

Місце препаратів сульфонілсечовини в сучасних алгоритмах лікування цукрового діабету 2 типу

31 травня в м. Львові відбулася Всеукраїнська науково-практична конференція «Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань».



Значну увагу аудиторії привернув виступ завідувача відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктора медичних наук Любові Костянтинівни

Соколової, що стосувався місця препаратів сульфонілсечовини (ПСС) у сучасних алгоритмах лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу.

ПСС застосовуються в лікуванні ЦД протягом тривалого часу. У США вони є найчастіше призначуваними препаратами другої лінії, їх пропорційна частка в складі всіх цукрознижувальних медикаментів є стабільною впродовж багатьох років. У наш час дедалі більшої популярності набувають нові класи протидіабетичних засобів, а саме інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ-2) й агоністи глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1), переваги яких у пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями широко відомі. Проте слід розуміти, що в основі лікування ЦД має лежати не лише профілактика серцево-судинних катастроф та інших ускладнень, а й контроль рівня глікемії та компенсація діабету. Якщо рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) пацієнта перевищує цільові значення, жодні інноваційні препарати не працюватимуть належним чином. Саме HbA_{1c} є найпотужнішим предиктором розвитку як макросудинних, так і мікросудинних ускладнень ЦД. Зокрема, в разі зростання HbA_{1c} виразно підвищується ризик інфаркту міокарда й інсульту (Rawshani A. et al., 2018). У свою чергу, зниження рівня HbA_{1c} на 1% супроводжується зменшенням ризику мікросудинних ускладнень на 37% (Riddle M.C. et al., 2018). Доповідач

наголосила, що майже всі дослідження, в яких були доведені переваги інноваційних цукрознижувальних препаратів, проводилися за участю пацієнтів із близькими до норми показниками HbA_{1c} . Тобто потрібно усвідомлювати, що нові класи препаратів чинять свою кардіопротекторну дію лише на тлі компенсованого за допомогою «більш старих» медикаментів ЦД. А чи було би досягнуто такого ефекту за умови $HbA_{1c} > 9\%$, який спостерігається у 80% пацієнтів із ЦД у нашій країні, невідомо. Тому слід призначати пацієнту медикаменти, що ефективно нормалізують рівень HbA_{1c} , а вже потім (або, за можливості, одночасно) – препарати, що запобігатимуть кардіоваскулярним ускладненням.

Відповідно до Консенсусу з лікування ЦД 2 типу (2018), прийнятого Американською асоціацією діабету та Європейською асоціацією з вивчення діабету, цілі терапії ЦД 2 типу – запобігти чи відтермінувати розвиток ускладнень, а також зберегти якість життя пацієнта. Це потребує контролю глікемії й управління факторами серцево-судинного ризику, регулярного спостереження й, що важливо, орієнтованого на пацієнта підходу, що дає змогу підвищити його залученість до власного лікування.

ПСС є ефективнішими в зниженні HbA_{1c} , ніж інгібітори дипептидилпептидази-4 (ІДПП-4) та ІНЗКТГ-2. Так, ПСС характеризуються високою ефективністю (знижують HbA_{1c} на 1,0-2,0%), ІДПП-4 – середньою (на 0,5-1,5%), а ІНЗКТГ-2 – середньою/високою ефективністю залежно від швидкості клубочкової фільтрації. Слід зазначити, що в цьому аспекті не обговорюється метформін, який є базовим препаратом. Ідеться про медикаменти, що слід додавати до метформіну.

Близько половини всіх наявних цукрознижувальних препаратів становлять ПСС;

це пояснюється високою ефективністю зазначених засобів у зниженні HbA_{1c} . Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я з лікування ЦД 2 типу (2018), ПСС рекомендовані пацієнтам із ЦД 2 типу, котрі не досягають контролю рівня цукру в крові під час прийому метформіну в монотерапії, або пацієнтам, яким метформін протипоказаний. Важливо, що в пацієнтів віком понад 60 років слід уникати призначення глібенкламиду. ПСС із кращим профілем безпеки щодо гіпоглікемій (гліклазид) є ліпшим для пацієнтів, у яких можливі проблеми в цьому аспекті (особи з ризиком різкого зниження глікемії; особи, обізнані про небезпеку глікемії; пацієнти, котрі живуть на самоті; ті, хто водить автомобіль або керує механізмами в процесі роботи). На жаль, низька вартість глібенкламиду зумовлює його часте використання вітчизняними лікарями. Утім, варто пам'ятати, що ПСС з оптимальним профілем безпеки є гліклазид.

Уже згаданий консенсус Американської асоціації діабету та Європейської асоціації з вивчення діабету стверджує, що ІНЗКТГ-2 та аГПП-1 продемонстрували переваги в зниженні ризику кардіоваскулярних ускладнень лише для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) в анамнезі, тоді як у пацієнтів без ССЗ ці препарати не показали жодних переваг поза зниженням рівня глюкози. При аналізі окремих підгруп учасників було показано, що в пацієнтів низького ризику сприятливого впливу на ризик ССЗ не спостерігалось. Отже, консенсус рекомендує призначати ПСС пацієнтам із відсутнім або низьким встановленим ризиком ССЗ (відповідно до світових статистичних даних, такі хворі становлять близько 20% пацієнтів із ЦД) або тим, для кого має значення вартість лікування. Безсумнівно, останній аспект важливий для переважної більшості українських пацієнтів. Як уже було згадано, з метою мінімізації ризику гіпоглікемій рекомендовано обирати ПСС третього покоління (гліклазид).

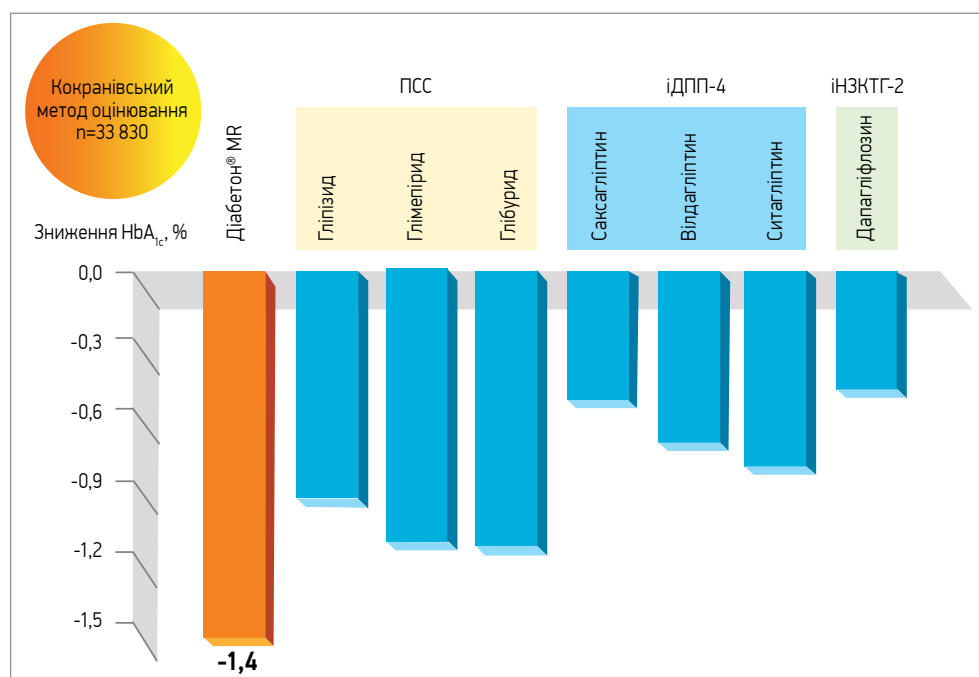


Рис. 1. Зниження рівня HbA_{1c} на тлі прийому цукрознижувальних препаратів (адаптовано за результатами дослідження Jia та співавт., 2018)

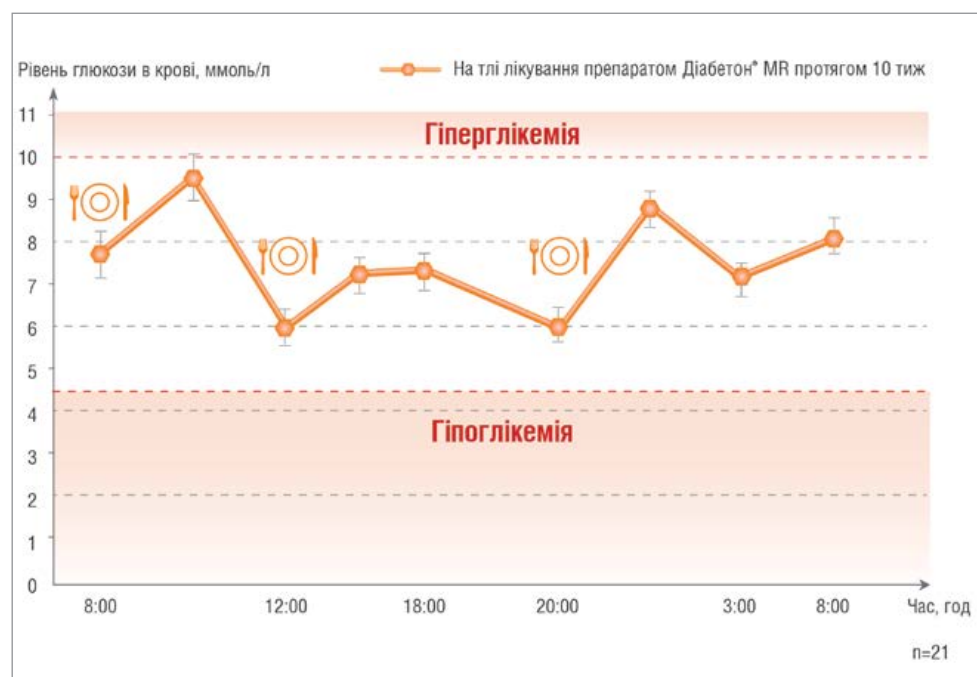


Рис. 2. Добовий глікемічний профіль через 10 тиж лікування препаратом Діабетон® MR (адаптовано за результатами дослідження Guillausseau та співавт., 2001)

Однозначно ефективність різних ПСС відрізняється. У масштабному метааналізі Y. Jia та співавт. (2018) за участю 33 830 пацієнтів було показано, що **Діабетон® MR («Серв'є», Франція) ефективніше знижує HbA_{1c} , ніж інші цукрознижувальні препарати, в тому числі інші ПСС (гліпізид, глімепірид, глібурид), іДПП-4 (саксагліптин, відагліптин, ситагліптин) та іНЗКТГ-2 (дапагліфлозин) (рис. 1). Аналогічні результати було отримано й в українському дослідженні «ДІАПАРТНЕР» за участю 1904 хворих на ЦД 2 типу, котрі не досягли цільових значень глікемії на тлі монотерапії препаратом метформіну. Авторами дослідження було зафіксовано зниження HbA_{1c} на 1,4% та глюкози натще – на 2,9 ммоль/л.**

Головним механізмом дії препарату Діабетон® MR є відновлення секреції інсуліну передусім за рахунок встановлення першої фази інсулінової секреції. Крім того, Діабетон® MR запобігає апоптозу β -клітин підшлункової залози, причому більшою мірою, ніж інші ПСС (глібенкламід, глімепірид). Важливими перевагами препарату Діабетон® MR є низький ризик гіпоглікемічних реакцій і здатність утримувати рівень глюкози крові в нормі протягом 24 год (Guillausseau P.J., 2001) (рис. 2). Доведено, що на тлі терапії препаратом Діабетон® MR компенсація ЦД може тривати роками – в середньому близько 15 років (Satoh J. et al., 2005).

Окремо слід наголосити, що Діабетон® MR забезпечує потужну нефропротекцію. У класичному дослідженні ADVANCE було показано, що застосування препарату Діабетон® MR забезпечує зниження ризику виникнення нових випадків мікроальбумінурії на 9% і макроальбумінурії – на 30%; нових випадків або погіршення нефропатії – на 21%, розвитку термінальної стадії хронічної хвороби нирок – на 65%. Відновлення до нормоальбумінурії фіксувалось у 20% учасників дослідження, а регрес альбумінурії на ≥ 1 стадію – у 15% (Patel A. et al., 2008). Гліклазид є також ефективнішим у зниженні ризику серцево-судинної смертності, ніж інші ПСС (Simpson et al., 2015).

Важливо, що Діабетон® MR забезпечує не лише ефективність, безпеку та хороший профіль переносимості, а й значну гнучкість лікування (можливість застосування в різних дозах і різних режимах терапії, в різних вікових групах). Саме на цьому аспекті акцентує нещодавня наукова стаття S. Kalra та D. Khandelwal (2018), що має назву «Сучасні ПСС наносять удар у відповідь: дослідження свободи гнучкості». Автори вказують, що гліклазид модифікованого вивільнення (Діабетон® MR) може застосовуватися в поєднанні з іншими пероральними протидіабетичними засобами й інсуліном, за умови нерегулярного харчування, у хворих із ризиком цереброваскулярних захворювань і хвороб периферичних артерій.

Діабетон® MR можна застосовувати під час релігійних постів, він не спричиняє підвищення чутливості до алкоголю. Препарат безпечний та ефективний у людей літнього віку, пацієнтів із ССЗ та ураженням нирок, легкими/помірними печінковими порушеннями. Потужна доказова база та низка клінічних переваг препарату Діабетон® MR

гарантують, що й у майбутньому цей засіб залишатиметься препаратом вибору для некомпенсованого ЦД 2 типу.

Діабетон® MR входить до Національної програми «Доступні ліки», в якій є єдиним оригінальним цукрознижувальним препаратом. Доплата за Діабетон® MR перевищує доплату за низку інших гліклазидів орієнтовно на 20 грн за місячний курс препарату, що дає пацієнтам змогу лікуватися оригінальним засобом за відносно невисокою вартістю. Переваги оригінальних препаратів є безумовними. Усі масштабні міжнародні дослідження гліклазиду модифікованого вивільнення за участю близько 20 тис. пацієнтів були проведені саме з препаратом Діабетон® MR. Він забезпечує стабільне зниження глюкози крові та контроль глікемії протягом усієї доби, а також знижує ймовірність розвитку діабетичного ураження нирок.

На завершення Л.К. Соколова зробила такі висновки.

1. У сучасних міжнародних рекомендаціях із лікування ЦД 2 типу ПСС виступають другою лінією засобів для комбінації з метформіном.

2. Діабетон® MR («Серв'є», Франція) – оригінальний гліклазид, який ефективно знижує рівень HbA_{1c} , характеризується низьким ризиком гіпоглікемії та зменшує ймовірність розвитку мікро- й макросудинних ускладнень, у тому числі ураження нирок, відповідно до результатів дослідження ADVANCE.

3. На сьогодні Діабетон® MR являє собою ефективний препарат вибору для пацієнтів із ЦД 2 типу, що не змогли досягти контролю глікемії на тлі монотерапії метформіном.

Підготувала Лариса Стрільчук

37

ДОПОМАГАЄ ВИКОНАТИ ВАШУ МІСІЮ – НОРМАЛІЗУВАТИ ГЛІКЕМІЮ

ДІАБЕТОН® MR 60 мг
Гліклазид
30 таблеток з модифікованим вивільненням

Склад*: діюча речовина: гліклазид; 1 таблетка містить гліклазиду 60 мг; одна з допоміжних речовин - лактози моногідрат. Лікарська форма. Таблетки з модифікованим вивільненням. Фармакотерапевтична група. Протидіабетичні засоби. Цукрознижувальні засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Гліклазид. Код АТХ A10B B09. Фармакологічні властивості*. Фармакокінетика. Діюча речовина гліклазид – це пероральний цукрознижувальний засіб, який є похідним сульфанілсечовини та відрізняється від інших препаратів наявністю гетероциклічного кільця, що містить азот та має ендокринні зв'язки. Гліклазид знижує рівень глюкози в плазмі крові внаслідок стимуляції секреції інсуліну β -клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози. Підвищення рівня постпрандіального інсуліну та секреції С-пептиду зберігаються навіть після 2 років застосування препарату. Окрім власних метаболічних властивостей, гліклазид має також гемодинамічні властивості. У хворих на діабет II типу гліклазид відновлює ранній пік інсулінсекреції у відповідь на надходження глюкози та підвищує другу фазу секреції інсуліну. Збільшення виділення інсуліну відбувається відповідно до прийнятої їжі чи навантаження глюкозою. Показання. Цукровий діабет II типу у дорослих: зниження та контроль глюкози в крові при неможливості нормалізувати рівень глюкози тільки дієтою, фізичними вправами та зменшенням маси тіла; попередження ускладнень цукрового діабету II типу: зниження ризику макро- та мікросудинних ускладнень, зокрема нових випадків або погіршення нефропатії у пацієнтів з цукровим діабетом II типу, які лікуються за стратегією інтенсивного контролю глікемії. Протипоказання. Підвищена чутливість до гліклазиду або до інших препаратів сульфанілсечовини, сульфонамідів або до будь-якого компонента препарату; цукровий діабет I типу; діабетична прекома та кома, діабетичний кетоацидоз; тяжка печінкова або ниркова недостатність (в таких випадках рекомендоване застосування інсуліну); лікування міконазолом; період годування груддю. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*. Препарати, одночасне призначення з якими може підвищити ризик гіпоглікемії. Протипоказане одночасне застосування: міконазол. Не рекомендоване одночасне застосування: фенілбутазон, алкоголь. Комбінації, що потребують обережності: інші цукрознижувальні препарати (інсуліни, акарбоза, метформін, тіазолідиніони, інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), β -блокатори, флуоназол, інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл), антагоністи H_2 -рецепторів, інгібітори МАО, сульфонаміди, кларитроміцин та нестероїдні протизапальні препарати. Препарати, одночасне призначення з якими може підвищити ризик виникнення гіпоглікемії. Не рекомендоване одночасне застосування: даназол. Комбінації, що потребують обережності: хлорпропамід при застосуванні у високих дозах, глюкокортикоїди та внутрішньочеревні: ритондін, салбутамол, тербуталін, препарати зівіробу. Препарати, які можуть спричинити дисліпемію. Комбінації, що потребують обережності: фторнолони. Комбінації, які слід брати до уваги: антикоагулянти (наприклад варфарин та ін.). При одночасному застосуванні з антикоагулянтами препарати сульфанілсечовини можуть потенціювати антикоагулянтну дію останніх. У разі необхідності дозу антикоагулянтів можна відкоригувати. Особливості застосування*. Цей препарат слід призначати тільки тим пацієнтам, які мають можливість регулярно харчуватися (включаючи сніданок). Виникнення гіпоглікемії більш вірогідне при низькокалорійному харчуванні, довготривалому або сильному фізичному навантаженні, вживанні алкоголю або застосуванні комбінації гіпоглікемічних препаратів. При прийомі препаратів сульфанілсечовини може виникати гіпоглікемія. Іноді гіпоглікемія може бути тяжкою та тривалою. В такому випадку може бути необхідною госпіталізація та призначення глюкози на декілька днів. Для зниження ризику виникнення епізодів гіпоглікемії необхідно брати до уваги індивідуальні особливості пацієнтів, давати їм чіткі пояснення та ретельно підбирати дозу. У пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФД) слід бути обережними та розглянути питання щодо призначення пацієнтам з Г6ФД-недостатністю альтернативної терапії іншого класу. До складу препарату входить лактоза, тому пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями переносимості галактози, синдромом мальабсорбції глюкози та галактози, недостатністю лактази Лаппа не рекомендовано призначати цей препарат. Застосування у період вагітності або годування груддю*. Пероральні цукрознижувальні препарати (включаючи Діабетон® MR 60 мг) не слід застосовувати під час вагітності. При плануванні або одразу після встановлення вагітності необхідно перевести жінку з пероральних цукрознижувальних препаратів на інсулін. Діабетон® MR 60 мг протипоказаний під час годування груддю через можливість виникнення неонатальної гіпоглікемії. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Діабетон® MR 60 мг може мати незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами. Пацієнтам слід знати симптоми гіпоглікемії, вжити їх розпізнавати та у разі їх виникнення бути обережними під час керування автомобілем або роботи з іншими механізмами, особливо на початку лікування. Спосіб застосування та дози*. Для перорального застосування. Призначається тільки дорослим. Добова доза може змінюватися 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 гліклазиду 30 мг з модифікованим вивільненням. Таблетка з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR 60 мг підлягає поділу, що дає можливість застосовувати 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 бігландами, інгібіторами альфа-глюкозидази або інсуліном. При недостатній адекватності контролю глюкози крові у пацієнтів, які приймають Діабетон® MR 60 мг, можна розпочати одночасну терапію інсуліном під ретельним медичним наглядом. Пацієнтам групи ризику виникнення гіпоглікемії рекомендовано мінімальна початкова доза 30 мг на добу. Передозування*. Передозування препаратів сульфанілсечовини може спричинити гіпоглікемію. Симптоми помірної гіпоглікемії (без втрати свідомості та без неврологічних симптомів) необхідно коригувати прийняттям вуглеводів (цукру), корекцією дози цукрознижувального препарату та/або дієти. Ретельний нагляд за пацієнтом слід продовжувати, поки лікар не буде впевнений, що пацієнт у безпеці. Тяжка гіпоглікемія з розвитком коми, конвульсій або інших неврологічних розладів потребує невідкладної медичної допомоги з негайною госпіталізацією. При встановленні діагнозу гіпоглікемічної коми або при підозрі на розвиток коми пацієнту необхідно швидко внутрішньовенно ввести 50 мл концентрованого розчину глюкози (від 20% до 30%) з подальшим постійним введенням менш концентрованого розчину глюкози (10%) з частотою, яка буде підтримувати рівень глюкози в крові понад 1 г/л. Необхідно забезпечити постійний нагляд за пацієнтом. Залежно від стану пацієнта лікар приймає рішення щодо подальшого моніторингу. Побічні реакції*. Найбільш частою побічною реакцією при застосуванні гліклазиду є гіпоглікемія. Шлунково-кишкової розлади, включаючи біль в абдомінальній ділянці, нудоту, блювання, диспепсію, діарею та запор. Дотримання 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, макулопалулярні висипання, бульозні реакції (такі як синдром Стивенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз) та дуже рідко – медикаментозна висипка 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 зміни зникають після відміни лікування. З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, лужної фосфатази), гепатит (поодинокі випадки). У разі виникнення холестатичної жовтяниці лікування препаратом слід припинити. Зазначені небажані ефекти зазвичай зникають після відміни препарату. З боку органів зору: через зміни рівня глюкози в крові можуть виникнути тимчасові порушення зору, особливо на початку лікування. Реакції, характерні для класу препаратів сульфанілсечовини: випадки еритроцитопенії, агранулоцитозу, гемолітичної анемії, панцитопенії, алергічного васкуліту, гіпонатріємії, підвищення рівня печінкових ферментів та навіть порушення функції печінки (наприклад з холестазом та жовтяницею), гепатиту з регресією після відміни препаратів сульфанілсечовини або у поодинокі випадки з подальшою печінковою недостатністю, що загрожувала життю. Упаковка. По 15 таблеток у блистері (ПВХ/алюміній). По 2 блистери у коробці з картону. Категорія відпуску. За рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/2158/02/02. Наказ №197 від 16.03.2016, зміни від 30.11.2018 Наказ №2237.

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

*Інформація представлена у скороченому вигляді, більш детальну інформацію викладено в інструкції для медичного застосування препарату. Імпортёр: Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна». 01054, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41. Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 490-34-40. Copyright © [2019] ТОВ «Серв'є Україна». Усі права захищені