



КАНОНФАРМА  
ПРОДАКШН



# Роль и место препаратов сульфонилмочевины в терапии сахарного диабета 2 типа. Современные клинические рекомендации.

Чередникова М.А., к.м.н., врач-эндокринолог  
высшей категории, МБУЗ ГKB №5



КАНОНФАРМА  
ПРОДАКШН



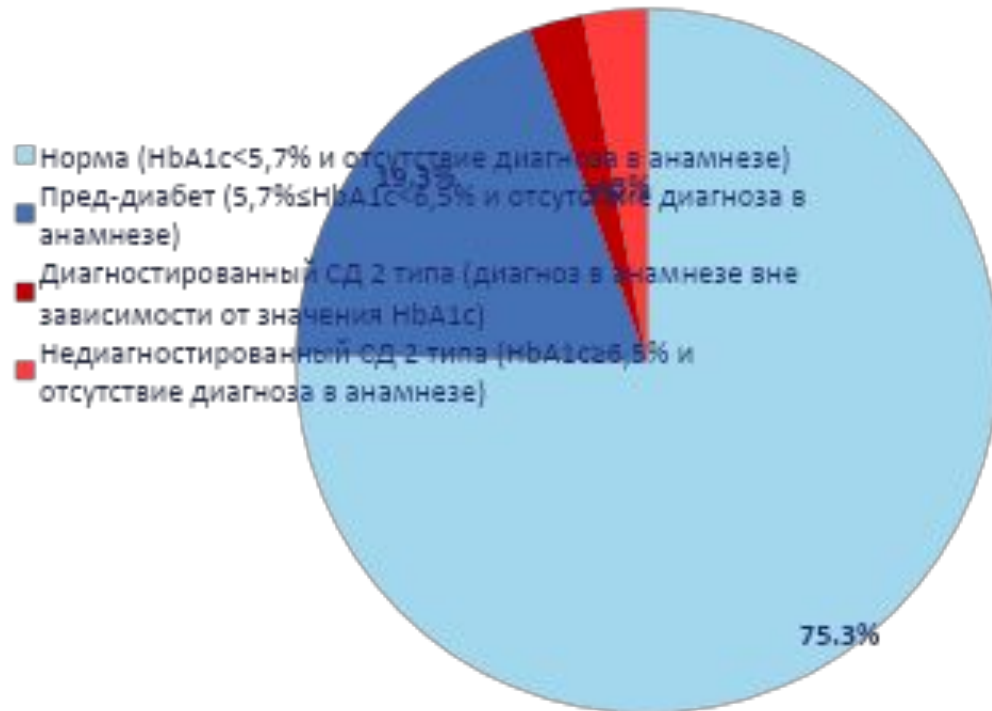
# Сахарный диабет 2 типа в РФ: распространенность, заболеваемость, смертность

Показатели	2013 г.	2017 г.
Распространенность (на 100 тыс. населения)	<b>2455,3</b>	<b>2775,6</b>
Заболеваемость (на 100 тыс. населения)	<b>226,7</b>	<b>185,2</b>
Смертность (на 100 тыс. населения)	-	<b>68,4</b>



# NATION: Оценка распространенности СД 2 типа в РФ у взрослых

## Распределение населения по уровню HbA1c с учетом данных анамнеза



**5,44%**

# Распространенность СД 2 типа в РФ

## Данные по ФО

Только в одном федеральном округе распространенность СД 2 типа значимо ниже по сравнению с другими федеральными округами ( $p < 0,05$ ): (СФО)

В остальных федеральных округах распространенность СД 2 типа не отличается от общероссийской распространенности

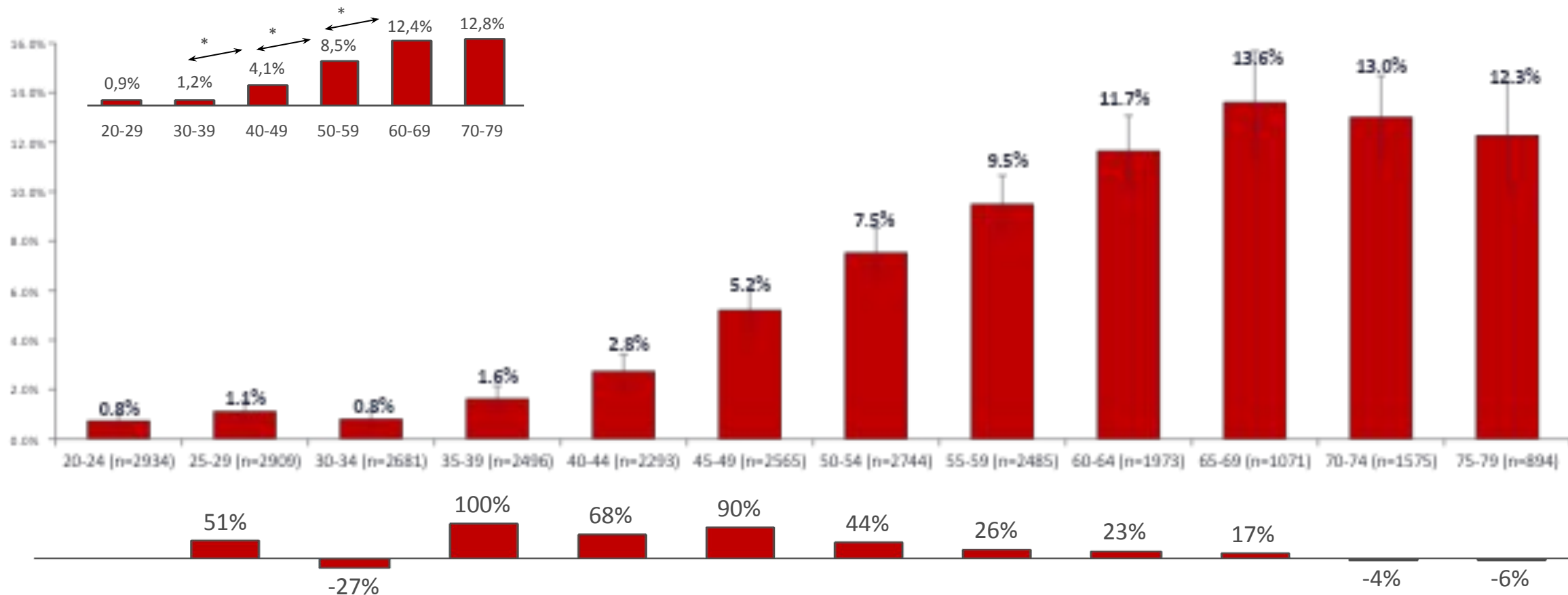
**Распространенность СД 2 типа в целом = 5,4%**



Source: Dedov, M. Shestakova, M.M. Benedetti, D. Simon, I. Pakhomov, G. Galstyan, Prevalence of Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study), Diabetes Research and Clinical Practice (2016)

( $p < 0,05$ ) Chi square, Bonferroni adjustment

# Ключевые факторы, оказывающие влияние на распространенность СД 2 (возраст)



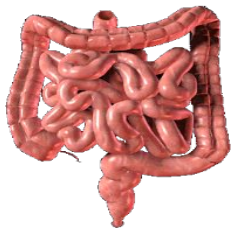
Source: Dedov, M. Shestakova, M.M. Benedetti, D. Simon, I. Pakhomov, G. Galstyan, Prevalence of Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study), Diabetes Research and Clinical Practice (2016)

*n* – объем выборки  
\* -  $p < 0,05$

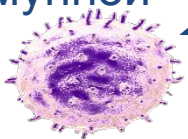
# Современная концепция 11 звеньев патогенеза СД2

## 6. Толстая кишка

Патологическая микрофлора;  
возможно снижение секреции  
ГПП-1

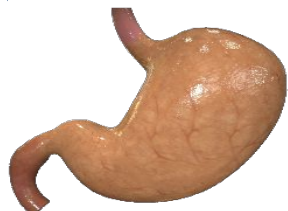


## 5. Нарушение иммунной регуляции/ воспаление



## 10. Желудок/ тонкий кишечник

↑ скорости абсорбции  
глюкозы



## 11. Почки

↑ реабсорбции глюкозы



1.  $\beta$ -клетки  
↓ функции  $\beta$ -клеток  
↓ массы  $\beta$ -клеток

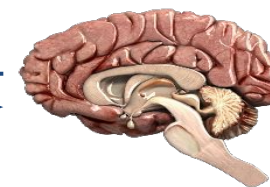
↓ секреции Инсулина

2. ↓ инкретинового  
эффекта

3. Дефект  $\alpha$ -  
клеток

↑ Глюкагон

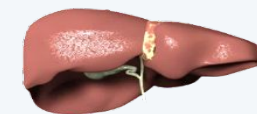
**ГИПЕРГЛИКЕМИЯ**



## 4. ГОЛОВНОЙ МОЗГ

↑ аппетита  
↓ утренней секреции дофамина  
↑ симпатического тонуса

## Инсулинорезистентность



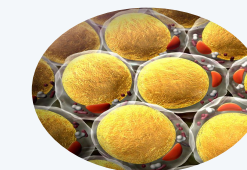
## 7. Печень

↑ продукции глюкозы



## 8. Мышцы

↓ периферической  
утилизации глюкозы

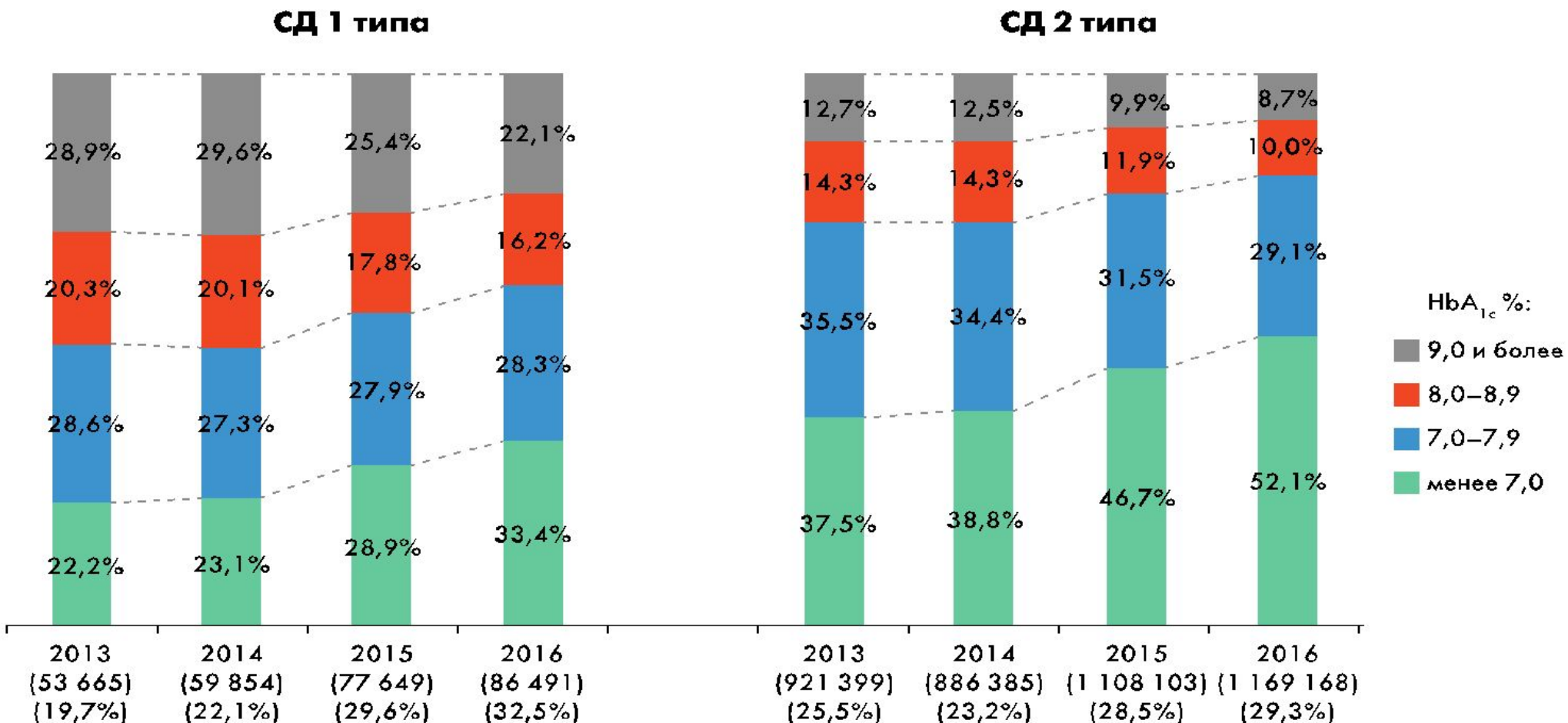


## 9. Жировые клетки

↑ липолиза

# Недостаточный гликемический контроль

Почти половина пациентов с СД 2 типа в РФ имеют HbA<sub>1c</sub> ≥7%



# Алгоритм принятия пациент-ориентированного решения по контролю гликемии при сахарном диабете 2-го типа





# Алгоритм индивидуального выбора целей терапии по HbA1c

При выборе индивидуального целевого уровня HbA1c в первую очередь следует учитывать:

- *возраст пациента;*
- *ожидаемую продолжительность жизни; функциональную зависимость*
- *наличие АССЗ;*
- *риск развития тяжелых гипогликемий*

Категории пациентов	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
			Функционально независимые	Функционально зависимые		
				Без старческой астении или деменции	Старческая астения или деменция	Завершающий этап жизни
Характеристики						
Нет АССЗ и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	<7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемий, симптомов гипергликемии
Есть АССЗ и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%			

\* ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни

# Схема сахароснижающей терапии. Адаптирована



Метформин + Коррекция образа жизни  
если  $HbA_{1c} >$  целевого уровня

в том числе с позиции управления массой тела + и физической нагрузки

Есть доказанное АС ССЗ или ХБП?

Преобладает АС ССЗ



Преобладает ХСН или ХБП



если  $HbA_{1c} >$  целевого уровня

Выбирать средства с подтверждённой СС безопасностью:

- рассмотреть добавление иНГЛТ-2 / аГПП-1 с подтверждённой пользой по ССЗ
- добавить иДПП-4 (кроме сакса- при ХСН), если не принимает аГПП-1
- базальный инсулин
- ПСМ

Нет доказанного АС ССЗ или ХБП?

Необходимость в снижении гипогликемий



Необходимость в снижении веса



Для пациента стоимость препарата на первом месте



**Комментарии**

**АС ССЗ**  
аГПП-1: лираглутид > семаглутид > эксенатид XR  
иНГЛТ-2: эмпаглифлозин > канаглифлозин.

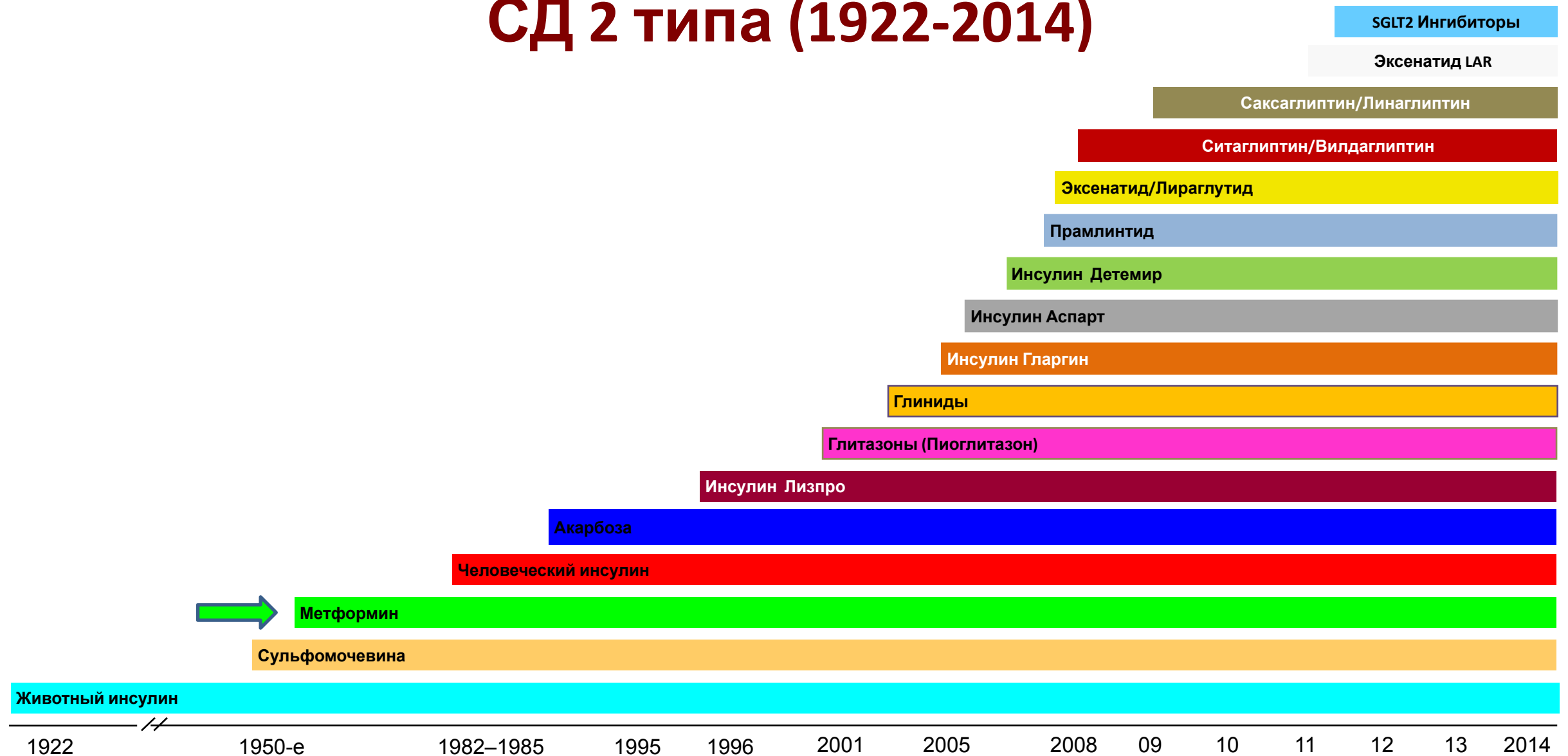
**ХСН и ХБП**  
И канаглифлозин, и эмпаглифлозин показали эффекты на снижение ХСН и прогрессирование ХБП в CVOT.

**Гипогликемии**  
Используйте последнее поколение ПСМ с наименьшим риском гипогликемии.

Деглюдек / гларгин 300 > гларгин 100 / детемир > НПХ-инсулин  
\*Деглюдек / гларгин 100 продемонстрировали СС безопасность

**Вес**  
аГПП-1: Сема- > лира- > дулаглутид > эксенатид > ликсисенатид

# Эволюция препаратов для лечения СД 2 типа (1922-2014)



# ПОТЕНЦИАЛЬНО ВОЗМОЖНО ДО 150 КОМБИНАЦИЙ ПСП И ИНСУЛИНА

Группы препаратов	Механизм действия
Препараты сульфонилмочевины (СМ)	Стимуляция секреции инсулина
Глиниды (меглитиниды)	Стимуляция секреции инсулина
Бигуаниды (метформин)(Мет)	Снижение продукции глюкозы печенью Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани
Тиазолидиндионы (глитазоны) (ТЗД)	Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани Снижение продукции глюкозы печенью
Ингибиторы α-глюкозидаз	Замедление всасывания углеводов в кишечнике
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида –1 (аГПП-1)	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью Замедление опорожнения желудка Уменьшение потребления пищи Снижение массы тела
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины) (иДПП-4)	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина Глюкозозависимое подавление секреции глюкагона Снижение продукции глюкозы печенью Не вызывают замедления опорожнения желудка Нейтральное действие на массу тела
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины) (иНГЛТ-2)	Снижение реабсорбции глюкозы в почках Снижение массы тела Инсулиннезависимый механизм действия
Инсулины	Все механизмы, свойственные эндогенному инсулину



## С ЧЕГО НАЧАТЬ\*

### СЛОЖНОСТИ ВЫБОРА

- Много классов препаратов
- Выбор комбинированной терапии
- Лекарственные взаимодействия
- Лечение специальных групп пациентов
- Следование алгоритмам и рекомендациям
- Индивидуальный подход
- Приверженность терапии
- Побочные эффекты терапии
- Цена терапии



### ОЖИДАНИЯ ОТ ПРЕПАРАТА

- Высокая эффективность в отношении снижения гликемии
- Длительное удержание достигнутых показателей
- Низкий риск гипогликемии
- Снижение или нейтральное действие в отношении массы тела
- Безопасный в плане отдаленных прогнозов
- Не повышает СС риск
- Низкая стоимость
- Удобный прием препарата



# Персонализация выбора сахароснижающих препаратов

Проблема	Приоритет	Безопасны	Не рекомендованы
Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза (кроме СН)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• иНГЛТ-2</li> <li>• арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• метформин</li> <li>• <b>ПСМ</b></li> <li>• иДПП-4</li> <li>• арГПП-1</li> <li>• иНГЛТ-23</li> <li>• ТЗД</li> <li>• акарбоза</li> <li>• инсулины</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ПСМ (глибенкламид)</li> </ul>
Сердечная недостаточность	<ul style="list-style-type: none"> <li>• иНГЛТ-2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• метформин</li> <li>• <b>ПСМ</b> (осторожность при выраж. декомпенсации)</li> <li>• иДПП-4</li> <li>• арГПП-1</li> <li>• акарбоза</li> <li>• инсулины</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ПСМ (глибенкламид)</li> <li>• ТЗД</li> <li>• иДПП-4 (саксаглиптин)</li> </ul>

# Персонализация выбора сахароснижающих препаратов

Проблема	Приоритет	Безопасны	Не рекомендованы
ХБП С 1-3а (СКФ $\geq$ 45 мл/мин)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• иНГЛТ-2</li> <li>• <b>ПСМ</b> (гликлазид МВ)</li> <li>• арГПП-1 (лираглутид, семаглутид)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• метформин</li> <li>• <b>ПСМ</b></li> <li>• ТЗД</li> <li>• иДПП-4</li> <li>• аГПП-1</li> <li>• инсулины</li> <li>• акарбоза</li> </ul>	ПСМ (глибенкламид при СКФ < 60 мл/мин)
ХБП С 3б-5 (СКФ < 45 мл/мин)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• метформин (до ХБП С3б)</li> <li>• <b>ПСМ</b> (до ХБП С4)</li> <li>• иДПП-4</li> <li>• арГПП – 1 (лираглутид, дулаглутид до ХБП С4)</li> <li>• инсулины</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ПСМ (глибенкламид)</li> <li>• метформин (при СКФ &lt; 30 мл/мин)</li> <li>• иНГЛТ-2</li> <li>• арГПП-1 (при СКФ &lt; 30 мл/мин)</li> <li>• ТЗД</li> <li>• акарбоза</li> <li>• иДПП-4 (гозоглиптин)</li> </ul>

Источник: Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом под ред. И. И.

Дедова, М. В. Шестаковой, 9-й выпуск, 2019 г.

# Персонализация выбора сахароснижающих препаратов

Проблема	Приоритет	Безопасны	Не рекомендованы
Ожирение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• метформин</li> <li>• арГПП-</li> <li>• иНГЛТ-2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• иДПП-4</li> <li>• акарбоза</li> </ul>	<p>Вызывают прибавку массы тела (но при клинической необходимости должны быть назначены без учета этого эффекта)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ПСМ</li> <li>• ТЗД</li> <li>• инсулины</li> </ul>
Гипогликемии	<p>Препараты с низким риском:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• иДПП-4</li> <li>• арГПП-1</li> <li>• иНГЛТ-2</li> <li>• ТЗД</li> <li>• акарбоза</li> </ul>		<p>Препараты с высоким риском:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ПСМ/глиниды</li> <li>• инсулины</li> </ul>



# СТРАТИФИКАЦИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ В ЗАВИСИМОСТИ

## ОТ УРОВНЯ HbA1c В ДЕБЮТЕ

1. Если исходный показатель HbA1c в целевом диапазоне или превышает индивидуальный целевой уровень менее чем на 1.0%

- Старт с монотерапии – приоритет **Метформин** (при отсутствии противопоказаний)
- При непереносимости М или наличии противопоказаний – ПССП с учетом рекомендаций по персонализации
- Предпочтение препаратам с низким риском гипогликемии
- При непереносимости или противопоказаниях возможно начало терапии с альтернативных препаратов (**ПСМ** или глиниды)

*Эффективный темп снижения HbA1c > 0,5 % за 6 мес. наблюдения.*

*Источник: Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом под ред. И.*

*И. Дедова, М. В. Шестаковой, 9-й выпуск, 2019*

# СТРАТИФИКАЦИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ В ЗАВИСИМОСТИ

## ОТ УРОВНЯ HbA1c В ДЕБЮТЕ

### 2. Если исходный показатель HbA1c превышает индивидуальный целевой уровень на 1.0 – 2,5%

- Старт с комбинации 2 препаратов – базовый препарат **Метформин** (при отсутствии противопоказаний)
- Учитывать рациональные комбинации, рекомендации по персонализации
- Предпочтение препаратам с низким риском гипогликемии

*Эффективный темп снижения HbA1c > 1,0 % за 6 мес. наблюдения*

# СТРАТИФИКАЦИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ В ЗАВИСИМОСТИ

## ОТ УРОВНЯ HbA1c В ДЕБЮТЕ

### 3. Если исходный показатель HbA1c превышает индивидуальный целевой уровень более, чем на 2,5%

- Старт с комбинации инсулинотерапии и ПССП, в дальнейшем возможна отмена инсулинотерапии
- Если отсутствуют выраженные клинические симптомы декомпенсации – возможен старт с 2 или 3 ПССП
- Учитывать рациональные комбинации, рекомендации по персонализации
- ПСМ обеспечивают быстрый сахароснижающий эффект

*Эффективный темп снижения HbA1c > 1,5 % за 6 мес. наблюдения*



# Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов\*

	Метформин	иДПП-4	СМ/ глиниды	ТЗД	иНГЛТ-2	аГПП-1	Базальный инсулин <sup>#</sup>	Инсулин короткого действия <sup>#</sup>
Метформин		+	+	+	+	+	+	+
иДПП-4	+		+	+	+	НР	+	НР
СМ/глиниды	+	+		+	+	+	+	НР
ТЗД	+	+	+		+	+	НР*	НР*
иНГЛТ-2	+	+	+	+		++	+	+
аГПП-1	+	НР	+	+	+++		+	НР
Базальный инсулин <sup>#</sup>	+	+	+	НР*	+	+		+
Инсулин короткого действия <sup>#</sup>	+	НР	НР	НР*	+	НР	+	

+ рациональная комбинация;

НР нерациональная комбинация;

\* за исключением подтвержденных случаев выраженной инсулинорезистентности;

\*\* не внесена в инструкцию;

# включая аналоги инсулина



# Наиболее часто назначаемые классы ПССП в 2017 г.

- Монотерапия - 46,8%: метформин 57,3% и препараты СМ 41,2%;
- Комбинация 2 ССП – 25,6%: метформин + СМ – 92,58% и метформин + иДПП-4 – 5,63%;
- Комбинация 3 ССП – 2,8% : метформин + СМ + иДПП-4 – 83,9% и метформин + СМ + иНГЛТ-2 – 8,98%.
- Доля инсулинотерапии – 18,6%.



# Виды терапии сахарного диабета 2 типа

данные из годового отчета эндокринологической службы г. Челябинска

Показатели	2016	2017	2018
Монотерапия сульфанилмочевинной, %	12,3	11,4	13,4
Монотерапия бигуанидами, %	22,5	25,6	29,8
Сульфонилмочевина + бигуаниды, %	33,5	30,5	32,1
ПССП + инсулин, %	13,5	14,1	13,3
Монотерапия инсулином, %	11,3	10,6	13,3
Инкретины, %	4,3	5,2	5,7
иSGLT2, %	0,8	1,2	2,0
Диетотерапия, %	1,8	1,4	1,8

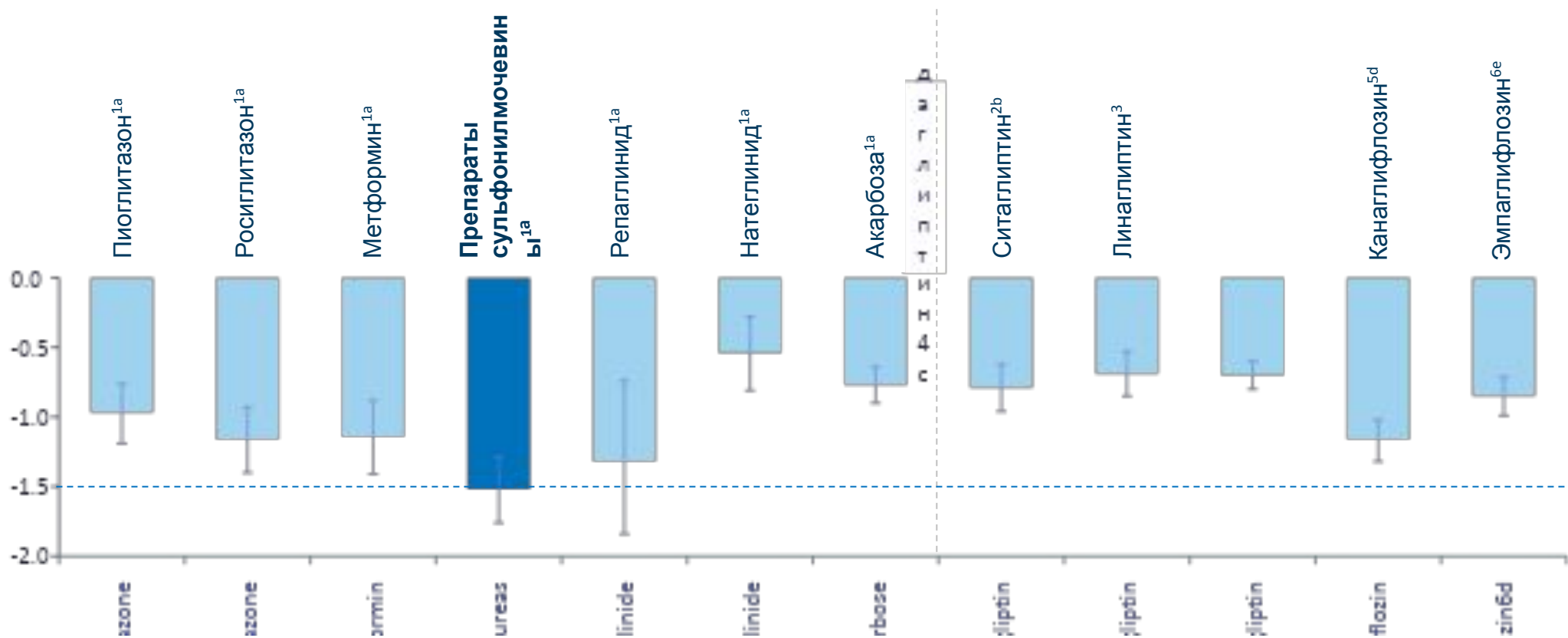


# Препараты сульфонилмочевины показали более значимое снижение гликемии по сравнению с другими ПССП<sup>1-6</sup>

Среднее различие в уровне HbA1c (95% ДИ)

Взвешенное абсолютное различие в сравнении с плацебо/диетой

В сравнении с плацебо

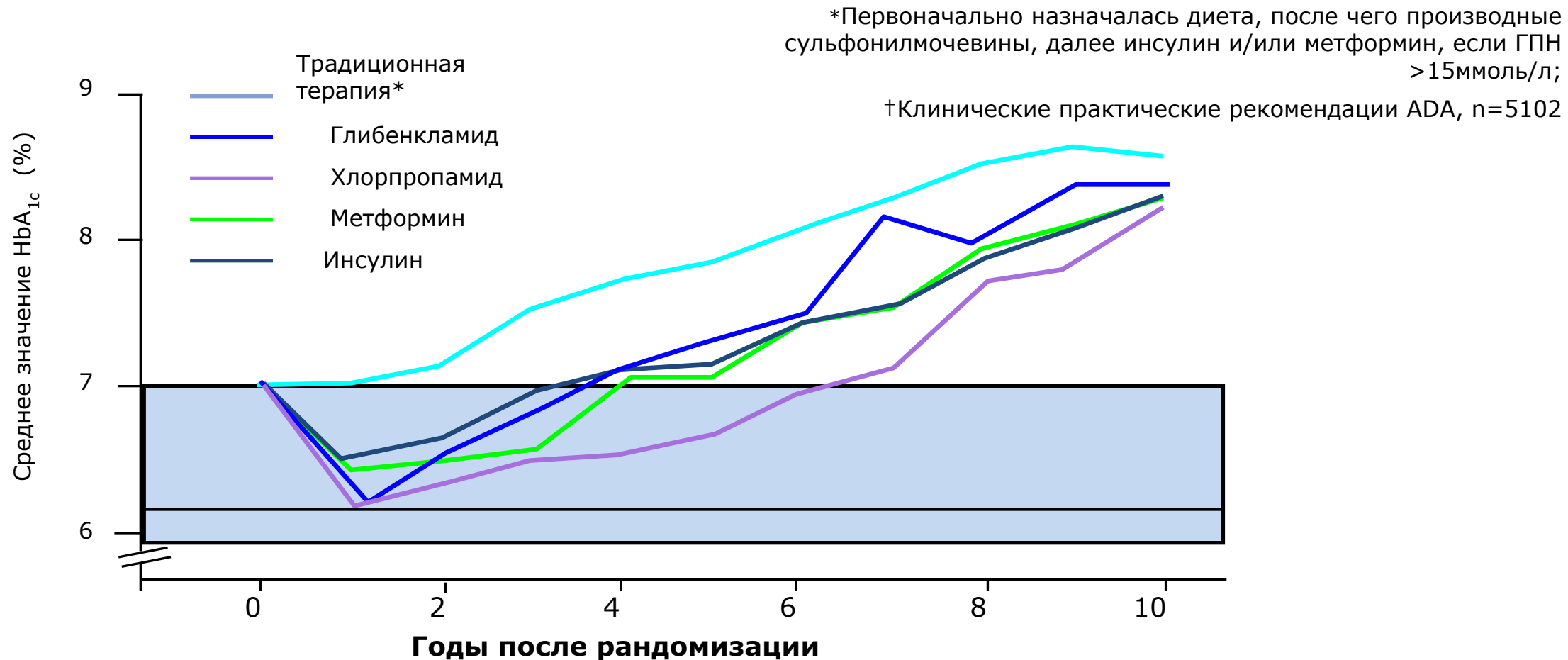


a. Данные, полученные из систематического обзора литературы и метаанализа; b. 100 мг; c. 50 мг два раза в сутки; d. 300 мг; e. 25 мг. Источники: 1. Bolen S et al. Ann Intern Med 2007;147:386–99; 2. Lyseng-Williamson KA. Drugs 2007;67:587–97; 3. Pi-Sunyer FX et al. Diabetes Res Clin Pract 2007;76:132–8; 4. Del Prato S et al. Diabetes Obes Metab 2011;13:258–67; 5. Stenlöf K et al. Diabetes Obes Metab 2013;15:372–82; 6. Roden M et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2013;1:208–19.



КАНОНФАРМА  
ПРОДАКШН

# UKPDS: С прогрессированием диабета, даже пациентам на инсулинотерапии необходима интенсификация терапии





# Эффективность комбинированной терапии

Режим терапии	Снижение уровня HbA1c (%)
Сульфонилмочевина + метформин	1,7
Сульфонилмочевина + розиглитазон	1,4
Сульфонилмочевина + пиоглитазон	1,2
Сульфонилмочевина + акарбоза	1,3
Репаглинид + метформин	1,4
Пиоглитазон + метформин	0,7
Розиглитазон + метформин	0,8
Ингибитор дипептидил пептидазы 4 + метформин	0,7
Ингибитор дипептидил пептидазы 4 + пиоглитазон	0,7

# Генерации препаратов сульфонилмочевины

<b>1-ой генерации</b> <b>1955-1956 гг.</b>	<b>эффективная</b> пероральная терапия для пациентов с СД типа 2 (карбутамид, толбутамид, хлорпропамид)
<b>2-ой генерации</b> <b>1969 г.</b>	<b>эффективная</b> пероральная терапия с усилением характеристик <b>безопасности</b> (глибенкламид, глипизид, гликвидон, гликлазид)
<b>3-ей генерации</b> <b>1995 г.</b>	<b>эффективная</b> пероральная терапия с усилением характеристики <b>безопасности</b> (низкий риск развития гипогликемии), <b>инсулиносберегающим эффектом</b> , удобным <b>режимом дозирования</b> (глимепирид).

# ГЛИМЕПИРИД - УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ПРЕИМУЩЕСТВА ПРЕПАРАТОВ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ III ПОКОЛЕНИЯ

Секреция эндогенного инсулина при СД 2 типа снижена. Стимуляция секреции инсулина из *b-клеток ПЖ* происходит путем закрытия калиевых каналов и открытия кальциевых, накопление кальция в клетке запускает секрецию инсулина

Обычные производные СМ – связываются с белком *b-клеток ПЖ* с мол. массой 140 кД/СУРИ)

Гипогликемия – одно из частых осложнений лечения СД 2 типа препаратами СМ II поколения

## Панкреатическое действие

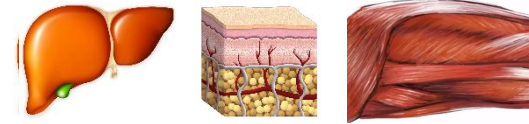


Стимулирует секрецию инсулина из *b-клеток ПЖ* путем закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов, расположенных в цитоплазматической мембране *b-клеток ПЖ*, вызывают деполяризацию бета-клеток, что способствует открытию кальциевых каналов и увеличению поступления кальция внутрь клеток

Глимепирид с высокой замещающей скоростью соединяется с субъединицей рецептора *b-клеток ПЖ* с мол. массой 65 кДа, что повышает скорость связывания в 2,5-3 раза быстрее vs остальные СМ. Из этого вытекает такое преимущество, как **быстрое начало действия**

Из связи с субъединицей рецептора *b-клеток ПЖ* с мол. массой 65 кДа глимепирид способен высвобождаться в 8-9 раз быстрее остальных СМ препаратов, что обуславливает **более редкие гипогликемические реакции**

## Экстрапанкреатическое действие



Глимепирид очень быстро увеличивает количество и активность GLUT1 и GLUT4, способствуя увеличению усвоения глюкозы периферическими тканями и **снижая инсулинорезистентность мышечной и жировой ткани**

Улучшает периферический захват глюкозы и имитирует действие инсулина

Избирательно ингибирует циклооксигеназу и снижает превращение арахидоновой кислоты в тромбоксан А<sub>2</sub>, важный эндогенный фактор агрегации тромбоцитов – **антиагрегантное действие**

Глимепирид способствует снижению концентрации липидов, значительно уменьшает перекисное окисление липидов, с чем связано его **антиатерогенное действие**

утилизация глюкозы периферическими тканями происходит с помощью специальных транспортных белков GLUT1 и GLUT4, расположенных в клеточных мембранах мышечной и жировой тканей- при СД2 типа скорость этого процесса значительно снижена

## ВЫВОДЫ ИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ СД 2 ТИПА\*

- ✓ ✓ ✓ **Метформин – первое пероральное антигипергликемическое средство для всех пациентов**
- ✓ ✓ ✓ **Когда одного метформина становится недостаточно, для адекватной коррекции гликемии следует назначать второй препарат**
- ✓ ✓ ✓ **На сегодняшний день наиболее доступными и популярными являются препараты сульфонилмочевины**
- ✓ ✓ ✓ **Согласно официальному заявлению ADA/EASD выбор терапии зависит от:**
  - Прогнозируемого снижения HbA1c и целевого значения HbA1c
  - Риска тяжелой гипогликемии и выраженных побочных явлений
  - Прироста массы тела
  - Цены и ее доступности





# Глимепирид – препарат, обладающий уникальным двойным механизмом действия

	Действие на секрецию инсулина	Действие на инсулинорезистентность
Глимепирид <sup>1</sup>	++	+/-
Традиционные препараты сульфонилмочевины <sup>1</sup>	+	-
Глиниды <sup>2</sup>	+	-
Метформин <sup>3-5</sup>	-	++
Глитазоны <sup>6-9</sup>	-	+
Ингибиторы α-глюкозидазы <sup>10а</sup>	-	-
Ингибиторы ДПП-4 <sup>11-13</sup>	++	?
Ингибиторы SGLT2 <sup>14б</sup>	-	-

а. Задерживает переваривание углеводов с целью ослабления пиков постпрандиальной гликемии; б. Действует на секрецию глюкозы.

1. Müller G et al. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28(Suppl):S115-37; 2. Scott LJ. *Drugs* 2012;72:249-72; 3. Bell PM, Hadden DR. *Endocrinol Metab Clin* 1997;26:523-37; 4. DeFronzo RA, Goodman AM. *N Engl J Med* 1995;333:541-9; 5. Bailey CJ, Turner RC. *N Engl J Med* 1996;334:574-9. 6. Henry RR. *Endocrinol Metab Clin* 1997;26:553-73; 7. Gitlin N et al. *Ann Intern Med* 1998;129:36-8; 8. Neuschwander-Tetri BA et al. *Ann Intern Med* 1998;129:38-41; 9. Fonseca, VA et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3169-76; 10. Balfour JA, McTavish D. *Drugs* 1993;46:1025-54. 11. Zhang Y et al. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30:241-56; 12. Herman GA et al. *Clin Pharm Ther* 2005;78:675-88; 13. Aschner P et al. *Diabetes Care* 2006;29:2632-7; 14. Cefalu WT et al. *Lancet* 2013;382:941-50;



# Глимепирид стимулирует секрецию инсулина, обратимо связываясь с рецепторами СМ<sup>1</sup>

Глимепирид связывается с рецепторами сульфонилмочевины на  $\beta$ -клетках

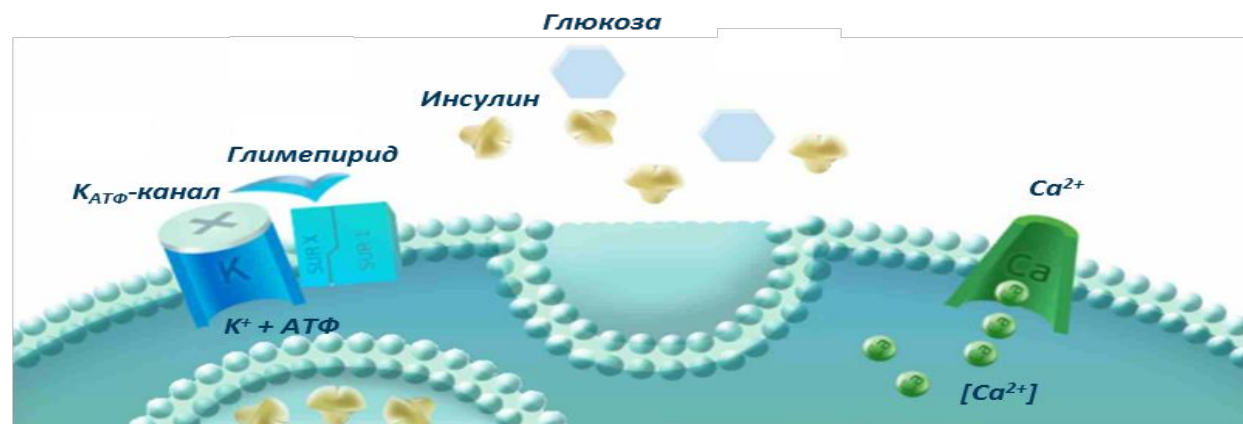
↓  
Закрытие АТФ-чувствительных  $K^+$  каналов

↓  
Повышенный приток  $Ca^{2+}$

↓  
Содержащие инсулин секреторные гранулы перемещаются к поверхности клетки

↓  
Высвобождение инсулина<sup>2</sup>

Механизм действия глимепирида



Глимепирид обратимо связывается с рецепторами сульфонилмочевины, в отличие от других препаратов сульфонилмочевины<sup>1,2</sup>.

АТФ – аденозинтрифосфат.

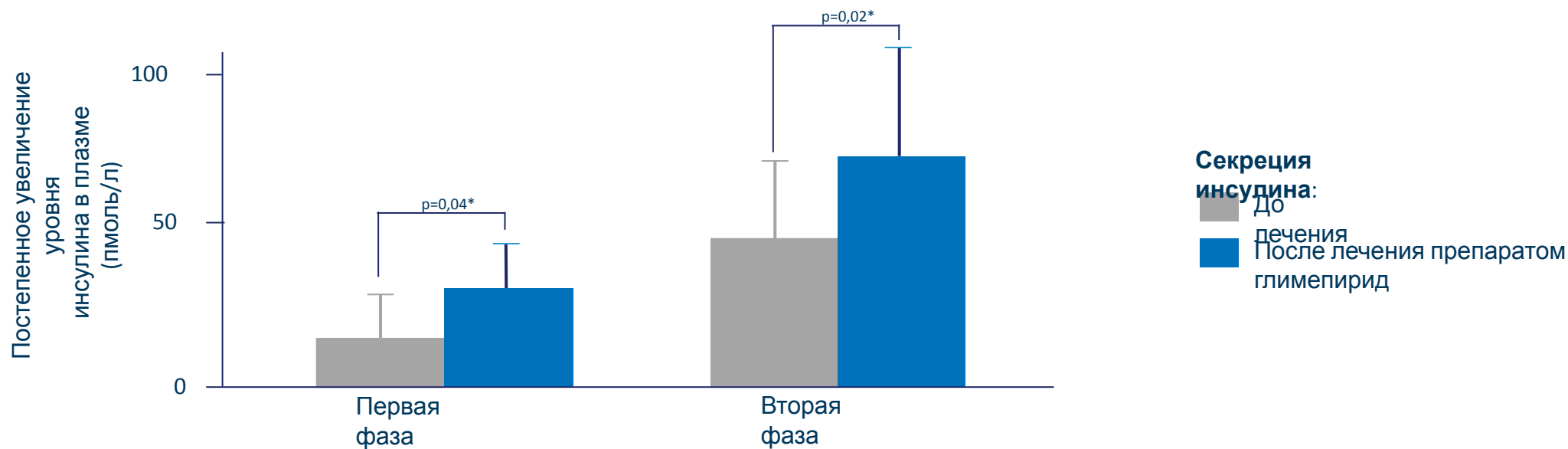
Источники: 1. Kramer W et al. Biochim Biophys Acta 1994;1191:278–90; 2. Rosak C. J Diabetes Complications 2002;16:123–32.



КАНОНФАРМА  
ПРОДАКШН

# Глимепирид действует на обе фазы секреции инсулина

Секреция инсулина до и после лечения препаратом глимепирид



Глимепирид эффективен в снижении как гипергликемии натощак, так и постпрандиальной гипергликемии

\* Планки погрешностей показывают стандартную ошибку среднего значения

Источник: Korytkowski M et al. Diabetes Care 2002;25:1607–11.



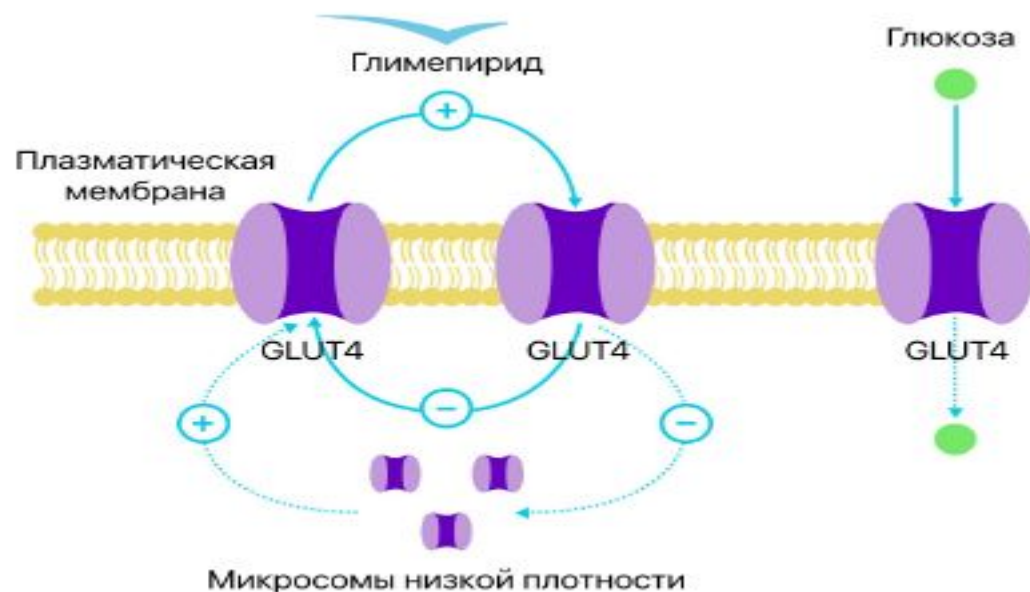
КАНОНФАРМА  
ПРОДАКШН



КАНОН  
ФАРМА  
ПРОДАКШ

# Глимепирид снижает инсулинорезистентность

## Механизм внепанкреатического эффекта препарата глимепирид



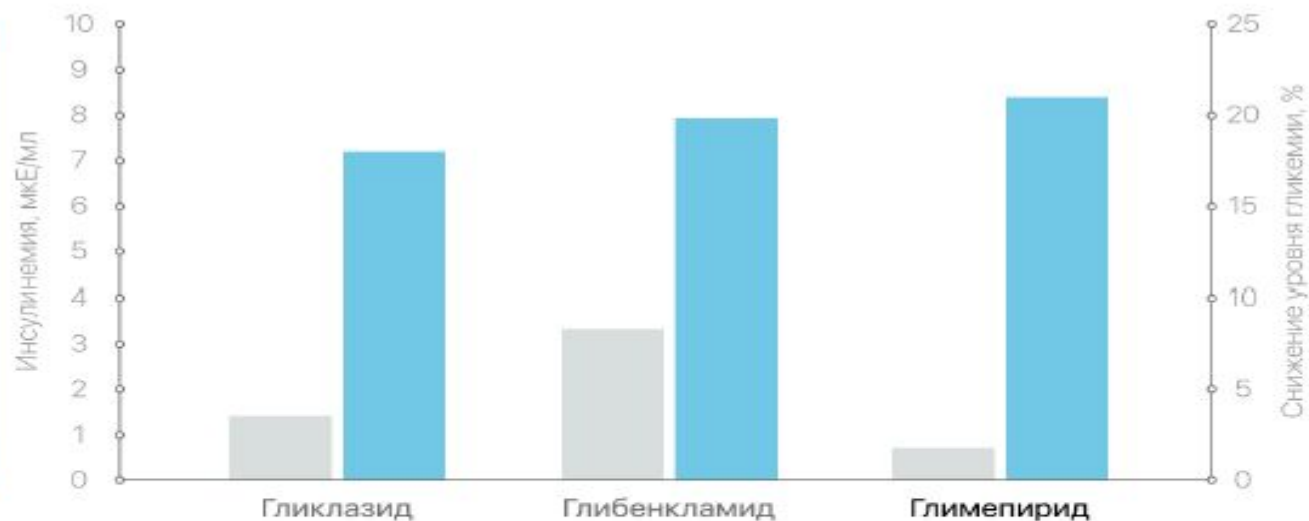
- Стадией, лимитирующей скорость утилизации глюкозы, является захват глюкозы с помощью транспортера GLUT4;
- глимепирид увеличивает транслокацию транспортеров GLUT4 из микросом низкой плотности к плазматической мембране инсулинорезистентных жировых и мышечных клеток;
- глимепирид улучшает периферический захват глюкозы и имитирует действие инсулина.



# Глимепирид контролирует гликемию с меньшей секрецией инсулина

Среднее колебание уровня инсулина и гликемии в течение 36-часового периода

Глимепирид требует меньшей стимуляции инсулина для сопоставимого снижения гликемии по сравнению с гликлазидом и глибенкламидом



Соотношение инсулинемии к снижению гликемии	Гликлазид	Глибенкламид	Глимепирид
	0,07	0,16	0,03

- инсулинемия (левая шкала, мкЕ/мл)
- снижение уровня гликемии (правая шкала, %)

Препараты сульфонилмочевины исследовали натощак у самцов собак породы бигль с целью определения соотношений среднего высвобождения плазменного инсулина / снижения уровня глюкозы крови.

Источник: Müller G et al. Diabetes Res Clin Pract 1995;28(Suppl):S115-37.



## ЧАСТОТА ГИПОГЛИКЕМИЙ НА ГЛИМЕПИРИДЕ В 6,5 РАЗ НИЖЕ, ЧЕМ НА ГЛИБЕНКЛАМИДЕ

Частота тяжелых\* гипогликемических явлений  
в зависимости от получаемой терапии



Достоверно меньшая частота тяжелых гипогликемических явлений при применении препарата глимепирид в сравнении с глибенкламидом.

Перспективное популяционное 4-летнее исследование с целью сравнения частоты тяжелой гипогликемии у пациентов с СД2 типа, получавших лечение препаратом глимепирид (оцененное  $n=1768$ ) в сравнении с глибенкламидом (оцененное  $n=1721$ ).

\* Определенных как явления, требующие в/в введения глюкозы или глюкагона.

Источник: Holstein A et al. Diabetes Met Res Rev 2001;17:467–73.



КАНОНФАРМА  
ПРОДАКШН

# ДЛИТЕЛЬНЫЙ ПРИЕМ ГЛИМЕПИРИДА СОПРОВОЖДАЛСЯ СНИЖЕНИЕМ МАССЫ ТЕЛА

	Длительность лечения, недели	Изменение массы тела, кг	Изменение HbA1c, %
Глимепирид <sup>1,2</sup>	14	от 0 до +0,9	От -1,9 до -1,2 <sup>б</sup>
	52	-2,6	-1,5
	78	-2,9	-1,7
Метформин <sup>3</sup>	29	от -1,4 до -0,6	-1,4
Глибенкламид <sup>4</sup>	52	-0,6	-1,3
Гликлазид <sup>5а</sup>	52	+1,9	-1,4
Пиоглитазон <sup>3</sup>	26	+2,8	-0,9
Ситаглиптин <sup>6,7б,в</sup>	18–24	от -0,7 до -0,1	от -0,8 до -0,5
Вилдаглиптин <sup>8а,б</sup>	24	от -0,4 до 0	от -0,9 до -0,5
Линаглиптин <sup>9а,б</sup>	24	Отсутствует	-0,7
Канаглифлозин <sup>10в</sup>	26	от -2,5 до -3,4	от -0,9 до -1,2
Эмпаглифлозин <sup>11б</sup>	24	от -2,2 до -1,9	от -0,9 до -0,7

а. пациенты, ранее не получавшие лечения, б. плацебо-скорректированное изменение от исходного значения, в. изменение пределах среднего.

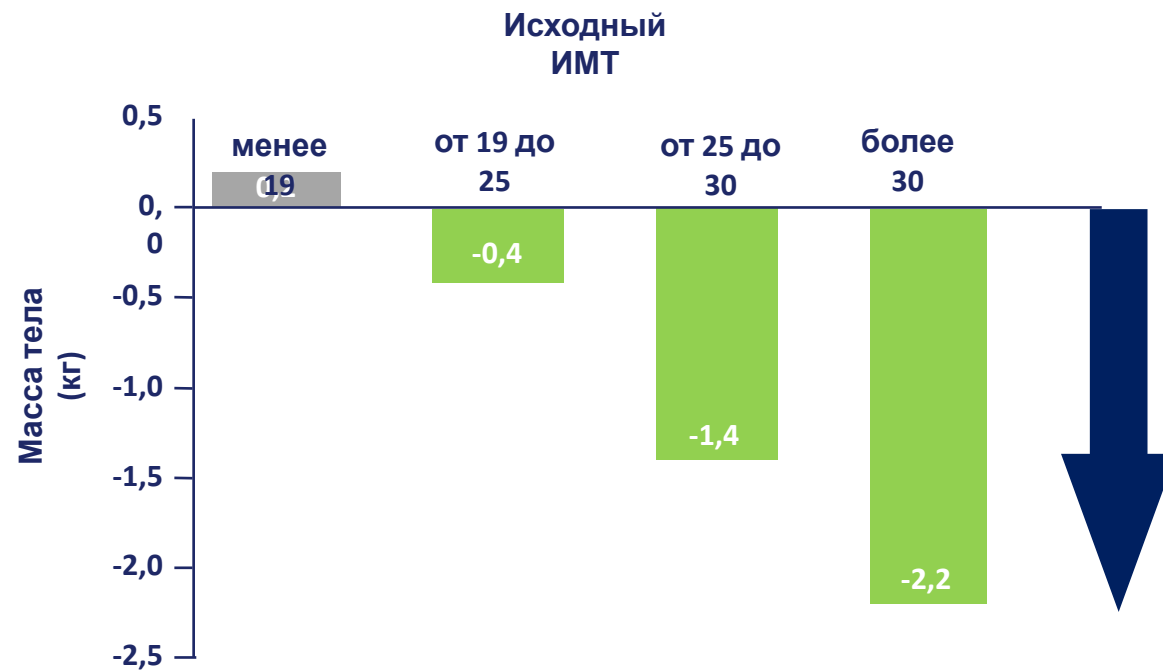
1. Weitgasser R et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61:13–9; 2. Goldberg RB et al. *Diabetes Care* 1996;19:849–56; 3. Purnell JQ, Weyer, C. *Treat Endocrinol* 2003;2:33–47; 4. Martin S et al. *Diabetologia* 2003;46:1611–17; 5. Charbonnel BH et al. *Diabet Med* 2005;22:399–405; 6. Aschner P et al. *Diabetes Care* 2006;29:2632–7; 7. Raz I et al. *Diabetologia* 2006;49:2564–71; 8. Pi-Sunyer FX et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:132–8; 9. Del Prato S et al. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:258–67; 10. Stenlöf K et al. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:372–82; 11. Roden M et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:208–19.



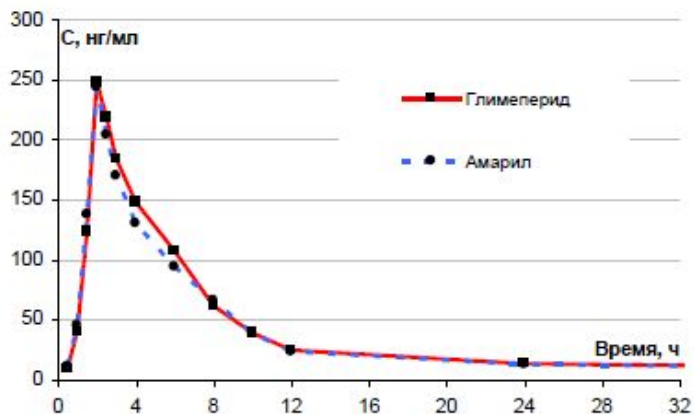
КАНОНФАРМА  
ПРОДАКШН

# ЧЕМ ВЫШЕ ИМТ, ТЕМ БОЛЕЕ ВЫРАЖЕНО ВЛИЯНИЕ ГЛИМЕПИРИДА НА СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА\*

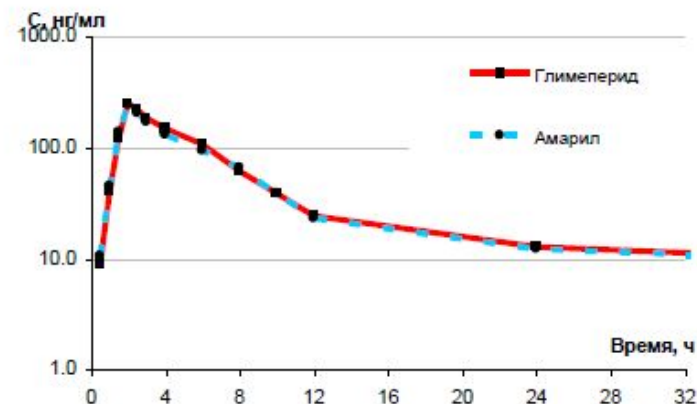
Изменение массы тела через 2 месяца лечения  
препаратом глимепирида в зависимости от исходного  
ИМТ



# ГЛИМЕПИРИД КАНОН БИОЭКВИВАЛЕНТЕН ОРИГИНАЛЬНОМУ ПРЕПАРАТУ АМАРИЛ\*



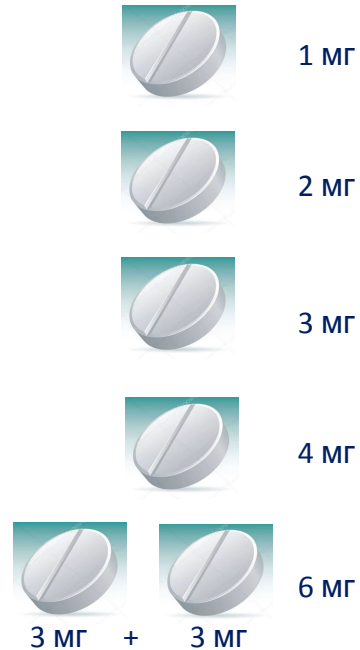
1. Усредненная динамика концентрации глимепирида в плазме крови после приема сравниваемых препаратов (в линейных координатах)



2. Усредненная динамика концентрации глимепирида в плазме крови после приема сравниваемых препаратов (в полулогарифмических координатах)

- Максимальная концентрация активного вещества глимепирида при пероральном применении обоих препаратов достигается через 2-2.5 часа после приема.
- Последующее снижение концентрации имеет 1-экспоненциальный характер и характеризуется временем половинного убывания порядка 8.7 часов.
- Сравнение фармакокинетики отечественного и зарубежного препаратов показало, что их фармакокинетические показатели существенно не различаются. По критериям, оговоренным в методических рекомендациях по проведению сравнительных исследований по БЭ лекарственных препаратов – **препараты являются биоэквивалентными**

## Глимепирид Канон 1 р/сут



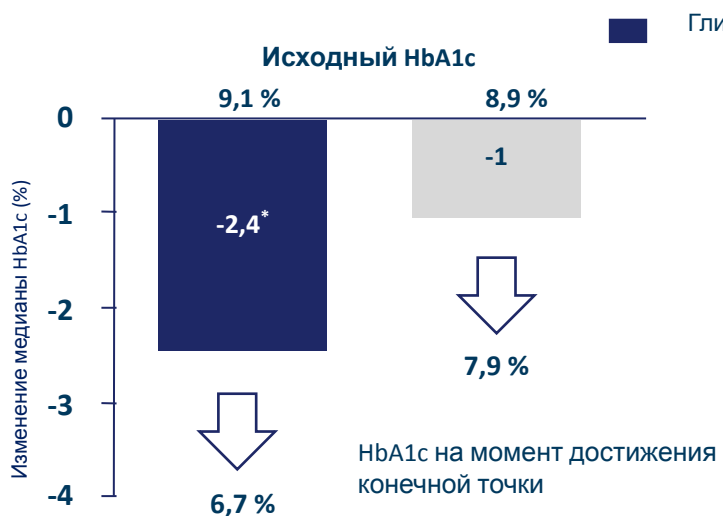
- Препараты сульфонилмочевинны стимулируют секрецию инсулина путем блокирования АТФ-чувствительных калиевых каналов в бета-клетках поджелудочной железы<sup>1</sup>
- **Глимепирид продемонстрировал более выраженное снижение инсулинорезистентности**, чем при применении глибенкламид или гликлазид<sup>4</sup>
- **Риск гипогликемии** при терапии препаратом глимепирид<sup>®1</sup> ниже, чем при терапии глибенкламидом<sup>2</sup>
- Глимепирид имеет **сердечно-сосудистые преимущества** по сравнению с глибенкламидом<sup>5-9</sup> и гликлазидом<sup>8, 10</sup>
- Глимепирид может быть предпочтительным препаратом сульфонилмочевинны у пациентов с ишемической болезнью сердца<sup>11,12</sup>
- **Смертность от всех причин** ниже при применении глимепирида, чем при применении глибенкламида<sup>13</sup>

1. Hirst JA et al. *Diabetologia*. 2013;56:973–84; 2. Dills DG et al. *Horm Metab Res* 1996;28:426–9; 3. Scherthaner G et al. *Eur J Clin Invest* 2004;34:535–42; 4. Inukai K et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;68:250–7; 5. Klepzig et al. *Eur Heart J* 1999;20:439–46; 6. Bijlstra PJ et al. *Diabetologia* 1996;39:1083–90; 7. Lee TM, Chou TF. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:531–7; 8. Siluk D et al. *Diabetologia* 2002; 45:1034–7; 9. Rendell M. *Drugs* 2004;64:1339–58; 10. Pogatsa G et al. *Diabetes* 2001;50(Suppl1):A128; 11. Pantalone KM et al. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:803–913; 12. Basit A. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:463–72; 13. Monami M et al. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22:477–82.

Источник: GUIDE study. *Diabetologia* 2003;46(Suppl 2):A281; Drouin P. *J Diabetes Complications* 2000;14:185–91.

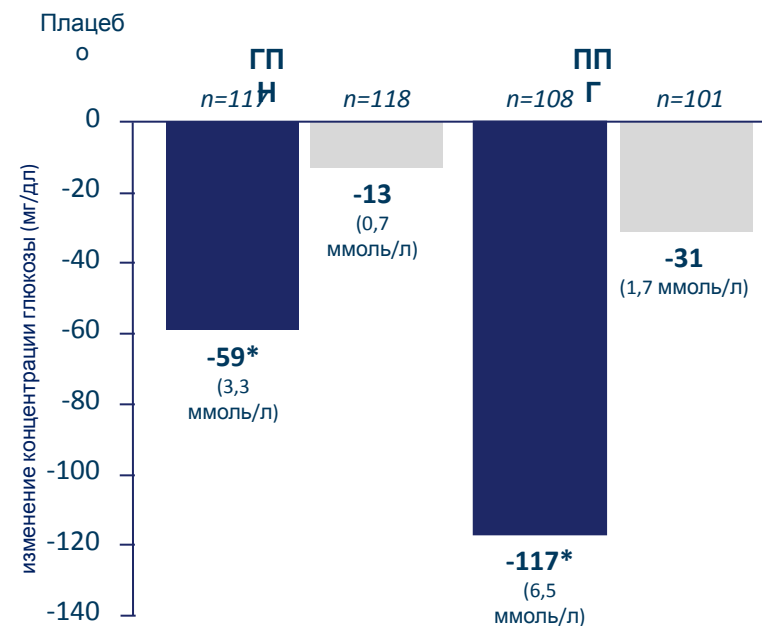
# ГЛИМЕПИРИД ДОКАЗАЛ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В РЕЖИМЕ МОНОТЕРАПИИ

Изменение медианы HbA1c от исходного значения к 22 неделе



Жесткий гликемический контроль (HbA1c  $\leq 7,2\%$ ) был достигнут у 69% пациентов, принимавших Глимепирид, и у 32% пациентов, получавших плацебо.

Изменение медианы ГПН и 2-часовой ППГ от исходных значений к 22 нед.



Глимепирид снижал ГПН на 2,56 ммоль/л больше, а 2-часовую ППГ – на 4,0 ммоль/л больше, чем плацебо ( $p < 0,001$ ).

\*  $p < 0,001$  в сравнении с плацебо

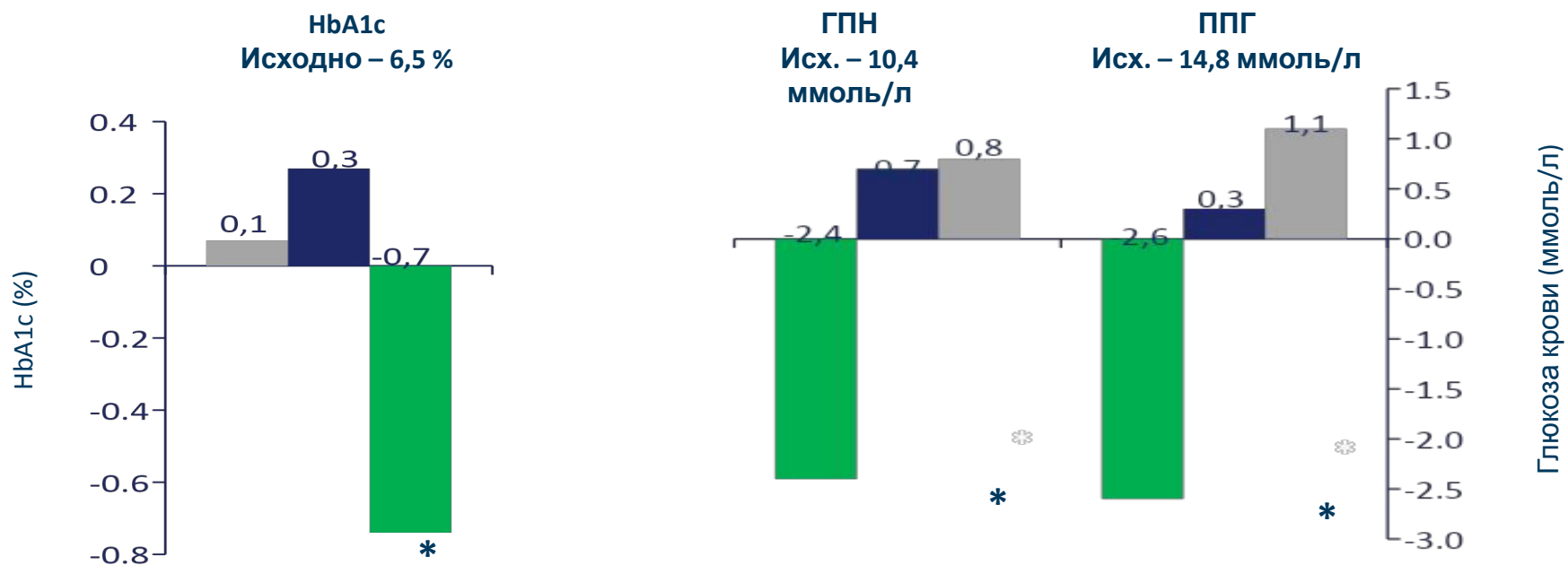
ГПН – глюкоза плазмы натощак; ППГ – постпрандиальная гликемия.

Источник: Schade DS et al. J Clin Pharmacol 1998;38:636–51.

# КОМБИНАЦИЯ ГЛИМЕПИРИД И МЕТФОРМИН ПОКАЗАЛА БОЛЕЕ ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ЧЕМ МОНОТЕРАПИЯ

## Изменение уровня HbA1c, ГПН и ППГ через 20 недель терапии

■ Метформин ■ Глимепирид ■ Метформин + глимепирид



**➔ Добавление глимепирида к метформину было более эффективно в снижении HbA1c, ГПН и ППГ, чем продолжение терапии метформином или переход на монотерапию глимепиридом.**

\* $p < 0,001$  в сравнении с метформином.  $n = 372$  пациента

ГПН – глюкоза плазмы натощак; ППГ – постпрандиальная глюкоза; 3 р/сут – 3 раза в сутки.

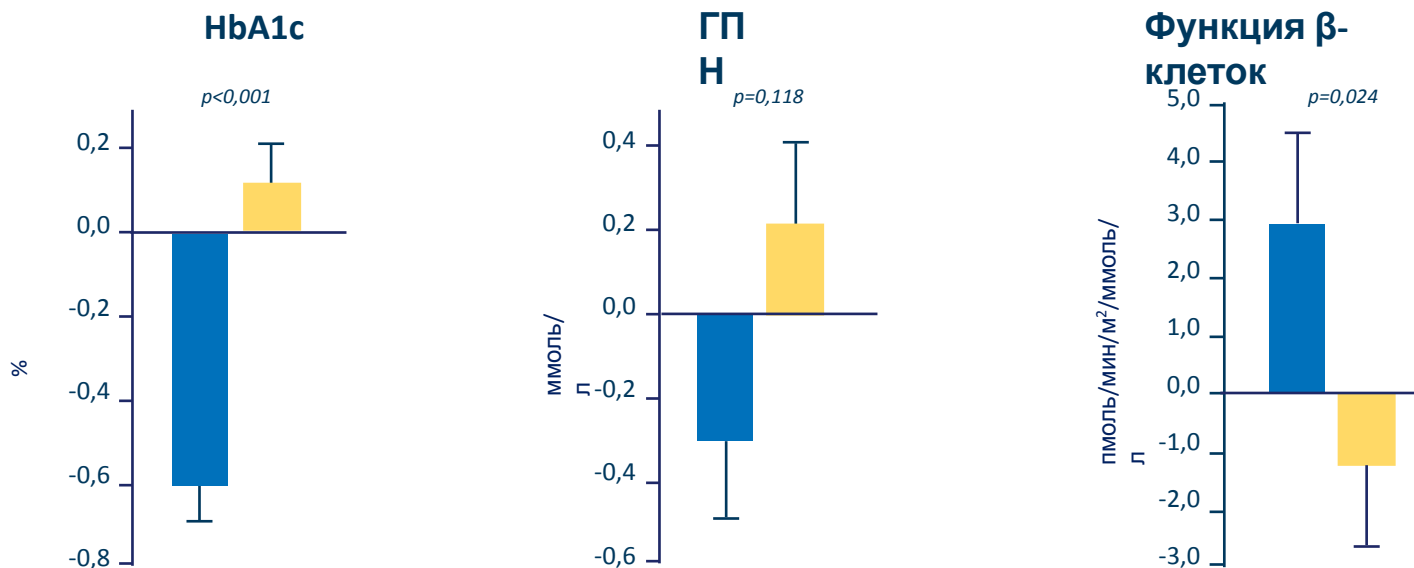
Charpentier G et al. Diabet Med 2001;18:828–34.



# УЛУЧШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЛИКЕМИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ГЛИМЕПИРИДА И ВИЛДАГЛИПТИНА\*

## Эффективность терапии глимепирид + вилдаглиптин

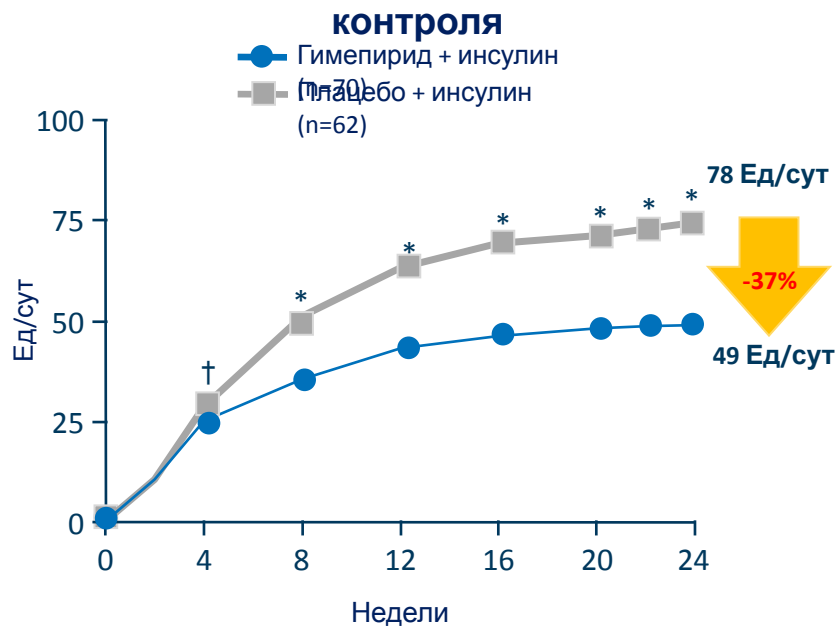
- Глимепирид + вилдаглиптин 50 мг/сут (n=132)
- Глимепирид + плацебо (n=144)



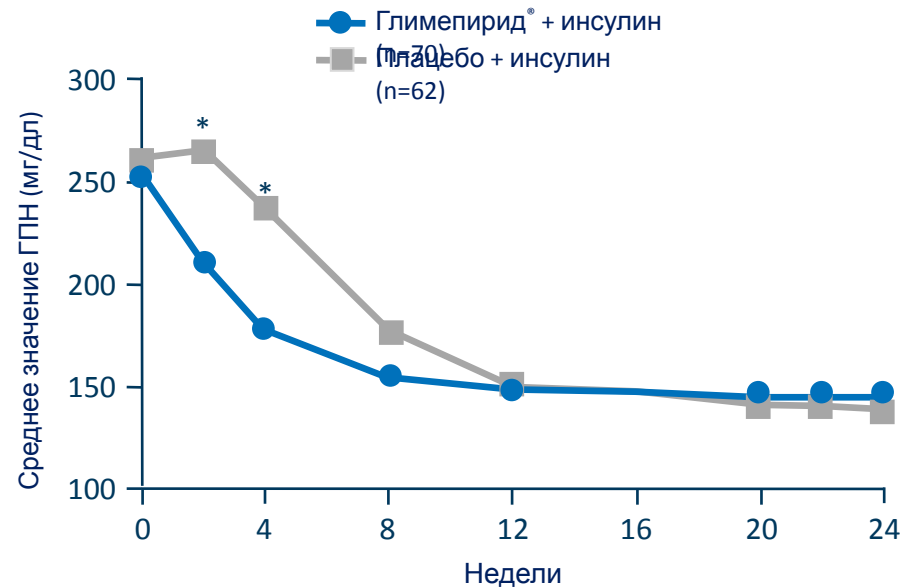
Комбинированная терапия глимепирида и вилдаглиптина улучшает гликемический контроль и функцию β-клеток у пациентов, больше не отвечающих на монотерапию

# В КОМБИНАЦИИ С ИНСУЛИНОМ ГЛИМЕПИРИД СНИЖАЕТ ПОТРЕБНОСТЬ В ИНСУЛИНЕ\*

Средняя доза инсулина, необходимая для достижения гликемического



Изменение среднего уровня ГПН с течением времени



**Комбинация инсулин + глимепирид снижает потребность в инсулине и позволяет более быстро достичь гликемического контроля в сравнении с комбинацией инсулин + плацебо.**

\* $p < 0,001$ ; † $p < 0,05$  в сравнении с препаратом Амарил®.

ГПН – глюкоза плазмы натощак.

Источник: Riddle MC, Schneider J. Diabetes Care 1998;21:1052–7.

# ГЛИМЕПИРИД КАНОН

## ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К КАЖДОМУ ПАЦИЕНТУ С СД 2 ТИПА



***Комфортное лечение для пациента – 1 таблетка 1 раз в день***

***Безопасность в отношении гипогликемии***

***В комбинации с другими ПСП и инсулином демонстрирует высокую эффективность***

***Предпочительный препарат СМ у больных с ИБС***

***4 дозировки – возможность назначения простых, гибких схем терапии***

***Высокое качество – субстанции от мировых лидеров, производство в соответствии с GMP***

# Полиппрагмазия – основная проблема терапии СД 2 типа

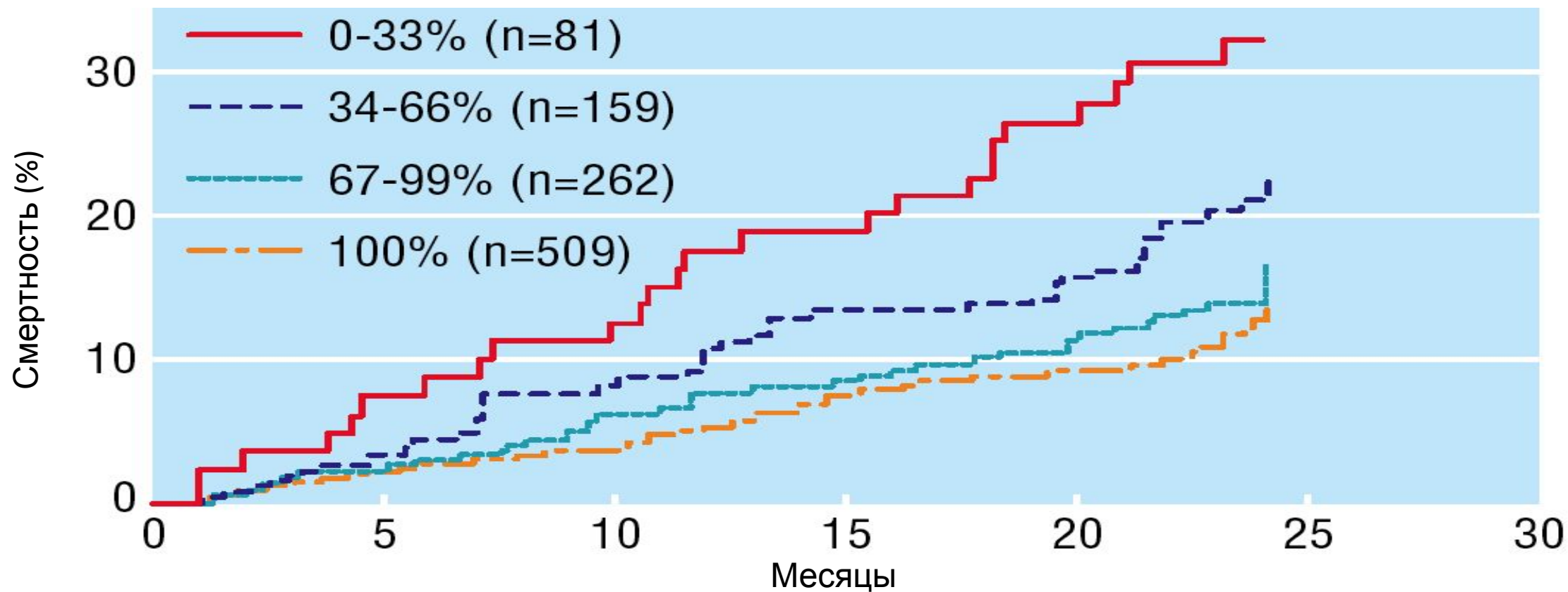


60%-75% пациентов с СД 2 типа в исследованиях ACCORD, ADVANCE, PROactive и RECORD принимали 5 препаратов в сутки<sup>1-4</sup>

# Комплаентность, полипрагмазия, смертность

1011 пациентов получали  $\geq 5$  лекарственных средств ежедневно

Комплаентность



# ГЛИДИКА® М

## ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ МЕТФОРМИНА И ГЛИМЕПИРИДА\*

**НОВИНКА!**

Глидика® М комбинированный гипогликемический препарат нового поколения с фиксированной комбинацией метформина и глимепирида для лечения СД 2 типа



**Глимепирид**  
Сульфонилмочевина III поколения - 2 мг

**Метформин**  
Бигуанид - 500 мг

- Стимулирует секрецию и высвобождение инсулина из *b*-клеток ПЖ
- Улучшает чувствительность периферических тканей к действию эндогенного инсулина
- Увеличивает активность фосфолипазы С – стимуляция метаболизма глюкозы
- Ингибирует ЦОГ - антиагрегантное действие
- Уменьшает ПОЛ – антиатерогенное действие

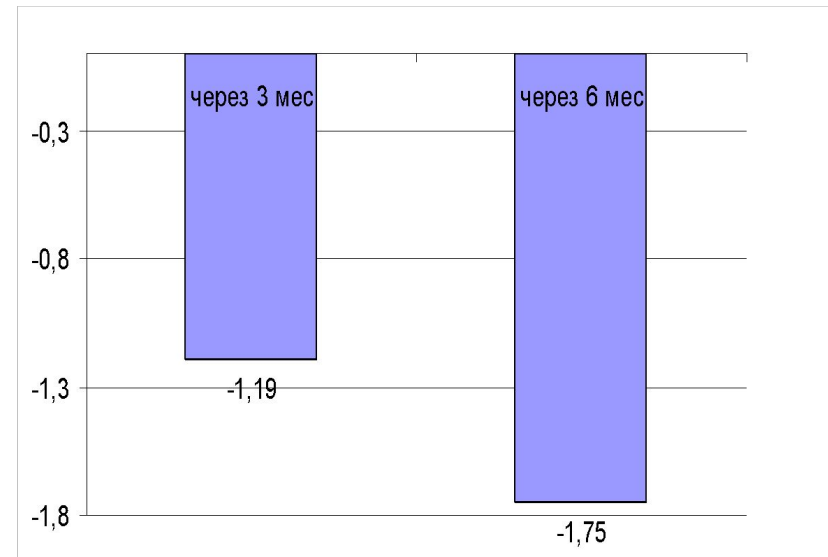
- Снижает продукцию глюкозы печенью
- Снижает инсулинорезистентность мышечной и жировой ткани
- Увеличивает количество инсулиновых рецепторов в периферических тканях
- Уменьшает абсорбцию углеводов в кишечнике
- Снижает концентрацию ТГ, ЛПНП, ЛПОНП

# ПРИМЕНЕНИЕ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ГЛИМЕПИРИДА И МЕТФОРМИНА СУЩЕСТВЕННО ВЛИЯЕТ КАК НА КОМПЛАЕНТНОСТЬ, ТАК И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ\*

**PERSIST: 87% пациентов с СД 2 типа продолжали принимать фиксированную комбинацию через 6 месяцев от начала терапии**



**Динамика уровня Hb A1c, % по сравнению с исходным уровнем**





# ГЛИДИКА® М

## БИОЭКВИВАЛЕНТЕН ОРИГИНАЛЬНОМУ ПРЕПАРАТУ АМАРИЛ М\*



Параметр	Отношение средних значений	Коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности	Мощность теста	90% доверительный интервал		Критерий биоэквивалентности	
				Нижняя граница	Верхняя граница		
<b>Глимепирид</b>							
AUC <sub>0-t</sub>	97,28%	18,99%	99,98%	90,94%	104,08%	80-125%	выполнен
C <sub>max</sub>	94,28%	33,93%	92,79%	83,75%	106,12%	80-125%	выполнен
<b>Метформин</b>							
AUC <sub>0-t</sub>	102,00%	19,30%	99,98%	95,23%	109,24%	80-125%	выполнен
C <sub>max</sub>	104,48%	19,44%	99,97%	97,50%	111,95%	80-125%	выполнен

В ходе исследования концентрации глимепирида и метформина определялись в плазме крови здоровых добровольцев после однократного применения натощак испытуемых препаратов Глимепирид+Метформин – 1 таблетка (2 мг + 500 мг) и Амарил®М – 1 таблетка (2 мг + 500 мг). На основании определенных концентраций были рассчитаны фармакокинетические параметры глимепирида и метформина, представляющего собой действующее вещество обоих испытуемых препаратов, после чего была проведена оценка биоэквивалентности.

В соответствии с рекомендациями ФГБУ «НЦЭСМП» по изучению биоэквивалентности, представленными в «Руководстве по экспертизе лекарственных средств» (2013 г.), препараты Глимепирид+Метформин таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг + 500 мг, производства ЗАО «Канонфарма продакшн» (Россия) и Амарил®М таблетки покрытые пленочной оболочкой, 2 мг + 500 мг, производства АО «Санofi-авентис груп» (Франция) являются биоэквивалентными

## ГЛИДИКА® М – ЭФФЕКТИВНАЯ И ДОСТУПНАЯ ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ТЕРАПИИ СД 2 ТИПА\*

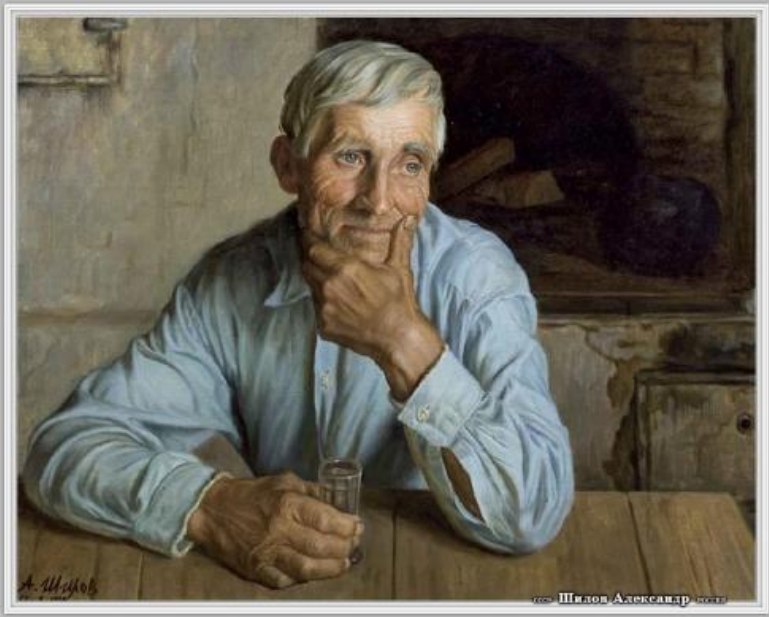
**НОВИНКА!**



- ✓ **Комфортное лечение для пациента – 1 таблетка 1 раз в день**
- ✓ **Полная биоэквивалентность оригинальному препарату**
- ✓ **Фиксированная комбинация метформина и глиперимида с высоким качеством**
- ✓ **субстанции**
- ✓ **Эффективная интенсификация терапии без риска гипогликемии**
- ✓ **Уменьшает полипрагмазию у пациентов с СД 2 типа и сопутствующей**
- ✓ **патологией**
- Высокое качество – субстанции от мировых лидеров, производство в соответствии с GMP**
- Доступная цена (комбинированные препараты не входят в бесплатные списки с 2019 года)**

# Препараты, которые могут спровоцировать гипогликемию

Препараты	Механизм развития гипогликемии
Аспирин, другие НПВС	Вытеснение препаратов СМ из связи с альбумином Снижение ИР периферических тканей
Аллопуринол	Снижение почечной экскреции препаратов СМ
Варфарин	Снижение печеночного метаболизма СМ Вытеснение СМ из связи с альбумином
Бета-блокаторы	Блокада ощущения гипогликемии
Ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину II	Снижение ИР периферических тканей Повышение секреции инсулина
Алкоголь	Угнетение глюконеогенеза



## Клинические особенности СД 2 типа в пожилом возрасте

- Бессимптомное («немое») течение
- Преобладание неспецифических жалоб (слабость, нарушение памяти)
- Сочетанная полиорганная недостаточность
- Нарушение распознавания гипогликемических состояний

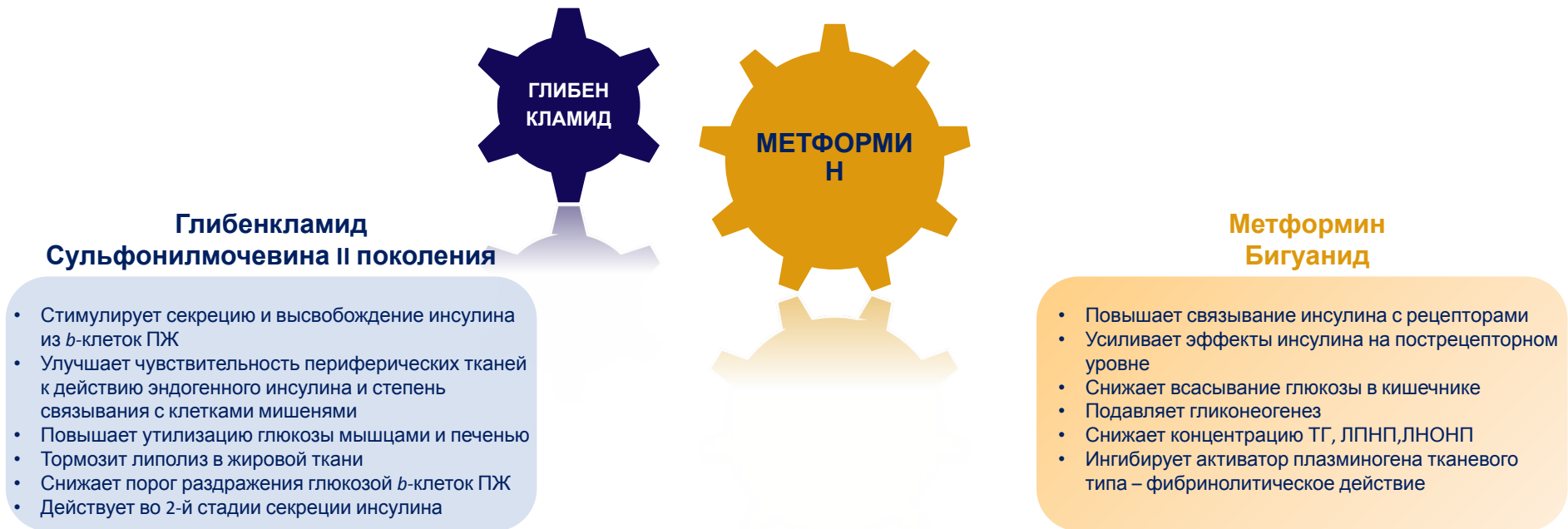
# ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ СМ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

## Повышенный риск гипогликемии !!!

- Прием ПСМ начинают с доз, в половину меньших, чем в более молодом возрасте
- У лиц с нерегулярным режимом питания прием ПСМ длительного действия нежелателен, предпочтительны короткодействующие препараты
- Глибенкламид не рекомендован лицам старше 60 лет (рекомендация ВОЗ, 2012)

# МЕТГЛИБ® И МЕТГЛИБ® ФОРС – СИНЕРГИЧНАЯ КОМБИНАЦИЯ, ПРОВЕРЕННАЯ ВРЕМЕНЕМ

Метглиб® и Метглиб® Форс - фиксированная комбинация метформина и глибенкламида для лечения СД 2 типа



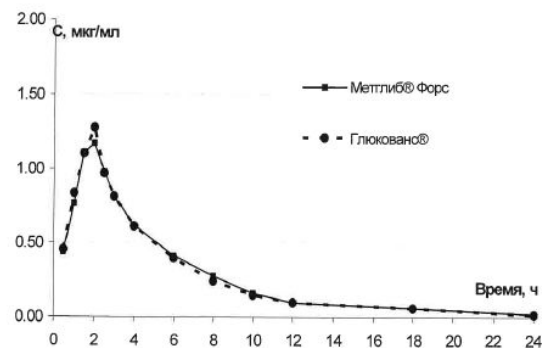
Позволяет при определенном соотношении доз уменьшить содержание каждого из компонентов, что помогает избежать чрезмерной стимуляции бета-клеток ПЖ и уменьшить риск нарушения ее функции, а так же повышает профиль безопасности данной комбинации и снижает частоту побочных эффектов

# МЕТГЛИБ® И МЕТГЛИБ® ФОРС БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ОРИГИНАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ\*

Усредненная динамика концентрации в плазме крови после приема сравниваемых препаратов:

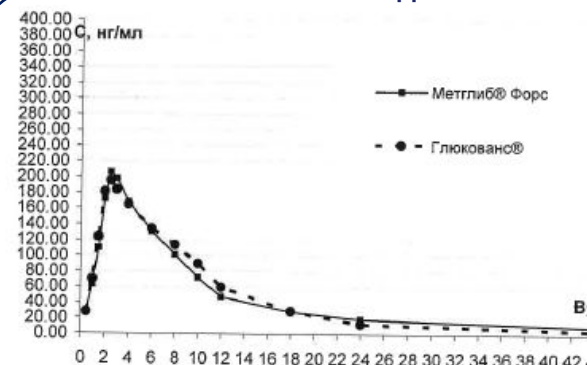
Динамика концентрации метформина

Максимальная концентрация активного вещества метформина при пероральном применении обоих препаратов достигается через 1,5-2 часа после приема, последующее снижение концентрации имеет 1-экспоненциальный характер и характеризуется временем половинного убывания порядка 3,5 часов



Динамика концентрации глибенкламида

Максимальная концентрация активного вещества глибенкламида при пероральном применении обоих препаратов достигается через 2-4 часа после приема, последующее снижение концентрации имеет 1-экспоненциальный характер и характеризуется временем половинного убывания порядка 9 часов



Сравнение фармакокинетики отечественного и зарубежного препаратов показало, что их фармакокинетические показатели по активным компонентам существенно не различаются.

По критериям, оговоренным в методических рекомендациях по проведению сравнительных исследований по БЭ лекарственных препаратов – препараты являются биоэквивалентными



## НИЗКИЙ РИСК ГИПОГЛИКЕМИИ ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Прием ФК Мет+Глибенкламид **ассоциирован со снижением частоты легких и выраженных гипогликемических эпизодов**: в 52-недельном исследовании Blonde и соавт. при наблюдении за 477 пациентами, не достигшими целевых показателей углеводного обмена при монотерапии глибенкламидом, отмечено снижение частоты гипогликемических эпизодов при снижении HbA1c на 1,7%<sup>1,2</sup>
- Garber и соавт. при оценке эффективности ФК Мет+Глибенкламид в когорте 828 пациентов при равноценном снижении уровня HbA1c выявили, что частота гипогликемических эпизодов в целом была достаточно высокой – 19,9%, но **ни один из пациентов с зарегистрированными гипогликемическими эпизодами не требовал медицинской помощи**<sup>3</sup>
- Сравнительный анализ 2342 пациентов с СД 2, получавших лечение ФК Мет+Глибенкламид, проведенный Davidson и соавт., продемонстрировал различия в частоте гипогликемических эпизодов в различных исследованиях, что было обусловлено различиями в дизайне исследований и качестве оценки гипогликемических эпизодов. В итоге авторы сделали вывод о целесообразности использования ФК Мет+Глибенкламид, так **как риск гипогликемических эпизодов, при сравнении с уровнем снижения гликемии, допустим**<sup>4</sup>  
**Прием ФК Мет + Глибенкламид ассоциирован со снижением риска гипогликемических эпизодов, при этом сам по себе риск допустим при сравнении с уровнем снижения гликемии**



# МЕТГЛИБ® И МЕТГЛИБ® ФОРС

## ЭФФЕКТИВНОЕ И ДОСТУПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СД 2 ТИПА

- Обеспечивают возможность воздействия на два патогенетических дефекта одной таблеткой
- Препараты хорошо переносятся, оптимизирует «compliance» и «concordance» при длительном лечении улучшают показатели долгосрочной компенсации СД 2
- ФК мет+ глибенкламид имеют обширную доказательную базу – свыше 200 публикаций в различных странах мира



**Метглиб® табл. п/пл.**  
**об.**  
**2,5 мг + 400 мг №40**



**Метглиб® Форс табл. п/пл.**  
**об.**  
**2,5 мг + 500 мг №30**  
**5 мг + 500 мг №30**

## НИШИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ МЕТГЛИБ® И

### МЕТГЛИБ® ФОРС®

при поздней диагностике диабета  
у пациентов с сохраненной секрецией инсулина  
при вторичной резистентности к препаратам сульфонилмочевины  
при наличии противопоказаний к максимальным дозам метформина

- **Препарат второй линии при неэффективности максимальных доз препаратов первой линии**
- **Комбинированные препараты позволяют назначать трехкомпонентную терапию**



КАНОНФАРМА  
ПРОДАКШ

**Благодарю за внимание!**



КАНОНФАРМА  
ПРОДАКШ

