

Олтар®

Глімепірид

**Подвійна дія
для надійного
контролю глікемії¹**



UA_Olt_05_2021_V1_Print.
Затверджено до друку: 13.04.2021.

ОЛТАР® 1 мг / ОЛТАР® 2 мг / ОЛТАР® 3 мг / ОЛТАР® 4 мг / ОЛТАР® 6 мг³

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить глімепіриду 1 мг або 2 мг, або 3 мг, або 4 мг, або 6 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТС A10B B12. **Показання.** Лікування цукрового діабету II типу у дорослих, коли лише дієта, фізичне навантаження та зниження маси тіла виявляються недостатніми для підтримання рівня глюкози в крові. **Протипоказання.** Гіперчутливість до глімепіриду, до будь-якої з допоміжних речовин або інших похідних сульфонілсечовини чи сульфонамідів. Інсулінозалежний діабет. Діабетична кома. Діабетичний кетоацидоз. Тяжкі порушення функції нирок або печінки. У разі тяжких порушень функції нирок або печінки необхідне переведення на інсулін. **Спосіб застосування та дози.** Олтар слід застосовувати безпосередньо перед або під час вживання їжі. Початкова доза глімепіриду становить 1 мг на добу. При досягненні належного контролю цю дозу слід застосовувати для підтримуючої терапії. Для різних режимів дозування існують таблетки з відповідною силою дії. Якщо глікемічний контроль є недостатнім, дозування необхідно поступово збільшувати, базуючись на даних цього контролю, з інтервалом приблизно 1–2 тижні між кожним етапом, до 2, 3 або 4 мг глімепіриду на добу. Дозування більше 4 мг глімепіриду на добу дає кращі результати лише у виняткових випадках. Максимальна рекомендована добова доза глімепіриду становить 6 мг. У пацієнтів з недостатнім контролем максимальною добою дозою метформіну можна розпочати супутню терапію глімепіридом. При збереженні дозування метформіну терапію глімепіридом починається з низької дози, яку далі слід збільшувати аж до максимальної добової дози залежно від бажаного рівня метаболічного контролю. Комбіновану терапію слід розпочинати під ретельним медичним наглядом. У хворих із недостатнім контролем максимальною добою дозою глімепіриду у разі необхідності може бути розпочата супутня терапія інсуліном. При збереженні дози глімепіриду лікування інсуліном розпочинати з низької дози, яку слід збільшувати залежно від бажаного рівня метаболічного контролю. Комбіновану терапію слід розпочинати під ретельним медичним наглядом. Зазвичай достатньо одноразової добової дози глімепіриду. Рекомендують приймати цю дозу безпосередньо перед або під час ситного сніданку або, якщо його немає, безпосередньо перед або під час першого основного прийому їжі. Якщо прийом дози був пропущений, не слід коригувати стан за допомогою збільшення наступної дози. Таблетки слід ковтати цілими та запивати рідиною. Якщо у пацієнта виникають гіпоглікемічні реакції на добу дозу 1 мг глімепіриду, це вказує на те, що їх можна контролювати за допомогою однієї дієти. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, нудота, блювання, діарея, здуття живота, дискомфорт у животі, болі у животі. **Важливість:** Якщо пацієнтка, яка приймає глімепірид, планує завагітніти або вагітність уже діагностована, слід якнайшвидше розпочати інсулінотерапію. Глімепірид не слід застосовувати протягом усієї вагітності. **Діти:** наявних даних стосовно безпеки та ефективності глімепіриду у дітей недостатньо, тому таке застосування не рекомендується. Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ». Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389.

За детальною інформацією (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) звертайтеся до інструкцій для медичного застосування препаратів Олтар 1-2-3 мг 424 від 12.04.17 зі змінами згідно Наказу МОЗ України №971 від 28.08.2017 та Олтар 4-6 мг 7 від 02.01.19, затверджених МОЗ України Р. П. № UA/6108/01/01, № UA/6108/01/02, № UA/6108/01/03, № UA/6108/01/04, № UA/6108/01/05.

1. Svachina S. Глімепірид – більше чем препарат сульфонілсечовини // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 5 (37). – С. 32-33.

2. Адаптовано з Інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 1 МГ/ОЛТАР® 2 МГ/ОЛТАР® 3 МГ.

3. Адаптовано з Інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 4 МГ/ОЛТАР® 6 МГ.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Кардіоваскулярна безпека глімепіриду: крапки над «і» нарешті розставлено

Питання щодо профілю безпеки препаратів сульфонілсечовини (ПСС), порівняно з іншими цукрознижувальними засобами, досить активно обговорюється протягом останніх 50 років (Riddle M.C., 2019). Відтоді, як у Діабетичній програмі Університетської групи (UGDP, Meinert C.L., 1970) дослідники пов'язали підвищену смертність із застосуванням толбутаміду, для цього класу препаратів стало обов'язковим унесення до інструкцій попередження про потенційний серцево-судинний ризик. Водночас добре відомі та беззаперечні переваги ПСС полягають у їхній доведеній ефективності щодо зниження рівня глюкози крові та доступній вартості; завдяки цьому в реальній клінічній практиці пероральні цукрознижувальні препарати цього класу традиційно широко використовуються в лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Проте на підставі результатів проведених протягом останніх років клінічних досліджень кардинальних змін зазнала сама парадигма ведення пацієнтів із ЦД 2 типу: відтепер, окрім контролю глікемії, вона потребує обов'язкової оцінки кардіоваскулярного ризику в кожного пацієнта та диференційованої тактики призначення цукрознижувальної терапії.

Що стосується місця ПСС у лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу, то перед ученими та клініцистами вкотре постало питання про те, чи правомірно автоматично переносити дані (свого часу отримані щодо профілю кардіоваскулярної безпеки «старих» представників цього класу) на сучасніші ПСС – глімепірид і гліклізид, також звинувачуючи їх у потенційному збільшенні ризику серцево-судинних подій (Riddle M.C., 2017). Стало очевидним, що не всі ПСС однаково; з позиції безпеки вони, ймовірно, можуть характеризуватися різними ризиками для здоров'я, а отже, необхідно провести нові додаткові дослідження з оцінки кожного з цих препаратів. Сучасні ПСС мають такі переваги, як зручне дозування 1 р/добу та менша ймовірність розвитку гіпоглікемії, порівняно з ПСС попередніх поколінь, особливо порівняно з глібенкламідом (глібуридом). На відміну від останнього сучасні ПСС (зокрема, глімепірид) не протидіють реалізації такого фізіологічного кардіопротекторного механізму, як ішемічне preconditionування (Klepzig H. et al., 1999), а отримані при проведенні метааналізу (Simpson S.H. et al., 2015) докази свідчать, що їх застосування асоційоване з нижчими показниками частоти розвитку серцево-судинних подій, аніж терапія глібенкламідом.

Однак дотепер бракувало якісних доказів для вирішення дискусійного питання щодо співвідношення ризику та користі терапії ПСС. Епідеміологічні аналізи клінічних баз даних і метааналізи короткотривалих клінічних досліджень, які порівнювали сульфонілсечовину з плацебо чи певним активним референтним препаратом, продемонстрували суперечливі результати (Abdelmoneim A.S. et al., 2015; Varaki Rados D. et al., 2016; Bain S. et al., 2017; Azoulay L. et al., 2017). На цьому тлі невизначеності два нещодавні рандомізовані контрольовані дослідження (CAROLINA та CARMELINA) надали вагомий доказ, котрі, безперечно, вплинуть на погляді щодо безпеки сучасних ПСС і на реальну клінічну практику. У масштабному подвійному сліпому рандомізованому дослідженні CAROLINA (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes) здійснено пряме порівняння ефектів двох пероральних цукрознижувальних препаратів – сучасного ПСС глімепіриду й інгібітора дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) лінагліптину (Rosenstock J. et al., 2019). Заявлена мета цього випробування полягала в тому, щоб перевірити гіпотезу про потенційний сприятливий вплив лінагліптину на серцево-судинний ризик порівняно з глімепіридом (Marx N. et al., 2015). До цього дослідження було включено 6033 пацієнти віком від 40 до 85 років із ЦД 2 типу (медіана тривалості захворювання – 6,2 року) та рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у діапазоні 6,5–8,5%, які отримували стандартне лікування (за винятком інсулінотерапії). Більшість учасників раніше отримували лише монотерапію метформіном. Призначення інших препаратів корегували відповідно до потреби в досягненні бажаних рівнів глікемічного контролю протягом періоду спостереження, медіана тривалості котрого становила 6,3 року. Середній вихідний рівень HbA_{1c} дорівнював 7,2%; в обох групах середній його значення зберігалися на цьому чи нижчому рівні протягом усього дослідження.

Аналіз первинної кінцевої точки (часу до настання серцево-судинної смерті, розвитку нефатального інфаркту міокарда чи нефатального інсульту) виявив відсутність різниці між групами. Відношення ризику для лінагліптину порівняно з глімепіридом становило 0,98 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,84–1,14), значення p для відсутності переваги – $<0,0001$; значення p для переваги лінагліптину – 0,76. Отже, обидва препарати переконливо засвідчили свою кардіоваскулярну безпеку. Аналогічно не було виявлено різниці

в частоті настання смерті від усіх причин або в частоті госпіталізації щодо серцевої недостатності. Крім відсутності різниці в кардіоваскулярних кінцевих точках між групами лінагліптину та глімепіриду, в дослідженні CAROLINA також була продемонстрована однаково відмінна прихильність до лікування цими обома препаратами.

Опосередковані докази кардіоваскулярної безпеки глімепіриду були також отримані під час дослідження CARMELINA (Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin), у якому порівнювали лінагліптин із замаскованим плацебо (Rosenstock J. et al., 2019). До цього випробування було залучено близько 7000 пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі також мали докази наявності хвороби нирок і дуже високий кардіоваскулярний ризик. Комбінована первинна кінцева точка кардіоваскулярної безпеки була такою самою, як і в дослідженні CAROLINA; аналіз отриманих результатів продемонстрував відсутність як збільшення, так і зменшення серцево-судинного ризику на тлі застосування лінагліптину (порівняно з плацебо). З урахуванням нейтрального серцево-судинного ефекту лінагліптину, продемонстрованого в дослідженні CARMELINA, відсутність надлишкового серцево-судинного ризику при застосуванні глімепіриду (порівняно з лінагліптином у випробуванні CAROLINA) переконливо свідчить про нейтральний з огляду на кардіоваскулярну безпеку ефект глімепіриду загалом.

Ці спостереження дають змогу засвоїти важливу науку як для майбутніх клінічних випробувань, так і для реальної клінічної практики. Що стосується випробувань, то CAROLINA ще раз демонструє важливість рандомізованих контрольованих досліджень. Після п'яти десятиріч невизначеності щодо безпеки ПСС, на яку не могли пролити світло ретроспективні аналізи, нарешті було отримано сильні докази того, що щонайменше один сучасний ПСС (глімепірид) не підвищує кардіоваскулярний ризик.

Наприкінці 2020 року S. Ghosh і співавт. на сторінках журналу *Diabetes & Vascular Disease Research* надали результати проведеного з метою оцінки кардіоваскулярної безпеки непрямого порівняння результатів лікування пацієнтів, які брали участь у дослідженнях CAROLINA та CARMELINA. Було обчислено відношення ризику виникнення комбінованої кінцевої точки, що включала три тяжкі небажані серцево-судинні події (MACE: серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарда та нефатальний інсульт), а також відношення ризику настання смерті від усіх причин, серцево-судинної смерті та смерті через інші причини, не пов'язані із серцево-судинною патологією. На підставі аналізу цих двох досліджень автори встановили, що за показником часу до першої появи зазначених небажаних подій глімепірид не є гіршим за плацебо. Показники відношення ризиків становили для комбінованої трикомпонентної кінцевої точки MACE – 1,04 (95% ДІ 0,850–1,274), для смерті від усіх причин – 1,08 (95% ДІ 0,880–1,317), для серцево-судинної смерті – 0,96 (95% ДІ 0,732–1,259), для смерті від інших причин (не пов'язаних із серцево-судинною патологією) – 1,24 (95% ДІ 0,893–1,733). Отже, отримані під час цього непрямого порівняльного аналізу обнадійливі результати також підтверджують кардіоваскулярну безпеку глімепіриду та зможуть допомогти пацієнтам у всьому швидкості користатися перевагами такого доступного й ефективного цукрознижувального препарату (Ghosh S. et al., 2020).

Крім кардіоваскулярної безпеки, надзвичайно цікавим є питання про потенційний вплив пероральних цукрознижувальних засобів на когнітивні функції пацієнтів із ЦД 2 типу, оскільки відомо, що це захворювання (особливо за наявності супутньої серцево-судинної патології)

асоційоване з підвищеним ризиком розвитку когнітивної дисфункції. У 2021 році в авторитетному журналі *Diabetologia* були надруковані результати рандомізованого подвійного сліпого дослідження з активним контролем CAROLINA-COGNITION (Biessels G.J. et al., 2021), що являло собою частину випробування CAROLINA та під час якого порівнювали вплив лінагліптину та глімепіриду на когнітивне функціонування учасників. Як первинну кінцеву точку в дослідженні CAROLINA-COGNITION розглядали наявність на момент завершення періоду подальшого спостереження прискореного когнітивного зниження (ПКЗ), що визначалося як погіршення оцінки когнітивних функцій до рівня ≤ 16 -го перцентилу за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) чи досягнення комбінованого критерію погіршення уваги та виконавчого функціонування в учасників із вихідними показниками оцінки за MMSE ≥ 24 балів. Із-поміж учасників, залучених до випробування CAROLINA, 3163 пацієнти (38% – жінки, середній вік – 64 роки, середня тривалість ЦД – 7,6 року, оцінка за MMSE – 28,5, HbA_{1c} – 7,1%) становили когорту дослідження CAROLINA-COGNITION. Наприкінці періоду подальшого спостереження (медіана тривалості дорівнювала 6,1 року) ПКЗ було констатоване у 27,8% осіб у групі лінагліптину (449/1618) й у 27,6% осіб у групі глімепіриду (426/1545) (відношення шансів – 1,01; 95% ДІ 0,86–1,18). Отже, в цьому великому дослідженні за участю пацієнтів із ЦД 2 типу та підвищеним кардіоваскулярним ризиком не було виявлено різниці в ризику розвитку ПКЗ на тлі прийому глімепіриду чи лінагліптину протягом понад 6 років; це підтверджує, що обидва препарати не чинять негативного впливу на когнітивні функції пацієнтів із ЦД 2 типу (Biessels G.J. et al., 2021).

Додаткове розуміння відносних ефектів цукрознижувальних препаратів на ранніх стадіях ЦД 2 типу буде надано за результатами проведення дослідження GRADE (Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study). Це 5-річне відкрите рандомізоване випробування наразі триває; в ньому порівнюється додавання до попередньої терапії метформіном таких препаратів, як глімепірид, ситагліптин, ліраглутид або інсулін гларгін. Первинною кінцевою точкою в цьому дослідженні є час до виникнення потреби в інтенсифікації лікування; також будуть оцінені й інші кінцеві точки. Залучені до цього випробування учасники ($n=5047$) мають меншу тривалість ЦД 2 типу (медіана – 3,8 року), нижчий кардіоваскулярний ризик і меншу частоту альбумінурії, ніж учасники дослідження CAROLINA, відтак, можуть мати нижчі ризики розвитку гіпоглікемії чи серцево-судинних подій. Очікується, що результати цього дослідження додатково поглиблять знання про роль сучасних ПСС та інгібіторів ДПП-4 в типових пацієнтів із ЦД 2 типу, з якими стикаються лікарі в реальній клінічній практиці.

Вкрай важливо, що результати дослідження CAROLINA вже є дуже значущими для клінічної практики. Учасники цього випробування приймали досліджувані препарати протягом 94% потенційного часу; це є надзвичайно високим показником прихильності до лікування. Припинення терапії, що розглядалось як можливо пов'язане з препаратом, спостерігалось лише в 14% учасників, які приймали ці препарати протягом 6 років спостереження. За цей самий період часу госпіталізація через гіпоглікемію відбулась в 0,9% учасників, які приймали глімепірид. Ризик госпіталізації щодо серцевої недостатності на тлі прийому лінагліптину статистично не відрізнявся від такого на тлі прийому глімепіриду в дослідженні CAROLINA чи плацебо у випробуванні CARMELINA. Отже, хороша переносимість і безпека були підтверджені як для глімепіриду, так і для лінагліптину, що підтримує застосування цих препаратів як засобів другої лінії в ситуаціях, коли підтримка глікемічного контролю для запобігання ускладненням ЦД 2 типу є основною метою.

Головний висновок із дослідження CAROLINA є чітким і зрозумілим. Щонайменше один ПСС (глімепірид) не підвищує короткотривалий кардіоваскулярний ризик. Звісно, під час прийняття рішення про призначення глімепіриду чи лінагліптину лікар урахує й інші важливі фактори, але різниця в кардіоваскулярному ризику відтепер може не братися до уваги. Це є хорошою новиною для багатьох лікарів і пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі сьогодні можуть упевненіше використовувати ці препарати для підтримання контролю глікемії (Riddle M.C., 2019).

Підготувала Вікторія Новікова