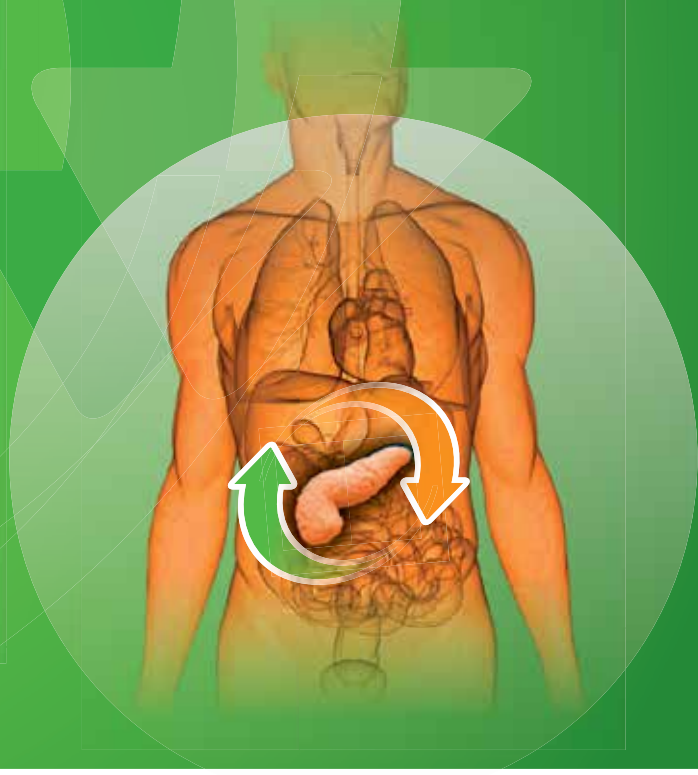
Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів в галузі охорони здоров'я

П. І. Б. _____

Олтар®

Глімепірид

Подвійна дія для надійного контролю глікемії[1]



UA_Olt_01_2022_V1_Print.
Затверджено до друку: 16.06.2022.

ОЛТАР® 2 мг / ОЛТАР® 3 мг[2] / ОЛТАР® 4 мг / ОЛТАР® 6 мг[3]

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 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 (AK), 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) звертайтесь 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. Глимепирид – больше чем препарат сульфонилмочевины // 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

За межами глікемії: нові дані досліджень CAROLINA та GRADE

Кардіоваскулярні захворювання залишаються провідною причиною смерті пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). Власне, контроль глікемії при ЦД, так само й супутніх факторів, передусім гіпертензії, є лише проміжною ціллю, тоді як головною метою лікування є попередження судинних ускладнень, а саме інфаркту міокарда, інсульту й хвороби периферичних артерій, нейро-, нефро- й ретинопатії, а також збільшення тривалості та покращення якості життя пацієнтів. Розроблені з огляду на цю мету нові пероральні протидіабетичні препарати пропонують «свіжі» терапевтичні підходи до лікування ЦД 2 типу, насправді ж їм не завжди вдається перевершити класичні, добре вивчені протидіабетичні засоби, як-от метформін чи глімепірид. Останнім часом з'являється дедалі більше свідчень, що глімепірид геть не поступається новим молекулам, а подекуди й демонструє важливі переваги. Про це, зокрема, свідчать нові дані великих досліджень CAROLINA та GRADE.

Чому для вивчення нових протидіабетичних препаратів як препарат порівняння обирають глімепірид?

Глімепірид – похідне сульфонілсечовини третього покоління. На відміну від інших представників цього класу він має низку унікальних властивостей.

Першою є подвійний механізм дії – м'яка стимуляція секреції інсуліну та зменшення інсулінорезистентності за рахунок покращення транспорту глюкози в клітину.

Другою важливою перевагою є нижчий ризик гіпоглікемії та відсутність збільшення маси тіла. Це пояснюється блокуванням диференціації адипоцитів, що робить глімепірид препаратом вибору у хворих на ЦД 2 типу, який поєднується з ожирінням.

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

Завдяки високій ефективності, сприятливому профілю безпеки, плейотропій дії та доступній вартості глімепірид дотепер розглядають як один з основних варіантів лікування ЦД 2 типу в разі непереносимості чи недостатньої ефективності метформіну.

Якими є основні результати досліджень CAROLINA та GRADE?

У дослідженні CAROLINA, яке проводилося в 43 країнах, із глімепіридом порівнювали інгібітор дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) лінагліптин; ці препарати додавали до стандартної протидіабетичної терапії (за винятком інсуліну), переважно до метформіну. Участь взяли близько 6 тис. пацієнтів із ЦД 2 типу, спостереження тривало 6 років.

Аналіз первинної кінцевої точки – часу до настання кардіоваскулярної смерті, розвитку нефатального інфаркту міокарда чи нефатального інсульту – виявив відсутність різниці між групами. Аналогічно групи були подібними за частотою настання смерті від усіх причин та частотою госпіталізацій через серцеву недостатність. У дослідженні також була продемонстрована однаково відмінна прихильність до лікування обома препаратами [1].

GRADE – одне з наймасштабніших досліджень у діабетології останніх років. Понад 5 тис. пацієнтів із ЦД 2 типу, які вже приймали метформін, рандомізували для додаткового призначення глімепіриду, ситагліптину (інгібітор ДПП-4), ліраглутиду (агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1) або інсуліну гларгін (аналог інсуліну тривалої дії). За пацієнтами спостерігали приблизно 5 років.

Протягом першого року глімепірид і ліраглутид виявилися найефективнішими щодо утримання рівня HbA_{1c} <7% (первинна метаболічна кінцева точка). Однак на четвертому році дослідження всі групи вийшли за межі цього показника [2].

Результати не показали відмінностей за частотою мікросудинних ускладнень залежно від виду втручання. Не було виявлено й істотних відмінностей щодо ризику розвитку серйозних несприятливих кардіоваскулярних подій, менш значущих несприятливих кардіоваскулярних подій, а також смертності в досліджуваних групах. Частота виникнення всіх серйозних побічних явищ між групами теж статистично не відрізнялася [3, 4].

Нові дані CAROLINA та GRADE

Гіпоглікемія та кардіоваскулярні події

Похідні сульфонілсечовини загалом асоціюються з певним ризиком гіпоглікемії, утім, для глімепіриду цей ризик є нижчим порівняно з іншими представниками класу. Marx і співавт. оцінили, чи впливали гіпоглікемічні епізоди на кардіоваскулярні результати в дослідженні CAROLINA [5]. Виявилося, що гіпоглікемія, яка траплялася рідко в обох групах (хоча й дещо частіше в групі глімепіриду), аж ніяк не асоціювалася з подальшими «великими» кардіоваскулярними подіями (інфаркт міокарда, інсульт, кардіоваскулярна смерть, госпіталізація з приводу серцевої недостатності; відносний ризик 1,0), водночас і нефатальні кардіоваскулярні події суттєво не змінювали імовірність гіпоглікемії.

Вихідні характеристики пацієнтів та антигіперглікемічна ефективність

Метою нової оцінки даних GRADE було вивчити зв'язок між вихідними клініко-демографічними факторами пацієнтів, контролем глікемії та ефективністю чотирьох досліджуваних препаратів [6].

Одномірний, тобто без поправки на супутні фактори, аналіз показав, що молодший вік (<58 років), етнічна приналежність, вищі рівні HbA_{1c}, глюкози натще й тригліцеридів, нижча секреція інсуліну та вираженіша інсулінорезистентність були пов'язані з гіршим контролем глікемії через 1 та/або 4 роки. У багатомірному аналізі з глікемічними результатами асоціювалися сукупно чотири фактори: група лікування, молодший вік, вищі рівні HbA_{1c} та глюкози натще. Ще точніший CART-аналіз засвідчив, що передумовами нездатності підтримувати HbA_{1c} <7,0% після 4 років лікування були лише молодший вік пацієнтів і вихідний показник HbA_{1c}.

Автори дійшли висновку, що з глікемічним контролем пов'язана низка вихідних клініко-демографічних факторів пацієнтів, але не різна ефективність чотирьох препаратів.

Чи впливають різні схеми лікування на прояви депресії та дистрес через діабет?

У цьому аналізі GRADE вивчали потенційний зв'язок між застосуванням чотирьох досліджуваних препаратів та емоційним дистресом [7].

Попри очікування (автори передбачали вищий дистрес за використання інсуліну через ін'єкційний шлях введення та глімепіриду через теоретичний ризик гіпоглікемій), пов'язаний із діабетом дистрес (-0,24; p<0,0001) і депресивні симптоми (-0,67; p<0,0001) значно знижувалися в усіх групах протягом першого року лікування. А через 3 роки жодних відмінностей у загальному дистресі через діабет не було.

Проєкція результатів GRADE на реальну клінічну практику

Deng і співавт. застосували комп'ютерну симуляцію, щоби встановити, як результати GRADE можуть відбитися на реальній практиці [8]. Через статистичні моменти замість інсуліну гларгін використали літературні дані з канагліфлозину (інгібітор білків натрій-глюкозного транспортера-2 – SGLT2). Було продемонстровано, що після року лікування вихід HbA_{1c} за цільову межу <7,0% становить 0,27; 0,28; 0,23 та 0,28 для канагліфлозину, глімепіриду, ліраглутиду та ситагліптину відповідно. Попри цю різницю, частота мікро- та макроваскулярних ускладнень була однаковою в усіх групах.

Практичні висновки

Що продемонстрували основні та додаткові результати досліджень CAROLINA та GRADE? У пацієнтів із ЦД 2 типу глімепірид, похідне сульфонілсечовини третього покоління, в разі додавання до метформіну фактично не поступається новим – значно дорожчим та недостатньо вивченим у довготривалій перспективі – антигіперглікемічним препаратам за показниками контролю глікемії, профілактики кардіоваскулярних ускладнень, профілю безпеки, покращення якості життя і підтримання її на високому рівні.

Олтар®

В Україні глімепірид європейського виробництва представлений компанією «Берлін-Хемі» під назвою Олтар®. Препарат показаний для лікування ЦД 2 типу в дорослих, коли лише дієти, фізичного навантаження та зниження маси тіла недостатньо для підтримання рівня глюкози в крові. 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.

Література

1. Rosenstock J. et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Sep 24; 322 (12): 1155-1166.
2. GRADE Study Research Group. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes – Glycemic Outcomes. N Engl J Med. 2022 Sep 22; 387 (12): 1063-1074.
3. Green J.B. et al. Cardiovascular Outcomes in GRADE (Glycemia Reduction Approaches in Type 2 Diabetes: A Comparative Effectiveness Study). Circulation. 2024 Mar 26; 149 (13): 993-1003.
4. GRADE Study Research Group. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes – Microvascular and Cardiovascular Outcome. N Engl J Med. 2022 Sep 22; 387 (12): 1075-1088.
5. Marx N. et al. Hypoglycemia and Cardiovascular Outcomes in the CARMELINA and CAROLINA Trials of Linagliptin: A Secondary Analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Cardiol. 2024 Feb 1; 9 (2): 134-143.
6. Garvey W.T. et al. Association of Baseline Factors With Glycemic Outcomes in GRADE: A Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. Diabetes Care. 2024 Apr 1; 47 (4): 562-570.
7. Gonzalez J.S. et al. Differential Effects of Type 2 Diabetes Treatment Regimens on Diabetes Distress and Depressive Symptoms in the Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study (GRADE). Diabetes Care. 2024 Apr 1; 47 (4): 610-619.
8. Deng Y. et al. Comparative effectiveness of second line glucose lowering drug treatments using real world data: emulation of a target trial. BMJ Med. 2023 Aug 9; 2 (1): e000419.

Підготував ***Олексій Терещенко***