

Дослідження GRADE: очевидні та неочевидні висновки

GRADE – одне з найбільш усеосяжних досліджень у діабетології останніх років. Воно було присвячене оцінюванню цукрознижувальних препаратів із чотирьох основних груп, які додавали до метформіну пацієнтам із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Для порівняння відібрали, напевно, найцікавіші представники своїх класів з оптимальним співвідношенням ефективності та безпеки: препарат сульфонілсечовини глімепірид, агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 ліраглутид, інгібітор дипептидилпептидази-4 ситагліптин і базальний аналог інсуліну гларгін. Який режим терапії виявився найефективнішим і які практичні висновки дає змогу зробити це випробування?

Мета, методи та результати дослідження GRADE

На той час, коли було сплановане та розпочалося дослідження GRADE, метформін був основою лікування ЦД 2 типу, а от для обґрунтованого вибору терапії другої лінії за недостатньої ефективності метформіну наукових даних було замало. Метою випробування GRADE як раз і стало визначення оптимального компаньйона для метформіну.

GRADE (Glycemia Reduction Approaches in Diabetes – a Comparative Effectiveness) – багатоцентрове інтервенційне рандомізоване відкрите клінічне випробування в паралельних групах. Для участі в ньому було відібрано понад 5 тис. пацієнтів із ЦД 2 типу з тривалістю захворювання менш як 10 років (медіана – 4,2 року), віком не менш як 30 років на момент встановлення діагнозу (середній вік – 57,2 року) та рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) 6,8-8,5%, які отримували монотерапію метформіном у дозі не менш ніж 500 мг/добу на час скринінгу. Дозу метформіну збільшували протягом 6-12-тижневого ввідного періоду (до цільової дози 2000 мг/добу залежно від переносимості, але мінімально 1000 мг/добу на початок дослідження). Потім пацієнтів випадковим чином розподілили на чотири групи для лікування глімепіридом, ситагліптином, ліраглутидом та інсуліном гларгін на додаток до метформіну.

Первинною та вторинною кінцевими метаболічними точками дослідження було досягнення рівня HbA_{1c} ≥ 7 та $>7,5\%$ відповідно. Після досягнення вторинної кінцевої метаболічної точки пацієнтам, які раніше не отримували інсулін гларгін, ініціювали інсулінотерапію. Час від початку лікування інсуліном гларгін до досягнення показника HbA_{1c} $>7,5\%$ вважався третинною кінцевою метаболічною точкою. Вторинними кінцевими точками також були випадки мікрорасулярних ускладнень, серцево-судинних захворювань і побічних ефектів. Мікрорасулярні кінцеві точки включали помірну (≥ 30 мг/г) або тяжку (>300 мг/г) альбумінурію, швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м² та дистальну сенсорну полінейропатію. Серцево-судинні кінцеві точки включали випадки будь-яких серцево-судинних захворювань, загальну смертність, серйозні несприятливі серцево-судинні події (інфаркт міокарда, інсульт або серцево-судинна смерть) і менш значущі несприятливі серцево-судинні події (серцева недостатність, яка потребувала госпіталізації, нестабільна стенокардія, що потребувала госпіталізації або ревааскуляризації). Загалом 93,7% учасників завершили дослідження. Середня тривалість спостереження становила 5 років.

Серед пацієнтів, які були розподілені на прийом ліраглутиду й інсуліну гларгін, менша кількість учасників досягли первинної кінцевої метаболічної точки (67 і 68% відповідно) порівняно з пацієнтами, які отримували глімепірид (72%) або ситагліптин (77%) (табл. 1).

Втручання	Частота досягнення первинної кінцевої метаболічної точки	Кількість пацієнтів
Гларгін	67%	852
Ліраглутид	68%	860
Глімепірид	72%	908
Ситагліптин	77%	981

Відносне зниження ризику досягнення первинної кінцевої метаболічної точки в групі інсуліну гларгін було більшим, ніж у групі глімепіриду, на 11% ($p=0,016$), у групі ситагліптину – на 29% ($p<0,001$) і було подібним до такого в групі ліраглутиду ($p=0,611$). Відносне зниження ризику в групі ліраглутиду було більшим, ніж у групі глімепіриду, на 13% ($p=0,007$) і в групі ситагліптину – на 31% ($p<0,001$).

Протягом першого року дослідження ліраглутид і глімепірид виявилися найефективнішими щодо утримання рівня HbA_{1c} $<7\%$. Однак на четвертому році дослідження всі групи вийшли за межі первинної кінцевої метаболічної точки. Час досягнення первинної кінцевої метаболічної точки виявився найбільшим у групах ліраглутиду й інсуліну гларгін на відміну від глімепіриду та ситагліптину (табл. 2).

Втручання	Дні
Ситагліптин	697
Глімепірид	810
Гларгін	861
Ліраглутид	882

Виявилось, що ефективність гларгіну, глімепіриду та ліраглутиду зростала зі збільшенням вихідного рівня HbA_{1c}. Отримані результати дали змогу зробити висновок, що ситагліптин був найменш ефективним втручанням. Інсулін гларгін виявився найбільш ефективним щодо вторинної кінцевої метаболічної точки, а ліраглутид за цим критерієм посідав друге місце (табл. 3). Зрештою, менша кількість учасників груп ліраглутиду й інсуліну гларгін досягли третинної кінцевої метаболічної точки порівняно з глімепіридом і ситагліптином (табл. 4).

Втручання	Частота досягнення вторинної кінцевої метаболічної точки	Кількість пацієнтів
Гларгін	39%	498
Ліраглутид	46%	582
Глімепірид	50%	632
Ситагліптин	55%	696

Втручання	Частота досягнення третинної кінцевої метаболічної точки	Кількість пацієнтів
Гларгін	26%	332
Ліраглутид	26%	332
Глімепірид	30%	375
Ситагліптин	31%	389

Результати дослідження не показали відмінностей за частотою мікрорасулярних ускладнень залежно від виду втручання. Не було виявлено також істотних відмінностей щодо ризику розвитку серйозних несприятливих серцево-судинних подій, менш значущих несприятливих серцево-судинних подій, а також смертності в досліджуваних групах. Загалом ліраглутид продемонстрував нижчу кумулятивну серцево-судинну захворюваність порівняно з іншими втручаннями ($p=0,048$).

Частота виникнення серйозних побічних явищ достовірно не відрізнялася між групами ($p=0,139$). Тяжка гіпоглікемія спостерігалася частіше в разі застосування глімепіриду порівняно з іншими препаратами ($p=0,003$). У групі ліраглутиду була зафіксована найвища втрата ваги протягом 4 років ($p<0,001$), як і найвищий ризик розвитку гастроінтестинальних побічних ефектів ($p<0,001$).

Які очевидні висновки зробили автори дослідження?

За висновками дослідників, ліраглутид та інсулін гларгін виявилися найефективнішими препаратами другої лінії в лікуванні ЦД 2 типу. Відзначають також додаткову користь ліраглутиду щодо втрати ваги протягом перших 4 років, хоча визнають, що побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту виникали при лікуванні цим препаратом значно частіше порівняно з іншими групами.

...і які неочевидні висновки можна зробити?

Сучасний підхід до лікування ЦД 2 типу є не тільки глюкозо-, а й кардіоцентричним. Це означає, що основною метою є подовження життя пацієнта та покращення її якості. Чи була отримана достовірна різниця між групами щодо ризику розвитку мікрорасулярних ускладнень, серйозних несприятливих серцево-судинних подій, смертності? Ні, не була.

Дійсно, ліраглутид та інсулін гларгін забезпечували дещо триваліший контроль глікемії, але якою ціною? Вартість такого лікування значно вища, що не можна ігнорувати в поточній економічній ситуації в нашій країні. Стосовно якості життя, то обидва препарати є ін'єкційними, а отже, є певні питання щодо цього та прихильності до лікування.

У перший рік лікування найефективнішими були глімепірид і ліраглутид. Отже, з огляду на співвідношення ефективності, безпеки, вартості та зручності застосування, а також відсутності суттєвих відмінностей між різними препаратами щодо впливу на жорсткі кінцеві точки, найраціональнішим вбачається додавання до метформіну глімепіриду. А згодом, у міру погіршення глікемічного контролю, варто розглядати дорожчі та складніші в застосуванні ін'єкційні методи терапії.

Якщо похідні сульфонілсечовини, то глімепірид

Залежно від фармакодинамічних характеристик препарати сульфонілсечовини можна умовно поділити на три покоління. Представниками першого є толбутамід, карбутамід, хлорпропамід і деякі інші лікарські засоби, які сьогодні вже не використовуються в клінічній практиці. До препаратів другого покоління належать глібенкламід, гліпізид, гліклазид і гліквідон. Третє покоління представлене молекулою глімепіриду.

Порівняно з іншими похідними сульфонілсечовини глімепірид має низку унікальних властивостей. Першою з них є подвійний механізм дії – м'яка стимуляція секреції інсуліну та зменшення інсулінорезистентності за рахунок покращення транспорту глюкози в клітину.

Другою важливою перевагою є менший ризик гіпоглікемії та відсутність збільшення маси тіла. Такий ефект пояснюється блокуванням диференціації адипоцитів, що робить глімепірид препаратом вибору у хворих на ЦД 2 типу, асоційований з ожирінням.

Окрім того, глімепірид має низку корисних позапанкреатичних ефектів: антиагрегантний (інгібує агрегацію тромбоцитів більш виражено, ніж гліклазид і глібенкламід; відновлює фібринолітичну активність судинного ендотелію); антихолестеринемічний (зменшує зростання атеросклеротичної бляшки; підвищує рівень адипонектину); антиішемічний (не впливає негативно на ішемічне прекодиціювання міокарда).

Ефективність, безпека, плейотропність і доступна вартість дають змогу розглядати глімепірид як один з основних варіантів лікування ЦД у разі непереносимості чи недостатньої ефективності метформіну.

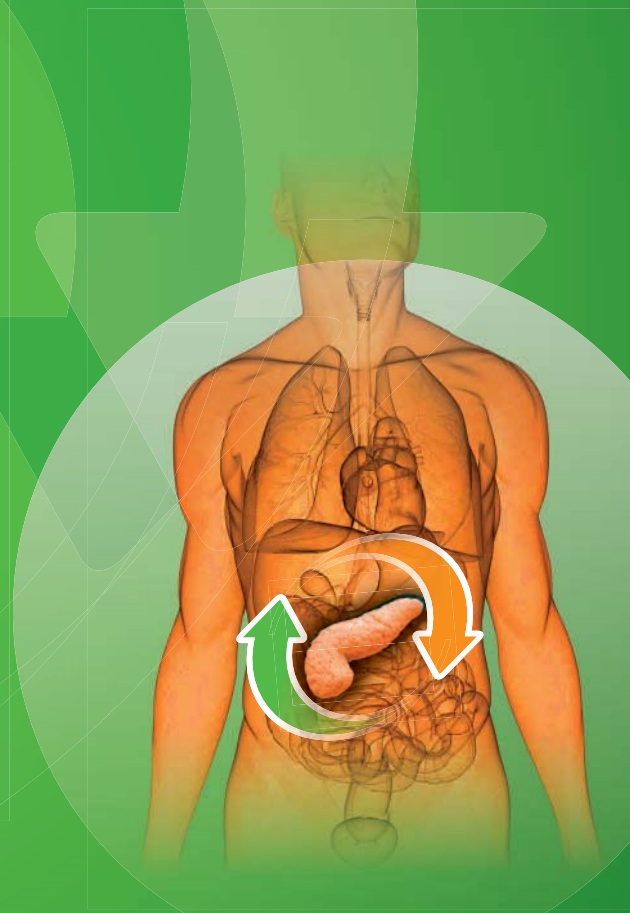
Підготував В'ячеслав Килимчук



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 2 / 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 А10В В12. **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 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 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. 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 випуску. За рецептом.

Виробник: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** В'я 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 № 424 від 12.04.17 зі змінами згідно Наказу МОЗ України №971 від 28.08.2017 та Олтар 4-6 № 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. Svacina S. Глімепірид – більше чем препарат сульфонілмочевини // 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**