

# Эффективность Диабетона MR в терапии сахарного диабета 2 типа: результаты исследования EASYDia

**Несмотря на то что количество современных сахароснижающих препаратов (ССП) в последние годы значительно увеличилось, производные сульфонилмочевины (в частности, гликлазид) не только остаются среди лидеров по частоте врачебных назначений, но и непрерывно пополняют доказательную базу, оставаясь в фокусе научных исследований. В этой связи несомненный интерес представляют результаты недавнего крупного международного открытого обсервационного исследования EASYDia (2018).**

В исследовании EASYDia оценивалась эффективность производного сульфонилмочевины гликлазида с модифицированным высвобождением (Диабетона MR) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, с различной длительностью заболевания, вариативным индексом массы тела (ИМТ), принимающих сахароснижающую терапию и без терапии. Предпосылкой для инициации EASYDia стали результаты известного исследования ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation), в котором было показано, что постепенное повышение дозы гликлазида MR в группе интенсивной сахароснижающей терапии обеспечивает стойкий контроль гликемии, ассоциированный с долгосрочными преимуществами в снижении риска микро- и макрососудистых событий (Patel A. et al., 2008; Zoungas S. et al., 2010; Hirakawa Y. et al., 2014).

**Гликлазид обладает рядом положительных характеристик, таких как эффективность, относительная безопасность, доступность. Он включен в перечень препаратов, стоимость которых подлежит реимбурсации во многих странах мира, что диктует необходимость улучшения фармакокинетических параметров и расширения линейки доз (Kalra S. et al., 2015; Gordon J. et al., 2017). Именно для этого был создан Диабетон MR 60 мг со специальным матриксом, позволяющим делить таблетку на 2 части, каждая из которых содержит ровно 30 мг действующего вещества.**

Это дает возможность осуществлять терапию в суточной дозе от 0,5 до 2 таблеток гликлазида, так и для врача, который проводит подбор дозы сахароснижающего препарата. В международном открытом обсервационном исследовании EASYDia оценивалась эффективность и переносимость данной лекарственной формы в ежедневной клинической практике у большой популяции пациентов с СД 2 типа с недостаточным контролем гликемии. В ходе исследования, которое длилось 6 мес, изучалась дозозависимая эффективность Диабетона MR 60 мг у различных пациентов, а также возможность клинического применения полученных результатов.

## Методы

В исследовании приняли участие 7170 пациентов старше 35 лет с начальным уровнем гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ )  $\geq 7,5\%$ , не леченые или те, которые ранее не получали инсулинотерапии. Скрининг пациентов проходил с июля 2011 года по февраль 2014-го в 596 центрах 8 стран (Армения, Грузия, Ливан, Малайзия, Россия, Словения, Швейцария, Турция). Критериями исключения из исследования были: беременность и лактация; гиперчувствительность к препаратам сульфонилмочевины, наличие противопоказаний к гликлазиду; тяжелая печеночная или почечная недостаточность (клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин); сопутствующий прием миконазола; наличие онкопатологии, неконтролируемого или клинически значимого заболевания; высокая вероятность несоблюдения условий исследования.

Всем пациентам назначали 30-120 мг Диабетона MR 60 мг один раз в сутки в качестве препарата первой линии пероральной сахароснижающей терапии либо в дополнение или вместо предшествующей терапии. Целевые уровни  $HbA_{1c}$  были индивидуализированы для каждого пациента, а доза гликлазида MR 60 мг титровалась по мере необходимости в течение всего 6-месячного периода исследования.

Максимальная суточная доза исследуемого препарата ограничивалась 120 мг (2 таблетки), а необходимость ее повышения иницировалась лечащим врачом с учетом уровня глюкозы натощак, который измеряли через 1, 2 и 3 мес терапии. Если с максимальной суточной дозой гликлазида MR (120 мг) гликемического контроля достигнуть не удавалось, рассматривалась

возможность добавления второго перорального ССП. При этом целевые уровни  $HbA_{1c}$  были индивидуализированы для каждого пациента; заключительный визит к врачу осуществлялся через 6 мес от начала исследования.

**Первичные и вторичные конечные точки включали среднесуточную дозу исследуемого препарата, а также снижение уровня гликозилированного гемоглобина и процент участников, достигших целевых уровней  $HbA_{1c} \leq 7,0\%$  и  $\leq 6,5\%$  к концу исследования.**

В данном ретроспективном анализе (post hoc subanalysis) стратифицировали исходные данные и результаты терапии через 3 и 6 мес в зависимости от исходных значений  $HbA_{1c}$  ( $>7,0\%$ ,  $>8,0\%$  до  $\leq 9,0\%$ ,  $>9,0\%$  до  $\leq 10,0\%$  и  $>10,0\%$ ), ИМТ ( $18,5$  до  $<25,0$ ,  $25,0$  до  $<30,0$  и  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>) и предшествующей терапии. В исследовании учитывались только тяжелые случаи гипогликемии, сопровождавшиеся временной дисфункцией центральной нервной системы, с которой пациент не мог справиться самостоятельно.

## Результаты

В начале исследования средний возраст пациентов (преимущественно мужского пола) составлял  $58,9 (\pm 10,6)$  года, ИМТ —  $30,1 (\pm 5,0)$  кг/м<sup>2</sup>, уровень глюкозы натощак —  $10,2 (\pm 2,8)$  ммоль/л и  $HbA_{1c}$  —  $8,8 (\pm 1,3)\%$ . Более 44% участников имели исходно ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, 12% — от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>, 42% — от 25 до  $\leq 30$  кг/м<sup>2</sup> соответственно. Примерно у двух третей участников исходный уровень  $HbA_{1c}$  составлял  $\geq 8,0\%$ . Около половины исследуемой когорты пациентов на момент начала исследования имели относительно небольшой «стаж» заболевания, средняя длительность СД —  $5,1 (\pm 4,4)$  года. На начало исследования большинство его участников либо не получали лечения сахароснижающими препаратами, либо в качестве первоначальной и основной терапии принимали метформин (в режиме монотерапии). Лишь небольшая часть пациентов до начала исследования получала двойную терапию, которая включала препараты сульфонилмочевины или ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) в сочетании с метформинном.

Было установлено, что пошаговое повышение дозы гликлазида MR в течение 6 мес (фактическая средняя продолжительность лечения составила  $5,6 \pm 1,1$  мес) ассоциировалось с улучшением гликемического контроля в исследуемой когорте пациентов. В действительности эти преимущества гликлазида MR были очевидны уже через 3 мес после начала исследования. На 3-м и 6-м месяцах уровни глюкозы плазмы натощак для всей когорты пациентов составляли в среднем  $7,1 (\pm 1,7)$  ммоль/л и  $6,8 (\pm 1,7)$  ммоль/л соответственно.

**Наблюдалось достоверное снижение уровня глюкозы плазмы натощак на  $3,4 (\pm 2,8)$  ммоль/л на фоне терапии гликлазидом в течение 6 мес ( $p < 0,001$ ).**

Уровень  $HbA_{1c}$  на 3-м месяце и в конце исследования составил  $7,3 (\pm 2,5)\%$  и  $6,9 (\pm 0,8)\%$  соответственно, что означает достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение этого показателя на  $1,82 (\pm 1,25)\%$ .

Подгруппа, которая на 6-м месяце исследования принимала самую высокую суточную дозу гликлазида MR (120 мг), имела самые высокие исходные уровни глюкозы натощак и  $HbA_{1c}$  —  $11,1$  ммоль/л и  $9,2\%$  соответственно. В среднем исходные уровни глюкозы натощак и  $HbA_{1c}$  между пациентами, принимавшими гликлазид MR 30 и 120 мг в сутки, отличались на  $2,1$  ммоль/л и  $0,9\%$  соответственно. На 3-м месяце исследования разница между этими группами уменьшилась до  $1,5$  ммоль/л по уровню глюкозы натощак и  $0,6\%$  по  $HbA_{1c}$ . При этом для уровня глюкозы натощак разрыв между двумя подгруппами на 6-м месяце исследования снизился до  $1,1$  ммоль/л. Такие же тенденции наблюдались при сравнении средних значений

глюкозы натощак и  $HbA_{1c}$  в подгруппах, принимавших 60 и 120 мг, 90 и 120 мг гликлазида MR на 6-м месяце исследования. Полученные данные подтверждают, что стратегия прогрессивного повышения дозы гликлазида MR достоверно улучшает контроль гликемии и обеспечивает снижение уровня  $HbA_{1c}$  у всей когорты участников исследования ( $p < 0,001$ ). Примечательно, что наиболее эффективное снижение  $HbA_{1c}$  наблюдалось в подгруппе с самыми высокими ( $\geq 10,0\%$ ) его исходными уровнями (рис. 1А). При этом улучшение контроля гликемии на 3-м месяце наблюдалось во всех четырех подгруппах, стратифицированных по исходному уровню  $HbA_{1c}$  (рис. 1Б).

**Также особо следует отметить, что на 6-м месяце почти у половины участников подгруппы с  $HbA_{1c} \geq 10,0\%$  его уровень снизился до  $\leq 7,0\%$ . Более того, на 3-м месяце наблюдения в каждой из четырех подгрупп фиксировались участники, достигшие целевого уровня  $HbA_{1c} \leq 6,5\%$  (рис. 1Б).**

В конце исследования средний вес для всей когорты составил  $81,7 (\pm 13,8)$  кг; разница от исходных значений данного показателя достигла в среднем  $1,3 (\pm 4,6)$  кг. При этом в 2 подгруппах с показателями ИМТ от 25,0 до  $\leq 30,0$  и  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup> регистрировалось наиболее значимое снижение веса на 6-м месяце исследования — на  $0,9$  и  $2,2$  кг соответственно ( $p < 0,001$  во всех случаях). Снижение веса в подгруппе с ИМТ  $18,5-24,9$  кг/м<sup>2</sup> за этот же период составило в среднем  $0,54 (\pm 4,04)$  кг от исходного ( $p < 0,02$ ).

Интересны также данные анализа уровней  $HbA_{1c}$  в подгруппах с различным исходным ИМТ. Получено достоверно значимое снижение  $HbA_{1c}$  на  $1,80\%$  ( $p < 0,001$ ) во всех подгруппах ИМТ: от  $18,5$  до  $\leq 25,0$  кг/м<sup>2</sup>, от  $25,0$  до  $\leq 30,0$  кг/м<sup>2</sup> и  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>.

**В подгруппах, стратифицированных по предшествующей сахароснижающей терапии (в том числе перевод с другого препарата сульфонилмочевины или ингибитора ДПП-4), также были выявлены статистически значимые улучшения показателей  $HbA_{1c}$  на терапии гликлазидом MR на протяжении 6 мес исследования ( $p < 0,001$ ).**

При этом величина снижения  $HbA_{1c}$  была сходной во всех подгруппах. Также необходимо отметить, что через 3 мес терапии 49,6% пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа,

которые до начала исследования не получали лечения, а также 45,5% пациентов на монотерапии метформинном успешно достигли целевых уровней  $HbA_{1c} \leq 7,0\%$  при добавлении к схеме терапии Диабетона MR. Кроме того, на 6-м месяце наблюдений более половины пациентов, которых перевели на терапию гликлазидом MR с другого препарата сульфонилмочевины или ингибитора ДПП-4, достигли целевых уровней  $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ .

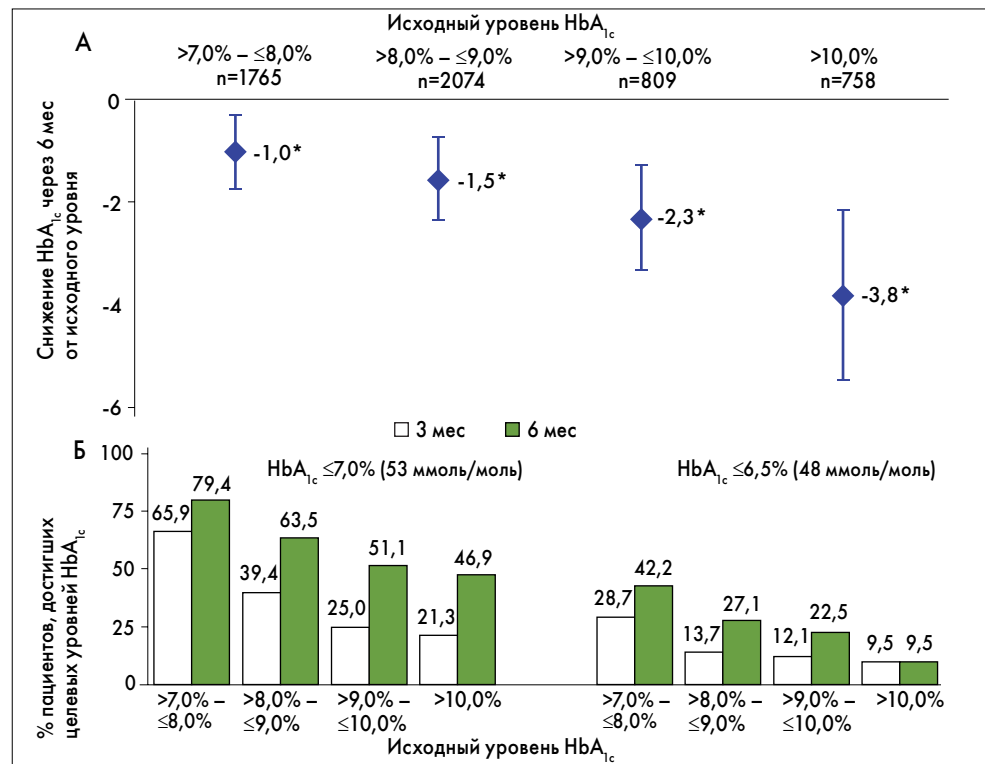
**Во всей когорте пациентов отмечалась хорошая переносимость гликлазида MR. Тяжелые гипогликемические события отмечались редко: четверо из участников EASYDia (0,06% случаев) сообщили в общей сложности о пяти таких эпизодах, один из которых, как было установлено, не связан с приемом исследуемого препарата.**

Также было установлено, что двое из трех пациентов с эпизодами гипогликемии принимали 90 мг гликлазида MR. Все случаи гипогликемии, предположительно, связанные с приемом исследуемого препарата с титрованием суточной дозы, разрешились оперативно и не несли тяжелых последствий.

## Обсуждение

Результаты исследования EASYDia продемонстрировали, что пошаговое повышение дозы гликлазида MR 60 мг в течение 6 мес хорошо переносится и приводит к клинически значимому снижению уровня  $HbA_{1c}$  уже через 3 мес приема у лиц с СД 2 типа, не получавших инсулинотерапию, независимо от исходных значений гликозилированного гемоглобина. Кроме того, улучшение  $HbA_{1c}$  на  $1,80\%$  было зарегистрировано у пациентов независимо от значений ИМТ и наблюдалось как у лиц с нормальным весом, так и при ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup>. При этом наиболее значительные потери веса были отмечены именно в подгруппе с исходными значениями ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup>. Наибольшее снижение уровня  $HbA_{1c}$  и массы тела наблюдалось в подгруппах с наиболее высокими исходными уровнями  $HbA_{1c}$  и ИМТ.

Следует отметить, что в течение последних 5 лет наблюдается много публикаций, посвященных оценке влияния новых ССП на сердечно-сосудистые и почечные события в когорте пациентов с СД 2 типа, большинство которых имеют сердечно-сосудистые заболевания (Scirica V.M. et al., 2013; Scirica V.M. et al., 2014; Green J.B. et al., 2015; Wanner C. et al., 2016; Mosenson O. et al., 2017; Neal B. et al., 2017). Результаты этих (и многих других) масштабных исследований вызвали как большой интерес специалистов, так и некоторое опасение относительно новых классов ССП. В то же время производные сульфонилмочевины, в частности гликлазид, остаются актуальным выбором пероральной сахароснижающей терапии для многих врачей и пациентов,



**Рис. Снижение уровня  $HbA_{1c}$  на терапии гликлазидом (А) в группах, стратифицированных по исходному уровню  $HbA_{1c}$  (Б), и % пациентов, достигших целевых уровней  $HbA_{1c}$  через 3 и 6 мес терапии (\* $p < 0,001$ )**



которые не достигли целевых уровней гликемии на максимально переносимых дозах метформина (Inzucchi S.E. et al., 2012; Kalra S. et al., 2015; Gordon J. et al., 2017).

**В списке основных лекарственных средств, представленных ВОЗ в 2017 году, помимо метформина единственным пероральным ССП является гликлазид (WHO model list of essential medicines, 20. Geneva: World Health Organization; 2017).**

Во многих национальных руководствах разных стран мира также рекомендуется раннее добавление гликлазида в качестве препарата второй линии сахароснижающей терапии, если не удается достичь целевых уровней гликемии у пациентов с СД 2 типа на монотерапии метформинном. Следует также отметить, что в мусульманских странах гликлазид широко используется во время месяца Рамадана: в этот период терапия СД 2 типа по определенным причинам затруднена, а длительное голодание может вызвать проблемы с контролем гликемии (Aravind S.R. et al., 2011; Ibrahim M. et al., 2015; Ali S. et al., 2016). Таким образом, рекомендации различных профессиональных сообществ четко подтверждают важную роль гликлазида MR в современных схемах терапии СД 2 типа.

**Поскольку результаты исследования тактики пошагового повышения суточной дозы гликлазида MR в течение 6 мес привели к клинически значимым улучшениям контроля гликемии (независимо от исходного уровня HbA<sub>1c</sub>), то можно утверждать, что данная тактика сахароснижающей терапии может принести пользу большей части пациентов с недостаточным контролем СД 2 типа.**

Существует мнение, что некоторые производные сульфонилмочевин ассоциируются с увеличением веса, в то время как ингибиторы ДПП-4 нейтральны по отношению к этому показателю. Данное мнение влияет на принятие врачами решения при выборе перорального ССП, поскольку увеличение веса не только сопутствует СД 2 типа, но и может способствовать снижению приверженности пациентов к лечению, а следовательно, ухудшению гликемического контроля.

**Результаты исследования EASYDia в подгруппе с исходными значениями ИМТ от 25,0 до ≤30,0 кг/м<sup>2</sup> продемонстрировали в течение 6 мес потерю веса в среднем на 0,88 кг, в то время как в подгруппе с ИМТ ≥30,0 кг/м<sup>2</sup> были достигнуты более значимые результаты: потеря веса составила в среднем 2,2 кг за тот же промежуток времени. Эти результаты можно считать неожиданными, если по-прежнему считать, что терапия препаратами сульфонилмочевин ассоциируется с увеличением веса у пациентов.**

Даже учитывая то, что у 20% пациентов СД 2 типа был диагностирован недавно и они легче модифицировали образ жизни, способствующий потере веса, предложенная схема применения гликлазида MR обеспечивает дополнительные преимущества и для пациентов с неконтролируемым диабетом и избыточной массой тела/ожирением. В поддержку этого постулата служат также результаты исследования ADVANCE, которое показало отсутствие увеличения массы тела у пациентов в течение 5 лет интенсивной терапии гликлазидом (Patel A. et al., 2008). Кроме того, рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование STEADFAST, проведенное в период Рамадана, показало улучшение гликемического контроля наряду с небольшими потерями веса (в среднем 1,1±0,2 кг) во время терапии гликлазидом (Hassanein M. et al., 2014).

**Результаты исследования EASYDia расширяют и дополняют данные, полученные в ходе предыдущих исследований, демонстрируя, что адекватное титрование суточной дозы гликлазида оптимизирует гликемический контроль и снижает ИМТ у пациентов с избыточной массой тела/ожирением.**

Известно, что основным барьером на пути повышения приверженности к терапии и важным аспектом, влияющим на выбор ССП, является риск гипогликемии. В ходе исследования EASYDia тяжелые эпизоды гипогликемии развивались редко (в 0,06% случаев – 4 человека из всей когорты пациентов). При дальнейшей оценке было отмечено, что только у трех из этих пациентов было зарегистрировано четыре эпизода гипогликемии, предположительно, связанных с гликлазидом (0,04%).

Редкие эпизоды гипогликемии свидетельствуют о низком риске данного осложнения (по сравнению с другими производными сульфонилмочевин) при терапии гликлазидом MR. Это было подтверждено и в недавнем ретроспективном когортном исследовании K.K. Clemens et al. (2015), а также в более раннем observationalном мультицентровом исследовании, проведенном в пяти странах, в которых осуществлялся сравнительный мониторинг гипогликемии у лиц, получавших гликлазид и другие препараты сульфонилмочевин в период Рамадана (Aravind S.R. et al., 2011).

Несмотря на то что небольшой метаанализ трех рандомизированных исследований показал сопоставимое количество эпизодов гипогликемии у пациентов, получавших гликлазид и ингибиторы ДПП-4 во время голодания в период Рамадана (Mbanya J.C. et al., 2015), некоторые исследования продемонстрировали больший, сопоставимый или более низкий риск гипогликемии при терапии гликлазидом по сравнению с ситаглиптином

и вилдаглиптином (Hassanein M. et al., 2014; Devendra D. et al., 2009; Sifri S.A. et al., 2011).

**Исследование EASYDia имеет ряд преимуществ. Во-первых, в него было включено большое количество участников с разнообразными клиническими вариантами течения СД 2 типа из разных стран мира, что позволило охватить практически весь диабетический континуум и составить ясное представление о глобальной диабетической популяции. Во-вторых, дизайн исследования и способ ведения документации позволили получить максимально приближенные к реальной клинической практике данные о преимуществах метода пошагового повышения суточной дозы гликлазида MR.**

**Заключение**

Новое масштабное observationalное исследование EASYDia показало, что метод пошагового повышения суточной дозы гликлазида MR в течение 6 мес хорошо переносится пациентами с СД 2 типа, ранее не получавшими инсулинотерапию, и приводит к клинически

значимым снижениям уровня HbA<sub>1c</sub> в широком диапазоне, независимо от его исходных значений и вариантов течения диабета. Одновременно у пациентов с ИМТ ≥25,0 кг/м<sup>2</sup> также наблюдалась значительная потеря веса.

Необходимо также отметить тот факт, что доказанная крайне малая вероятность тяжелых эпизодов гипогликемии при лечении гликлазидом MR позволяет развеять опасения врачей и пациентов относительно широкого использования производных сульфонилмочевин в различных режимах сахароснижающей терапии.

**В целом, полученные в ходе исследования EASYDia данные свидетельствуют о том, что описанный метод применения Диабетона MR является эффективным вариантом пероральной сахароснижающей терапии для большого числа пациентов с СД, не получавших инсулин и с недостаточным контролем гликемии.**

L. A. Leiter, M.V. Shestakova, I. Satman, 2018.

Адаптированный перевод с англ. Натальи Поздняковой



## Діабетон® MR 60 мг — впевнений лідер більше десяти років<sup>1</sup>



2018

2012

2007

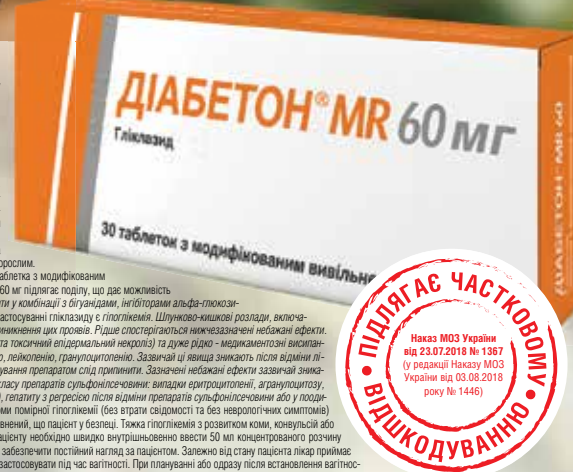
1. Згідно з даними PROXIMA (продажі в аптеці) на ринку препаратів сульфонілмочевини в Україні Діабетон® MR 60 мг є лідером ринку з 2006 року у гривнях, відносно до даних продажів на річній основі (період проведення аналізу Січень 2006–Листопад 2018).

Матеріал призначений для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Склад\*: діюча речовина: гликлазид; 1 таблетка містить гликлазид 60 мг; оцета з допоміжних речовин – діюча монократ. **Льварська форма.** Таблетки з модифікованим вивільненням. Фармакологічна група. Протидіабетичні засоби. Цукрознижувальні засоби, за винятком інсулінів. Сульфоніліди, похідні сечовини. Гліклазид. Код АТХ A10B B09. Показання. Цукровий діабет II типу у дорослих: зниження та контроль глікозидів в крові при неможливості нормалізувати рівень глікозидів тільки дієтою, фізичними вправами та зміненнями маси тіла; попередження ускладнень цукрового діабету II типу; зниження ризику макро- та мікроближніх ускладнень, зокрема нових випадків або погіршення нефропатії у пацієнтів з цукровим діабетом II типу, які лікуються за стандартів інтенсивного контролю глікемії. **Протипоказання.** Пацієнцям чутливими до гликлазиду або до інших препаратів сульфонілмочевини, сульфонілдіди або до будь-якого компонента препарату; цукровий діабет I типу, діабетична кома та кома, діабетичний кетозидоз (в тому випадку рекомендується застосування інсуліну); тирозинемія або ниркова недостатність; лікування міокардіома, лікування вивідних каналів; період годування груддю. **Спосіб застосування та дози\***. Для перорального застосування. Призначається тільки дорослим. Дозова доза може змінюватись від 0,5 до 2 таблеток (від 30 до 120 мг на добу). Таблетка може бути розділена на рівні дози. Добову дозу слід приймати одноразово під час сніданку. 1 таблетка з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR 60 мг еквівалентна 2 таблеткам гликлазиду 30 мг з модифікованим вивільненням. Таблетка з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR 60 мг підлягає поділу, що дає можливість застосувати препарат у дозі 30 мг (0,5 таблетки) та в дозі 90 мг (1,5 таблетки). Одночасне застосування з іншими протидіабетичними препаратами: Діабетон® MR 60 мг можна застосовувати у комбінації з бігланідими, інгібіторами алфа-глюкозидазі або інсуліном. Пацієнтам з ризиком виникнення гіпоглікемії рекомендується мінімальна початкова доза 30 мг на добу. **Побічні реакції.** Найбільш часті побічні реакції при застосуванні гликлазиду є гіпоглікемія. Шлунково-кишкові розлади, включаючи біль в абдомінальній ділянці, нудоту, блювоту, диспепсію, діарею та запор. Дітримання рекомендацій щодо прийому препарату під час сніданку допоможе уникнути або мінімізувати виникнення цих проявів. Рідше спостерігаються нижчезазначені побічні ефекти. З боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, еритема, макулопапульозні висипання, більшість реакцій (такі як синдром Стивенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроз) та дуже рідко – медикаментозні висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS). З боку системи крові та лімфатичної системи: гематологічні розлади виникають рідко та можуть включати анемію, тромбоцитопенію, лейкопенію, гранулоцитопенію. Зазвичай ці явища зникають після відміни лікування. З боку гематологічної системи: підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, лужної фосфатази), гепатит (початком виникає). У разі виникнення холестатичної жовтухи лікування препаратом слід припинити. Зазначені побічні ефекти зазвичай зникають після відміни препарату. З боку органів зору: через зміни рівня глікозидів в крові можуть виникнути тимчасові порушення зору, особливо на початку лікування. Реакції, характерні для класу препаратів сульфонілмочевини: випадки еритроцитопенії, агранулоцитозу, гемолітичної анемії, панцитопенії, лейкопенії, лейкоцитозу, гіпанцитозу, підвищення рівня печінкових ферментів та навіть порушення функції печінки (включаючи хронічний гепатит та жовтуху). **Передозування.\*** Передозування препаратів сульфонілмочевини може спричинити гіпоглікемію. Симптоми помірної гіпоглікемії (без втрати свідомості та без неврологічних симптомів) необхідно корувати прийманням вуглеводів (смуц), корекцією дози цукрознижувального препарату та/або дієти. Дещодовіша доза за пацієнтами острого Ліангераса підшлункової залози. Підвищення рівня пострадянального інсуліну та секреція С-пептиду зберігаються навіть після 2 років застосування препарату. Крім відсутності метаболічних властивостей, гликлазид має також гемостатичну здатність. У пацієнтів на діабет II типу гликлазид відноситься до ранньої лінії інсулінозалежності і відноситься на надзвичайно низькому рівні до підсилювачу діючого фазу секреції інсуліну. Збільшення виділення інсуліну відбувається відповідно до прийнятності на навантаження глюкози. **Упаковка.** По 15 таблеток у блистері (PVB/альюміній). По 2 блистери у коробці з картону. **Категорія відрізу.** За рецептом. Розсиравіне посвідчення МОЗ України № UA21350202. Наказ №147 від 16.03.2016.

**Особливості застосування\*.** Цей препарат слід призначати тільки тим пацієнтам, які мають можливість регулярно харуватися (включаючи сніданок). Виникнення гіпоглікемії більш вірогідне при низькокалорійному харчуванні, довготривалому або сильному фізичному навантаженні, вживанні алкоголю або застосуванні комбінованих гіпоглікемічних препаратів. Не рекомендується одночасне застосування з іншими цукрознижувальними препаратами (інсулін, ацетазоламід, метформін, Глібозиди, інгібітори діпептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюкокортикоїдів пептиду-1 (ГПП-1)), β-блокаторами, флуоксазидом, інгібіторами АТФ (сукралогі, енокардіол), антагоністами H<sub>2</sub>-рецепторів, інгібіторами MAO, сульфонілдіди, кортикостероїди та нестероїдними протизапальними препаратами. **Препарати, що взаємодіють з якими може підвищити ризик виникнення гіпоглікемії.** Не рекомендується одночасне застосування з даназолом. Комбінації, що потребують обережності: хлоропромазин, кортикостероїди, тетрацикліди та внутрішньоочні: ритодрин, салбутамол, тебутатин, препарати звіробію. **Комбінації, які слід брати до уваги.** Антикоагулянти (наприклад варфарин та ін.). При одночасному застосуванні з антикоагулянтами препарати сульфонілмочевини можуть потенціювати антикоагулянтну дію останніх. У разі необхідності дозу антикоагулянту можна відрегулювати. **Фармакологічні властивості.\*** Фармакодинаміка. Діюча речовина гликлазид – це пероральний цукрознижувальний засіб, який є похідним сульфонілмочевини та відрізняється від інших препаратів нелінійною властивістю, що містить азот та має ендокринні зв'язки. Гліклазид знижує рівень глюкози в плазмі крові внаслідок стимуляції секреції інсуліну β-клітинами острівця Лангерганса підшлункової залози. Підвищення рівня пострадянального інсуліну та секреція С-пептиду зберігаються навіть після 2 років застосування препарату. Крім відсутності метаболічних властивостей, гликлазид має також гемостатичну здатність. У пацієнтів на діабет II типу гликлазид відноситься до ранньої лінії інсулінозалежності і відноситься на надзвичайно низькому рівні до підсилювачу діючого фазу секреції інсуліну. Збільшення виділення інсуліну відбувається відповідно до прийнятності на навантаження глюкози. **Упаковка.** По 15 таблеток у блистері (PVB/альюміній). По 2 блистери у коробці з картону. **Категорія відрізу.** За рецептом. Розсиравіне посвідчення МОЗ України № UA21350202. Наказ №147 від 16.03.2016.

\* Інформація представлено у скороченому вигляді, більш детальну інформацію викладено в інструкції для медичного застосування препарату.  
Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна», 01054, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24. Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 494-14-96.  
Copyright © [2017] TOB «Серв'є Україна». Всі права захищені.



НАКАЗ МОЗ України  
від 23.07.2018 № 1387  
(у редакції Наказу МОЗ  
України від 03.08.2018  
року № 1446)

**ПІДЛЯГАЄ ЧАСТКОВОМУ  
ВІШКОДУВАННЮ**