает менее выраженный эффект блокады рецепторов по сравнению с другими ПСМ, более физиологичную модуляцию секреции инсулина и снижение риска развития гипогликемий (S.N. Davis, 2004).

Глимепирид стимулирует обе фазы секреции инсулина в условиях как эугликемии, так и гипергликемии (M. Korytkowsky et al., 2002). Пик снижения уровня глюкозы крови отмечается в течение 2-3 ч после приема препарата, а длительность гипогликемического действия может достигать 24 ч (R.K. Campbell, 1998).

Во многих исследованиях изучались внепанкреатические (периферические) эффекты глимепирида. Обобщая их результаты, следует отметить ярко выраженную способность глимепирида сенсибилизировать периферические ткани к действию инсулина (D. Overkamp et al., 2002; G. Muller et al., 2008).

Изучая *in vitro* и *in vivo* влияние разных ПСМ на гликемию и секрецию инсулина, G. Muller и соавт. в 1995 г. установили, что глимепирид вызывает максимальное снижение содержания глюкозы в крови при минимальной стимуляции β -клеток, что указывает на существование у глимепирида иных, не связанных с инсулиновой секрецией механизмов действия.

В эксперименте M. Bahg и соавт. (1995) на изолированной культуре кардиомиоцитов глимепирид статистически достоверно стимулировал инсулин-опосредованный захват глюкозы клетками, а в работах Mogi и соавт. (2008) показана его способность улучшать усвоение глюкозы тканями у крыс с моделированной инсулинорезистентностью и ожирением.

Эффект улучшения стимулированного инсулином синтеза гликогена на фоне экспозиции глимепирида в культуре скелетных мышц человека продемонстрировали A. Haupt и соавт. (2002), а Mogi и соавт. (2008) подтвердили этот эффект в эксперименте с инсулинорезистентными крысами.

Overkamp и соавт. (2002) в двойном слепом плацебо контролируемом перекрестном исследовании на здоровых добровольцах с инсулинорезистентностью показали, что инфузии инсулина подавляют эндогенный синтез глюкозы в большей степени на фоне приема глимепирида, чем при приеме плацебо.

Еще один механизм периферических эффектов глимепирида связывают с его влиянием на GLUT4 – инсулинорегулируемый транспортер глюкозы, обнаруженный в жировой ткани и поперечнополосатых мышцах, который участвует в распределении глюкозы в тканях.

Достоверное повышение экспрессии гена, кодирующего GLUT4, на фоне введения экспериментальным животным глимепирида подтверждено в работах Mogi и соавт. (2008).



А.В. Зилов

Повышение экспрессии GLUT4 частично объясняет эффект стимуляции усвоения глюкозы клетками, обнаруженный у глимепирида.

В другом исследовании был выявлен альтернативный механизм снижения инсулинорезистентности, опосредованный взаимодействием глимепирида с рецепторами PPAR γ , которые находятся в основном в ядрах клеток жировой и мышечной ткани и посредством экспрессии многочисленных генов регулируют чувствительность тканей к инсулину. В эксперименте на культуре адипоцитов по выраженности этого эффекта глимепирид не уступал известному активатору PPAR γ пиоглитазону (K. Inukai et al., 2005).

Несмотря на то что глимепирид обладает сродством к АТФ-зависимым калиевым каналам кардиомиоцитов, он не подавляет механизм ишемического прекодиционирования миокарда. Этот феномен заключается в адаптации миокарда к последующим эпизодам ишемии после перенесенных ишемических атак. Установлено, что одним из возможных механизмов ишемического прекодиционирования является открытие АТФ-зависимых калиевых каналов, в основном митохондриальных. Менее выраженное влияние глимепирида на этот механизм некоторые авторы объясняют тем, что по сравнению с другими ПСМ глимепирид более селективно взаимодействует с АТФ-зависимыми калиевыми каналами, которые расположены на сарколемме кардиомиоцитов, и обладает меньшим сродством к митохондриальным каналам (M. Caulfield, 2002; M.M. Mosanu et al., 2001). Хотя клиническое значение ишемического прекодиционирования остается неясным, для пациентов с СД и сердечно-сосудистой патологией выбор глимепирида может быть предпочтительным.

Клиническая эффективность

Способность глимепирида достоверно снижать уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови у пациентов с СД 2 типа показана во многих контролируемых исследованиях с длительностью лечебного периода от 4 нед до 1,5 года (R.B. Goldberg et al., 1996; Sonnenberg et al., 1997; D.S. Schade, 1998; Rosenstock et al., 2001; R. Weitgasser et al., 2003). Обобщая их результаты, следует отметить, что глимепирид в дозе 1-6 мг/сут эффективно снижал как пре-, так и постпрандиальную гликемию независимо от того, принимался препарат один или два раза в день. У большинства пациентов монотерапия глимепиридом позволяла достигать значений HbA $_{1c}$, близких к целевым.

Во многих исследованиях глимепирид сравнивался с другими ПСМ, а также сахароснижающими средствами других классов. Так, M.C. Clark и A.W. Helmu (1998) провели прямое сравнение глимепирида с глипизидом у пациентов с СД 2 типа. С 4-го по 12-й месяц терапии препараты

обеспечивали сопоставимый контроль уровня глюкозы, а в первые 4 мес достоверно более выраженное снижение препрандиальной гликемии отмечалось в группе глимепирида. Было показано, что антигипергликемическое действие глимепирида развивается с первых недель терапии.

Раннее начало действия глимепирида помогает быстрее подобрать эффективную дозу для достижения целевых уровней глюкозы и HbA_{1c} по сравнению с другими ПСМ.

В двойном слепом исследовании GUIDE глимепирид в дозе 1-6 мг/сут и гликлазид MR в дозе 30-120 мг/сут в параллельных группах у 845 больных СД 2 типа при длительности периода наблюдения 27 нед сопоставимо снижали препрандиальную гликемию и уровень HbA_{1c} . (G. Scherthaner et al., 2004). G. Derosa и соавт. (2003) в рандомизированном двойном слепом исследовании продемонстрировали сопоставимый антигипергликемический эффект глимепирида в дозе до 3 мг/сут и репаглинида в дозе до 2,5 мг/сут в течение 12 мес.

По мере прогрессирования СД 2 типа контролировать гликемию одним сахароснижающим препаратом становится невозможно; комбинированная пероральная сахароснижающая терапия у таких пациентов является стандартным подходом к удержанию целевых показателей метаболизма глюкозы. Глимепирид хорошо изучен в сочетании с метформином и розиглитазоном.

Доказано, что комбинация глимепирида и метформина существенно улучшает показатели углеводного обмена по сравнению с монотерапией этими препаратами (G. Charpentier et al., 2001). В рандомизированном открытом исследовании G. Umriegrez и соавт. (2006) с участием 203 пациентов, у которых СД плохо контролировался монотерапией метформином, к нему присоединяли глимепирид или пиоглитазон с титрацией дозы в течение 26 нед до 8 мг/сут и 45 мг/сут соответственно (следует отметить, что в этом исследовании максимальная доза глимепирида превышала рекомендованную в инструкции к препарату). По частоте ответа на терапию (достижение уровня $HbA_{1c} \leq 7\%$) достоверные различия между группами выявлены не были. Однако в группе глимепирида целевой уровень HbA_{1c} достигался быстрее – в среднем за первые 89-90 дней лечения по сравнению с 140-150 днями в группе пиоглитазона. Эти результаты еще раз подтверждают быстроту наступления гипогликемического эффекта глимепирида.

McCluskey и соавт. (2004) изучали эффективность комбинации розиглитазон + глимепирид в сравнении с розиглитазоном и плацебо в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании. В группе розиглитазон + глимепирид уровень $HbA_{1c} < 7\%$ достигался достоверно чаще: у 60% больных в сравнении с 14,3% на фоне приема розиглитазона и плацебо ($p < 0,006$). При этом в обеих группах не отметили ни одного эпизода гипогликемии и не было различий в частоте и структуре побочных эффектов.

Пациентам, у которых гликемия не контролируется комбинацией пероральных сахароснижающих средств, необходимо назначение инсулина. При традиционном подходе после начала инсулинотерапии пероральная сахароснижающая терапия отменяется. Однако монотерапия инсулином часто не обеспечивает адекватного снижения постпрандиального уровня глюкозы; кроме того, нефизиологичное повышение

уровня инсулина может вызвать гипогликемию (S.N. Davis, 2004).

Глимепирид – единственный препарат класса ПСМ, одобренный FDA для применения в комбинации с инсулинами при СД 2 типа.

Результаты многоцентрового исследования с участием пациентов 45-70 лет с ожирением и плохим контролем СД на фоне монотерапии препаратами ПСМ показали, что назначение глимепирида в сочетании с введением двухфазного инсулина на ночь (70% НПХ-инсулина и 30% быстродействующего человеческого инсулина) обеспечивает почти такую же эффективность контроля гликемии, как более интенсивная инъекционная инсулинотерапия без применения перорального препарата (M.C. Riddle,

1996). В другом исследовании (M.C. Riddle, 1998), в котором приняли участие 208 пациентов с неконтролируемым СД 2 типа, сравнивали две стратегии: однократное введение двухфазного инсулина (70/30%) на ночь или такие же инъекции в сочетании с глимепиридом. Целевые уровни гликемии были достигнуты в обеих группах, но на фоне комбинированной терапии контроль уровня глюкозы достигался быстрее, достоверные различия между группами отмечались уже на 2-й неделе терапии. Кроме того, в группе глимепирида эффективный контроль СД наступал при применении меньших доз инсулина (в среднем доза была на 40% меньше, чем в группе монотерапии инсулином; различия достоверны).

Эффективность и безопасность комбинации глимепирид + инсулинотерапия в аспекте суточного режима введения инсулина и его типа изучали A. Fritshce и соавт. (2003) в рандомизированном исследовании у 695 пациентов с плохим ответом на предшествующую монотерапию ПСМ. Авторы отметили, что введение инсулина гларгин утром или на ночь на фоне приема глимепирида в суточной дозе 3 мг является более безопасным в отношении риска развития ночной гипогликемии, чем однократная инъекция на ночь НПХ-инсулина, при сопоставимом влиянии на гликемию.

Продолжение на стр. 22.



Олтар®
Глімепірид

**Подвійна дія
для надійного
контролю глікемії**

Р.С. № UA/610901/02 от 19.03.2007 до 19.03.2012. № UA/610901/03 от 19.03.2007 до 19.03.2012

Олтар® 3 МГ
Олтар® 2 МГ
Глімепірид
30 таблеток - Для перорального застосування
Протидіабетичний засіб
BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Експерт в лікуванні цукрового діабету 2 типу – BERLIN-CHEMIE MENARINI

Глимепирид в исследованиях и клинической практике: больше чем эффективный контроль гликемии

Системный обзор

Продолжение. Начало на стр. 20.

Переносимость и безопасность

Основная информация о переносимости и безопасности глимепирида получена в плацебо контролируемых исследованиях с длительностью наблюдения до 3 лет, в которых приняли участие более 5 тыс. пациентов (К.Е. Draeger et al., 1996). Наиболее частые побочные эффекты наблюдались менее чем у 2% больных: гипогликемия, головокружение, астения, головная боль, сыпь и тошнота. Еще реже (<1%) отмечались реакции со стороны желудочно-кишечного тракта: рвота, абдоминальная боль и диарея. Объединенный анализ позволил установить, что частота этих нежелательных явлений на фоне приема глимепирида не превышает или даже ниже таковой по сравнению с другими ПСМ.

Наиболее специфичным и клинически значимым побочным эффектом

всех ПСМ является гипогликемия. Как уже отмечалось, глимепирид обладает наиболее щадящим эффектом стимуляции бета-клеток поджелудочной железы в своем классе, то есть его влияние на секрецию инсулина наиболее физиологично, при этом риск развития гипогликемии минимален (S.N. Davis, 2004).

Физические упражнения рекомендуются как важное дополнение к медикаментозной терапии СД 2 типа и диете, однако известно, что при физической нагрузке уровень гликемии снижается, что может вызвать у больных СД гипогликемические состояния. В специальном исследовании показано, что на фоне приема глимепирида в дозе 3 мг/сут физическая нагрузка не повышает риск развития гипогликемии. Это очень важно для физически активных пациентов с СД 2 типа (M. Massi-Benedetti et al., 1996).

В исследовании Draeger и соавт. (1996) с участием 1044 больных СД 2 типа, которые ранее получали лечение глибенкламидом, после перевода на глимепирид отмечалось снижение препрандиальной секреции инсулина, что подтверждает эффект «экономной» стимуляции эндокринного аппарата поджелудочной железы. Поскольку гиперинсулинемия участвует в патогенезе артериальной гипертензии, это свойство глимепирида потенциально может снижать кардиоваскулярный риск.

Высокая безопасность глимепирида в отношении риска развития гипогликемий на практике подтверждена в масштабном обсервационном исследовании с участием более 22 тыс. пациентов. Из них 29,3% больных впервые начинали лечение антигипергликемическим препаратом, а 69,6% были переведены с приема других препаратов на глимепирид. За весь период наблюдения (8 нед) частота гипогликемических состояний составила 0,4% в первой группе и 0,3% в общей популяции исследования (рис. 1) (G.H. Scholz et al., 2001).

Holstein и соавт. (2001) в проспективном исследовании на большой выборке больных СД 2 типа показали, что частота тяжелых гипогликемий, требующих внутривенного введения глюкозы или глюкагона, составила 0,86 на 1000 пациенто-лет применения глимепирида.

Влияние на массу тела

Глимепирид в отличие от многих противодиабетических средств (инсулина, тиазолидиндионов и других секретогов) не обладает побочным свойством повышать массу тела, что является важным преимуществом в лечении СД 2 типа ввиду высокой распространенности ожирения в этой популяции. А в некоторых исследованиях получены данные о снижении массы тела на фоне терапии глимепиридом.

В упоминавшемся уже обсервационном исследовании G.H. Scholz и соавт. на фоне приема глимепирида в течение 8 нед у большинства пациентов отмечали нейтральный эффект препарата в отношении массы тела или ее снижение (рис. 2). При этом снижение веса чаще наблюдалось у больных с исходно повышенным индексом массы тела (ИМТ).

Достоверный эффект снижения массы тела на фоне терапии СД 2 типа глимепиридом был показан также в постмаркетинговом исследовании R. Weitgasser и соавт. (2003). Масса тела уменьшилась статистически достоверно в среднем на 2,5 кг за 1,5 года наблюдения преимущественно у пациентов с исходным ИМТ >25 кг/м².

Предположение о том, что назначение глимепирида в сочетании с оптимизацией диеты способствует лучшему контролю массы тела у больных СД 2 типа, подтвердилось в ретроспективном анализе результатов лечения 520 пациентов с длительностью заболевания более 5 лет и исходным ИМТ ≤27 кг/м² (S. Martin et al., 2003).

Дополнительные эффекты

Наиболее изученный дополнительный эффект глимепирида заключается

в положительном влиянии на липидный спектр крови и снижении атерогенного потенциала. В двойном слепом исследовании глимепирид или розиглитазон добавляли к метформину при неэффективности терапии СД 2 типа, наблюдение за пациентами проводили в течение 12 мес. Кроме влияния терапии на гликемию, оценивалась динамика липидограммы. На фоне приема глимепирида отмечалось достоверное снижение общего холестерина крови и холестерина липопротеидов низкой плотности по сравнению с исходными показателями и группой розиглитазона.

В исследовании Umpierrez и соавт. (2006) глимепирид продемонстрировал преимущества гиполипидемического эффекта перед пиоглитазоном.

В ряде экспериментальных работ у глимепирида были обнаружены другие антиатерогенные свойства: способность уменьшать отложение липидов и замедлять образование атеросклеротических бляшек на стенке грудной аорты, подавлять перекисное окисление липидов (S. Shakuto et al., 2005).

K. Koshiba и соавт. (2006) выявили, что у пациентов с СД 2 типа, которые получали лечение глибенкламидом, глимепиридом или инсулинотерапией, в течение 28 нед снизился уровень фактора некроза опухоли α, других провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка, однако на фоне приема глимепирида маркеры воспаления снижались достоверно в большей степени, чем в остальных группах.

G. Derosa и соавт. (2003) в двойном слепом исследовании показали, что глимепирид и репаглинид достоверно снижают уровень аполипопротеина А1, ингибитора активатора плазминогена 1 типа и гомоцистеина — важных биохимических маркеров кардиоваскулярного риска. В группе глимепирида отмечено более существенное снижение уровня гомоцистеина по результатам 12 мес лечения, чем в группе репаглинида (p<0,05). В 2004 г. эти же авторы показали сопоставимое снижение перечисленных маркеров в рамках открытого исследования в группах глимепирида и метформина.

Заключение

ПСМ третьего поколения глимепирид является эффективным и безопасным средством терапии СД 2 типа у пациентов, которые не достигают целевых показателей обмена глюкозы на фоне модификации образа жизни, коррекции диеты и физических упражнений. Глимепирид можно применять как в режиме монотерапии, так и в сочетании с другими пероральными противодиабетическими препаратами или инсулинами. Более чем за 10 лет исследований и применения на практике глимепирид продемонстрировал ряд преимуществ в контроле СД. По сравнению с другими секретогогами глимепирид нейтрален в отношении массы тела и безопаснее в отношении риска развития гипогликемий. Существуют данные в пользу более высокой безопасности глимепирида у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

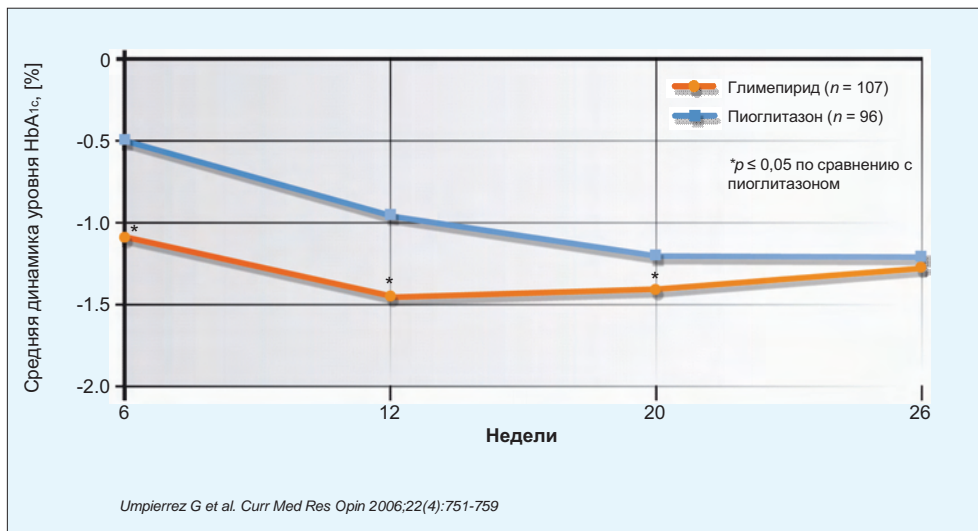


Рис. 1. При добавлении глимепирида к монотерапии метформинном уровень HbA_{1c} снижается быстрее, чем при использовании комбинации с пиоглитазоном

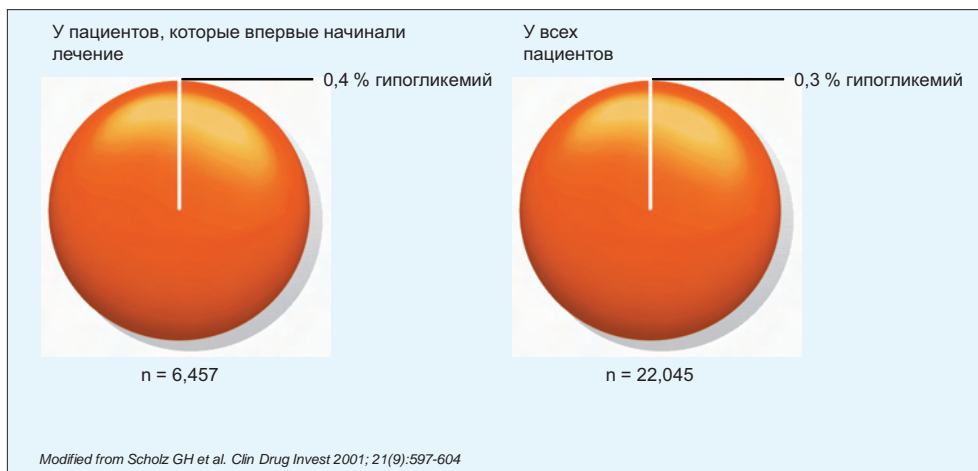


Рис. 2. Частота гипогликемических реакций на фоне терапии глимепиридом за 8-недельный период наблюдения пациентов в условиях рутинной клинической практики

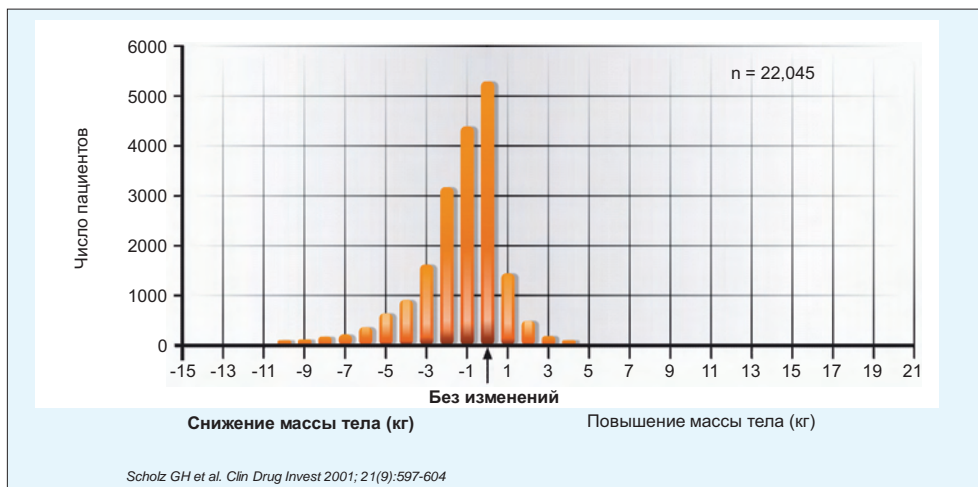


Рис. 3. Динамика массы тела пациентов на фоне приема глимепирида в течение 8 недель