

Л.В. НЕДОСУГОВА,

К. М. Н.

ММА им. И.М. Сеченова

# Глемаз® (глимепирид) в лечении сахарного диабета 2 типа

*Сахарный диабет (СД) 2 типа – одно из наиболее распространенных заболеваний в мире, поражающее население как экономически развитых, так и развивающихся стран.*

*Прогрессирование распространенности сахарного диабета 2 типа на Земном шаре на рубеже XX-XXI столетий приобрело характер «неинфекционной эпидемии» и, по прогнозам экспертов ВОЗ, количество больных с СД 2 типа должно удвоиться за период с 1997 по 2025 год со 143 до 300 млн человек (1).*

**О**пасность такого бурного прогрессирования распространенности сахарного диабета 2 типа кроется в нарастании риска сердечно-сосудистой летальности, поскольку развитие сахарного диабета сопровождается 2-3-кратным возрастанием кардиоваскулярной патологии. Повышение HbA1c на 1% приводит к усугублению риска сосудистых осложнений (таблица 1), что, естественно, требует более жесткого контроля компенсации углеводного обмена (2). Вместе с тем нарушения углеводного обмена влекут за собой и развитие гиперлипидемии, приводящей к

прогрессированию атеросклероза и повышению АД. Вот почему после анализа результатов завершившегося в 1998 году исследования UKPDS (2) Европейская группа по определению политики в лечении диабета (European Diabetes Policy Group) ввела новые критерии компенсации сахарного диабета, где идеальным критерием адекватного контроля с минимальным риском сосудистых осложнений был декларирован уровень HbA1c < 6,5% при уровне глюкозы плазмы крови натощак (FPG) < 6,0 ммоль/л (3). Благодаря этим новым критериям диагностики и компенсации сахарного диабета 2 типа практические врачи смогут выявлять заболевание на более ранних стадиях и раньше начинать адекватную терапию, что позволит предупредить развитие сосудистых осложнений сахарного диабета, таких как ретинопатия, нейропатия, нефропатия, инфаркты и инсульты.

Патогенез сахарного диабета 2 типа по современным представлениям обусловлен двумя ключевыми нарушениями: развитием инсулинорезистентности периферических тканей-мишеней и неадекватной секрецией инсулина, необходимой для преодоления барьера инсулинорезистентности. Инсулинорезистентность, как правило, предшествует развитию сахарного диабета в течение многих лет и, как показали исследования Reaven (4) и других (5, 6, 7), чрезвычайно распространена в генерации, выявляясь по меньшей мере у 25% лиц, не страдающих сахарным

диабетом 2 типа. На сегодняшний день получены убедительные данные о генетической детерминированности инсулинорезистентности (8, 9), также свидетельствующие о том, что инсулинорезистентность является главным фактором риска для развития СД 2 типа.

На ранних стадиях инсулинорезистентность компенсируется за счет гиперинсулинемии, в результате чего поддерживается нормальная толерантность к углеводам. В свою очередь, стимуляция секреции инсулина, направленная на преодоление инсулинорезистентности, приводит к повышению аппетита, а следовательно, и к нарастанию массы тела, что усугубляет инсулинорезистентность и повышает потребность в секреции инсулина. Нарастание этих взаимоусугубляющих нарушений может приводить к нарушению толерантности к углеводам, проявляющей себя в постпрандиальной гипергликемии. По современным представлениям СД 2 типа манифестирует в ситуации, когда секреторные возможности β-клеток оказываются несостоятельными для преодоления барьера инсулинорезистентности (10). Основная роль в этой несостоятельности инсулярного аппарата отводится генетическим нарушениям (11), однако и сама по себе постпрандиальная гипергликемия способна оказывать влияние на снижение секреторных возможностей инсулярного аппарата за счет индукции окислительного стресса, ведущего к апоптозу β-клеток. Чем быстрее за счет феномена «глю-

**Таблица 1. Увеличение риска осложнений при повышении уровня HbA1c на 1%**

Осложнения	Повышение риска (%)
Смертность в связи с диабетом	21
Инфаркт миокарда	14
Поражение периферических сосудов	43
Микрососудистые осложнения	37
Удаление катаракты	19

козотоксичности» произойдет истощение резервных возможностей инсулярного аппарата, тем раньше манифестирует сахарный диабет 2 типа и тем ниже масса тела при его манифестации.

Современная тактика лечения сахарного диабета 2 типа предполагает более раннее и агрессивное начало медикаментозной терапии для достижения целей адекватного гликемического контроля (таблица 2). Безусловно, следует определиться с индивидуальными для каждого пациента целями достижения адекватного контроля в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, уровня его интеллекта и знаний о диабете, способностей и возможностей проведения самоконтроля, поскольку стремление к достижению FPG < 6,0 ммоль/л (т.е. < 5,0 ммоль/л в капиллярной крови) чревато риском развития гипогликемических состояний, а следовательно, и риском острых сердечно-сосудистых катастроф. Вместе с тем необходима и четкая мотивация больного к достижению поставленных целей, поскольку клинический опыт показывает, что спустя 1 год после назначения сахароснижающей терапии продолжают ее прием и проводят самоконтроль гликемии только 2/3 от общего числа пациентов, начавших монотерапию (12).

Традиционно считается, что пациентам с избыточной массой тела показано назначение «сенситай-

Таблица 2. Критерии компенсации углеводного обмена при сахарном диабете 2 типа			
Показатели	Низкий риск	Риск микроангиопатии	Риск макроангиопатии
HbA1c (%)	6,5	> 6,5	> 7,5
FPG (ммоль/л)	6,0	> 6,1	> 7,0
Глюкоза капиллярной крови:			
натощак (ммоль/л)	5,5	> 5,5	6,1
после еды (пик)	< 7,5	> 7,5	> 9,0

зеров» (метформина, тиазолидиндионов) как препаратов «первого выбора», тогда как пациентам с нормальной или слегка повышенной массой тела предпочтительнее назначать «секретогены» (препараты сульфонилмочевины (ПСМ) или меглитиниды). Такие рекомендации основаны на том, что пациенты с ожирением характеризуются гиперинсулинемией (и, очевидно, не нуждаются в стимуляции секреции инсулина секретогенами), обусловленной инсулинорезистентностью, тогда как пациенты с нормальной массой тела имеют более выраженный дефект на уровне секреторных возможностей инсулярного аппарата, которых не хватает для преодоления даже минимального порога инсулинорезистентности. Поскольку метформин снижает инсулинорезистентность, потребность в стимулированной секреции инсулина уменьшается, что сопровождается снижением массы тела у тучных пациентов на фоне улучшения гликемического контроля. И, напротив, стимулируя секрецию инсулина с помощью секретогенов у пациентов с нормальной массой

тела, можно преодолеть барьер инсулинорезистентности и добиться компенсации углеводного обмена.

Из всего арсенала современных сахароснижающих средств, представленных в таблице 3, воздействовать одновременно на оба патогенетических звена развития сахарного диабета 2 типа возможно лишь с помощью препаратов сульфонилмочевины (ПСМ), что предполагает их эффективность. Действительно, в клинической практике ПСМ используются с середины 50-х годов прошлого столетия и являются наиболее широко применяемыми сахароснижающими средствами. Приблизительно 70% больных сахарным диабетом 2 типа в Европе получают ПСМ в качестве монотерапии. Эта группа препаратов действует за счет стимуляции секреции инсулина  $\beta$ -клетками и снижения резистентность к гормону в периферических тканях, благодаря чему восстанавливается нарушенная обратная связь между секрецией инсулина и чувствительностью к нему. ПСМ оказывают стимулирующий эффект на секрецию инсулина



Таблица 3. Группы пероральных сахароснижающих препаратов

Препараты	Эффекты действия				
	Всасывание глюкозы	Утилизация глюкозы	Секреция инсулина	Чувствительность к инсулину	Снижение HbA1c (%)
Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) (глибенкламид, гликлазид, глимепирид, глипизид)	—	—	↑	↑	1,5-2
Бигуаниды (метформин)	↓	↑	↓	↑	1,5-2
Ингибиторы кишечных $\alpha$ -глюкозидаз (акарбоза, миглитол)	↓	—	↓	—	0,7-1
Тиазолидиндионы («сенситайзеры») (розиглитазон, пиоглитазон)	—	↑	—	↑	1-1,2
Меглитиниды («секретогены») (репаглинид, натеглинид)	—	—	↑	↑	1,5-2

за счет связывания со специфическими рецепторами плазматической мембраны  $\beta$ -клетки (SUR1), которые интегрированы в структуру АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов плазматических мембран (13). Роль КАТФ-каналов в процессе регуляции инсулиновой секреции является ключевой. При поступлении в  $\beta$ -клетку глюкозы и при ее окислении повышается концентрация АТФ, что сопровождается закрытием КАТФ-каналов, что ведет к изменению мембранного потенциала. Деполяризация мембраны сопровождается открытием вольтаж-зависимых  $Ca^{2+}$ -каналов и вхождением ионов  $Ca^{2+}$  в клетку. В результате повышается концентрация внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , являющегося сократительным микроэлементом, благодаря чему происходит сокращение внутриклеточных миофибрилл и стимулируется секреция инсулина путем экзоцитоза. При взаимодействии ПСМ с рецепторами  $\beta$ -клетки происходит закрытие КАТФ-каналов и инициируется вся цепь вышеописанных событий, заканчивающаяся секрецией синтезированного ранее и накопленного в  $\beta$ -клетке инсулина. Однако, несмотря на хорошую переносимость, препараты этой группы часто вызывают гипогликемические состояния, если используются в больших дозах, что неизбежно приводит к прибавке веса и усугубляет инсулинорезистентность. Тактика интенсивной терапии, необходимая для достижения целей адекватного контро-

ля, требует повышения доз препаратов, что, как правило, сопровождается развитием вторичной резистентности к ним вследствие усугубления инсулинорезистентности и нарастания за счет этого эффекта «глюкозотоксичности».

Стремясь к достижению компенсации углеводного обмена, мы преследуем три основные цели:

- первая – снять клиническую симптоматику за счет коррекции метаболических нарушений;
- вторая – улучшить самочувствие и качество жизни пациента;
- третья – предотвратить развитие диабетических сосудистых осложнений.

Симптомы диабета, такие как жажда и полиурия, исчезают уже при снижении гликемии натощак  $< 10$  ммоль/л. Улучшение самочувствия и качества жизни достигается при уровне глюкозы плазмы натощак  $< 7,5-8$  ммоль/л. Предупредить развитие хронических сосудистых осложнений можно только при длительном и постоянном поддержании нормогликемии (глюкоза плазмы натощак  $< 7$  ммоль/л, уровень  $HbA1c < 6\%$ ), а также нормального липидного спектра крови и артериального давления.

Для достижения этих целей необходим препарат, который, воздействуя на оба патогенетических дефекта развития сахарного диабета 2 типа, был бы максимально эффективным при минимуме побочных эффектов, таких как риск гипогликемических состояний,

прибавки веса и развития вторичной резистентности.

Начинать лечение необходимо с определения минимальной эффективной дозы препарата сульфонилмочевины, в силу того что малейшая передозировка, стимулирующая секрецию инсулина средства, неизбежно вызовет повышение аппетита и, как следствие, нарастание массы тела, инсулинорезистентности и гипергликемии. Титровать дозу препарата, от меньшей к большей, необходимо постепенно: с интервалом в 1-2 недели, учитывая необходимость накопления эффективной концентрации препарата в зависимости от времени полувыведения. Наиболее четкой титрации дозы можно достичь, используя препараты, производимые по новой технологии «Флексидоза» компанией «Лабораториос Баго» (Аргентина). В настоящее время они зарегистрированы в России и выходят на фармацевтический рынок страны.

Что такое «Флексидоза»? Данная технология производства обеспечивает гомогенность формы активного вещества, содержащегося в таблетке. Благодаря этой технологии при разламывании таблетки по рассчитанному определенному образом насадкам обеспечивается одинаковое содержание действующего вещества в каждой части. Таким образом, значительно точнее и проще обеспечивается титрация.

Глемаз® (глимепирид 4 мг в таблетке «Флексидоза») – сравнительно новый препарат сульфонилмочевины, который некоторые авторы относят к препаратам 3-й генерации. После приема внутрь 4 мг максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2,5 часа, период полувыведения составляет 5-8 часов, а длительность действия достигает 24 часов. Обладает абсолютной биодоступностью. Активных метаболитов не обнаружено, выводится почками на 60% и через ЖКТ – 40%. Прием пищи не оказывает значительного влияния на всасывание,

**Глемаз® (глимепирид 4 мг в таблетке «Флексидоза») – сравнительно новый препарат сульфонилмочевины, который некоторые авторы относят к препаратам 3-й генерации. После приема внутрь 4 мг максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2,5 часа, период полувыведения составляет 5-8 часов, а длительность действия достигает 24 часов. Обладает абсолютной биодоступностью. Активных метаболитов не обнаружено, выводится почками на 60% и через ЖКТ – 40%. Прием пищи не оказывает значительного влияния на всасывание,**

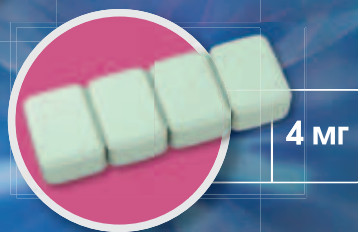
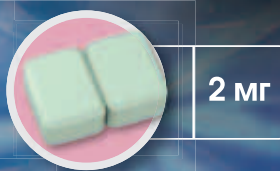




# Глемаз®

глимепирид 4 мг

Уникальная форма «Флексидоза®» -  
любые суточные дозировки в одной таблетке



- Существенно увеличивает возможности по индивидуальному подбору дозы ПСМ у больных СД 2 типа\*.
- Обеспечивает более точную и простую титрацию и определение минимальной эффективной дозы препарата\*\*.
- Позволяет достичь максимального эффекта при однократном приеме препарата, используя мягкую титрацию дозы от 1 до 4 мг\*\*\*.

\* Использование сахароснижающих препаратов с системой «Флексидоза» в лечении сахарного диабета 2 типа»

Бондарь И.А., Климонтов В.В., РМЖ, 2005 г, том 13, № 28

\*\* Сахарный диабет 2 типа: лечение в пожилом возрасте. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. РМЖ, 2005 г, том 13, № 27

\*\*\* Глемаз (глимепирид) в лечении сахарного диабета 2 типа. Недосугова Л.В. РМЖ, 2006 г, том 14, № 15

Bagó

Представительство частной компании с ограниченной  
ответственностью «Би-Си Фарма Б.В.» (Нидерланды)  
119435, г. Москва, ул. Мал. Пироговская, 16, офис 61  
Телефон/факс: +7 (495) 648-39-47  
[www.bcpharma-bv.ru](http://www.bcpharma-bv.ru)

**Поскольку каждая из четырех частей таблетки Глемаз® (технологии «Флексидоза») содержит всего 1 мг, а действует препарат в течение 24 часов, можно достичь максимального эффекта при однократном приеме препарата, используя мягкую титрацию дозы от 1 до 4 мг. Возможность однократного применения препарата, его эффективность, достигаемая за счет воздействия на обе патогенетические поломки, при сахарном диабете 2 типа, малый риск побочных эффектов, таких как гипогликемические состояния и прибавка веса, позволяет рекомендовать Глемаз® в качестве средства первоначального выбора.**

повышение дозы до максимальной увеличивает период полувыведения. Максимальная суточная доза – 8 мг. Глимепирид имеет значительно меньшую константу сродства к SUR1 субъединице КАТФ-канала  $\beta$ -клетки, в связи с чем его способность стимулировать секрецию инсулина заметно уступает глипизиду и глибенкламиду. Однако сахароснижающий эффект препарата практически не уступает глибенкламиду, как это было продемонстрировано в ряде клинических исследований, что объясняют более выраженным экстрапанкреатическим эффектом действия глимепирида (14). Было показано, что глимепирид комплексируется со связывающим пептидом молекулярной массой в 65 kD (в отличие от других ПСМ, связывающихся с белком 140 kD в SUR1 субъединице КАТФ-канала  $\beta$ -клетки), что обеспечивает из-

бирательный выброс инсулина из  $\beta$ -клетки только в ответ на прием пищи. Глимепирид обладает инсулиносберегающим действием, т.к. он связывается с рецептором на  $\beta$ -клетке в 2,5-3 раза быстрее, чем традиционные ПСМ (15). Это, соответственно, обуславливает и более быструю продукцию инсулина 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.

Кроме того, Глемаз® диссоциирует из связанного с рецептором состояния в 8-9 раз быстрее, что способствует дальнейшему эффекту сбережения инсулина (т.е. защищает  $\beta$ -клетки от преждевременного истощения). Благодаря щадящему эффекту действия препарата на инсулярный аппа-

рат гипогликемические состояния на фоне его приема развиваются значительно реже (16), а прибавки в весе практически не отмечаются по сравнению с другими ПСМ. Более того, при длительном применении препарата отмечено даже снижение массы тела при сохраняющемся положительном гликемическом контроле (17), что свидетельствует о снижении инсулинорезистентности периферических тканей на фоне его приема и подтверждает экстрапанкреатический эффект действия глимепирида.

Поскольку каждая из четырех частей таблетки Глемаз® (технологии «Флексидоза») содержит всего 1 мг, а действует препарат в течение 24 часов, можно достичь максимального эффекта при однократном приеме препарата, используя мягкую титрацию дозы от 1 до 4 мг. Возможность однократного применения препарата, его эффективность, достигаемая за счет воздействия на обе патогенетические поломки, при сахарном диабете 2 типа, малый риск побочных эффектов, таких как гипогликемические состояния и прибавка веса, позволяет рекомендовать Глемаз® в качестве средства первоначального выбора, при определении стратегии лечения пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа, не компенсируемых с помощью немедикаментозных методов лечения. 

## Литература

- King H., Aubert R.T., Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995-2025. Prevalence, numerical estimates, and projections // *Diabetes Care*. 1998; 21:1414-31.
- UKPDS Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observation study // *BMJ*. 2000. 321: 405-412.
- European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus // *Diab. Med.* 1999. 16: 716-30.
- Reaven G.M. 2000 Insulin resistance and its consequences: type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. In: LeRoith D., Taylor S.I., Olefsky J.M. eds. *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 604-615.
- Hollenbeck C., Reaven G.M. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance // *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64: 1169-1173.
- Reaven G.M., Brand R.J., Chen I.D., Mathur A.K., Goldfine I.D. Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals // *Diabetes*. 1993. 42: 1324-1332.
- Reaven G.M., Hollenbeck C., Jeng C.Y., Wu M.S., Chen Y.D. Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM // *Diabetes*. 1988. 37:1020-1024.
- DeFronzo R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes // *Diabetes Rev.* 1997; 5: 177-269.
- Kahn C.R., Vicent D., Doria A. Genetics of non-insulin-dependent (type-II) diabetes mellitus *Ann Rev. Med.* 1996. 47: 509-531.
- Kahn C.R. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes // *Diabetes*. 1994. 43:1066-1084.
- Froguel P., Velho G. Genetic determinants of type 2 diabetes // *Recent Prog Horm Res.* 2001. 56: 91-105.
- Brown J.B., Nichols G.A., Clauser Y.S., Bakst A. Ten-year Follow-up of antidiabetic drug use, nonadherence, and mortality in defined population with type 2 diabetes mellitus // *Clin Ther.* 1999. 21: 1045-57.
- Ashcroft F.M., Gribble F.M. / *Diabetologia*. 1999. 43: 903-919.
- Scherrer R. et al. Glimепириде a very potent new sulfonylurea for treatment of type 2 DM. 48th Ann Mtg Am Diab Assoc New Orleans (Jun 1988). *Diabetes*. 1988; 37 (suppl 1): 136 A abs Hoechst AG; data on file (2/D/211/-) B 12.
- Kramer, W. et al. Differential interaction of glimепириде and glibenclamide with the b-cell sulfonylurea receptor. Photoaffinity labeling of a 65 kDa by [3H] glimепириде. *Biochim. Biophys. Acta* 1191 (1994). 278-290.
- Holstein A. et al. Lower incidence of severe hypoglycaemia in type 2 diabetic patients treated with Glimепириде versus Glibenclamide // *Diabetologia*. 2000. 43: A 40.
- Lechleitner M. et al. Improvement of glycaemic control and weightgain in patients with type 2 DM during long-term treatment with glimепириде // *Acta Med Austriaca*. 1999. 26 (suppl 50). 16, 20.