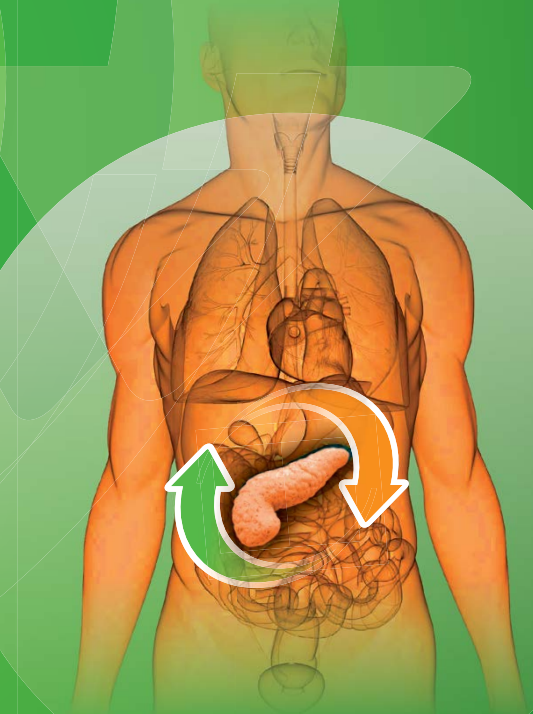


Олтар®

Глімепірид

**Подвійна дія
для надійного
контролю глікемії¹**



UA_Olt_01_2022_V1_Print.
Затверджено до друку: 16.06.2022.

ОЛТАР® 2 мг / ОЛТАР® 3 мг² / ОЛТАР® 4 мг / ОЛТАР® 6 мг³

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить глімепіриду 2 мг, або 3 мг, або 4 мг, або 6 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні лікарські засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТХ A10B B12. **Показання.** Цукровий діабет II типу, якщо тільки дієти, фізичних навантажень і зниження маси тіла недостатньо. Олтар показаний дорослим пацієнтам. **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 добовою дозою метформіну можна розпочати супутню терапію глімепіридом. При збереженні дозування метформіну терапія 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 добовою 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 дозової дози глімепіриду. Рекомендується 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 добову 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. **Вагітність.** 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'Аквіла (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 2-3 № 424 від 12.04.17 зі змінами згідно Наказу МОЗ України №318 від 17.02.2022 та Олтар 4-6 № 7 від 02.01.19, затверджених МОЗ України Р. П. № UA/6108/01/02, № UA/6108/01/03, № UA/6108/01/04, № UA/6108/01/05.

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

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

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Глюкокринологія сучасних похідних сульфонілсечовини: фокус на гліметірид

Цукровий діабет (ЦД) є однією з основних проблем охорони здоров'я і тягарем для суспільства, що уражає ≈285 млн людей у всьому світі. За прогнозами, його поширеність подвоїться до 2030 року [1]. ЦД загрожує фатальними ускладненнями з боку серцево-судинної системи, нирок, може призводити до розвитку виснажливої нейропатії, порушень периферичного кровообігу, які спричиняють втрату кінцівок, а також до ретинопатії та втрати зору. Всі ці наслідки пов'язані з погано контрольованим рівнем глюкози. Натомість ретельно підібрана цукрознижувальна терапія та корекція способу життя здатні забезпечити тривалий глікемічний контроль і запобігти ускладненням або принаймні відтермінувати їх, як це показали в 90-ті роки проспективне дослідження діабету Об'єднаного Королівства (UKPDS) та дослідження контролю діабету і його ускладнень (Diabetes Control and Complications Trial) [2, 3].

Цілі фармакологічної терапії при діабеті – досягти глікемічного контролю, уникаючи гіпоглікемії та збільшення маси тіла, щоб стримати розвиток майбутніх мікро- і макроваскулярних ускладнень [4].

Наразі клініцисти мають широкий вибір лікарських засобів, які знижують рівень глюкози в крові різними механізмами. При виборі терапії ЦД слід урахувати такі характеристики пероральних цукрознижувальних препаратів, як ефективність, безпека, переносимість та вартість. Похідні сульфонілсечовини стали одним із ключових класів пероральної терапії ЦД 2 типу завдяки вдалому співвідношенню ефективності та вартості [4, 5]. Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує використовувати метформін та похідні сульфонілсечовини як пріоритетні засоби для контролю рівня глюкози в крові в пацієнтів із ЦД [6]. Але, попри добре вивчену ефективність, клінічна користь похідних сечовини та їхнє місце в терапії діабету досі викликають дискусії. Сучасні, наприклад, щодо серцево-судинної безпеки, можуть виникати тому, що похідні сульфонілсечовини часто розглядають як однорідну групу, хоча насправді представники цього класу суттєво відрізняються між собою.

Щоб краще пояснити ці розбіжності та їхнє практичне значення, міжнародною групою експертів нещодавно було введено поняття «глюкокринологія», що фокусується на асоціації різних ендокринних аспектів ЦД і ролі цукрознижувальних препаратів у модулюванні ендокринопатій. Крім того, при веденні пацієнтів із ЦД потрібен комплексний підхід, який охоплює судинно-метаболичні та ендокринні аспекти діабету [5]. З позицій глюкокринології серед похідних сульфонілсечовини виділяють пріоритетні молекули з оптимальним співвідношенням корисних ефектів та безпеки.

Похідні сульфонілсечовини класифікуються на основі давності розробки [5]:

- традиційні (наприклад, глібенкламід, толбутамід);
- сучасні (гліметірид, гліклазид, гліпізид).

На основі тривалості дії:

- препарати короткої дії (толбутамід);
- проміжної дії (гліпізид та гліклазид);
- тривалої дії (глібенкламід, гліметірид, гліклазид MR і гліпізид MR).

Механізм дії

Всі похідні сульфонілсечовини стимулюють ендогенну секрецію інсуліну шляхом блокади чутливих до аденозинтрифосфату калієвих іонних каналів (КАТР) на β -клітинах підшлункової залози. З механізму дії починаються відмінності між сучасними і традиційними препаратами. Особливістю сучасних похідних сульфонілсечовини, як-от гліметірид, є зв'язування зі специфічним сайтом на каналі КАТР, завдяки чому відбувається алостеричне, менш виразне інгібування КАТР, що пояснює знижений ризик розвитку гіпоглікемії порівняно з традиційними похідними сульфонілсечовини [5, 7].

Гліметірид

Гліметірид є найновішим представником II покоління похідних сульфонілсечовини, тому його іноді класифікують як препарат III покоління. Вперше він був введений у клінічну практику в Швеції. У 1995 році Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) схвалило гліметірид для лікування ЦД 2 типу як монотерапію, а також у комбінації з метформіном чи інсуліном. Хоча з інсуліном призначаються й інші похідні сульфонілсечовини, гліметірид – єдиний представник класу, схвалений FDA для використання в комбінації з інсуліном [4].

Максимальна цукрознижувальна активність і рівень інсуліну у хворих на ЦД 2 типу досягаються через 2-3 год після прийому гліметіриду. Дія триває до 24 год, тому режим прийому 1 р/добу дозволяє контролювати глікемію. Гліметірид можна приймати

до або після сніданку з однаковими результатами. Лікування гліметіридом у режимі монотерапії призводить до зниження глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) на 1,5-2,0%, чого в більшості випадків достатньо для досягнення цільового рівня [4].

Зменшений ризик гіпоглікемії

Гіпоглікемія є потенційно небезпечним для життя станом і однією з найпоширеніших побічних реакцій, пов'язаних із похідними сульфонілсечовини. Однак сучасні препарати, як-от гліметірид, відрізняються від традиційних і пов'язані з меншою частотою епізодів гіпоглікемії. Це можна пояснити еквівалентним метаболічним контролем при ощадливішій стимуляції секреції інсуліну гліметіридом порівняно з глібенкламідом [4]. У міжнародному проспективному дослідженні пацієнти з діабетом, які отримували гліметірид, мали значно менше епізодів гіпоглікемії порівняно з тими, хто отримував глібенкламід: 105 проти 150 [6]. Було показано, що гліметірид викликає статистично значуще зниження рівнів С-пептиду та інсуліну порівняно з глібенкламідом, що може пояснити зниження ризику гіпоглікемії під час і після фізичних навантажень [8]. Проте слід пам'ятати, що ризик гіпоглікемії підвищується при одночасному застосуванні інших цукрознижувальних засобів.

Екстрапанкреатичні ефекти

У дослідженнях *in vitro* було встановлено, що гліметірид стимулює ліпогенез і глікогенез удвічі сильніше, ніж глібенкламід [9]. Дослідження на культивованих скелетних м'язах також свідчать про сенсibiliзуювальний ефект гліметіриду [10]. Можливі механізми включають стимулювання активації та/або транслокації транспортного білка GLUT4 в жировій тканині та м'язах [11, 12]. Ці екстрапанкреатичні механізми сприяють кращому засвоєнню глюкози периферичними тканинами та подоланню інсулінорезистентності, що може відобразитися на результатах терапії ЦД [4, 5].

Вплив на сексуальну функцію

Індукована хоріонічним гонадотропіном людини секреція тестостерону клітинами Лейдига обернено пропорційна інсуліночутливості тканин у чоловіків. Тому при ожирінні та ЦД 2 типу на кількох рівнях гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі можуть виникати порушення, що призводять до гіпогонадізму. Сучасні похідні сульфонілсечовини призводять до значного підвищення рівня тестостерону, що покращує статевий потяг та ерекtilьну функцію у чоловіків із ЦД 2 типу [5].

Серцево-судинні ефекти

Гліметірид є більш нейтральним щодо серцево-судинної системи порівняно з іншими похідними сульфонілсечовини. Ступінь інгібування КАТР-каналів у гліметіриду нижчий, тому цей препарат менше втручається в гомеостаз калію і його можна безпечно застосовувати в пацієнтів із ЦД 2 типу із супутньою ішемічною хворобою серця (ІХС) [5].

Гліметірид спричиняє менше серцево-судинних ефектів, ніж інші похідні сульфонілсечовини [11]. Було виявлено, що він пов'язаний з меншою кількістю шлуночкових аритмій та незначним впливом на артеріальний тиск порівняно з глібенкламідом і гліпізидом у дослідженнях на тваринах [9].

На відміну від інших представників класу, гліметірид не порушує ішемічного прекодиціювання серцевих міоцитів, що є адаптивним явищем, яке виникає у відповідь на ішемію міокарда та затримує розвиток інфаркту під час наступних ішемічних епізодів, а це може допомогти обмежити ушкодження тканин [13]. Імовірний механізм передбачає вибірку взаємодію гліметіриду із сакролемними АТФ-залежними калієвими каналами в серцевих міоцитах, але не в мітохондріях [4].

На практиці лікування гліметіридом було пов'язане навіть зі зниженням рівня смертності в пацієнтів із ЦД та ІХС. Ретроспективне когортне дослідження, проведене Pantalone та співавт., виявило, що застосування гліметіриду асоціювалося зі зниженим рівнем смертності у хворих на ЦД з ІХС порівняно з використанням глібенкламиду [14].

Отже, використання гліметіриду може бути безпечнішим у кардіологічних пацієнтів, які становлять значну частку коморбідності з ЦД.

Вплив на масу тіла

Більшість пацієнтів із ЦД 2 типу мають надлишкову масу тіла; її зниження призводить до значного покращення клінічних і метаболічних профілів, у т. ч. сприяє досягненню цільового HbA_{1c} . Ефект набирання маси тіла вважається недоліком класу похідних сульфонілсечовини, а також тіазолідиндіонів та інсуліну. Проте порівняльні дослідження свідчать про те, що гліметірид не впливає на масу тіла пацієнтів із ЦД [4]. Кілька спостережних когортних досліджень навіть показали втрату маси тіла при застосуванні гліметіриду. В одному дослідженні було зареєстровано середню втрату маси тіла на 3 кг після 1-5 років лікування гліметіридом [15]. В іншому дослідженні при лікуванні гліметіридом пацієнти схудли на 2,2 кг протягом 8 тижнів [16].

Точного пояснення нейтральності гліметіриду щодо маси тіла не встановлено, проте її також пов'язують з ощадливою стимуляцією секреції інсуліну [4]. Крім того, гліметірид має екстрапанкреатичні ефекти, що сприяють додатковому глюкозознижувальному ефекту, зокрема зниження вироблення ендогенної глюкози, а також покращення периферичного захоплення глюкози [17]. Ці ефекти можуть пояснити втрату маси тіла або нейтральність щодо неї, пов'язану із застосуванням гліметіриду. Для пацієнтів із ЦД 2 типу це додаткова перевага як з естетичної точки зору, так і в аспекті довготривалих клінічних наслідків, адже нормалізація маси тіла – це, зокрема, усунення важливого фактора серцево-судинного ризику.

Дози та режим терапії

Початкова доза гліметіриду становить 1-2 мг/день, її зазвичай приймають перед сніданком або після нього. В подальшому дозу коригують відповідно до показників самоконтролю рівня глюкози в крові. За потреби її поступово збільшують з інтервалом 1 мг за 1-2 тиж до досягнення цільового рівня HbA_{1c} . Типові підтримувальні дози становлять 1-4 мг/добу, а максимальна ефективна рекомендована доза – 6 мг/добу [4].

Гліметірид також можна поєднувати з іншими засобами лікування ЦД 2 типу. Пацієнтам, яким не вдається досягти належного глікемічного контролю при комбінованій терапії, може знадобитися інсулін. Гліметірид – єдиний схвалений FDA для комбінованої терапії з інсуліном. Кілька досліджень продемонстрували, що комбінація інсуліну та гліметіриду призводить до зниження потреби в інсуліні та кращого контролю глікемії [18-21].

Гліметірид можна використовувати в комбінації з метформіном та інгібітором дипептидилпептидази-4, якщо глікемічний контроль не досягається за допомогою одного або двох препаратів. Клінічні дослідження показали зіставну ефективність комбінації гліметіриду з метформіном та комбінації вілдагліптину/ситагліптину з метформіном щодо зниження HbA_{1c} [22].

Доступність і покращена прихильність до лікування

Сучасні похідні сульфонілсечовини поєднують високу ефективність у зниженні рівня глюкози і доступність за ціною. Тому в багатьох випадках вони є раціональною альтернативою іншим, навіть сучаснішим протидіабетичним препаратам із додатковими перевагами. Пероральний шлях введення, порівняно з ін'єкційними інсулінами й аналогами глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1), а також схема дозування 1 р/день (проти 1-2 р/день для метформіну і 3 р/день для інгібіторів α -глюкозидази та глінідів) забезпечує кращу прихильність пацієнтів до лікування [5].

Олтар®

В Україні гліметірид європейського виробництва представлений компанією «Берлін Хемі» під назвою Олтар®. Олтар® показаний для лікування ЦД 2 типу в дорослих, коли лише дієта, фізичне навантаження та зниження маси тіла виявляються недостатніми для підтримання рівня глюкози в крові. Лінійка дозувань 2, 3, 4 або 6 мг гліметіриду в 1 таблетці дозволяє індивідуально підбирати цукрознижувальну терапію та плавню титрувати добову дозу з інтервалом 1 мг.

Список літератури знаходиться в едакції.

Підготував Ігор Петренко