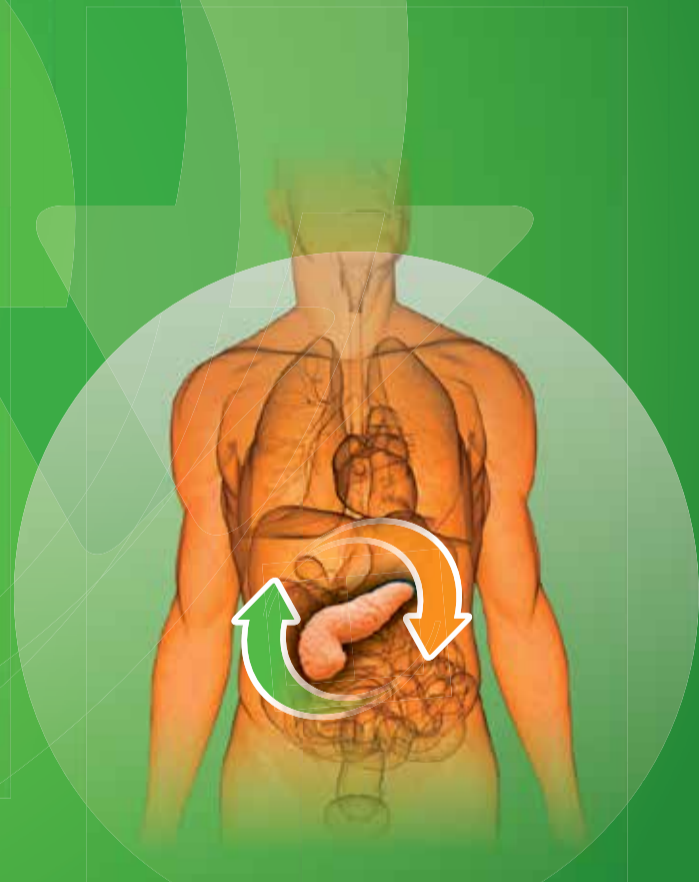


Олтар®

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 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 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 сульфонілсечовини // 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**

Лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу в «бульбашці» та в реальному світі: приклад глімепіриду

Клінічні докази, що використовуються для ведення захворювань, можна отримати у випробуваннях різного типу, передусім у рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), на яких зазвичай ґрунтуються відповідні настанови. У випадку цукрового діабету (ЦД) 2 типу дуже важливими є дослідження кардіоваскулярних кінцевих точок (ДКВКТ), адже саме судинні ускладнення діабету є найтяжчими та найчастіше призводять до смерті [1]. Останніми роками все більше визнається цінність досліджень у реальних умовах (ДРУ), насамперед прагматичних рандомізованих досліджень [2]. Головна відмінність між РКД і ДРУ полягає в тому, що перші ставлять запитання «чи може це працювати?», натомість ДРУ шукають відповідь на запитання «чи це дійсно працює?» [1].

У РКД оцінюють ефективність препарату в суворо контрольованих умовах і в ретельно відібраних популяціях, щоб максимізувати «внутрішню вагомість» (тобто отримати результат, який можна віднести виключно до досліджуваного втручання) ціною обмеження «зовнішньої вагомості» (себто інформації, яку можливо буде узагальнити на широку популяцію пацієнтів). Зазвичай із РКД виключають осіб старшого віку та пацієнтів із множинною коморбідністю, котрі отримують супутнє лікування [3]. Своєю чергою, через загалом відносно низький фоновий рівень кардіоваскулярних подій у ДКВКТ спеціально набирають осіб із високим судинним ризиком. Відтак, у цих дослідженнях практично не представлені пацієнти без діабетичних ускладнень (а вони становлять переважну більшість хворих на ЦД 2 типу) і пацієнти із ЦД 2 типу молодого віку, попри їхній високий пожиттєвий ризик передчасної смерті й захворюваності внаслідок великої тривалості недуги [4].

У звичайній клінічній практиці фенотипи пацієнтів і відповідь на лікування різняться вельми суттєво. До того ж втручаються такі фактори, як доступність медичної допомоги та ліків, прихильність до лікування, особисті цінності й потреби пацієнта [5]. Саме тому велику цінність мають клінічні дослідження, які перевіряють ефективність і безпеку втручання в реальних умовах [6-9].

Що таке дослідження в реальних умовах?

Існує кілька типів ДРУ, як-от прагматичні випробування, проспективні й ретроспективні спостережні дослідження [10-12]. Прагматичні рандомізовані дослідження є «золотою серединою» між суворим контролем у РКД і неконтрольованим спостереженням. У дослідженнях цього типу в реальних умовах пацієнтам призначають лікування відповідно до протоколу/настанов або за уподобанням лікарів чи пацієнтів, але подальше спостереження більше нагадує повсякденну практику, ніж РКД (табл.) [12, 13].

Джерелом результатів із реальної практики також можуть бути дані, зібрані після завершення РКД. Приміром, у відомому дослідженні UKPDS продовжують отримувати докази переваг раннього й інтенсивного контролю глікемії щодо ускладнень діабету та кардіоваскулярних подій у пацієнтів із ЦД 2 типу через десятиліття після закінчення рандомізованої контрольованої фази [14]. Як повідомлялося на щорічному конгресі Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) у 2022 році, ефекти ранньої інтенсивної терапії із застосуванням метформіну, похідних сульфонілсечовини (ПСС) й інсуліну зберігаються через 44 роки спостереження, що демонструє важливість ефективного контролю глікемії якнайшвидше після встановлення діагнозу ЦД 2 типу для зниження ризику мікро- та макросудинних ускладнень.

Цінність досліджень у реальних умовах для ведення ЦД 2 типу

Значення ДРУ у веденні пацієнтів із ЦД 2 типу можна розподілити на три основні категорії [15]. По-перше, ДРУ надають клініцистам цінну інформацію про епідеміологію, природний перебіг і профілактику захворювання, а також про ефективність і безпеку втручання. По-друге, дані, отримані в ДРУ, інформують регуляторні органи про безпеку ліків у довгостроковій перспективі, а також дедалі частіше допомагають приймати клінічні рішення протягом життєвого циклу препарату. Зрештою, остання (але не за важливістю) перевага ДРУ – це можливість отримати результати лікування для широкої популяції пацієнтів, яких зазвичай не включають у РКД.

Поточні настанови Американської діабетичної асоціації (ADA) та EASD значною мірою зосереджені на виявленні осіб із коморбідними атеросклеротичними кардіоваскулярними захворюваннями (АКВЗ), серцевою недостатністю (СН) та хронічною хворобою нирок (ХХН) і рекомендують призначати цим пацієнтам групи високого ризику інгібітори натрійзалежного контрапортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2) й агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) [16, 17]. Водночас ПСС (як-от глімепірид чи гліклазид) зазначені як високоефективні препарати, які доцільно включати в комбіновані схеми цукрознижувальної терапії, зважаючи на профіль кардіоваскулярного ризику, вірогідність і потенційний вплив гіпоглікемії, а також економічні можливості пацієнта (оскільки ПСС є значно доступнішими порівняно з іНЗКТГ-2 та арГПП-1) [16, 17].

Рекомендація застосовувати іНЗКТГ-2 та арГПП-1 у першій лінії терапії ґрунтується на даних, отриманих у ДКВКТ [16, 17]. У більшості РКД лікарі-дослідники під час ведення пацієнтів мусять дотримуватися протоколу, натомість у реальних умовах клініцисти мають можливість персоналізувати лікування для кожного пацієнта. ДРУ свідчать, що переважна більшість пацієнтів у повсякденній клінічній практиці не є кандидатами на включення в ДКВКТ іНЗКТГ-2 та арГПП-1 [18, 19]. Скажімо, у міжнародному дослідженні DISCOVER [18], що здійснювалося в умовах реальної практики й охопило 11 385 пацієнтів із ЦД 2 типу, частка хворих – кандидатів на лікування іНЗКТГ-2 у ДКВКТ коливалась від 7% для досліджень EMPAREG OUTCOME [20] і VERTIS-CV [21] до 20% для випробування CANVAS [22] та 41% для дослідження DECLARE TIMI-58 [23]. В аналізі американської національної бази даних NHANES [19] серед 20 143 пацієнтів із ЦД 2 типу 53-94% не відповідали критеріям включення в «кардіоваскулярні» дослідження арГПП-1 (як-от EXSCEL, SUSTAIN-6, LEADER, HARMONY OUTCOMES, REWIND та ELIXA [24-29]). Також у когортному дослідженні за участю 13 350 хворих на ЦД 2 типу 63% із них не відповідали критеріям ADA (2021) для призначення іНЗКТГ-2 чи арГПП-1 [30].

Ще одним важливим завданням ДРУ є моніторинг довгострокової безпеки втручання. У контексті ЦД 2 типу дані, отримані в реальних умовах за допомогою фармаконагляду, використовують для вивчення зв'язку між застосуванням цукрознижувальних препаратів і зловідомими новоутвореннями. До прикладу, низка РКД і метааналіз даних РКД не виявили підвищеного ризику раку для інгібіторів дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) [31-34]. Натомість популяційне дослідження в реальних умовах у Франції показало, що ризик раку щитоподібної залози, включно з медулярною карциномою, підвищується в пацієнтів, які отримували арГПП-1 упродовж >1 року або іДПП-4 протягом >3 років [35]; ці результати узгоджуються з повідомленнями в базах даних EudraVigilance [36] та VigiBase BOO3 [37]. Водночас саме в ДРУ було продемонстровано, що лікування метформіном асоціюється зі зниженням ризиком раку різних локалізацій [38].

РКД vs ДРУ: приклад глімепіриду

Дослідження в реальних умовах, якщо їх поєднувати з даними з РКД, можуть надати цінну інформацію щодо порівняльної ефективності та безпеки часто використовуваних цукрознижувальних препаратів другої лінії (передусім ПСС), особливо в пацієнтів із ЦД 2 типу, які не мають АКВЗ, СН чи ХХН.

У великому ДРУ із використанням британської національної бази даних UK Clinical Practice Research Datalink вивчали вплив різних ПСС на кардіоваскулярні події у понад 60 тис. пацієнтів із ЦД 2 типу [39]. Виявилось, що порівняно з іншими ПСС глімепірид асоціювався зі зниженням загальної смертності на 23% і ризику кардіоваскулярної смертності на 17%.

GRADE – зразок прагматичного рандомізованого дослідження за діабету [40]. Протягом 10 років пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі вже приймали базовий протидіабетичний препарат метформін, випадковим чином розподіляли в одну з 4 груп для додаткового лікування інсуліном гларгін, ліраглутидом (арГПП-1), ситагліптіном (іДПП-4) або глімепіридом. Вибірка учасників максимально відповідала широкій популяції пацієнтів у реальній клінічній практиці – критеріями включення були лише вік (принаймні 30 років на момент встановлення діагнозу діабету) і рівень глікованого гемоглобіну 6,8-8,5% на тлі монотерапії метформіном у дозі не менш ніж 500 мг/добу на час скринінгу. Результати дослідження не показали відмінностей за частотою мікросудинних ускладнень залежно від виду втручання. Крім, того не було виявлено істотних відмінностей щодо ризику розвитку великих і менш значущих несприятливих кардіоваскулярних подій, а також смертності в досліджуваних групах. Отже, в реальних умовах глімепірид продемонстрував такий самий захист від мікро- і макроваскулярних ускладнень, як і інсулін, іДПП-4 й ін'єкційний арГПП-1 ліраглутид. Варто зазначити, що раніше в РКД CAROLINA за участю пацієнтів із ЦД 2 типу й АКВЗ або високим кардіоваскулярним ризиком глімепірид та іДПП-4 лінагліптин були однаково ефективними в контролі глікемії і не відрізнялися за частотою великих кардіоваскулярних подій [41].

Лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу: у «бульбашці» чи в реальному світі? Висновки

- У контрольованих клінічних дослідженнях, на підставі яких створюються поточні настанови з ведення ЦД 2 типу, пацієнти отримують терапію практично в лабораторних умовах, із суворим наглядом за прихильністю до лікування, побічними ефектами і т. ін. Якщо додати до цього жорсткі умови включення і виключення, створюється наче бульбашка, за межами якої знаходиться переважна більшість «повсякденних» пацієнтів із різноманітними характеристиками.

- Дослідження, проведені в реальних умовах, відіграють важливу роль у веденні ЦД 2 типу, допомагаючи лікарям оцінювати дійсну ефективність і безпеку цукрознижувальних препаратів у рутинній клінічній практиці. Докази, отримані в ДРУ, доповнюють результати РКД й оптимізують прийняття рішень під час лікування пацієнтів.

- Приклади ДРУ з глімепіридом свідчать, що він є раціональною альтернативою іншим, навіть сучаснішим протидіабетичним препаратам. На додаток до високої ефективності в контролі глікемії та сприятливого профілю кардіоваскулярної безпеки, глімепірид має характеристики, вагомі для пацієнтів із ЦД 2 типу в реальному світі: пероральний прийом 1 раз на день, нейтральний вплив на масу тіла або навіть її зниження, знижений ризик гіпоглікемії та економічна доступність. Разом ці переваги сприяють довготривалій прихильності пацієнтів до лікування, а відтак, дієвій профілактиці судинних ускладнень діабету.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Олексій Терещенко**

Характеристики	РКД	Прагматичні дослідження	Спостережні дослідження
Критерії відбору пацієнтів	Попередньо визначені критерії включення і виключення	Мінімальні; реальна популяція пацієнтів	Мінімальні; реальна популяція пацієнтів
Метод збору даних	Жорсткий процес	Як у реальному житті + додаткові джерела	Як у реальному житті
Моніторинг	Суворий	Повсякденна клінічна практика	Повсякденна клінічна практика
Спостереження	Зазвичай менш тривале спостереження і часті візити	Довше спостереження лише з кількома обов'язковими візитами	Довше спостереження без обов'язкових візитів
Прихильність до лікування	Висока	Низька	Низька
Кінцеві точки	Переважно жорсткі чи об'єктивні	Об'єктивні чи суб'єктивні	Залежить від даних, отриманих під час взаємодії лікаря та пацієнта
Якість даних	Відмінна	Висока	Різна
Результати вагомості для широкої популяції пацієнтів	Рідко	Так	По-різному
Витрати на 1 пацієнта	Високі	Середні	Низькі
Зацікавлені сторони	Регуляторні органи, клініцисти	Регуляторні органи, клініцисти, пацієнти	Традиційно пацієнти і клініцисти; дедалі частіше регуляторні органи