

Взаимозаменяемость препаратов, содержащих глибенкламид

Г. И. Городецкая, Е. В. Ших, М. В. Журавлева, С. Ю. Сереброва, Е. А. Сокова,
О. В. Муслимова, Т. В. Александрова, И. А. Мазеркина, С. Г. Руднев

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Статья поступила 28.04.2017 г. Принята к печати 29.11.2017 г.

Резюме: Проведен анализ проблемы взаимозаменяемости препаратов глибенкламида, которые могут проявлять терапевтическую неэквивалентность при подтвержденной биоэквивалентности. Установлены ключевые факторы, определяющие взаимозаменяемость препаратов глибенкламида, а также выявлены условия, нарушающие взаимозаменяемость. Особое внимание уделено клинической фармакологии глибенкламида, нежелательным реакциям, вызываемым препаратами сульфонилмочевины. Представлена обобщенная характеристика основных групп препаратов глибенкламида. Обоснована необходимость совершенствования системы координации производства и клинического использования препаратов глибенкламида, что в перспективе позволит обеспечить соответствие воспроизведенных препаратов глибенкламида референтным препаратам.

Ключевые слова: взаимозаменяемость; биоэквивалентность; терапевтическая эквивалентность; воспроизведенные препараты; препараты глибенкламида.

Библиографическое описание: Городецкая ГИ, Ших ЕВ, Журавлева МВ, Сереброва СЮ, Сокова ЕА, Муслимова ОВ, Александрова ТВ, Мазеркина ИА, Руднев СГ. Взаимозаменяемость препаратов, содержащих глибенкламид. Ведомости Научно-го центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(4): 199–211.

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 22 декабря 2014 г. № 429 взаимозаменяемым лекарственным препаратом является лекарственный препарат (ЛП) с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного ЛП, имеющий эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и идентичные путь введения и способ применения, произведенный в соответствии с требованиями правил надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP).

Референтный ЛП должен отвечать двум требованиям: 1) он должен быть зарегистрирован в Российской Федерации первым из всех возможных аналогов; 2) его качество, эффективность и безопасность должны быть доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств (ЛС) и клинических исследований ЛП, проведенных в соответствии с требованиями части 3 ст. 18 Федерального закона Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [1].

Цель работы — анализ и обоснование основных факторов, определяющих взаимозаменяемость препаратов, содержащих глибенкламид.

Глибенкламид (глибурид), активное вещество препаратов для лечения сахарного диабета (СД), применяется с 1969 года. Оригинальный препарат даонил 5 мг выпускает «Санofi-Авентис», в настоящее время в России не зарегистрирован. В СССР использовались даонил (Югославия) и манинил (ГДР) [2]. В России референтным препаратом глибенкламида стал манинил производства «Берлин-Хеми АГ/Мена-

рини Групп»: обычная форма 5 мг и микронизированная форма 3,5 мг, 1,75 мг.

Референтным комбинированным препаратом (глибенкламид и метформин) является глимобет («Лаборатория Гуидотти С.п. А.», Италия, производство «Берлин-Хеми АГ»), содержащий обычную форму глибенкламида 2,5 мг и метформин 400 мг. Для фиксированной комбинации микронизированной формы глибенкламида с метформином референтным препаратом служит глюкованс («Мерк Сантэ с.а.с.», Франция), содержащий 2,5 мг или 5,0 мг микронизированного глибенкламида и 500 мг метформина.

ОРГАНИЗАЦИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖАНИЯ НОРМОГЛИКЕМИИ

Сахарный диабет — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [3]. В оценке состояния углеводного обмена актуальным является определение гликемии натощак и после еды. В 2011 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала возможность использовать показатель гликированного гемоглобина (HbA1c) для диагностики сахарного диабета. HbA1c отражает гликемию, имевшую место на протяжении периода жизни эритроцитов (120 сут). Хроническая гипергликемия приводит к присоединению сахаров к белкам, и в частности к гемоглобину. Повышение процента HbA1c определенного порогового уровня (6,5 %) свидетельствует о наличии хрониче-

ской гипергликемии. На целевых уровнях HbA1c основывается выбор лекарственных препаратов для лечения СД. Целевой уровень HbA1c определяется возрастом пациента, ожидаемой продолжительностью его жизни и наличием осложнений — риском тяжелых гипогликемий и/или развития сердечно-сосудистых осложнений (табл. 1).

Гипогликемия у здорового человека — уровень глюкозы плазмы <2,8 ммоль/л, сопровождающийся клинической симптоматикой, или <2,2 ммоль/л, независимо от симптомов. Мероприятия по купированию гипогликемии у больных СД, получающих сахароснижающую терапию, следует начинать при уровне глюкозы плазмы <3,9 ммоль/л. При применении любого препарата сульфонилмочевины (ПСМ) имеется больший или меньший риск возникновения гипогликемии, связанной с нарушением диеты и режима физических нагрузок.

По данным Федерального регистра больных СД в Российской Федерации к концу 2016 года с указанным диагнозом состояло на диспансерном учете 4,35 млн человек (3,0 % населения), из них 92 % (4 млн) — СД 2 типа. Данная статистика учитывает только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. СД генетически неоднороден и может протекать с преимущественной инсулинорезистентностью (ИР) при относительной инсулиновой недостаточности или с преимущественным дефектом секреции инсулина при ИР или без нее [3]. Секреция инсулина (как базальная, так и постпрандиальная) осуществляется в двух сочетающихся пульсирующих режимах с периодичностью 6–10 мин (высокочастотные колебания) и 90 мин (ультрадианные колебания). Базальная секреция происходит постоянно небольшими порциями, величина которых определяется в частности колебаниями уровня эндогенной глюкозы. Постпрандиальная секреция инсулина стимулируется глюкозой, поступающей в кровь после приема пищи и происходит в две фазы. В первую фазу (раннюю, быструю или острую) гормон высвобождается из гранул, находящихся вблизи клеточной мембраны. Эта фаза представляет собой раннюю реакцию на прием пищи. Концентрация инсулина в плазме быстро нарастает, достигает пика в течение нескольких минут и быстро снижается (общая длительность укладывается примерно в 10 мин). Вторую фазу секреции обеспечивают гранулы, находящиеся в глубине цитоплазмы. Они поступают к клеточной мембране и выделяют инсулин. Это происходит как с уже имеющимися гранулами, так и с новыми, образующимися в процессе синтеза инсулина. Вторая фаза более длительная, секреция инсулина нарастает постепенно и продолжается до нормализации уровня

глюкозы [4]. При СД 2 типа абсолютный дефект секреции инсулина появляется лишь на поздних стадиях заболевания, а большую часть периода болезни имеется сохраненная и даже (на ранних стадиях) усиленная функция бета-клеток поджелудочной железы, которая постепенно снижается [5, 6]. Устойчивость к гиперинсулинемии и скорость развития истощения секреторного аппарата поджелудочной железы генетически детерминированы [7]. При прогрессирующем уменьшении количества бета-клеток и постепенной потере ими способности реагировать на гипергликемию с развитием инсулиновой недостаточности к терапии добавляются ЛС, стимулирующие секрецию инсулина — препараты ПСМ. Наиболее часто (более чем в 70 % случаев) пациенты получают препараты II поколения (гликлазид, глибенкламид) или III поколения (глимепирид). ПСМ в 50 % случаев используются как монопрепараты для монотерапии, а в остальных случаях назначаются с другими сахароснижающими ЛС, в том числе и в виде комбинированных препаратов [8].

ФАРМАКОДИНАМИКА ГЛИБЕНКЛАМИДА

Глибенкламид действует на рецепторы сульфонилмочевины (SUR), которые представляют собой регуляторную субъединицу АТФ-зависимого K^+ -канала. Различают два типа этих рецепторов — SUR₁, локализующиеся на поверхности мембран бета-клеток поджелудочной железы, участвующие в регуляции секреции инсулина и стимулируемые всеми ПСМ, и SUR₂, располагающиеся в миокарде (SUR_{2a}) и стенках артериальных сосудов (SUR_{2b}). Второй субъединицей K^+ АТФ-каналов является Kir6.x. Описано 2 гена, кодирующих субъединицу Kir6.1 и Kir6.2, и 2 гена, кодирующих SUR₁ и SUR₂. При этом различные комбинации Kir6.x и SUR представлены в разных тканях. Kir6.2 экспрессируются в бета-клетках, миокарде и скелетной мускулатуре, а Kir6.1 формируют пору K^+ АТФ-канала в гладких мышцах. В результате связывания глибенкламида с SUR закрываются АТФ-зависимые K^+ -каналы, нарушается калиевый ток, и происходит деполяризация клеточной мембраны. Параллельно открываются потенциал-зависимые Ca^{++} -каналы, что обеспечивает быстрое поступление в цитоплазму ионов кальция, накопление которых в бета-клетках поджелудочной железы вызывает экзоцитоз гранул и высвобождение инсулина из клетки [9]. Глибенкламид, помимо сульфонилмочевинной группировки, содержит еще бензамидную группу, которая также связывается с SUR; считается, что такая структура обуславливает наибольшую константу сродства ЛС к рецептору [10].

Таблица 1

ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ HbA1c В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Состояние пациента	Целевые уровни HbA1c B, %		
	Молодой возраст (до 44 лет)	Средний возраст (45–59 лет)	Пожилой возраст (60–74 лет) и/или ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии и ССО	<6,5	<7,0	<7,5
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии и ССО	<7,0	<7,5	<8,0

Глибенкламид обладает самым сильным, по сравнению с другими ПСМ, сродством к SUR₁, определяющим постоянный длительный сахароснижающий эффект препарата [11]. Глибенкламид очень сильно стимулирует вторую фазу секреции инсулина (при нормогликемии и гипергликемии) [12].

Особенности рецепторного взаимодействия, прочность связи с SUR₁ усиливают постприандальную и базальную секрецию инсулина, создавая угрозу гипогликемии [13]. В 2009 году изучалось влияние генетического полиморфизма SUR₁ (Nikolas N. et al.). Было показано, что пациенты с генотипом C/C SUR₁ 16 экзона (дикого типа) имели достоверно более низкие уровни HbA_{1c}, чем пациенты с генотипом T/T. Пациенты с генотипом G/G SUR₁ 31 экзона имели существенно более высокие уровни HbA_{1c} по сравнению с пациентами-носителями генотипа A/A [14, 15]. Глибенкламид обладает и эффектами, не связанными с панкреатическими бета-клетками. К этим эффектам, в частности, относятся повышение чувствительности периферических тканей, в первую очередь жировой и мышечной, к инсулину и возрастание усвоения глюкозы клетками: увеличение числа инсулиновых рецепторов, улучшение инсулин-рецепторного взаимодействия, восстановление трансдукции пострецепторного сигнала [16]. На уровне печени эти эффекты приводят к торможению глюконеогенеза [17]. Внепанкреатический механизм действия глибенкламида способствует утилизации дополнительного количества глюкозы и снижению уровня гликемии, что наряду с обеспечением высокой эффективности препарата дополнительно за счет нерегулируемой активности ведет к развитию гипогликемий [18]. Глибенкламид влияет на SUR_{2a} миокарда и SUR_{2b} артериальных сосудов, снижая «ишемическое преколондационирование» миокарда. Феномен «ишемического преколондационирования» (адаптации миокарда к будущей ишемии) возможен только при открытых АТФ-зависимых K⁺-каналах в мембранах миокарда и блокируется глибенкламидом [19].

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ГЛИБЕНКЛАМИДА

Абсорбция

Глибенкламид является слабой кислотой, растворимость в воде — 0,1 мг/мл при 25 °С. Параметры растворения зависят от pH среды и размера частиц глибенкламида [20, 21]. Улучшение фармакокинетических свойств достигается оптимизацией абсорбции, что отражается и на некоторых других характеристиках.

Обычная (немикронизированная) форма глибенкламида начинает абсорбироваться из ЖКТ в течение первого часа после приема и составляет 48–84 %, но процесс растянут во времени, и T_{max} может достигать 4–6 ч. Поэтому действие немикронизированного глибенкламида, начинающееся в интервале от 40 мин до 2 ч после приема препарата, достигает максимума через 7–8 ч и длится 12 ч. Это несет угрозу гипогликемии даже при негрубых нарушениях режима питания или физических нагрузках в течение всего времени действия препарата (24 ч), стимулирующего в основном вторую фазу секреции. Особенности всасывания диктуют строгую рекомендацию принимать немикронизированный глибенкламид за 30–40 мин до еды. Как и другие ПСМ, глибенкламид подвергается незначительному метаболизму при пер-

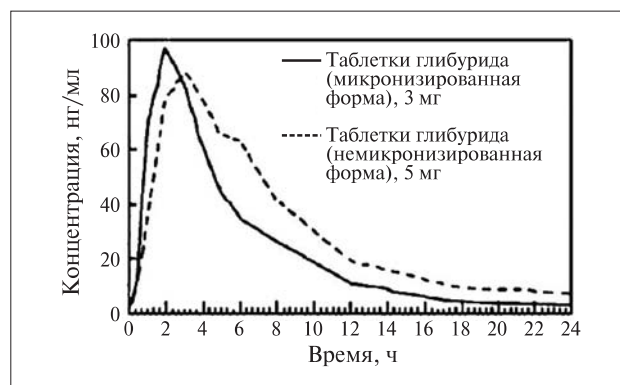


Рис. 1. Сравнение фармакокинетических кривых микро- и немикронизированных форм глибурида [22]

вом прохождении через печень, поэтому биодоступность, составляющая у него 49–59 %, лимитируется только абсорбцией. Добавление в таблетку в качестве вспомогательного вещества метилгидроксиэтилцеллюлозы улучшает растворение микро- и немикронизированного глибенкламида, концентрация препарата в плазме крови возрастает в 3–5 раз по сравнению с обычной формой [22]. Укорочение периода абсорбции при улучшении фармакокинетических свойств позволяет принимать препарат непосредственно перед едой. Полное растворение высокодисперсной формы (микро- и немикронизированного глибенкламида) в желудке в течение 5 мин обеспечивает более быструю абсорбцию (T_{max} 1–2 ч) и почти 100 % биодоступность. Лучшее совпадение C_{max} с пиком постприандальной гипергликемии и возможность за счет большей биодоступности использовать меньшие дозы относятся к достоинствам микро- и немикронизированного глибенкламида [23].

Распределение и связь с белком

Подавляющая часть ПСМ циркулирует в крови в связанном с белком виде (до 99 %). Объем распределения (V_d) глибенкламида относительно невелик: 9–10 л.

Биотрансформация

Глибенкламид почти полностью метаболизируется в печени изоферментами CYP3A4 и CYP2C9.

Выведение

Глибенкламид выводится с мочой и желчью поровну в виде метаболитов, в процессе образования которых снижается плазменная концентрация препарата. Несмотря на различия в $T_{1/2}$ (менее растворимый обычный глибенкламид имеет больший $T_{1/2}$ за счет увеличения времени всасывания), более полная абсорбция микро- и немикронизированной формы, которая лучше растворяется, создает такую же продолжительность действия, как и у обычного глибенкламида (24 ч). Суточная длительность действия самого активного препарата из группы ПСМ является недостатком, поскольку создает угрозу длительных и тяжелых гипогликемий [4, 24].

Глибенкламид почти полностью метаболизируется в печени изоферментом CYP2C9 (CYP3A4 стенки кишки играет вспомогательную роль) с образованием неактивных метаболитов — 4-транс-гидрокси-гли-

бенкламида (М1) и 3-цис-гидрокси-глибенкламида (М2), которые экскретируются почками и печенью примерно поровну [25]. Активность СУР2С9 зависит от ряда эндогенных и экзогенных факторов. Ген, кодирующий этот изофермент, обладает генетическим полиморфизмом. Лучше всего изучены однонуклеотидные полиморфизмы — «медленные» аллельные варианты СУР2С9*2 и СУР2С9*3, их носительство ассоциировано с повышенным риском развития гипогликемии [26].

СУР2С9 участвует в биотрансформации многих ЛС, включая ПСМ, нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2, фенитоин, непрямые антикоагулянты (варфарин, аценокумарол). Конкурируя за белки крови, сульфаниламиды¹ длительного действия, производные салициловой кислоты, фибраты также повышают плазменную концентрацию ПСМ. Индукторы соответствующих изоферментов СУР450, например, рифампицин, барбитураты способствуют снижению плазменной концентрации соответствующих ПСМ и их гипогликемизирующей активности [27].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ГЛИБЕНКЛАМИДОМ

При применении глибенкламида, как и любого другого ПСМ, имеется больший или меньший риск возникновения гипогликемии, что связано с глюкозозависимым действием препарата. Это осложнение скорее является не нежелательной реакцией, а результатом абсолютной или относительной передозировки, поскольку развивается в случаях неадекватности питания или физических нагрузок принятой дозе, в связи с сопутствующими заболеваниями, приемом взаимодействующих с глибенкламидом препаратов, у пациентов с особенностями генетиче-

¹ Плюс конкурентное подавление ферментативного расщепления ПСМ в печени и прямая стимуляция секреторной активности бета-клеток поджелудочной железы.

ского статуса. У больных пожилого и старческого возраста гипогликемии чаще встречаются при нарушении режима приема препаратов в связи с ухудшением памяти. Нарушения функций почек (СКФ < 60 мл/мин), гипоальбуминемия могут вызвать повышение концентрации глибенкламида и стать причиной гипогликемии. В связи с тем, что через почки выводится только половина активного вещества, для соматически компенсированных больных использование препарата возможно под контролем СКФ в дозах, не превышающих средние терапевтические. Абсолютным противопоказанием к использованию глибенкламида является СКФ мл/мин. Перечень нежелательных реакций, вызываемых препаратами сульфонилмочевины, представлен в таблице 2.

Аллергические реакции могут не ограничиваться изменениями кожи и слизистых оболочек (включая макулопапулезные и буллезные высыпания), но поражать и другие системы, приводя к артралгии, лихорадке, васкулиту, протеинурии, отеку Квинке, одышке, анафилаксии. Возможно и токсико-аллергическое поражение кожи и слизистых в виде синдромов Стивенса—Джонсона и Лайелла. Глибенкламид, увеличивая секрецию инсулина, может провоцировать повышение массы тела. Среди желудочно-кишечных нарушений нечасто появляется «металлический» привкус во рту. Гепатотоксические эффекты требуют немедленной отмены препарата, поскольку могут привести к жизнеугрожающей печеночной недостаточности. Нежелательные реакции глибенкламида часто носят дозозависимый характер [4].

Потенциал вариабельности терапевтического эффекта и развитие нежелательных реакций могут быть связаны с характеристиками активного вещества. В 2010 году в систематическом обзоре оценивались нежелательные реакции глибенкламида. В трех из 11 исследований отмечалось повышение частоты гипогликемий у пациентов, получавших монотерапию немикронизированным глибенкламидом [28]. В рандомизированном сравнительном исследовании с применением двойного слепого метода контроля

Таблица 2

ПЕРЕЧЕНЬ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ПРЕПАРАТАМИ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ [4]

Частые	Редкие
<p><i>Метаболические:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – гипогликемия – повышение массы тела <p><i>Желудочно-кишечные нарушения:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – потеря аппетита – отрыжка – изжога – тошнота и изредка рвота – ощущение тяжести в эпигастрии – метеоризм – абдоминальные боли – диарея или запор <p><i>Кожные реакции:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – кореподобная сыпь – пятнисто-папулезная сыпь – крапивница – дисульфирамоподобная реакция 	<p><i>Кожные реакции</i> (могут сопровождаться зудом):</p> <ul style="list-style-type: none"> – фотодерматоз – сыпь петехиальная или похожая на красный плоский лишай – полиморфная экссудативная эритема (в том числе синдромы Стивенса—Джонсона и Лайелла) – экзема – эритродермия <p><i>Гематологические нарушения:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – тромбоцитопения – лейкопения – агранулоцитоз – апластическая анемия – панцитопения – гемолитическая анемия – порфирия (как острая печеночная, так и поздняя кожная) <p><i>Гепатотоксические эффекты:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – транзиторное повышение активности печеночных ферментов – гепатит – внутрипеченочный холестаз (холестатическая желтуха) – печеночная недостаточность

ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В РОССИИ ПРЕПАРАТЫ ГЛИБЕНКЛАМИДА [30]

Торговое наименование препарата, производитель	Состав одной таблетки	
	Действующее вещество, мг	Вспомогательные вещества, мг
МАНИНИЛ Берлин-Хеми/ А. Менарини	глибенкламид — 5,000	Лактозы моногидрат — 90,000; крахмал картофельный — 48,697; магния стеарат — 1,500; тальк — 2,250; желатин — 2,550; краситель пунцовый [Понсо 4R] (E 124) — 0,003
МАНИНИЛ Берлин-Хеми/ А. Менарини	Глибенкламид (микроинирированная форма) — 3,5000	Лактозы моногидрат — 63,9967; крахмал картофельный — 27,7500; гимэтеллоза — 11,0000; кремния диоксид коллоидный — 3,5000; магния стеарат — 0,2500; краситель пунцовый [Понсо 4R] (E 124) — 0,0033
МАНИНИЛ Берлин-Хеми/ А. Менарини	Глибенкламид (микроинирированная форма) — 1,7500	Лактозы моногидрат — 68,99967; крахмал картофельный — 26,0000; гимэтеллоза — 11,0000; кремния диоксид коллоидный — 2,0000; магния стеарат — 0,2500; краситель пунцовый [Понсо 4R] (E 124) — 0,00033
ГЛИБЕНКЛАМИД ОАО «Московское производственное химико-фармацевтическое объединение им. Н. А. Семашко», Россия	Глибенкламид — 5,00	Лактозы моногидрат (сахар молочный) — 90,00; крахмал картофельный — 33,25; повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский) — 0,45; магния стеарат — 1,30
ГЛИБЕНКЛАМИД ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия	Глибенкламид — 5	Лактозы моногидрат (сахар молочный) — 74,770; крахмал картофельный — 62,373; магния стеарат — 1,200; карбоксиметилкрахмал натрия (крахмала натрия гликолят, примоджель) — 3,000; повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский) — 3,630; краситель азорубин (E122) — 0,027
ГЛИБЕНКЛАМИД ОАО «Биосинтез», Россия	Глибенкламид — 5	Лактозы моногидрат (сахар молочный), повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский), магния стеарат, крахмал картофельный
ГЛИБЕНКЛАМИД (ООО «Атолл»), Производитель ООО «Озон», Россия	Глибенкламид — 1,75	Лактозы моногидрат (сахар молочный) — 76,50; крахмал кукурузный — 15,00; повидон-К25 — 3,00; магния стеарат — 0,75; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 3,00
ГЛИБЕНКЛАМИД (ООО «Атолл»), Производитель ООО «Озон», Россия	Глибенкламид — 3,50	Лактозы моногидрат (сахар молочный) — 153,00; крахмал кукурузный — 30,00; повидон-К25 — 6,00; магния стеарат — 1,5; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 6,00
ГЛИБЕНКЛАМИД (ООО «Атолл»), Производитель ООО «Озон», Россия	Глибенкламид — 5,00	Лактозы моногидрат (сахар молочный) — 151,50; крахмал кукурузный — 30,00; повидон К25 — 6,00; магния стеарат — 1,5; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 6,00
ГЛИБЕКС М. Дж. Биофарм, Пвт. Лтд., Индия	Глибенкламид — 5,00	Крахмал кукурузный — 68,0; тальк — 2,0; магния стеарат — 1,0; лактозы моногидрат — 36,75; кремния диоксид коллоидный безводный — 2,0; карбоксиметилкрахмал натрия — 2,0; метилпарагидроксибензоат — 0,13; пропилпарагидроксибензоат — 0,013; краситель пунцовый [Понсо 4R] — 0,02; краситель солнечный закат желтый — 0,02
ГЛИМИДСТАДА Штада Арцнайmittel	Глибенкламид — 3,50	Лактозы моногидрат — 129,25; крахмал кукурузный — 34,30; повидон-К25 — 2,52; магния стеарат — 0,43
СТАТИГЛИН (ООО «Фармсинтез- Тюмень»); Производитель «Фармсинтез-Тюмень»; АО Фармсинтез (Иркутск), Россия	Глибенкламид — 1,75; 3,5; 5	Лактозы моногидрат — 46,5/93,0/50,0; повидон-К30 — 1,75/3,5/5,0; гипролоза низкозамещенная — 11,5/23,0/23,0; целлюлоза микрокристаллическая — 23,5/47,0/47,0; карбоксиметилкрахмал натрия — 4,0/8,0/8,0; кремния диоксид коллоидный — 0,5/1,0/1,0; натрия стеарилфумарат — 0,5/1,0/1,0

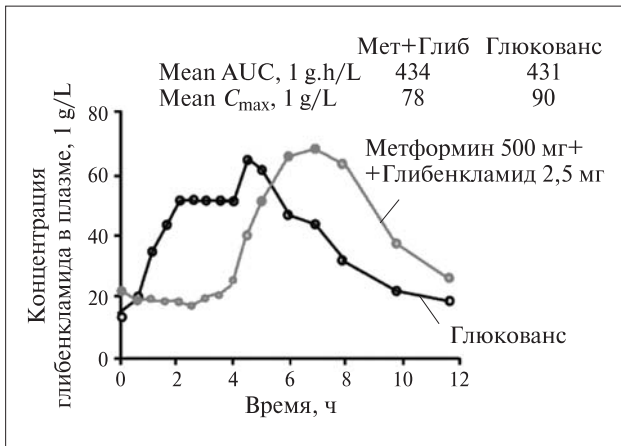


Рис. 2. Сравнение фармакокинетических кривых немикронизированного глибенкламида в свободной микронизированной форме и фиксированной комбинации (глюкованс) с метформином [33]

206 пациентов с СД 2 типа 4 недели до включения в исследование принимали немикронизированный глибенкламид. После включения в исследование одна группа продолжила прием обычного препарата, другая перешла на микронизированную форму, содержащую на 30 % меньше активного вещества. C_{max} микронизированного глибенкламида в дозе 3 мг оказалась близкой к C_{max} в дозе 5 мг (соответственно 106 и 104 мкг/мл). AUC при использовании микронизированной дозы 3 мг составила 568 мкг·ч/л. При применении обычного глибенкламида в дозе 5 мг AUC оказалась больше (746 мкг·ч/л). Конечными точками исследования являлись степень компенсации (в группах не различалась) и уровень HbA1c (7,5 % при приеме обычной формы, 7,4 % при использовании микронизированного глибенкламида) [29].

Для немикронизированного глибенкламида 5 мг рекомендован прием препарата в зависимости от возраста, тяжести течения диабета, концентрации глюкозы в крови (натощак и через 2 ч после еды). Начальная доза составляет 0,5–1 таблетка (2,5–5 мг) один раз в сутки. Если начальная доза не приводит к достижению адекватного метаболического контроля, ее повышают с интервалами от нескольких дней до одной недели, вплоть до достижения требуемой терапевтической дозы, которая не должна превышать максимальную. Максимальная суточная доза препарата — 15 мг. Препарат следует принимать за 20–30 мин до еды, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости. Суточные дозы препарата, составляющие до 2 таблеток, следует принимать один раз в сутки — утром, перед завтраком. Более высокие дозы делят на утренний и вечерний прием в соотношении 2:1. Переход с других гипогликемических

препаратов на препарат глибенкламида следует начинать под наблюдением врача с 0,5–1 таблетки в сутки (2,5–5 мг), постепенно повышая дозу до необходимой терапевтической. Для микронизированного глибенкламида средней суточной дозой является 10,5 мг, максимальной — 14 мг. Принимают препарат сразу перед едой, шаг титрации 1,75 мг. Перечень зарегистрированных в России препаратов, содержащих глибенкламид, представлен в таблице 3.

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ГЛИБЕНКЛАМИДА С МЕТФОРМИНОМ

С целью повысить комплаентность пациентов, получающих глибенкламид, были созданы препараты фиксированной комбинации с метформином. Совместное применение глибенкламида и метформина у пациентов СД 2 типа по сахароснижающей активности сопоставимо с терапией инсулином. При этом целевой уровень гликемии поддерживается меньшими дозами каждого из компонентов, что снижает количество нежелательных реакций. Особенно это значимо для пациентов, у которых метформин, принимаемый традиционно после еды, даже в средних терапевтических дозах вызывает метеоризм и диарею.

Комбинируемым препаратом является глибомет, включающий метформин (400 мг) и глибенкламид (2,5 мг). Прием метформина вместе с едой делает его менее активным, но повышает активность глибенкламида в комбинации. Не содержит лактозу, что является преимуществом препарата. Гипогликемический эффект препарата развивается через 2 ч и продолжается 12 ч. Глибенкламид быстро и достаточно полно (84 %) абсорбируется в ЖКТ, время достижения максимальной концентрации 7–8 ч. Связь с белками плазмы крови составляет 97 %. Почти полностью метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Выводится почками — 50 % и с желчью — 50 %. Период полувыведения составляет от 5 до 10 ч. Глибомет назначается в дозе 2–4 таблетки в сутки. Обычно в 2 приема — утром и вечером, в редких случаях — 3 раза в сутки в зависимости от состояния углеводного обмена и ранее проводимой терапии, с последующим еженедельным титрованием дозы под контролем состояния углеводного обмена. Максимальная суточная доза — 6 таблеток препарата [30]. В 2001 году в России изучалась эффективность комбинированного препарата глибомет с фиксированной дозировкой метформина 400 мг и глибенкламида 2,5 мг в одной таблетке. Исследование длилось 3 месяца, включало 200 испытуемых, исследователи не зафиксировали тяжелых гипогликемий и прибавки массы тела у пациентов. Аналогичные данные получили в исследовании с участием 600 пациентов [31, 32].

Примером фиксированной комбинации, содержащей глибенкламид (2,5 мг или 5 мг) и метформин (500 мг), является глюкованс. Глибенкламид представлен в виде микронизированной формы, пик концентрации глибенкламида в плазме наступает раньше, чем при использовании аналогичной комбинации с немикронизированной формой, что позволяет принимать препарат вместе с едой. Согласно инструкции, абсорбция глибенкламида из ЖКТ составляет более 95 %. C_{max} достигается примерно за 4 ч, объем распределения — около 10 л. Связь с белками плазмы составляет 99 %. Метаболизируется в печени с образованием двух неактивных метаболитов, кото-

Таблица 4

ДИНАМИКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ HbA1c В НАЧАЛЕ И КОНЦЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (n = 600 человек) [32]

HbA1c, %	До исследования, %	После исследования, %
<7,5	10	20
7,5–9,0	20	65
>9,0	70	15

ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В РОССИИ КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГЛИБЕНКЛАМИДА [30]

Торговое наименование препарата, производитель	Состав одной таблетки	
	Действующее вещество, мг	Вспомогательные вещества, мг
МЕТГЛИБ (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия)	метформина гидрохлорид — 400; глибенкламид — 2,5	кальция гидрофосфата дигидрат — 44; крахмал кукурузный — 39; кроскармеллоза натрия — 12; макрогол (полиэтиленгликоль 6000) — 12; натрия стеарилфумарат — 3; повидон — 52; целлюлоза микрокристаллическая — 35,5 <i>пленочная оболочка:</i> опадрай оранжевый — 20, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) — 6,75; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) — 6,75; тальк — 4; титана диоксид — 2,236; краситель железа оксид красный — 0,044; краситель железа оксид желтый — 0,22
МЕТГЛИБ ФОРС (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия)	глибенкламид — 2,5; метформина гидрохлорид — 500	крахмал кукурузный — 56,5; кальция гидрофосфата дигидрат — 62,5; кроскармеллоза натрия — 15; макрогол (полиэтиленгликоль 6000) — 15; повидон К-30 — 50; натрия стеарилфумарат — 4; целлюлоза микрокристаллическая — 44,5 <i>пленочная оболочка:</i> опадрай оранжевый — 25, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) — 8,438; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) — 8,437; тальк — 5; титана диоксид — 2,795; краситель железа оксид желтый — 0,275; краситель железа оксид красный — 0,055
	глибенкламид — 5; метформина гидрохлорид — 500	крахмал кукурузный — 55; кальция гидрофосфата дигидрат — 62; кроскармеллоза натрия — 15; макрогол (полиэтиленгликоль 6000) — 15; повидон К-30 — 50; натрия стеарилфумарат — 4; целлюлоза микрокристаллическая — 44 <i>пленочная оболочка:</i> опадрай белый — 25, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) — 8,438; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) — 8,437; тальк — 5; титана диоксид — 3,125
ГЛЮКОВАНС (Мерк Сантэ с.а.с., Франция)	глибенкламид — 2,5; метформина гидрохлорид — 500	<i>ядро:</i> кроскармеллоза натрия — 14,0; повидон К-30 — 20,0; целлюлоза микрокристаллическая — 56,5; магния стеарат — 7,0 <i>оболочка:</i> опадрай ОУ-L-24808 розовый — 12,0; лактозы моногидрат — 36,0 %; гипромеллоза 15сР — 28,0 %; титана диоксид — 24,39 %; макрогол — 10,00 %; железа оксид желтый — 1,30 %; железа оксид красный — 0,3 %; железа оксид черный — 0,010 %; вода очищенная — q.s.
	глибенкламид — 5; метформина гидрохлорид — 500	<i>ядро:</i> кроскармеллоза натрия — 14,0; повидон К-30 — 20,0; целлюлоза микрокристаллическая — 54,0; магния стеарат — 7,0 <i>оболочка:</i> опадрай 31-F-22700 желтый — 12,0; лактозы моногидрат — 36,0 %; гипромеллоза 15 сР — 28,0 %; титана диоксид — 20,42 %; макрогол — 10,00 %; краситель хинолин желтый — 3,00 %; железа оксид желтый — 2,50 %; железа оксид красный — 0,08 %; вода очищенная — q.s.
БАГОМЕТ ПЛЮС (ООО «ВАЛЕАНТ», Россия)	метформина гидрохлорид — 500; глибенкламид — 2,5	<i>ядро:</i> кроскармеллоза натрия; магния стеарат; крахмал; целлюлоза микрокристаллическая; повидон; лактоза моногидрат <i>оболочка:</i> опадрай II белый YS-30-18056 (готовая смесь для оболочки, состоящая из лактозы моногидрата, гидроксипропилметилцеллюлозы (гипромеллозы); титана диоксида и триацетина в соотношении 40:40:10:10); опадрай прозрачный YS 1-7006 (готовая смесь для оболочки, состоящая из гидроксипропилметилцеллюлозы (гипромеллозы) и полиэтиленгликоля (макрогола) в соотношении 90:10); натрия сахаринат; ванилин

Таблица 5 (окончание)

Торговое наименование препарата, производитель	Состав одной таблетки	
	Действующее вещество, мг	Вспомогательные вещества, мг
БАГОМЕТ ПЛЮС (ООО «ВАЛЕАНТ», Россия)	метформина гидрохлорид — 500; глибенкламид — 5,0	<i>ядро:</i> кроскармеллоза натрия; магния стеарат; крахмал; целлюлоза микрокристаллическая; повидон; лактоза моногидрат <i>оболочка:</i> опадрай II белый YS-30-18056 (готовая смесь для оболочки, состоящая из лактозы моногидрата, гидроксипропилметилцеллюлозы (гипромеллозы), титана диоксида и триацетина в соотношении 40:40:10:10); опадрай прозрачный YS 1-7006 (готовая смесь для оболочки, состоящая из гидроксипропилметилцеллюлозы (гипромеллозы) и полиэтилен гликоля (макрогола) в соотношении 90:10); натрия сахаринат; ванилин; бриллиантовый синий
Глюконом Плюс (ОАО «Фармстандарт-Томскфарм», Россия)	глибенкламид — 2,50 или 5,00; метформина гидрохлорид — 500	<i>ядро:</i> целлюлоза микрокристаллическая — 61,50 или 57,2; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) — 12,00 или 13,80; кроскармеллоза натрия — 18,00; магния стеарат — 6,00 <i>оболочка для дозировки 2,5 + 500:</i> OPADRY® 20A230018 Orange [гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза 6 сПз) — 7,92; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) — 4,62; тальк — 3,78; титана диоксид — 1,65; краситель солнечный закат желтый (E110) — 0,03] — 18,00 <i>оболочка для дозировки 5 + 500:</i> VIVACOAT® PM-2P-050 [гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза 6 сПз) — 9,00; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) — 0,90; полиэтиленгликоль 3350 — 0,90; титана диоксид — 4,75; тальк — 1,80; краситель железа оксид желтый (E172) — 0,26; краситель хинолиновый желтый (E104) — 0,37; краситель солнечный закат желтый (E110) — 0,02] — 18,00
ГЛИБОМЕТ (Лаборатория Гуидотти С.п. А., Италия, произведено Берлин-Хеми АГ)	метформина гидрохлорид — 400; глибенкламид — 2,5	<i>ядро:</i> целлюлоза микрокристаллическая — 65,0; крахмал кукурузный — 57,5; кремния диоксид коллоидный — 20,0; желатин — 40,0; глицерин (глицерол) — 17,5; тальк — 15,0; магния стеарат — 7,5 <i>оболочка:</i> ацетилфталилцеллюлоза — 2,0; диэтилфталат — 0,5; тальк — 2,5
ГЛЮКОНОРМ (М. Дж. Биофарм Пвт. Лтд, Индия)	метформина гидрохлорид — 400; глибенкламид — 2,5	целлюлоза микрокристаллическая — 100,0; крахмал кукурузный — 20,0; кремния диоксид коллоидный — 20,0; желатин — 10,0; глицерол — 10,0; магния стеарат — 7,0; тальк — 15,0; кроскармеллоза натрия — 30,0; карбоксиметилкрахмал натрия — 18,3; целлацефат — 2,0; диэтилфталат — 0,2

рые выводятся почками (40 %) и с желчью (60 %). Период полувыведения — от 4 до 11 ч. Биодоступность глюкованса, согласно инструкции, идентична свободной комбинации обоих компонентов, а фармакокинетика метформина не изменяется [30]. Это верно при условии, что отдельно взятые препараты принимаются вместе перед едой, а микронизация глибенкламида в препарате сравнения сопоставима по процентному распределению микрочастиц определенных размеров с микронизацией глибенкламида в глюковансе.

В исследовании (Donahue S. R. et al., 2002) *AUC* глюкованса увеличилась в 2 раза до 3 ч дня [$p < 0,001$], хотя величина *AUC* в течение интервала введения была эквивалентна для обеих композиций. Был сделан вывод о неэквивалентности равных доз глибенкламида в свободной комбинации с метформином и в микронизированной форме в фиксирован-

ной комбинации в препарате глюкованс [33]. При одновременном приеме с пищей абсорбция метформина снижается и задерживается, что позволяет уменьшить его неблагоприятное влияние на ЖКТ. В таблетке глюкованса метформин усиливает абсорбцию глибенкламида. Для снижения риска гипогликемии глюкованс назначают в дозе 2,5/500 мг или 5/500 мг один раз в сутки. Для достижения целевых показателей HbA_{1c} дозу препарата постепенно повышают каждые 2 недели. При неэффективности глюкованс назначают в дозе 5/500 мг по 1–2 таблетки в сутки. В случае перевода с режима совместного применения метформина и глибенкламида на глюкованс начинают с дозы 1–2 таблетки в сутки в зависимости от ранее используемой дозы указанных препаратов. Практически во всех исследованиях глюкованс сравнивали с монотерапией немикронизированным глибенкламидом изолированно или в нефиксированной

комбинации с метформином. Все исследования продемонстрировали приоритет глюкованса, доказав его эффективность и большую безопасность. У пациентов с HbA1c, превышающим 8 %, глюкованс при меньших дозировках снижал HbA1c на 3,2 %, в то время как немикронизированный глибенкламид в комбинации с метформином — на 1,9 %. У пациентов с HbA1c менее 8 % чаще имели место гипогликемии [34]. Максимальная суточная доза глюкованса составляет 15–20 мг, предпочтителен прием во время завтрака и в ужин (для снижения риска ночной гипогликемии суточную дозу делят в соотношении 2:1). Глюкованс является самым активным препаратом глибенкламида.

ПРОИЗВОДСТВО ПРЕПАРАТОВ В СООТВЕТСТВИИ С ПРАВИЛАМИ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ

Для активного вещества глибенкламида важными параметрами являются размер частиц и их распределение в таблетке, особенно для микронизированной формы степень микронизации влияет как на всасывание, так и на стабильность и срок годности препаратов. Поэтому при производстве необходимо максимально точное соблюдение технологии микронизации. Большое значение имеет температура на всех стадиях жизненного цикла препарата.

Очень многое зависит от наличия вспомогательных веществ.

Препараты глибенкламида содержат лактозу, поэтому их применение не рекомендовано пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции. Присутствие лактозы в таблетке может быть значимо для абсорбции и носит дозозависимый характер [35]. Препараты немикронизированного глибенкламида, выпускаемые разными производителями, содержат лактозу в разных количествах. В таблетки глибенкламида добавляются дезинтегранты для облегчения растворения (крахмал, повидон, натрия крахмал гликолят). Они отличаются высокой эффективностью при низких концентрациях (2–5 %). Производные целлюлозы, также входящие в препараты глибенкламида (кроскармеллоза натрия, гимэтеллоза, гипроллоза) имеют разный молекулярный вес. Взятые в эквивалентных количествах, они дают разные результаты по скорости высвобождения активной субстанции. Это зависит от молекулярной массы, гидрофильности, способности к набуханию. Образование геля на определенном этапе препятствует растворению [36].

При производстве в состав вводят лубриканты для уменьшения силы трения, возникающей вследствие контакта рабочих частей машины с таблеточной массой. Так, препараты глибенкламида могут содержать магния стеарат, кремния диоксид коллоидный. Лубриканты могут влиять на кинетику высвобождения действующего вещества из таблетки, а также на время дезинтеграции таблетки, ее прочность [37].

Правила надлежащей дистрибьюторской практики (Good Distribution Practice, GDP) направлены на обеспечение сохранения качества лекарственных препаратов, в том числе глибенкламида, при его движении от производителя до потребителя. Важными факторами для микронизированных форм являются срок и условия хранения. Растворимость глибенкламида

снижается с увеличением температуры, и, согласно экспериментальным исследованиям, при 37 °C растворимость глибенкламида примерно в 4,7 раз ниже его растворимости при 25 °C [38, 39]. Микронизированный глибенкламид менее стабилен, чем немикронизированный, может слеживаться [40].

Стандарт GCP (Good Clinical Practice, надлежащая клиническая практика) — международный стандарт этических норм и качества научных исследований, которые подразумевают участие человека в качестве испытуемого (клинические исследования).

Биоэквивалентность препаратов глибенкламида

Глибенкламид (в США — глибурид) входит в «Оранжевую книгу» лекарственных препаратов, для которых характерно наличие теоретических или доказанных в клинических исследованиях проблем биоэквивалентности. Рекомендуемые пределы доверительного интервала 80–125 % [41]. В настоящее время на отечественном рынке лекарственных средств представлены четыре группы препаратов глибенкламида.

1. Для немикронизированной формы глибенкламида критически значимой является абсорбция, которая влияет на время приема препарата по отношению к времени приема пищи и служит причиной сложности подтверждения биоэквивалентности в этой группе. Эффективность и безопасность использования связаны с C_{max} и T_{max} . Согласно данным литературы, абсолютная биодоступность этой формы может находиться в диапазоне 24–69 %, что приводит к непредсказуемости результатов лечения.

Препараты содержат лактозу, но в разных количествах, что может быть критичным для пациентов с лактазной недостаточностью.

Прием препарата может вызвать гипогликемию при перерывах в еде более 3 ч, при низкокалорийной диете, больших физических нагрузках.

По отношению к референтному препарату манинил 5 мг все воспроизведенные препараты глибенкламида с замедленным всасыванием в этой дозировке могут быть признаны взаимозаменяемыми при соответствии критериям взаимозаменяемости [1].

2. Препарат глибOMET, содержащий глибенкламид 2,5 мг и метформин 400 мг является референтным для воспроизведенных препаратов с той же дозировкой и замедленным всасыванием. Препарат более активен, чем равная доза глибенкламида немикронизированного при монотерапии. Метформин ускоряет всасывание глибенкламида, что может делать глибенкламид из первой группы неэквивалентным глибенкламиду в равной дозе в комбинированном препарате из второй группы. Препараты внутри второй группы (глибOMET, глюконорм, метглиб) могут быть признаны взаимозаменяемыми при соответствии критериям взаимозаменяемости.

3. Микронизированный глибенкламид. Референтным монокомпонентным препаратом является манинил 1,75 мг; 3,5 мг. Эта форма с быстрым всасыванием имеет биодоступность, приближающуюся к 100 %, что позволяет прогнозировать сахароснижающую активность препарата по T_{max} и C_{max} , и делает его более эффективным, но и более опасным при нарушении правил использования. Значение имеют качество микронизации, вспомогательные вещества, температура производства, хранения, транспортировки. Прием препарата может вызвать гипогликемию при

задержке приема пищи, при низкокалорийной диете, больших физических нагрузках.

Препараты признаются взаимозаменяемыми внутри группы при соответствии критериям взаимозаменяемости.

4. Референтному препарату глюковансу, содержащему глибенкламид 2,5 мг или 5 мг и метформин 500 мг, может соответствовать воспроизведенный препарат с той же дозировкой и быстрым всасыванием. Значимыми являются как T_{max} , так и C_{max} , поскольку они зависят от степени микронизации и дозы. Значение имеют качество микронизации, вспомогательные вещества, температура производства, хранения, транспортировки. Прием препарата может вызвать гипогликемию при задержке приема пищи, при низкокалорийной диете, больших физических нагрузках.

Препараты признаются взаимозаменяемыми внутри группы при соответствии критериям взаимозаменяемости.

Терапевтическая эквивалентность

Наиважнейшим для пациентов с СД является время между приемом препарата и приемом пищи, в том числе и при определении взаимозаменяемости препаратов глибенкламида.

Это время зависит от абсорбции, показателя сахара перед приемом препарата, количества углеводов в пище, целевых значений сахара крови через 2 ч после еды. Для препарата существует рекомендация титрования дозы путем контроля гликемии при переводе пациента с немикронизированной формы на микронизированную, также рекомендовано частое определение гликемии при нарушениях диеты и режима физических нагрузок, снижение дозы при развитии хронической болезни почек. Так как активно применяются обе формы препарата как для монотерапии, так и в фиксированных комбинациях, несоблюдение правил использования служит причиной развития дозозависимых нежелательных реакций.

Проводившийся с 01.01.2015 г. по 30.06.2015 г. анализ 7224 спонтанных сообщений российской базы данных в 39,2 % случаев выявил нежелательные реакции препаратов с узким терапевтическим диапазоном. Для глибенкламида достоверно больший удельный вес ($p < 0,05$) был у варианта замен, когда только один из воспроизведенных лекарственных препаратов приводил к нежелательным реакциям (гепатотоксичность) в 90,0 % случаев. Исследование подтвердило возможность применения воспроизведенных препаратов для большинства зарегистрированных препаратов глибенкламида в России [42]. На практике о гипогликемии, не требующей госпитализации, обычно в органы фармаконадзора не сообщают. Снижение рисков происходит путем расширения противопоказаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижение целевых значений HbA1c от 6,5 до 7,5 % при использовании глибенкламида сопряжено с риском развития гипогликемических состояний, именно поэтому вопрос взаимозаменяемости стоит очень остро. Терапевтическая неэквивалентность при подтвержденной биоэквивалентности может быть связана с особенностями течения СД, полиморфизмом CYP2C9, генов рецепторов, взаимодействием

лекарственных средств, недостаточной информированностью пациента, его низкой комплаентностью. Поэтому крайне важно результаты исследований препаратов, содержащих глибенкламид, надлежащим образом проецировать на разные популяции пациентов. Так, в настоящее время в практическом здравоохранении пациентам с СД препараты глибенкламида назначает терапевт, не располагающий необходимым временем для объяснения особенностей их использования.

Перевод пациента с одного препарата глибенкламида на другой, биоэквивалентность которого доказана, приводит к терапевтической эквивалентности и уравнивает риски гипогликемии, гарантируя взаимозаменяемость.

При назначении пациенту препарата, содержащего глибенкламид, с другой скоростью всасывания контроль сахара в крови обязателен.

В соответствии с современными Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [4], глибенкламид не рекомендован для монотерапии при впервые выявленном СД лицам старше 60 лет. Препараты глибенкламида не рекомендуется назначать пациентам с ишемической болезнью сердца (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, поражение одного или нескольких коронарных сосудов), с ишемическим или геморрагическим инсультом в анамнезе, с заболеванием периферических артерий (с симптоматикой или без), с сердечной недостаточностью, с хронической болезнью почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), с ожирением. HbA1c от 7,6 до 9 % у пациентов без кетоацидоза [43] и сосудистой патологии при некотором стаже диабета в составе комбинированной терапии — ниша, занимаемая препаратами, содержащими глибенкламид.

При планировании клинических исследований целесообразно определение полиморфизма фермента CYP2C9.

В инструкции к препаратам глибенкламида обязательно должно быть указание на то, содержится ли глибенкламид в микронизированной форме или в немикронизированной.

Обязательной частью контроля качества препаратов, содержащих глибенкламид, должен стать мониторинг нежелательных реакций методом анализа спонтанных сообщений [44].

Таким образом, установление взаимозаменяемости препаратов глибенкламида является сложной, но решаемой задачей [45].

ЛИТЕРАТУРА

1. Научное обоснование, разработка и совершенствование методологии оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения. Отчет о НИР (промежуточный). ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; рук.: Романов БК, Прокофьев АБ, Ягудина РИ; исполн.: Аляутдин РН, Журавлева МВ. М.; 2015. 274 с. № ГР 115111740009. Деп. в ЦИТИС 16.02.2016, № ИКРБС 216021650027.
2. Машковский МД. Лекарственные средства. Т. 1. М.: Медицина; 1984.
3. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Викулова ОК, Галстян ГР, Кураева ТЛ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2017; 20(1S): 1–112.
4. Кукес ВГ, Сычев ДА, Андреев ДА, Архипов ВВ, Батищева ГА, Бердникова НГ и др. Клиническая фармакология. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.

5. Robertson RP, Porte D. The glucose receptor a defective mechanism in diabetes mellitus distinct from the beta adrenergic receptor. *J Clin Invest.* 1973; 52(4): 870–6.
6. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37(12): 1595–1607.
7. Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P, Wang L, Froguel P, Velho G, et al. Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene. *J Clin Invest.* 1993; 92(5): 2092–8.
8. Шестакова МВ. Реальная клиническая практика лечения сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации по данным открытой проспективной наблюдательной программы «ДИА-КОНТРОЛЬ». *Сахарный диабет* 2011; (4): 75–80.
9. Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia* 1999; 42(8): 903–19.
10. Недосугова ЛВ, Балаболкин МИ. Алгоритм лечения сахарного диабета 2 типа. М.: МедЭкспертПресс; 2008.
11. Muller G, Hartz D, Punter J, Okonopoulou R, Kramer W. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1191(2): 267–77.
12. Cozma LS, Luzio SD, Dunseath GJ, Langendorf KW, Pieber T, Owens DR. Comparison of the effects of three insulinotropic drugs on plasma insulin levels after a standard meal. *Diabetes Care* 2002; 25(8): 1271–6.
13. Hosker JP, Rudenski AS, Burnett MA, Matthews DR, Turner RC. Similar reduction of first- and second-phase β -cell responses at three different glucose levels in type II diabetes and the effect of gliclazide therapy. *Metabolism* 1989; 38(8): 767–72.
14. Nikolac N, Simundic AM, Katalinic D, Topic E, Cipak A, Zjacic Rotkovic V. Metabolic control in type 2 diabetes is associated with sulfonylurea receptor-1 (SUR-1) but not with KCNJ11 polymorphisms. *Arch Med Res.* 2009; 40(5): 387–92.
15. Holstein A, Hahn M, Stumvoll M, Kovacs P. The E23K variant of KCNJ11 and the risk for severe sulfonylurea-induced hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2009; 41(5): 387–90.
16. Балаболкин МИ, Креминская ВМ, Клебанова ЕМ. Современная тактика лечения сахарного диабета типа 2. *Consilium medicum* 2001; 3(11): 535–40.
17. Nyomba BL, Freymond D, Raz I, Stone K, Mott DM, Bogardus C. Skeletal muscle glycogen synthase activity in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus after glyburide therapy. *Metab Clin Exp.* 1990; 39(3): 1204–10.
18. De Fronzo RA, Simonson DC. Oral sulfonylurea agents suppress hepatic glucose production in non-insulin-dependent diabetic individuals. *Diabetes Care* 1984; 7(1): 72–80.
19. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, et al. Sulfonylureas and ischemic preconditioning. A double-blind, placebo-controlled evolution of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J.* 1999; 20(6): 439–46.
20. Bartsch SE, Abberger T, Griesser UJ. Melt granulation of solid dispersions — granulation mechanism, tableting and dissolution behavior. *Abstr. 17th Congress of the Austrian Pharmaceutical Society.* Graz, 24–26 April, 2003.
21. Wei H, Lobenberg R. Biorelevant dissolution media as a predictive tool for glyburide a class II drug. *Eur J Pharm Sci.* 2006; 29(1): 45–52.
22. Карпов ОИ. Микронизированный глибенкламид — модификация лекарственной формы и кинетики, нацеленная на результат. *Русский медицинский журнал* 2006; (26): 1940–3.
23. Glyburide Micronized Description. Available from: <https://www.drugs.com/pro/glyburide-micronized.html>.
24. Christ OE, Heptner W, Rupp W. Investigations on absorption, excretion and metabolism in man after administration of ¹⁴C-labelled HB 419. *Horm Metab Res.* 1969; 1 (Suppl. I): 51–4.
25. Городецкий ВВ, Городецкая ГИ, Ших ЕВ, Жуковская АВ. Можно ли вызвать медикаментозную индукцию изоферментов цитохрома P450, метаболизирующих препараты сульфонилмочевинны у больных сахарным диабетом 2 типа с полиморфизмом генов, кодирующих эти изоферменты? *Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия* 2013; (2): 20–6. Available from: <http://macff.ru/images/arhiv/2013-2.pdf>.
26. Surendiran A, Pradhan SC, Agraval A, Subrahmanyam DK, Rajan S, Anichavezhi D, et al. Influence of CYP2C9 gene polymorphism on response to glibenclamide in type 2 diabetes mellitus patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67(8): 797–801.
27. Рудакова ИП, Ильина ИГ, Скачилова СЯ, Мелентьева ТА, Михалев ОВ, Самылина ИА. Полиморфизм и свойства лекарственных средств. *Фармация* 2009; (8): 42–44.
28. Зилов АВ, Моргунова ТБ, Терехова АЛ. Частота гипогликемий и сердечно-сосудистых нарушений на фоне терапии препаратами сульфонилмочевинны по сравнению с другими секреторгогами: систематический обзор. *Сахарный диабет* 2010; (2): 85–90.
29. Carlson RF, Isley WL, Ogrinc FG, Klobucar TR. Efficacy and safety of reformulated, micronized glyburide tablets in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter, double-blind, randomized trial. *Clin Ther.* 1993; 15(5): 788–96.
30. Государственный реестр лекарственных средств. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru>.
31. Анциферов МБ, Майоров АО. Использование комбинированного перорального сахароснижающего препарата Глибомет в лечении больных сахарным диабетом 2 типа. М.: Берлин-Хем/Группа Менарини; 2001.
32. Аметов АС. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
33. Donahue SR, Turner KC, Patel S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide/metformin tablets (Glucovance) versus equivalent doses of glyburide and metformin in patients with type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41(15): 1301–9.
34. Никонова ТВ. Современный алгоритм лечения сахарного диабета типа 2. Кому и как назначать комбинированные сахароснижающие препараты. *Consilium medicum* 2008; 10(9): 25–9.
35. Eadala P, Waud JP, Matthews SB, Green JT, Campell AK. Quantifying the «hidden» lactose in drugs used for the treatment of gastrointestinal conditions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29(6): 677–87.
36. Трофимов СВ. Высокомолекулярные эфиры целлюлозы. Механизмы действия в матричных таблетках пролонгирующего действия. Зависимость профиля высвобождения активной субстанции от молекулярной массы и гидрофильных свойств полимера. *Фармация и фармакология* 2015; 3(5): 18–25.
37. Могилюк В. Лубриканты для твердых лекарственных форм: Compritrol 888 АТО и Precirol АТО 5. *Фармацевтическая отрасль* 2010; (6): 60–3.
38. Suleiman MS, Najib NM. Isolation and physicochemical characterization of solid forms of glibenclamide. *Int J Pharm.* 1989; 50(2): 103–9.
39. Yalkowsky SH, He Y. *Handbook of aqueous solubility data.* New York: CRC Press; 2003.
40. Трофимов СВ, Степанова ЭФ. Лекарственные формы глибенкламида: современные технологии для решения актуальных проблем. *Разработка и регистрация лекарственных средств* 2014; (7): 64–7.
41. *Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations.* 37th edition. 2017. Available from: <https://goo.gl/LAUUC2>.
42. Романов БК, Сакаева ИВ, Бунятян НД, Васильев АН, Бондарев ВП, Прокофьев АБ и др. Алгоритм оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов. *Русский медицинский журнал* 2015; (5): 43–6.
43. Букатина ТМ, Казаков АС, Вельц НЮ, Дармостукова МА, Затолочина КЭ, Аляутдин РН и др. Кетоацидоз как НИР (промежуточный) неблагоприятная реакция ингибиторов SGLT₂. *Безопасность и риск фармакотерапии* 2016; (4): 22–5.
44. Чучалин АГ, Хохлов АЛ, ред. *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система).* Выпуск XVIII. М.: Видокс; 2017.
45. Научное обоснование, разработка и совершенствование методологии оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения. Отчет о НИР (промежуточный). ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; рук.: Романов БК, Прокофьев АБ, Ягудина РИ; исполн.: Аляутдин РН, Журавлева МВ. М.; 2016. 365 с. № ГР 115111740009. Деп. в ЦИТИС 26.01.2017, № ИКРБС 217012640056-0.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.
 Городецкая Галина Ивановна. Научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии.

Ших Евгения Валерьевна. Ведущий научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Журавлева Марина Владимировна. Заместитель директора Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Сереброва Светлана Юрьевна. Главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Сокова Елена Андреевна. Ведущий научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук, доцент.

Муслимова Ольга Валерьевна. Старший научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Александрова Татьяна Владимировна. Старший научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Мазеркина Ирина Анатольевна. Старший научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Руднев Станислав Григорьевич. Старший научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Городецкая Галина Ивановна; ggorodetskaya@bk.ru

INTERCHANGEABILITY OF GLIBENCLAMIDE-CONTAINING DRUGS

G. I. Gorodetskaya, E. V. Shikh, M. V. Zhuravleva, S. Yu. Serebrova, E. A. Sokova,
 O. V. Muslimova, T. V. Aleksandrova, I. A. Mazerkina, S. G. Rudnev

Federal State Budgetary Institution
 «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
 of the Ministry of Health of the Russian Federation
 Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract: The article analyses the problem of interchangeability of glibenclamide-containing drugs that sometimes lack therapeutic equivalence even though their bioequivalence has been proven. The authors formulated the key factors affecting interchangeability of glibenclamide drugs and highlighted conditions that compromise interchangeability. Special attention was given to clinical pharmacology of glibenclamide and adverse reactions associated with sulfonylurea products. The article offers a summary of the main groups of glibenclamide drugs. It also substantiates the need for better coordination of production and clinical use of glibenclamide drugs which will help to ensure the comparability of generic and reference glibenclamide drugs in the long run.

Key words: interchangeability; bioequivalence; therapeutic equivalence; generic drugs; glibenclamide drugs.

For citation: Gorodetskaya GI, Shikh EV, Zhuravleva MV, Serebrova SYu, Sokova EA, Muslimova OV, Aleksandrova TV, Mazerkina IA, Rudnev SG. Interchangeability of glibenclamide-containing drugs. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(4): 199–211.

REFERENCES

- Scientific substantiation, development and improvement of methodology for assessment of medicinal products interchangeability. Research report (intermediate). FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia; advisors: Romanov BK, Prokofiev AB, Yagudina RI; prepared by: Alyautdin RN, Zhuravleva MV. Moscow; 2015. 274 p. No. SR 115111740009. Deposited in CITIS on 16.02.2016, No. ICRBS 216021650027 (in Russian).
- Mashkovsky MD. Medicines. V. 1. Moscow: Meditsina; 1984 (in Russian).
- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL, et al. Standards of specialized diabetes care. Diabetes mellitus 2017; 20(15): 1–112 (in Russian).
- Kukes VG, Sychev DA, Andreev DA, Arkhipov VV, Batischeva GA, Berdnikova NG, et al. Clinical pharmacology. 5th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).
- Robertson RP, Porte D. The glucose receptor a defective mechanism in diabetes mellitus distinct from the beta adrenergic receptor. J Clin Invest. 1973; 52(4): 870–6.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37(12): 1595–1607.
- Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P, Wang L, Froguel P, Velho G, et al. Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene. J Clin Invest. 1993; 92(5): 2092–8.
- Shestakova MV. Actual clinical practice of treatment of diabetes type 2 in the Russian Federation according to the prospective open observational program «DIA-CONTROL». Diabetes Mellitus 2011; (4): 75–80 (in Russian).
- Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease. Diabetologia 1999; 42(8): 903–19.
- Nedosugova LV, Balabolkin MI. Algorithm treatment diabetes type 2 diabetes. Moscow: MedExpertPress; 2008 (in Russian).
- Muller G, Hartz D, Punter J, Okonomopoulos R, Kramer W. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics. Biochim Biophys Acta 1994; 1191(2): 267–77.
- Cozma LS, Luzio SD, Dunseath GJ, Langendorg KW, Pieber T, Owens DR. Comparison of the effects of three insulinotropic drugs on plasma insulin levels after a standard meal. Diabetes Care 2002; 25(8): 1271–6.
- Hosker JP, Rudenski AS, Burnett MA, Matthews DR, Turner RC. Similar reduction of first- and second-phase β -cell responses at three different glucose levels in type II diabetes and the effect of gliclazide therapy. Metabolism 1989; 38(8): 767–72.
- Nikolac N, Simundic AM, Katalinic D, Topic E, Cipak A, Zjadic Rotkovic V. Metabolic control in type 2 diabetes is associated with sulfonylurea receptor-1 (SUR-1) but not with KCNJ11 polymorphisms. Arch Med Res. 2009; 40(5): 387–92.

15. Holstein A, Hahn M, Stumvoll M, Kovacs P. The E23K variant of KCNJ11 and the risk for severe sulfonylurea-induced hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2009; 41(5): 387–90.
16. Balabolkin MI, Kreminskaya VM, Klebanova EM. Modern tactics of treatment of diabetes mellitus type 2. *Consilium medicum* 2001; 3(11): 535–40 (in Russian).
17. Nyomba BL, Freymond D, Raz I, Stone K, Mott DM, Bogardus C. Skeletal muscle glycogen synthase activity in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus after glyburide therapy. *Metab Clin Exp.* 1990; 39(3): 1204–10.
18. De Fronzo RA, Simonson DC. Oral sulfonylurea agents suppress hepatic glucose production in non-insulin-dependent diabetic individuals. *Diabetes Care* 1984; 7(1): 72–80.
19. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, et al. Sulfonylureas and ischemic preconditioning. A double-blind, placebo-controlled evolution of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J.* 1999; 20(6): 439–46.
20. Bartsch SE, Abberger T, Griesser UJ. Melt granulation of solid dispersions — granulation mechanism, tableting and dissolution behavior. *Abstr. 17th Congress of the Austrian Pharmaceutical Society.* Graz, 24–26 April, 2003.
21. Wei H, Lobenberg R. Biorelevant dissolution media as a predictive tool for glyburide a class II drug. *Eur J Pharm Sci.* 2006; 29(1): 45–52.
22. Karpov OI. Micronized glibenclamide — a modification of the dosage form and kinetics aimed at the result. *Russian medical journal* 2006; (26): 1940–3 (in Russian).
23. Glyburide Micronized Description. Available from: <https://www.drugs.com/pro/glyburide-micronized.html>.
24. Christ OE, Heptner W, Rupp W. Investigations on absorption, excretion and metabolism in man after administration of ¹⁴C-labelled HB 419. *Horm Metab Res.* 1969; 1 (Suppl. I): 51–4.
25. Gorodetsky VV, Gorodetskaya GI, Shikh EV, Zhukovskaya AV. Can we cause a drug induction of isoenzymes of cytochrome P450, metabolizing sulfonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus with polymorphism of genes, encoding these isoenzymes? *Medicines and rational pharmacotherapy* 2013; (2): 20–6 (in Russian). Available from: <http://macff.ru/images/arhiv/2013-2.pdf>.
26. Surendiran A, Pradhan SC, Agraval A, Subrahmanyam DK, Rajan S, Anichavezhi D, et al. Influence of CYP2C9 gene polymorphism on response to glibenclamide in type 2 diabetes mellitus patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67(8): 797–801.
27. Rudakova IP, Ilyina IG, Skachilova SYa, Melentjeva TA, Mikhalev OV, Samylina IA. Polymorphism and properties of drugs. *Pharmacy* 2009; (8): 42–4 (in Russian).
28. Zilov AV, Morgunova TB, Terekhova AL. The frequency of hypoglycemia and cardiovascular disorders in patients treated with sulfonylureas compared with other secretagogues: a systematic review. *Diabetes Mellitus* 2010; (2): 85–90 (in Russian).
29. Carlson RF, Isley WL, Ogrinc FG, Klobucar TR. Efficacy and safety of reformulated, micronized glyburide tablets in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter, double-blind, randomized trial. *Clin Ther.* 1993; 15(5): 788–96.
30. State register of medicines. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).
31. Antsiferov MB, Mayorov AYu. Use of combined oral glucose reducing drug Glibomet in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. Moscow: Berlin-Chemie/Menarini Group; 2001 (in Russian).
32. Ametov AS. Diabetes mellitus type 2. Problems and solutions. Moscow: GEOTAR-Media; 2012 (in Russian).
33. Donahue SR, Turner KC, Patel S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide/metformin tablets (Glucovance) versus equivalent doses of glyburide and metformin in patients with type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41(15): 1301–9.
34. Nikonova TB. Modern algorithm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. To whom and how to prescribe combined hypoglycemic preparations. *Consilium medicum* 2008; 10(9): 25–9 (in Russian).
35. Eadala P, Waud JP, Matthews SB, Green JT, Campell AK. Quantifying the «hidden» lactose in drugs used for the treatment of gastrointestinal conditions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29(6): 677–87.
36. Trofimov SV. High molecular cellulose esters. Mechanism of action in sustained release matrix tablets. Dissolution profile of active drug depending on molecular weight and hydrophilic properties of polymers. *Pharmacy & Pharmacology* 2015; 3(5): 18–25 (in Russian).
37. Mogilyuk V. Lubricants for solid dosage forms: Compritol 888 ATO and Precirol ATO 5. *Pharmaceutical industry* 2010; (6): 60–3 (in Russian).
38. Suleiman MS, Najib NM. Isolation and physicochemical characterization of solid forms of glibenclamide. *Int J Pharm.* 1989; 50(2): 103–9.
39. Yalkowsky SH, He Y. Handbook of aqueous solubility data. New York: CRC Press; 2003.
40. Trofimov SV, Stepanova EF. Medicinal forms of glibenclamide: modern technologies for an actual problems' solution. Development and registration of medicines 2014; (7): 64–7 (in Russian).
41. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. 37th edition. 2017. Available from: <https://go.g/ LAUEC2>.
42. Romanov BK, Sakaeva IV, Bunyatyan ND, Vasiliev AN, Bondarev VP, Prokofiev AB, et al. The algorithm of evaluation of interchangeability of pharmaceuticals. *Medical Journal of the Russian Federation* 2015; (5): 43–6 (in Russian).
43. Bukatina TM, Kazakov AS, Velts NYu, Darmostukova MA, Zatolochina KE, Alyautdin RN, et al. Ketoacidosis as unexpected adverse reaction SGLT₂ inhibitor. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; (4): 22–5 (in Russian).
44. Chuchalin AG, Hohlov AL, eds. Federal guidance on the use of drugs (formulary system). Issue XVIII. Moscow: Vidoks; 2017 (in Russian).
45. Scientific substantiation, development and improvement of methodology for assessment of medicinal products interchangeability. Research report (intermediate). FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia; advisors: Romanov BK, Prokofiev AB, Yagudina RI; prepared by: Alyautdin RN, Zhuravleva MV. Moscow; 2016. 365 p. No. SR 115111740009. Deposited in CITIS on 26.01.2017, No. IKRBS 217012640056-0 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Gorodetskaya GI. Research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of the Clinical Pharmacology Centre.

Shikh EV. Leading research associate of the Department of Personalised Medicine and Clinical Pharmacogenetics of the Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, professor.

Zhuravleva MV. Deputy director of the Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, professor.

Serebrova SYu. Chief research associate of the Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, professor.

Sokova EA. Leading research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences, assistant professor.

Muslimova OV. Senior research associate of the Department of Personalised Medicine and Clinical Pharmacogenetics of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences.

Aleksandrova TV. Senior research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences.

Mazerkina IA. Senior research associate of the Department of Personalised Medicine and Clinical Pharmacogenetics of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences.

Rudnev SG. Senior research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences.

CONTACT E-MAIL

Gorodetskaya Galina Ivanovna; ggorodetskaya@bk.ru