

УДК 616.379-008.64-085.252.349-082-039.57:614.2:362.121

В.І. ТКАЧЕНКО, к. мед. н.; Я.А. САДОВНИК

/Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ/

Особливості призначення препаратів сульфонілсечовини у практиці сімейного лікаря: системний огляд застосування глімепіриду

Резюме

Цукровий діабет займає третє місце у світі за поширеністю після серцево-судинних і онкологічних захворювань. Вибір препарату лікування цукрового діабету є складним процесом у практиці сімейного лікаря. Мета: визначити особливості застосування, фармакотерапії та фармакодинаміки глімепіриду у хворих із цукровим діабетом 2-го типу в практиці сімейного лікаря. Проведено системний аналіз публікацій за 2005–2015 рр. у пошукових системах JAMA, Scholar та PubMed, а також у журналах та виданнях матеріалів конференцій, які найбільше відповідали розкриттю поставленої мети. Встановлено, що глімепірид як препарат сульфонілсечовини 3-го покоління є високоефективним цукрознижуючим засобом, що знижує глікемію, достовірно виявляє антиатеросклеротичні, антиатерогенні, протизапальні, антиапоптотичні, антиагрегаційні ефекти. Високий рівень безпеки глімепіриду зумовлений меншим ризиком розвитку тяжких та прихованих гіпоглікемій, можливістю застосування у хворих із супутньою серцево-судинною патологією. Доказано високу ефективність та безпечність застосування глімепіриду як у вигляді монотерапії, так і у складі комбінованої терапії, що дозволяє широко застосовувати препарат у загальнолікарській практиці.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, препарати сульфонілсечовини, глімепірид, особливості застосування, первинна медична допомога

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу – хронічне захворювання, зумовлене порушенням вуглеводного обміну, що характеризується інсулінорезистентністю [12, 19] й відносною недостатньою секрецією інсуліну [20, 21], яка прогресує і з часом призводить до апоптозу β -клітин [6, 24, 27, 31, 33].

Цукровий діабет займає третє місце у світі за поширеністю після серцево-судинних і онкологічних захворювань [26]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Міжнародної діабетичної федерації (IDF) чисельність хворих на ЦД у світі у 2015 році становила 415 млн населення. За гендерним складом: чоловіків, хворих на ЦД, – 215,2 млн, жінок – 199,5 млн. За прогнозами до 2040 року ця кількість зросте до 642 млн. При цьому на ЦД 2-го типу припадає 90% всіх випадків діабету в світі. За статистикою 1 із 11 дорослих хворіє на ЦД [3, 7, 22]. Щоденно у світі діагностують 3200 нових випадків ЦД, кожні 10 секунд на планеті саме від ЦД помирає людина, а це приблизно 513 хворих кожного дня, 66 пацієнтів втрачають зір, а 153 людини – кінцівку [7, 8, 22, 29, 35–39].

Україна належить до країн з високим рівнем захворюваності на ЦД. Станом на 1 січня 2015 року в Україні зареєстровано 1 198 047 хворих на ЦД, із них на ЦД 1-го типу хворіє приблизно 85 тис. людей, інші (90%) – мають ЦД 2-го типу [21, 28–30]. Щорічний

приріст хворих на ЦД обох типів в Україні становить 50–60 тис. осіб. Варто зауважити, що при цьому на кожного виявленого хворого припадає 3–4 не виявлені [3, 29]. Оскільки ожиріння є фактором ризику розвитку ЦД 2-го типу та вважається станом предіабету, варто зазначити, що 30% населення України має надмірну масу тіла (80% пацієнтів із ЦД 2-го типу скаржаться на зайву вагу) [21, 28, 30, 35–39].

Відповідно до уніфікованого клінічного протоколу з надання медичної допомоги хворим на ЦД 2-го типу (наказ МОЗ України від 21 грудня 2012 р. №1118) ведення пацієнтів із факторами ризику, предіабетом і компенсованим ЦД 2-го типу повинно здійснюватися на первинному етапі медичної допомоги, в практиці сімейного лікаря. В уніфікованому клінічному протоколі зазначено, що сімейний лікар має можливість самостійно призначати дві групи пероральних цукрознижуючих препаратів – бігуаніди (метформін) та препарати сульфонілсечовини [29, 34–39]. Вибір препарату сульфонілсечовини потребує глибоких знань сімейного лікаря щодо особливостей застосування даної групи і в деяких випадках викликає значні труднощі. Отже, узагальнення даних фармакокінетики та фармакодинаміки глімепіриду є важливим і актуальним для забезпечення більш широкого його застосування на первинному етапі медичної допомоги.

Діапірид®

Glimepiride

ВОЛОДАР «ЦУКРОВИХ» СТИХІЙ!



- **подвійна сила**
- **надійний захист**
- **прогнозований контроль**

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Діапірид

Склад: 1 таблетка містить глімепіриду (мікронізованого) 2 мг, 3 мг або 4 мг у перерахуванні на 100% речовину. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антидіабетичні засоби. Пероральні гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТС А10В В12. **Показання.** Інсулінонезалежний цукровий діабет II типу, якщо рівень цукру в крові не можна адекватно підтримувати лише дієтою, фізичними вправами та зниженням маси тіла. **Спосіб застосування та дози.** Дозування залежить від результатів аналізів вмісту глюкози в крові та сечі. Зазвичай Діапірид застосовують 1 раз на добу. Препарат рекомендується приймати незадовго до чи під час ситного сніданку або, якщо сніданку немає, незадовго перед або під час першого основного прийому їжі. Початкова доза становить 1 мг глімепіриду на добу. Якщо така доза дає змогу адекватно контролювати рівень цукру, її застосовують як підтримуючу. Якщо глікемічний контроль не є оптимальним, дозування потрібно збільшувати до 2, 3 чи 4 мг глімепіриду на добу поетапно (з інтервалами в 1–2 тижні). Максимальна рекомендована доза — 6 мг Діапіриду на добу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПАТ «Фармак». Р. п. МОЗ України: № UA/4784/01/01, № UA/4784/01/02, № UA/4784/01/03.

Інформація для розповсюдження серед лікарів під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.



ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63, м. Київ,
04080, Україна, тел.: +38 (044) 496 87 87,
e-mail: info@farmak.ua

Мета: визначити особливості застосування, фармакокінетики та фармакодинаміки глімепіриду у хворих на цукровий діабет 2-го типу в практиці сімейного лікаря.

Матеріали та методи дослідження

Для підбору досліджень за даною темою виконувався пошук інформації по базах даних JAMA, Scholar та PubMed за 2005–2015 рр. за ключовими словами: ЦД 2-го типу, препарати сульфонісечовини, глімепірид, фармакокінетика, фармакодинаміка, застосування, первинна медична допомога, сімейний лікар. До даного системного огляду були залучені всі дослідження, в яких безпосередньо були вказані особливості застосування та механізми дії глімепіриду у хворих на ЦД 2-го типу, незалежно від їх дизайну. За наявності ряду публікацій з подібною інформацією автори обирали останню за часом публікацію. У відібраних публікаціях зверталася увага на опис механізмів дії глімепіриду як похідного сульфонісечовини 3-го покоління, застосування глімепіриду у вигляді монотерапії та комбінації з метформіном, позитивні та побічні ефекти препарату, виділення особливостей використання. Всі визначені дані підсумовувалися шляхом системного аналізу.

Результати та їх обговорення

В результаті пошуку знайдено у базі даних Scholar 417 публікацій, PubMed – 1076, JAMA – 20. Проаналізувавши отриману інформацію, автори відібрали 35 статей, які найбільше відповідали розкриттю поставленої мети.

Дані проведеного системного аналізу відібраних джерел показав, що похідні сульфонісечовини (глімепірид) є однією з основних груп лікарських засобів для лікування ЦД 2-го типу, що відносяться до секреторигів інсуліну [1, 2, 20, 23, 25, 28, 31, 32] і рекомендовані до застосування у вигляді монотерапії у випадках, коли:

- метформін не переноситься або протипоказаний;
- необхідна швидка терапевтична реакція через симптоми гіперглікемії;
- пацієнт не має надмірної маси тіла (з урахуванням оцінки ризику, пов'язаного з ожирінням та гіпоглікемією) [33].

Глімепірид був вперше впроваджений в клінічну практику в Швеції і отримав схвалення FDA в 1995 році [3, 7, 9]. Панкреатичний ефект глімепериду як похідного сульфонісечовини третьої генерації здійснюється за рахунок його взаємодії з рецепторами АТФ-залежних K^+ -каналів на поверхні β -клітин підшлункової залози, що зумовлює позитивний електричний потенціал [4, 5, 13, 22, 24, 25, 31], блокування рецептора, деполяризацію мембрани β -клітин, відтік K^+ та притік Ca^{2+} , стимулює синтез ендогенного проінсуліну/інсуліну β -клітинами підшлункової залози, його мобілізацію і підсилений викид [4, 13, 19, 28, 30]. Від інших похідних сульфонісечовини глімепірид відрізняється тим, що взаємодіє з білковою субодиницею рецептора сульфаніламід масою 65 кДа на поверхні β -клітин, саме ця особливість зумовлює більш слабкий ефект блокування рецептора порівняно з іншими препаратами сульфонісечовини. В результаті інсулін вивільняється шляхом екзоцитозу, при цьому кількість інсуліну, що секретується, значно менша, ніж при дії традиційних похідних сульфонісечовини. Такий відносно

м'який стимулюючий вплив глімепіриду на секрецію інсуліну забезпечує менший ризик розвитку гіпоглікемії.

Позапанкреатична (пряма та опосередкована) дія глімепіриду проявляється збільшенням кількості інсулін-чутливих рецепторів у тканинах, підвищенням чутливості рецепторів тканин до інсуліну; гальмуванням активності утилізації інсуліну клітинами печінки, підвищенням активності ферменту глікозилфосфатиділінозитол-специфічної фосфоліпази С, що сприяє підвищенню синтезу глікогену; збільшенням внутрішньоклітинної концентрації фруктозо-2,6-біфосфату, який гальмує глікогеноліз і глюконеогенез; пригніченням синтезу глюкагону [4, 13, 19, 30].

Завдяки дії глімепіриду дуже швидко збільшується кількість спеціальних транспортних білків, розташованих на плазматичних мембранах клітин м'язової і жирової тканини, за допомогою яких відбувається посилення утилізації глюкози периферичними тканинами (м'язовою та жировою). Серцево-судинні ефекти глімепіриду в моделях *in vitro* та *in vivo* мінімальні, оскільки препарат не впливає на гладенькі м'язи судин та на АТФ-залежні K^+ -канали кардіоміоцитів, що запобігає негативному впливу на діяльність серцево-судинної системи [4, 13, 26, 30–33]. Внаслідок саме такої дії препарат не порушує так зване ішемічне перекондиціонування (порівняно з іншими препаратами групи) і знижує ризик розвитку інфаркту міокарда. Інші представники групи сульфонісечовини пригнічують відкриття АТФ-залежних калієвих каналів, у зв'язку з чим вони можуть порушувати дану адаптаційну відповідь міокарда і збільшувати ризик розвитку інфаркту міокарда [3, 4, 9, 13, 15, 17].

Nagayama та співавтори (2014) довели, що глімепірид також сприяє зниженню інсулінорезистентності за рахунок посилення поглинання глюкози у печінці та периферичних тканинах і пригнічення виділення глюкози печінкою, що відобразилося на достовірному зниженні індексу НОМА ($p < 0,01$) [9, 13, 14]. Крім того, отримані дані інших авторів *in vivo* показали, що глімепірид діє як інсулін-сентитайзер, збільшуючи відповідь печінки та м'язів на інсулін [6, 9–11, 13, 14, 27].

Даними багатьох досліджень доведено [6, 10, 13, 15, 17], що глімепірид має антиоксидантну, антиагрегантну та антиатерогенну дію. Антиоксидантна дія забезпечується підвищенням рівня ендогенного α -токоферолу і активності антиоксидантних ферментів (каталази, глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази), що сприяє зниженню вираженості окислювального стресу, який постійно присутній при цукровому діабеті. Антиагрегантна дія пов'язана зі зниженням агрегації тромбоцитів у результаті вибіркового пригнічення циклооксигенази та перетворення арахідонової кислоти на тромбоксан А2, який активує агрегацію тромбоцитів [6, 10, 15]. Антиатерогенна дія зумовлена активацією специфічної фосфоліпази С і здійснюється за рахунок значного підвищення концентрації адипонектину та оксиду азоту (NO) у плазмі крові і вираженим зменшенням концентрації фактора некрозу пухлин та інгібітора активатора плазміногену 1-го типу, що доведено в ряді досліджень [6, 10, 13, 15, 17]. Також слід зауважити, що у цих дослідженнях було доведено протизапальну і антиапоптотичну дію глімепіриду.

Н.О. Кравчун і співавтори (2010) доказали, що монотерапія глімепіридом у дозі 4 мг має позитивний ефект на зниження фракції ліпідів крові, що спостерігається через 12 місяців прийому:

рівень загального холестерину крові знизився з $6,78 \pm 0,17$ ммоль/л до $5,40 \pm 0,34$ ммоль/л ($p < 0,05$), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ) – підвищився з $1,03 \pm 0,14$ ммоль/л до $1,30 \pm 0,12$ ммоль/л ($p < 0,05$) [28].

Крім того, декілька досліджень із застосування глімепериду у вигляді монотерапії терміном до 12 місяців показали його позитивний ефект на індекс маси тіла (ІМТ). Встановлено, що маса тіла пацієнтів або суттєво не змінювалась, або знизилась на 1–2 кг [8, 19, 22].

Використання комбінації препаратів глімепірид + метформін дозволяє посилити позитивні ефекти першого і використовувати користь другого препарату, у тому числі його властивість пригнічувати глюконеогенез, а також призупиняти утворення вільних жирних кислот і окислених жирів. Додаткова користь від такої комбінації полягає у зменшенні доз препаратів сульфонілсечовини, зниження маси тіла у частини пацієнтів, попередження наростання гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, а також завдяки метформіну – профілактичному впливу на онкологічні ризики та прогресування серцево-судинної патології [25]. Дослідження І.В. Глінкіної та співавторів (2012) показало добру переносимість та ефективність комбінованої терапії глімепіридом і метформіном (2 мг та 1000 мг відповідно). Через 6 місяців прийому комбінованої терапії метформін + глімепірид було відмічено статистично значуще зниження середнього рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) на 1,1% ($p < 0,001$), а більше половини хворих досягли цільового рівня $HbA_{1c} < 7\%$. У проведеному дослідженні Н.А. Кравчун, О.О. Хижняк (2009) було показано, що комбінована терапія глімепіридом та метформіном тривалістю 12 тижнів була більш ефективною і безпечною, ніж комбінація глібенкламіду з метформіном, висновки були зроблені на основі достовірного зниження рівня глікозильованого гемоглобіну (на 1,4% та 1,2% відповідно), холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) та тригліцеридів (ТГ) [27].

У дослідженні А.В. Древалю (2011) було виявлено ще один позитивний ефект глімепериду – його можливість нівелювати так званий феномен «вторинної псевдорезистентності до препаратів сульфонілсечовини» [25]. Як відомо, при тривалому прийомі (5–15 років) відбувається розвиток вторинної резистентності до препаратів сульфонілсечовини. Проте оскільки препарати даної

групи здатні викликати гіпоглікемію (особливо глібенкламід), було припущено, що декомпенсація ЦД і гіперглікемія у частини хворих може бути проявом компенсаторних механізмів організму внаслідок прихованої гіпоглікемії (частіше вночі), у відповідь на яку секретуються контрінсулярні гормони, які і викликають гіперглікемію та декомпенсацію діабету. Підвищення дози препарату у таких випадках посилює приховану гіпоглікемію і сприяє ще більшій декомпенсації. Виникає синдром Сомоджі на фоні прийому препаратів сульфонілсечовини. Оскільки глімепірид має найменший ризик розвитку гіпоглікемії серед препаратів своєї групи, було запропоновано хворим із «вторинної резистентністю до препаратів сульфонілсечовини» замінити препарат на глімепірид, що продемонструвало позитивний ефект [23].

Всі проаналізовані авторами дослідження вказували на ефективність, безпечність глімепериду та доцільність однократного прийому препарату [1, 6, 15, 25, 26, 32]. Максимальний ефект зниження глікемії спостерігався через 2–3 години після прийому, водночас активність зниження глікемії спостерігається і через 24 години після разового прийому препарату. Незалежно від дози глімепериду (0,5–8 мг на добу) його одноразовий чи дворазовий прийом на добу – однаково ефективний. Глімепірид рекомендований до щоденного прийому 1 раз на добу перед сніданком у дозі від 1 до 6 мг на добу протягом перших днів лікування з подальшим контролем глікемії. Дуже важливо не пропускати прийом їжі після прийому глімепериду [25].

Ефективність глімепериду була проаналізована у 3 ключових плацебо-контрольованих дослідженнях: Аметова А.С., Абаєвої Ф.І. (2013), Кравчун Н.О. (2010), а також Глінкіної І.В. та співавт. (2012) [19, 22, 27], які показали достовірне зниження рівня глікозильованого гемоглобіну, середнього рівню глікемії та пострандіальної глікемії в результаті застосування монотерапії глімепіридом в дозі від 1 до 4 мг на добу. Тривалість прийому препарату в середньому становила 6–12 місяців (таблиця). При цьому результати досліджень Глінкіної І.В. та співавт. (2012) та Аметова А.С., Абаєвої Ф.І. (2013) були ідентичними.

Безпечність глімепериду було вивчено у 5 плацебо-контрольованих дослідженнях, які виявили виникнення небажаних побічних явищ у 2% хворих на ЦД 2-го типу. Частіше за все фіксувалися:

Таблиця. Ефективність застосування глімепериду

Дослідження	Рік	Глімепірид, доза, тривалість	Ефективність за показниками	Вихідний рівень	Кінцевий рівень	p
Аметов А.С., Абаєва Ф.І.	2013	1–3 мг, 6 місяців	HbA_{1c} %	$7,9 \pm 0,5$	$6,6 \pm 0,7$	$< 0,001$
			Глікемія натще, ммоль/л	$8,2 \pm 1,2$	$6,6 \pm 1,0$	$< 0,001$
			Постпрандіальна глікемія, ммоль/л	$10,5 \pm 1,9$	$7,3 \pm 1,0$	$< 0,001$
Кравчун Н.А.	2010	4 мг, 12 місяців	HbA_{1c} %	$9,0 \pm 0,47$	$6,80 \pm 0,41$	$< 0,05$
			Глікемія натще, ммоль/л	$9,3 \pm 0,4$	$7,4 \pm 0,5$	$< 0,05$
			Постпрандіальна глікемія, ммоль/л	$10,1 \pm 0,5$	$8,4 \pm 0,3$	$< 0,05$
			Мікроальбумінурія, мкг/л	$119,8 \pm 10,2$	$72,6 \pm 5,6$	$< 0,005$
Глінкіна І.В. та співавт.	2012	1–3 мг, 6 місяців	HbA_{1c} %	$7,9 \pm 0,5$	$6,6 \pm 0,7$	$< 0,001$
			Глікемія натще ммоль/л	$8,2 \pm 1,2$	$6,6 \pm 1,0$	$< 0,001$
			Постпрандіальна глікемія, ммоль/л	$10,5 \pm 1,9$	$7,3 \pm 1,0$	$< 0,001$

Примітка: HbA_{1c} – глікозильований гемоглобін.

гіпоглікемія, запаморочення, астенія, головна біль, висип, нудота. У менше ніж 1% хворих траплялися побічні дії з боку шлунково-кишкового тракту: блювота, біль у животі, діарея [15, 25, 26, 23, 32]. Частоту гіпоглікемічних ускладнень детально вивчали Rosenstock і співавтори (2013), Глінкіна І.В. та співавтори (2012), які показали, що за весь період досліджень було зареєстровано лише 1 випадок безсимптомної гіпоглікемії, а клінічні прояви глікемії за перші 12 тижнів дослідження було зареєстровано 39 разів у 11 хворих, за наступні 12 тижнів – 62 рази у 25 хворих ($p > 0,05$). Нічні прояви гіпоглікемії за перші 12 тижнів були зафіксовані у 2 хворих (по 1 епізоду), а протягом наступних 12 тижнів – у 4 хворих (6 епізодів). Тяжких гіпоглікемії, які б потребували медичної допомоги, протягом дослідження не було [19, 22]. У дослідженнях Аметова А.С. та Ісакової М.Р. (2008), Аметова А.С. та Абаєвої Ф.Т. (2013) епізоди безсимптомної гіпоглікемії не були зафіксовані у жодного пацієнта за 12 тижнів прийому глімепіриду. Через 24 тижні від початку прийому препарату було зафіксовано один випадок безсимптомної гіпоглікемії. За 24 тижні дослідження лише 2 пацієнта мали 2 епізоди нічної гіпоглікемії та жоден хворий не мав випадків тяжких гіпоглікемії [19]. Наведені дані вказують на те, що глімепірид, як і кожен препарат, має побічні дії, але їх кількість значно менша, ніж у інших представників групи сульфанілсечовини.

Висновки

Отже, глімепірид як препарат сульфанілсечовини 3-го покоління є високоефективним та безпечним цукрознижуючим засобом. Сім'яний лікар може призначити препарат у вигляді монотерапії хворим на цукровий діабет 2-го типу, які не мають надмірної маси тіла чи мають протипоказання до бігуанідів, або застосовувати його в комбінації з метформіном. Глімепірид ефективно знижує глікемію, виявляє антиатеросклеротичні, антиатерогенні, протизапальні, антиапоптотичні, антиагрегаційні ефекти. Високий рівень безпеки глімепіриду зумовлений меншим ризиком розвитку тяжких та прихованих гіпоглікемії і можливістю застосування у хворих із супутньою серцево-судинною патологією, що надає можливість його широкого застосування у загальнолікарській практиці.

Список використаної літератури

1. Abrahamson M.J. Should sulfonylureas remain an acceptable first-line add-on to metformin therapy in patients with type 2 diabetes? Yes, they continue to serve us well! / M.J. Abrahamson // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38. – P. 160–169.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2015 // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38, Suppl. 1. – P. S41–48.
3. Basit A. Glimipiride: evidence-based facts, trends, and observations / A. Basit, M. Riaz, A. Fawwad // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2012. – Vol. 8. – P. 463–472.
4. de Dios S. T. Regulation of the atherogenic properties of vascular smooth muscle proteoglycans by oral anti-hyperglycemic agents / S.T. de Dios, K.V. Frontanilla, J. Nigro [et al.] // *J. Diabetes Compl.* – 2007. – Vol. 21 (2). – P. 108–117.
5. Del Prato S. B-cell function and antidiabetic pharmacotherapy / S. Del Prato, C. Bianchi, P. Marchetti // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2007. – Vol. 23. – P. 518–527.
6. Goldberg R.B. A dose-response study of glimepiride in patients with NIDDM who have previously received sulfonylurea agents. The Glimepiride Protocol #201 Study Group. / R.B. Goldberg, S.M. Holvey, J. Schneider // *Diabetes Care*. – 1996. – Vol. 19 (8). – P. 849–856.
7. IDF Diabetes Atlas, Sixth edition, Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. – 162 p. [Електронний ресурс]. – Online version of IDF Diabetes Atlas: www.idf.org/diabetesatlas.
8. Koshiba K. Efficacy of glimepiride on insulin resistance, adipocytokines, and atherosclerosis [Електронний ресурс] / K. Koshiba, M. Nomura, Y. Nakaya, S. Ito // *J. Med. Invest.* – 2006. – Vol. 53 – P. 87–94. – Режим доступу: <https://www.jstage.jst.go.jp/article/>.
9. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse I.B. et al. // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38. – P. 140–149.
10. McCluskey D. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study administering glimepiride to patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with rosiglitazone monotherapy / McCluskey D., Touger M.S., Melis R., Schlessener D.S. // *Clin. Ther.* – 2004. – Vol. 26 (11). – P. 1783–1790.
11. Mori R.C.T. Glimepiride as insulin sensitizer: increased liver and muscle responses to insulin / R.C.T. Mori, S.T. Hirababa, A.E. Hirata, M.M. Okamoto, U.F. Machado // *Diabetes, Obesity and Metabolism. A Journal of Pharmacology and Therapeutics*. – 2008. – Vol. 10. – P. 596–600.
12. Morris A.D. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin / A.D. Morris, J.M.M. Evans, S.A. Ogston, A. Emslie-Smith // *Diabetologia*. – 2006. – Vol. 49. – P. 930–936.
13. Nagayama D. Improvement of cardio-ankle vascular index by glimepiride in type 2 diabetic patients / D. Nagayama, A. Saiki, K. Endo [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 64, №13. – P. 1796–1801.
14. Nagayama D. Possible effects of glimepiride beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes: a preliminary report / D. Nagayama, A. Saiki, K. Endo et al. // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2014. – Vol. 13, Art. 15. – P. 1–8.
15. Ueba H. Glimepiride induces nitric oxide production in human coronary artery endothelial cells via a PI3-kinase-Act dependent pathway / H. Ueba, M. Kuroki, S. Hashimoto [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2005. – Vol. 183. – P. 35–39.
16. Umpierrez G. Glimepiride versus pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial / G. Umpierrez, M. Issa, A. Vlainic // *Current medical research and opinion*. – 2006. – Vol. 22, №4. – P. 751–759.
17. Xu D.-Y. Effects of Glimepiride on metabolic parameters and cardiovascular risk factors in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus / D.-Y. Xu, S.-P. Zhao, Q.-X. Huang [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 88. – P. 71–75.
18. Yang B. The change of atherogenic index of plasma (AIP) level in type 2 diabetic pedigrees and the response of AIP to Acarbose or Glimepiride in therapy of type 2 diabetes mellitus / B. Yang, H. Tian, Y. Ren [et al.] // *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi 22 (English Abstract)*. – 2005. – P. 560–564.
19. Аметов А.С. Возможности применения глимепирида для инициации сахароснижающей терапии. Результаты обсервационного исследования Амарил-МОНО / А.С. Аметов, Ф.Т. Абаева // *Сахарный диабет*. – 2013. – №4. – С. 95–100.
20. Анциферов М.Б. Пероральные сахароснижающие препараты в лечении сахарного диабета типа 2 [Електронний ресурс] / М.Б. Анциферов, А.К. Волкова // *Медицинский совет*. – 2007. – №2. – Режим доступу: <http://www.nedug.ru/news/medicina/2008/6/3>.
21. Всесвітня організація охорони (ВООЗ). [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.who.int/ru.
22. Глинкіна І.В., Пчелинцев М.В., Шмидт О.М. Фармакоепидемиологические аспекты применения глимепирида при сахарном диабете 2-го типа // *Эндокринология*. – 2012. – №3. – С. 1573–1578.
23. Древаль А.В. Сульфаниламид третьего поколения глимепирид в лечении сахарного диабета 2-го типа / А.В. Древаль // *Русский медицинский журнал*. – 2011. – №13. – С. 821–828.
24. Каджарян В.Г. Новое в лечении сахарного диабета 2-го типа / В.Г. Каджарян, Н.И. Капштарь // *Запорожский медицинский журнал*. – 2014. – №1 (82). – С. 74–79.
25. Камінський О.В. Сучасна терапія цукрового діабету 2-го типу: комбінація препарату Амарил® і метформіну – Амарил М / Камінський О.В. // *Ліки України*. – 2010. – №1 (137). – С. 71–74.
26. Клиничук В.А. Применение глибенкламида при сахарном диабете 2 типа: объективный взгляд на pro et contra [Електронний ресурс] / В.А. Клиничук // *Здоровье Украины*. – 2008. – №8/1. – С. 20–21. – Режим доступу: <http://health-ua.com/articles/626.html>.
27. Кравчун Н.А., Хижняк О.О. Сравнительный анализ применения глимепирида и гликлазида пролонгированного действия при лечении больных сахарным диабетом 2-го типа // *Проблеми ендокринної патології*. – 2010. – №1. – С. 5–11.
28. Маньковский Б.Н. Новое руководство по лечению сахарного диабета 2 типа – что изменилось, в чем значение для клинической практики? / Б.Н. Маньковский // *Диабет. Ожирение. Метаболический синдром*. – 2012. – №1. – С. 31–37.
29. Міністерство охорони здоров'я України, сайт. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/>.
30. Мягкова Н.И. Ингибиторы ДПП-4. Нужны ли они в практике врача-эндокринолога? [Електронний ресурс] / Н.И. Мягкова // *Новости медицины*

- и фармации. – 2010. – №13–14. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13412>.
31. Паньків В.І. Індивідуальний підхід до лікування цукрового діабету 2-го типу: коли, кому і які альтернативні варіанти, окрім метформіну / В.І. Паньків // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – №8 (56). – С. 36–39.
 32. Полторац В.В. Глімепірид (Амарил®) в терапії больних сахарним діабетом 2-го типа (патофізіологічне обґрунтування і клінічна реалізація) / В.В. Полторац, Н.А. Кравчун, М.Ю. Горшунська, Н.С. Красова // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – №1. – С. 77–89.
 33. Полторац В.В. Глікемічна пам'ять як патогенетичне обґрунтування для формування алгоритма сучасної антидіабетическої терапії / В.В. Полторац, Н.С. Красова, М.Ю. Горшунська // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2014. – №3. – С. 15–21.
 34. Ткаченко В.І. Співвідношення альбумін-креатинін сечі та швидкість клубочкової фільтрації як фактори ризику серцево-судинної патології у хворих з цукровим діабетом 2 типу / В.І. Ткаченко // The Unity of Science. – 2015. – November. – С. 105–109.
 35. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги цукровий діабет 2-го типу № 1118 від 21 грудня 2012 року. <http://mediinstruction.org.ua/index/drug/2260/%D0%B4%D1%96%D0%B0%D0%BF%D1%96%D1%80%D0%B8%D0%B4%28diapiride%29>.
 36. Лисенко Г.І. Диспансеризація як шлях первинної і вторинної профілактики цукрового діабету 2-го типу на етапі первинної медичної допомоги (навчально-методичний посібник) / Г.І. Лисенко, В.І. Ткаченко. – К., 2013. – 144 с.
 37. Ткаченко В.І. Розробка та впровадження уніфікованого та локального протоколів з надання медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу на етапі первинної медичної допомоги / В.І. Ткаченко // Методичні рекомендації. – К., 2014. – 94 с.

Резюме

Особенности назначения препаратов сульфонилмочевины в практике семейного врача: системный обзор применения глимепирида

В.И. Ткаченко, Я.А. Садовник

Национальная академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Сахарный диабет по распространенности занимает третье место в мире после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Выбор препарата лечения сахарного диабета является очень сложным процессом в практике семейного врача. Цель: определить особенности использования, фармакотерапии и фармакодинамики глимепирида у больных с сахарным диабетом 2-го типа в практике семейного врача. Проведен системный анализ публикаций за 2005–2015 гг. в поисковых системах JAMA, Scholar и PubMed, а также в журналах и изданиях материалов конференций, которые наиболее соответствовали раскрытию поставленной задачи. Установлено, что глимепирид как препарат сульфонилмочевины 3-го поколения является высокоэффективным сахароснижающим средством, который снижает гликемию, достоверно обладает антиатеросклеротическим, антиатерогенным, противовоспалительным, антиапоптотическим, антиагрегационным действием. Высокий уровень безопасности глимепирида обусловлен меньшим риском развития тяжелых и скрытых гипогликемий, возможностью использования у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Доказанная высокая эффективность и безопасность применения глимепирида в качестве моно- и комбинированной терапии позволяет шире применять препарат в общепрофессиональной врачебной практике.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, препараты сульфонилмочевины, глимепирид, особенности применения, первичная медицинская помощь, семейный врач

Summary

The features of sulfonylurea's use in the general practice: a systematic review of glimepiride researches

V. Tkachenko, I. Sadovnik

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Diabetes mellitus (DM) is on the third place by the prevalence after cardiovascular and oncologic diseases in the world. The choice of drug treatment DM is a complex process in the general practice. Background: identify the features of use, pharmacocinetics and pharmacodynamics of glimepiride in patients with DM type 2 in the general practice. A systematic review of publications in JAMA, Scholar and PubMed, as well as in journals and conference publications from 2005 till 2015 was conducted. It was found, that glimepiride, as a drug of 3rd generation sulfonylurea, has hypoglycemic, antiatherosclerotic, antiatherogenic, anti-inflammatory, antiapoptotic, antiaggregatory effects. High safety of glimepiride was proved by lower risk of severe and hidden hypoglycemia, positive results of use in patients with concomitant cardiovascular pathology. Proved high efficiency and safety of glimepiride as monotherapy and in combination allows its wide use in general practice.

Key words: diabetes mellitus type 2, sulfonylurea, glimepiride, features of use, primary care, family doctor