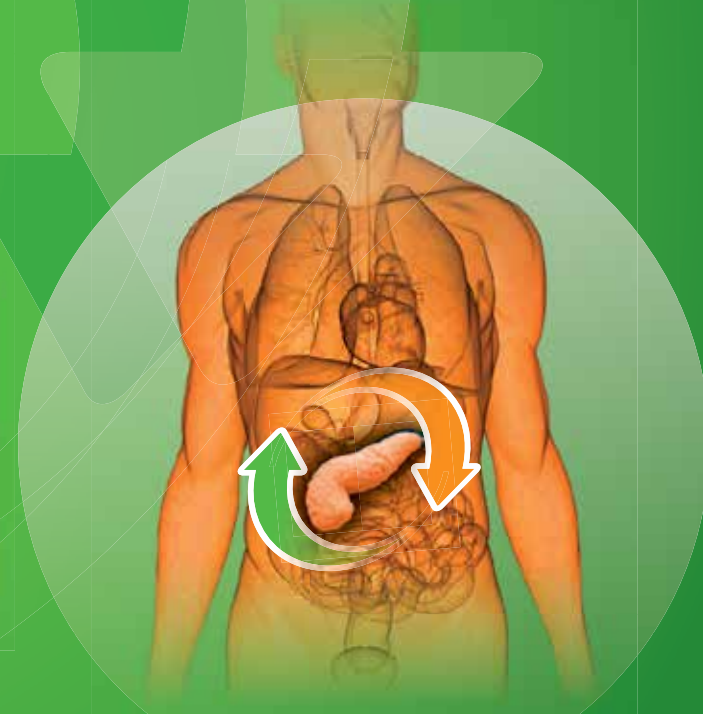


Олтар®

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 А10В В12. **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 добової 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'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 інструкції 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**

Глікемічні цілі: стандарти лікування діабету від ADA (2023)

Наприкінці минулого року Американська діабетологічна асоціація (American Diabetes Association, ADA) оновила свої клінічні настанови «Стандарти надання медичної допомоги особам із цукровим діабетом». У цьому випуску нашої газети пропонуємо читачам ознайомитися з розділом, присвяченим глікемічним цілям.

Оцінка глікемічного контролю

Контроль глікемії оцінюється за допомогою вимірювання глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), безперервного моніторингу рівня глюкози (CGM) і рутинного моніторингу рівня глюкози в крові (BGM).

Показник HbA_{1c} відображає середню глікемію протягом приблизно 3 міс. Тест є основним інструментом для оцінки глікемічного контролю та має сильну прогностичну цінність щодо ускладнень цукрового діабету (ЦД). Отже, тестування на рівень HbA_{1c} слід проводити в усіх людей із ЦД під час первинного обстеження та регулярно згодом. Частота оцінки рівня HbA_{1c} має залежати від клінічної ситуації, плану лікування та рішення клініциста.

Рекомендації

- 6.1. Оцінка глікемічного статусу (HbA_{1c} або інші показники глікемії, як-от час перебування в діапазоні чи індикатор управління глюкозою), необхідна щонайменше 2 р/рік пацієнтам, які досягають цілей лікування (і мають стабільний контроль глікемії).
- 6.2. Оцінка глікемічного статусу необхідна щонайменше 1 р/квартал і частіше (за потреби) хворим, терапія котрих нещодавно змінилася та/або які не досягають цільових показників глікемії.

Обмеження HbA_{1c}

Хоча індивідуальна варіабельність HbA_{1c} є меншою порівняно зі звичайним вимірюванням рівня глюкози в крові, клініцистам слід зважено використовувати HbA_{1c} як єдину основу для оцінки контролю глікемії, особливо якщо результат є наближеним до порогового значення, що може спонукати до зміни медикаментозної терапії.

Деякі стани, що впливають на еритроцити, можуть зумовити розбіжності між показником HbA_{1c} і справжньою середньою глікемією пацієнта, наприклад, гемолітична та інші анемії, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, нещодавнє переливання крові, використання препаратів, що стимулюють еритропоез, термінальна стадія ниркової недостатності й вагітність.

Також важливо розуміти, що HbA_{1c} не відображає варіабельності глікемії або епізодів гіпоглікемії. Для пацієнтів, схильних до значної варіабельності глікемії, особливо людей із ЦД 1 або 2 типу з тяжким дефіцитом інсуліну, глікемічний контроль найкраще оцінювати за допомогою комбінації результатів BGM/CGM і HbA_{1c}.

Кореляція між BGM і HbA_{1c}

В таблиці 1 продемонстровано кореляцію між рівнями HbA_{1c} і середніми рівнями глюкози на основі міжнародного дослідження A1C-Derived Average Glucose (ADAG), у якому взяли участь 507 дорослих осіб із ЦД 1 та 2 типу і без нього. Експерти ADA й Американської асоціації клінічної хімії (ААСС) дійшли висновку, що кореляція (r=0,92) у дослідженні ADAG є достатньо сильною, щоб виправдати очікування клініцистів щодо отримання уявлення про середній рівень глікемії на основі показника HbA_{1c}.

Утім, за допомогою іншого аналізу доведено, що показник HbA_{1c} може занижувати чи переоцінювати середній рівень глюкози в окремих осіб. Саме тому BGM або CGM мають значний потенціал для оптимізації глікемічного контролю.

HbA _{1c} (%)	мг/дл	ммоль/л
5	97 (76-120)	5,4 (4,2-6,7)
6	126 (100-152)	7,0 (5,5-8,5)
7	154 (123-185)	8,6 (6,8-10,3)
8	183 (147-217)	10,2 (8,1-12,1)
9	212 (170-249)	11,8 (9,4-13,9)
10	240 (193-282)	13,4 (10,7-15,7)
11	269 (217-314)	14,9 (12,0-17,5)
12	298 (240-347)	16,5 (13,3-19,3)

Примітка: дані в дужках – 95% довірчий інтервал (ДІ). Кореляція між HbA_{1c} і середнім рівнем глюкози становила 0,92. Калькулятор для перетворення результатів HbA_{1c} у середній рівень глюкози в мг/дл або ммоль/л доступний на professional.diabetes.org/eAG.

Відмінності HbA_{1c} у різних популяціях

У дослідженні ADAG не було виявлено суттєвих відмінностей між різними расовими й етнічними групами. Що стосується осіб з іншими варіантами гемоглобіну, то одні реакенти не виявляють статистично значущої різниці, тоді як інші демонструють достовірні (хоча й не клінічно значущі) відмінності. Х-зчеплений дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (мутація G202A) був пов'язаний зі зниженням HbA_{1c} на ≈0,8% у гомозиготних чоловіків і на 0,7% у гомозиготних жінок порівняно з тими, хто не мав цієї ознаки.

Невелике дослідження виявило статистично значущу кореляцію між показником HbA_{1c} і середнім рівнем глюкози в крові в дітей із ЦД 1 типу, хоча кореляція (r=0,7) була значно нижчою, ніж у дослідженні ADAG.

Підхід до індивідуалізації глікемічних цілей

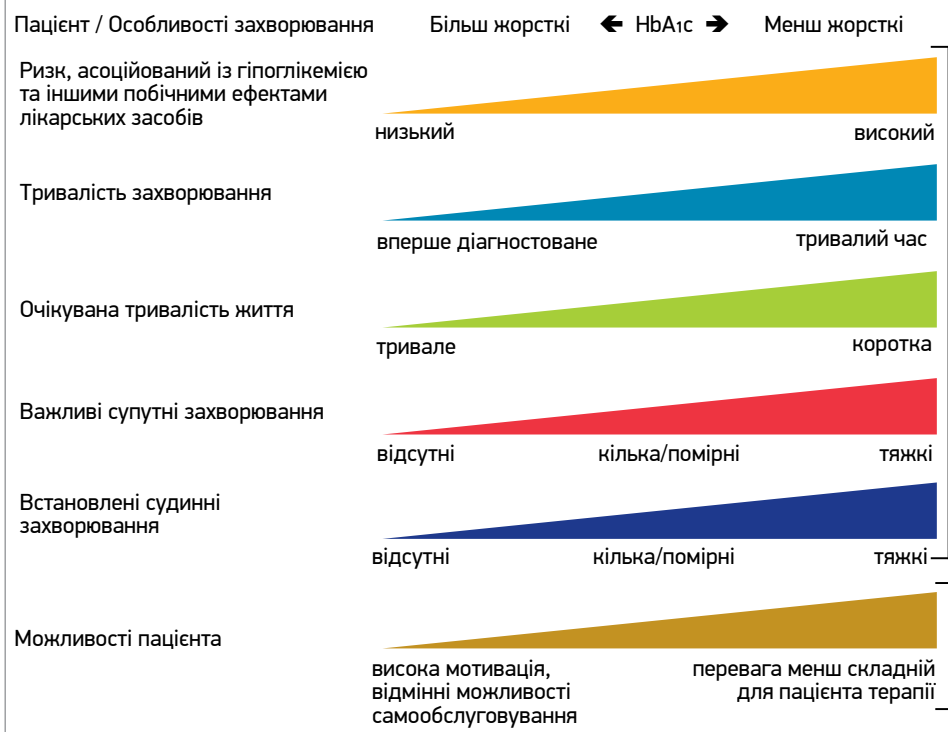


Рис. 1. Фактори пацієнта та захворювання, що використовуються для визначення оптимальних цільових показників глікемії

Чи існують клінічно значущі відмінності в тому, як HbA_{1c} пов'язаний із середнім рівнем глюкози в дітей або в різних етнічних популяціях, є предметом подальшого вивчення. Доки додаткові докази не будуть доступними, доцільно встановлювати цілі HbA_{1c} для цих груп населення з урахуванням індивідуальних результатів CGM, BGM і HbA_{1c}.

Оцінка рівня глюкози шляхом безперервного моніторингу

Рекомендації

- 6.3. Стандартизовані односторінкові звіти про рівень глюкози із пристроїв CGM із візуальними підказками, як-от амбулаторний профіль глюкози, слід розглядати як стандартний звіт для всіх пристроїв CGM.
- 6.4. Час у діапазоні (TIR) пов'язаний з ризиком мікросудинних ускладнень і може бути використаний для оцінки глікемічного контролю. Крім того, час, нижчий або вищий за діапазон, є корисним параметром для оцінки плану лікування.

Хоча HbA_{1c} наразі є основним показником контролю рівня глюкози та цінним маркером ризику розвитку ускладнень діабету, такі показники CGM, як час у діапазоні, нижче за діапазон, вище за діапазон, а також індикатор управління глюкозою, надають інформацію для персоналізованого плану лікування діабету.

Опубліковані дані двох ретроспективних досліджень свідчать про сильну кореляцію між TIR і HbA_{1c} із цільовим значенням TIR 70%, що відповідає показнику HbA_{1c} ≈7%.

Глікемічні цілі

Рекомендації

- 6.5a. Цільове значення HbA_{1c} для більшості дорослих (окрім вагітних жінок) становить <7% (53 ммоль/моль), якщо його досягнення не супроводжується значною гіпоглікемією.
- 6.5b. Якщо для оцінки глікемії використовується амбулаторний профіль глюкози / індикатор управління глюкозою, паралельною глікемічною метою для більшості дорослих (окрім вагітних жінок) є TIR >70% із часом, нижчим за діапазон <4%, і часом, нижчим за 54 мг/дл <1%. Для ослаблених пацієнтів або осіб із високим ризиком гіпоглікемії рекомендується цільове значення TIR >50% із часом, нижчим за діапазон <1%.
- 6.6. Для деяких пацієнтів з урахуванням їхніх побажань та оцінки лікаря можуть бути прийнятними та навіть корисними нижчі цільові рівні HbA_{1c}, якщо цього можна досягти безпечно без значної гіпоглікемії чи інших побічних ефектів лікування.
- 6.7. Менш суворі цілі HbA_{1c} (наприклад, <8% – 64 ммоль/моль) можуть бути прийнятними для пацієнтів з обмеженою очікуваною тривалістю життя або коли шкода від лікування є більшою за користь. Клініцисти повинні розглянути можливість деінтенсифікації терапії, якщо це доречно, щоб зменшити ризик гіпоглікемії у пацієнтів із неадекватно жорсткими цільовими рівнями HbA_{1c}.
- 6.8. Періодично переоцінюйте цілі на основі індивідуальних критеріїв на рисунку 1.
- 6.9. Встановлення глікемічних цілей під час консультації може покращити результати лікування пацієнтів.

Встановлення та зміна цілей HbA_{1c}

Під час установа цілевих показників глікемії необхідно враховувати багато факторів. ADA запропоновано загальні цілі, прийнятні для багатьох людей, але підкреслено

Продовження на стор. 6.

Глікемічні цілі: стандарти лікування діабету від ADA (2023)

Продовження. Початок на стор. 5.

важливість індивідуалізації на основі ключових характеристик пацієнта. Глікемічні цілі слід ухвалювати спільно з пацієнтом.

Тяжка або часта гіпоглікемія є абсолютним показанням для зміни планів лікування, в т. ч. установлення вищих цілей глікемії.

ЦД – хронічне захворювання, яке прогресує десятиліттями. Мета, яка може бути прийнятною для людини на ранніх стадіях діабету, із часом змінюється. Пацієнти з нещодавно діагностованим ЦД та/або хворі без супутніх захворювань, які обмежують тривалість життя, можуть отримати користь від інтенсивного контролю, що доведено запобігає мікросудинним ускладненням. За допомогою досліджень DCCT/EDIC і UKPDS продемонстровано наявність ефекту метаболічної пам'яті, коли відносно нетривалий період інтенсивного контролю надав переваги, що тривали десятиліттями після того, як контроль закінчився. Отже, обмежений період інтенсивного контролю до майже нормального рівня HbA_{1c} може надати стійкі переваги, навіть якщо контроль згодом деінтенсифікується зі зміною характеристик пацієнта. Із часом можуть з'явитися супутні захворювання, що скоротять очікувану тривалість життя і в такий спосіб зменшать потенціал отримання переваг від інтенсивного контролю. Крім того, з більшою тривалістю захворювання ЦД може стати складнішим для контролю, що збільшує ризики та тягар терапії. Отже, цілі HbA_{1c} варто переоцінювати із часом, щоб збалансувати ризики та переваги, коли змінюються фактори пацієнта.

Рекомендовані глікемічні цілі для більшості дорослих пацієнтів (за винятком вагітних) продемонстровано в таблиці 2.

HbA _{1c}	<7,0% (53 ммоль/моль) *#
Рівень глюкози в плазмі капілярної крові перед їжею	80-130 мг/дл * (4,4-7,2 ммоль/л)
Піковий постпрандіальний рівень глюкози в плазмі капілярної крові†	<180 мг/дл * (10,0 ммоль/л)

Примітки: * – більш або менш суворі цілі глікемії можуть бути прийнятними для окремих пацієнтів; # – для оцінки глікемічного контролю може бути використаний CGM, як зазначено в рекомендації 6.5b. Цілі слід індивідуалізувати на основі тривалості діабету, віку / очікуваної тривалості життя, супутніх захворювань, відомих серцево-судинних захворювань або прогресувальних мікросудинних ускладнень, неусвідомлення гіпоглікемії та індивідуальних міркувань пацієнта; † – рівень глюкози після прийому їжі може бути цільовим показником, якщо цілей HbA_{1c} не досягнуто, незважаючи на досягнення цільових показників рівня глюкози перед прийомом їжі. Вимірювання рівня глюкози слід проводити через 1-2 год після початку прийому їжі – зазвичай це є максимальним рівнем у людей з діабетом.

Установлення пре- та постпрандіальних цілей глікемії – складна проблема. В деяких епідеміологічних дослідженнях підвищені значення рівня глюкози після навантаження (2-годинний пероральний тест на толерантність до глюкози) асоціювалися з підвищеним серцево-судинним ризиком незалежно від рівня глюкози в плазмі натще, тоді як інтервенційні випробування не продемонстрували того, що постпрандіальна глікемія – це фактор серцево-судинного ризику незалежно від HbA_{1c}. У людей з діабетом постпрандіальна гіперглікемія негативно впливає на сурогатні маркери судинної патології, як-от ендотеліальна дисфункція. Зрозуміло, що постпрандіальна гіперглікемія (як і глікемія натще) сприяє підвищенню рівня HbA_{1c}, причому її відносний внесок є більшим за рівнів HbA_{1c}, наближених до 7% (53 ммоль/моль). Проте дослідження показали, що HbA_{1c} – основний провісник ускладнень, а знакові випробування контролю глікемії, як-от DCCT і UKPDS, переважно поклалися на показники глікемії натще. Крім того, рандомізоване контрольоване дослідження за участю пацієнтів із відомими серцево-судинними захворюваннями не виявило жодних кардіоваскулярних переваг за використання схем інсулінотерапії, орієнтованих на постпрандіальну глікемію, порівняно зі схемами, спрямованими на рівень глюкози натще.

Отже, доцільно перевіряти постпрандіальний рівень глюкози в осіб, які мають значення глікемії натще в межах цільових показників, але значення HbA_{1c} вище за цільове.

Крім того, при інтенсифікації інсулінотерапії вимірювання постпрандіального рівня глюкози в плазмі через 1-2 год після початку їжі (за допомогою BGM або CGM) і використання методів лікування, спрямованих на зниження постпрандіального рівня глюкози в плазмі до <180 мг/дл (10,0 ммоль/л), може допомогти знизити HbA_{1c}.

Аналіз даних 470 учасників дослідження ADAG (237 із ЦД 1 типу та 147 із ЦД 2 типу) виявив, що діапазони глікемії, наведені в таблиці 1, є достатніми для досягнення цілей і зниження ризику гіпоглікемії. Ці висновки підтверджують, що цільовий рівень глюкози натще можна послабити без порушення загального глікемічного контролю, вимірюного HbA_{1c}. Ці дані спонукали до перегляду рекомендованого ADA цільового рівня глюкози натще до 80-130 мг/дл (4,4-7,2 ммоль/л), але не вплинули на визначення гіпоглікемії.

Гіпоглікемія

Гіпоглікемія є основним обмежувальним фактором у лікуванні гіперглікемії при ЦД 1 і 2 типу (табл. 3).

Рекомендації

6.10. Оцінювати минулі епізоди гіпоглікемії та її ризик у майбутньому слід під час кожного візиту пацієнта. Усвідомлення гіпоглікемії необхідно визначати за допомогою перевірених інструментів.

6.11. Глюкоза ($\approx 15-20$ г) є кращим методом лікування гіпоглікемії для людей у свідомості з рівнем глюкози в крові <70 мг/дл (3,9 ммоль/л), хоча можна використовувати будь-яку форму вуглеводів, що містить глюкозу. Через 15 хв після допомоги, якщо моніторинг рівня глюкози в крові показує тривалу гіпоглікемію, лікування слід повторити. Коли рівень глюкози нормалізується, людина повинна вжити їжу, щоб запобігти повторенню гіпоглікемії.

6.12. Глюкагон варто призначати всім особам із підвищеним ризиком гіпоглікемії 2 або 3 рівня, щоб він був доступним пацієнту за потреби. Опікуни, шкільний персонал або члени сім'ї, які надають підтримку цим особам, повинні знати, де знаходиться препарат, коли і як його застосовувати. Введення глюкагону не обмежується медичними працівниками.

6.13. Неусвідомлення гіпоглікемії або ≥ 1 епізод тяжкої гіпоглікемії (3 рівня) потребує проведення навчання щодо профілактики гіпоглікемії, а також повторної оцінки й коригування плану лікування для зменшення ризику гіпоглікемії.

6.14. Пацієнтам, які отримують інсулін і котрі не усвідомлюють гіпоглікемії або мали 1 епізод гіпоглікемії 3 рівня чи 1 гіпоглікемічну подію 2 рівня без зрозумілих причин, слід рекомендувати підвищити цільовий рівень глікемії, щоб суворо уникати гіпоглікемії щонайменше протягом декількох тижнів, аби частково зменшити неусвідомлення гіпоглікемії та знизити ризик майбутніх епізодів.

6.15. Рекомендується постійна оцінка когнітивних функцій із підвищеною пильністю щодо гіпоглікемії з боку клініцистів, пацієнтів та осіб, які доглядають за ними, якщо виявлено порушення або зниження когнітивних функцій.

Таблиця 3. Класифікація гіпоглікемії

Рівні	Глікемічні критерії / опис
1	Глюкоза <70 мг/дл (3,9 ммоль/л) і ≥ 54 мг/дл (3,0 ммоль/л)
2	Глюкоза <54 мг/дл (3,0 ммоль/л)
3	Тяжка подія, що характеризується зміною психічного та/або фізичного стану, а також потребує сторонньої допомоги для лікування гіпоглікемії

За матеріалами: Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes, 2023. Diabetes Care 2023; 46 (Supplement 1): S. 97-110.

Підготувала **Наталія Александрук**

Від редакції

Отже, досягнення глікемічних цілей залишається наріжним каменем лікування ЦД 2 типу. Яким же має бути вибір цукрознижувальних препаратів з огляду на цю мету?

Препаратом першої лінії у терапії ЦД 2 типу є метформін як засіб із найкращим співвідношенням цукрознижувальної ефективності, кардіопротекції, профілю безпеки та доступної вартості. В Україні зареєстрований доступний німецький метформін – Сіофор® (компанія «Берлін-Хемі»), який знижує продукування глюкози в печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу, підвищує чутливість м'язів до інсуліну, покращує захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізацію, а також уповільнює усмоктування глюкози в кишечнику.

Що стосується обрання «компаньйона» для метформіну, то для осіб із супутніми серцево-судинними захворюваннями в сучасних стандартах медичної допомоги рекомендовано насамперед розглянути агоністи рецепторів ГПП-1 та інгібітори НЗКТГ. Для інших пацієнтів нашої країни в непростих економічних умовах

оптимальний вибір – додавання до метформіну сучасних похідних сульфонілсечовини, а саме – глімепіриду. Разом із доступністю він має чудове співвідношення ефективності та безпеки, в т. ч. кардіоваскулярної. Лише щодо глімепіриду з усіх похідних сульфонілсечовини експерти ADA в своїх стандартах підкреслюють його серцево-судинну безпеку.

Що стосується теми статті – досягнення глікемічних цілей, глімепірид має переваги над деякими іншими цукрознижувальними препаратами. Так, J.M. Amate та співавт. (2015) провели систематичний огляд із метааналізом, присвячений порівнянню глімепіриду й інгібіторів ДПП-4 на додачу до метформіну в другій лінії фармакотерапії ЦД 2 типу. Пацієнти, які отримували глімепірид, мали на 12% більше зниження рівня порівняно з тими, хто отримував лікування інгібіторами ДПП-4 (рис. 2). Частка хворих, котрі досягли цільового рівня HbA_{1c} <7%,

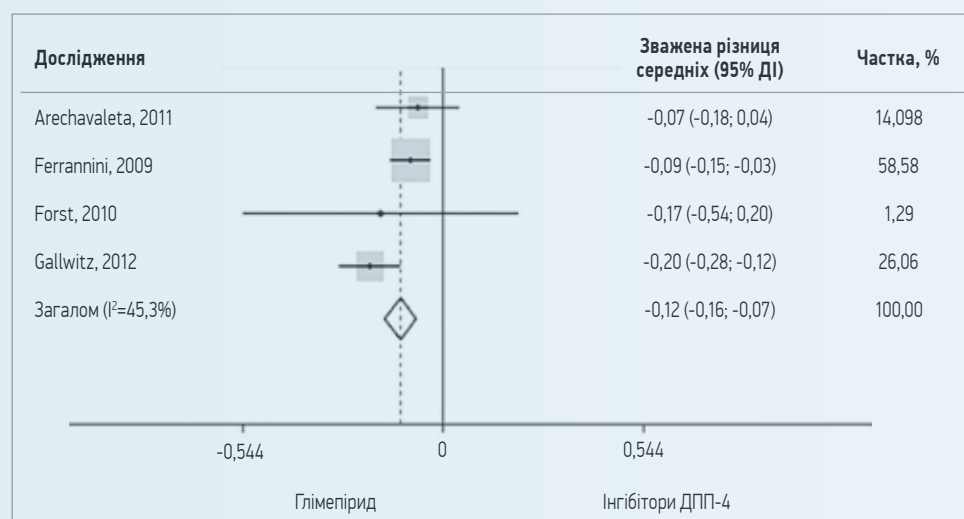


Рис. 2. Метааналіз зниження HbA_{1c} (%) після лікування глімепіридом та інгібіторами ДПП-4

також продемонструвала перевагу глімепіриду порівняно з інгібіторами ДПП-4 (ВШ 1,14, ДІ 1,01-1,28; I²=13,5%).

В Україні глімепірид європейського виробництва представлений компанією

«Берлін Хемі» під назвою Олтар®. Лінійка дозувань 2, 3, 4 або 6 мг глімепіриду в 1 таблетці дозволяє індивідуально підбирати цукрознижувальну терапію та плавно титрувати добову дозу з інтервалом 1 мг.