

Місце похідних сульфонілсечовини в сучасних настановах з лікування цукрового діабету 2 типу

Похідні сульфонілсечовини є поширеними пероральними цукрознижувальними засобами в країнах із низьким і середнім рівнями доходу. Крім того, наразі відсутня уніфікована позиція цієї групи препаратів у національних та міжнародних рекомендаціях. Метою цього огляду було оцінити різні національні та міжнародні рекомендації щодо лікування ЦД 2 типу, що дозволить ефективніше й безпечніше їх застосовувати в різних клінічних ситуаціях.

Сьогодні для лікування пацієнтів із ЦД 2 типу використовують широкий спектр протидіабетичних засобів, алгоритм обрання яких чітко прописано в численних міжнародних та національних настановах. Як відомо, в основі терапії ЦД 2 типу лежить метформін (як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими цукрознижувальними засобами). У випадках, коли монотерапія метформіном не дозволяє досягнути/утримати цільові показники глікемії, рекомендується додати інший пероральний цукрознижувальний препарат (частіше із класу похідних сульфонілсечовини).

Похідні сульфонілсечовини – одні з найчастіше призначуваних пероральних цукрознижувальних засобів (у вигляді монотерапії або в комбінації з метформіном) у країнах з низьким і середнім рівнями економічного розвитку. Втім, наразі не існує єдиної позиції щодо препаратів цього класу у чинних протоколах з лікування ЦД 2 типу. Пропонуємо розглянути, яку роль мають похідні сульфонілсечовини в міжнародних рекомендаціях з менеджменту ЦД 2 типу, що надасть змогу краще розумітися в особливостях їхнього призначення.

Місце похідних сульфонілсечовини в міжнародних рекомендаціях з лікування ЦД 2 типу

Сучасні рекомендації з ведення хворих на ЦД 2 типу є загально схожими з погляду діагностичних критеріїв і стартової терапії пероральними цукрознижувальними засобами. В більшості з них після первинної діагностики ЦД 2 типу як терапія першої лінії рекомендуються застосування метформіну та зміна способу життя. Втім, слід урахувати, що метформін протипоказаний людям із тяжкою нирковою недостатністю, реакціями гіперчутливості, серцевою недостатністю, порушенням функції печінки та дихальною недостатністю. Отже, в багатьох із чинних настанов рекомендовано щорічний моніторинг функції нирок у людей із ЦД 2 типу, які отримують терапію метформіном. Препаратами другої лінії є похідні сульфонілсечовини.

Місце похідних сульфонілсечовини в регіональних рекомендаціях з лікування ЦД 2 типу

Національні настанови містять рекомендації з використання цукрознижувальних фармакологічних засобів на основі доступності ресурсів на регіональному рівні.

Міжнародна робоча група, до складу якої входять представники азіатських та африканських країн, висунула такі рекомендації щодо використання похідних сульфонілсечовини II та III поколінь в лікуванні діабету:

- сучасні похідні сульфонілсечовини (в т. ч. гліклазид MR і глімепірид) можуть бути пріоритетними препаратами другої лінії, коли не вдається досягти глікемічних цілей за допомогою монотерапії метформіном;
- похідні сульфонілсечовини можна використовувати разом з усіма класами пероральних цукрознижувальних засобів (окрім глінідів);
- похідні сульфонілсечовини II та III поколінь можна використовувати як засоби третьої лінії (додатково до подвійної комбінованої терапії) для лікування неконтрольованого діабету, оскільки вони безпечніші за старих представників цього класу;
- похідні сульфонілсечовини також пропонуються як препарати вибору замість застосування високих доз метформіну;
- пацієнтам літнього віку рекомендовані комбінації, що містять похідні сульфонілсечовини II та III покоління.

Препарати сульфонілсечовини рекомендовані як доповнення до терапії метформіном у всіх національних та міжнародних рекомендаціях, оцінених у цьому огляді.

Серцево-судинна безпека похідних сульфонілсечовини: огляд рекомендацій

Цукрознижувальна ефективність похідних сульфонілсечовини є досить потужною. Втім, існують обмежені дані щодо довгострокової серцево-судинної безпеки, які можуть

пояснювати певні відмінності ролі цього класу препаратів у сучасних рекомендаціях.

Уявлення про безпеку тривалого застосування гліклазиду надають результати ADVANCE – мультицентрове рандомізоване контрольоване дослідження, сплановане з метою визначення впливу ефективного / інтенсивного контролю глікемії за допомогою терапії гліклазидом на макро- та мікросудинні ускладнення в пацієнтів із ЦД 2 типу (n=11 140). Сукупна частота основних макро- та мікросудинних подій на тлі інтенсивного контролю глікемії за допомогою гліклазиду (порівняно із групою стандартного лікування) була знижена на 10%.

Серцево-судинну безпеку похідних сульфонілсечовини II та III покоління вивчали за допомогою менш масштабних досліджень: CARMELINA (Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin), CAROLINA (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes) TOSCA.IT (Thiazolidinediones or SUs Cardiovascular Accidents Intervention Trial). Дослідження CAROLINA продемонструвало схожу кардіоваскулярну безпеку глімепіриду порівняно з лінагліптіном у випадку застосування як терапії другої лінії у пацієнтів із ЦД 2 типу. Оскільки дослідження CAROLINA відображало реальну популяцію пацієнтів у клінічній практиці, отримані результати безпеки глімепіриду слід вважати досить надійними.

Під час непрямого порівняння глімепіриду та плацебо в дослідженнях CARMELINA і CAROLINA глімепірид не поступався плацебо щодо великих несприятливих серцево-судинних подій (відносний ризик (BP) 1,04; 95% довірчий інтервал (ДІ) від 0,850 до 1,274), смертності від усіх причин (BP 1,08; 95% ДІ від 0,880 до 1,317), кардіоваскулярної смертності (BP 0,96; 95% ДІ від 0,732 до 1,259), смерті від інших причин (BP 1,24; 95% ДІ від 0,893 до 1,733).

У дослідженні TOSCA.IT частота всіх серцево-судинних подій після додавання препаратів сульфонілсечовини (переважно глімепіриду) до метформіну як терапії другої лінії ЦД 2 типу у пацієнтів із недостатнім контролем захворювання була зрівняною з піоглітазоном.

Незважаючи на те що в зазначених клінічних дослідженнях повідомлялося про безпеку та хорошу переносимість препаратів сульфонілсечовини II та III поколінь, в міжнародних рекомендаціях у позиціонуванні цієї групи лікарських засобів існують певні відмінності.

Згідно з консенсусним звітом EASD/ADA, похідні сульфонілсечовини є препаратами останнього вибору для осіб із ЦД 2 типу зі встановленим діагнозом атеросклеротичного серцево-судинного захворювання, хронічної ниркової недостатності, серцевої недостатності або без таких. Втім, повідомляється, що похідні сульфонілсечовини II та III поколінь (глімепірид, гліклазид і гліпізид) мають нижчий ризик гіпоглікемії порівняно з іншими препаратами цього класу.

Отже, згідно з консенсусом EASD/ADA, препарати сульфонілсечовини II та III покоління залишаються розумним вибором серед пероральних цукрознижувальних засобів завдяки сприятливому профілю ефективності та безпеки, а також невисокій вартості.

У канадських протоколах з лікування пацієнтів із ЦД 2 типу не рекомендовано похідні сульфонілсечовини для осіб літнього віку чи пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю. SAFES (The South Asian Federation of Endocrine Societies) рекомендує надавати перевагу глімепіриду, а також гліклазиду з модифікованим вивільненням (MR), а не звичайним представником сульфонілсечовини у зв'язку із кращою серцево-судинною безпекою.

RSSDI (Research Society for the Study of Diabetes in India) також рекомендує нові препарати сульфонілсечовини (глімепірид та гліклазид MR) особам із ЦД 2 типу у зв'язку з меншою кількістю серцево-судинних побічних ефектів.

Пацієнтоорієнтований підхід при застосуванні препаратів сульфонілсечовини

Відповідно до останніх оновлених рекомендацій під час обрання фармакологічної терапії рекомендується дотримуватися пацієнтоорієнтованого підходу. При обранні відповідного терапевтичного режиму клініцисти

повинні враховувати такі фактори, як ризик гіпоглікемії, супутні захворювання, вплив на масу тіла, побічні ефекти, вартість лікування, особисті вподобання пацієнта.

ADA рекомендовано застосовувати препарати сульфонілсечовини II та III поколінь в пацієнтів із супутніми атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями чи серцевою недостатністю, діабетичною хворобою нирок у зв'язку з відсутністю обтяжувального впливу на зазначені захворювання, а також через високу цукрознижувальну ефективність.

Крім того, препаратам сульфонілсечовини слід віддавати перевагу в тих випадках, коли вартість є обмежувальним фактором для оптимальної фармакотерапії.

Переваги глімепіриду

Обираючи між похідними сульфонілсечовини II та III поколінь, слід звернути увагу на деякі особливості останніх. До переваг похідних сульфонілсечовини III покоління (глімепірид) слід віднести стимуляцію раннього піку секреції інсуліну. Як відомо, препарати сульфонілсечовини II покоління стимулюють переважно пізній пік секреції інсуліну, зумовлюючи появу почуття голоду та надмірне споживання їжі.

Важливо, що глімепірид здійснює селективну блокаду лише калієвих каналів β-клітин підшлункової залози, не впливаючи на калієві канали міокарда та судин, тому в пацієнтів із гострим коронарним синдромом, які отримують цей препарат, не обов'язково його відмінити. Похідні сульфонілсечовини II покоління впливають на калієві канали, розташовані в кардіоміоцитах і судинах, що може обтяжувати перебіг інфаркту міокарда та погіршувати його наслідки. В момент серцево-судинної катастрофи потрібно негайно скасувати препарати сульфонілсечовини II покоління та перевести пацієнта на інсулін.

При застосуванні глімепіриду інсулін секретується лише в необхідній кількості, тому ризик гіпоглікемії є незначним. Крім того, глімепірид збільшує активність білків-транспортів глюкози та їхню концентрацію на плазматичних мембранах клітин, що покращує засвоєння глюкози периферичними тканинами. Завдяки подвійному механізму дії глімепірид порівняно з гліклазидом забезпечує контроль глікемії при меншій стимуляції секреції інсуліну, що захищає β-клітини підшлункової залози від передчасного виснаження.

Цікаві результати були отримані в роботі M. Monami та співавт., де порівнювалися показники смертності хворих на ЦД 2 типу протягом року між групами, які отримували комбінації метформіну з глібенкламідом, репаглінідом, гліклазидом і глімепіридом. У пацієнтів, яким призначали глімепірид як другий препарат, ризик смерті виявився нижчим у 5 разів порівняно з відповідним показником для гліклазиду і в 22 рази – для глібенкламіду.

На українському фармацевтичному ринку глімепірид представлений препаратом **Глімепірид-КВ** вітчизняної компанії АТ «Київський вітамінний завод». Препарат випускається в дозуваннях 2 мг, 3 мг, 4 мг; при цьому таблетку можна ділити, що полегшує титрування дози.

Початкова доза глімепіриду становить 1 мг (½ таблетки по 2 мг) на добу. Якщо така доза дає змогу контролювати захворювання, її слід застосовувати для підтримувальної терапії.

Якщо глікемічний контроль не є оптимальним, дозу потрібно збільшувати до 2, 3 чи 4 мг глімепіриду на добу поетапно (з інтервалами в 1-2 тижні). Максимальна рекомендована доза лікарського засобу Глімепірид-КВ становить 6 мг на добу.

ВИСНОВКИ

Похідні сульфонілсечовини продовжують відігравати важливу роль у лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу. В більшості міжнародних та національних рекомендацій, розглянутих у цій статті, запропоновано використовувати нові препарати сульфонілсечовини (III покоління) як терапію другої лінії для лікування людей із ЦД 2 типу. Такий препарат, як глімепірид є ефективним, доступним і пов'язаний з нижчим ризиком гіпоглікемії та серцево-судинних подій порівняно зі звичайними представниками цього класу. Отже, незважаючи на постійну появу новітніх цукрознижувальних засобів, похідні сульфонілсечовини все ще можуть бути ідеальним вибором фармакологічного лікування в країнах із низьким і середнім рівнями економічного розвитку.

Підготував В'ячеслав Килимчук

ПОСИЛЮЄ ЦУКРОЗНИЖУЮЧИЙ ЕФЕКТ*

Ефект 24 години

100% біодоступність



Склад, діюча речовина: глімепірид; 1 таблетка містить глімепіриду 2 мг або 3 мг, або 4 мг; **Фармакотерапевтична група:** пероральні гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. **Код АТХ:** A10B B12. **Показання:** цукровий діабет II типу у дорослих, якщо рівень глюкози в крові не можна адекватно підтримувати лише дієтою, фізичними вправами та зниженням маси тіла. **Протипоказання:** Глімепірид-КВ не призначений для лікування інсулінозалежного цукрового діабету I типу. Діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома, кома, печінкова та/або ниркова недостатність (у тому числі у хворих, які перебувають на гемодіалізі). Підвищена чутливість до компонентів препарату та інших похідних сульфонілсечовини та сульфаніламідів. **Спосіб застосування та дози:** початкова доза становить 1 мг (1/2 таблетки по 2 мг) глімепіриду на добу. Якщо така доза дозволяє досягти контролю захворювання, її слід застосовувати для підтримувальної терапії. Якщо глікемічний контроль не є оптимальним, дозування потрібно збільшувати до 2 або 3, або 4 мг глімепіриду на добу поетапно (з інтервалами в 1-2 тижні). **Максимальна рекомендована доза:** 6 мг Глімепірид-КВ на добу. **Термін придатності:** 3 роки. **Упаковка:** по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в паці. **Категорія відпуску:** за рецептом. **Виробник:** АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

*Рекомендації ADA з лікування цукрового діабету (2022). Див. повну інструкцію для медичного використання лікарського засобу Глімепірид-КВ.
Ресстраційне посвідчення МОЗ України №UA/4410/01/01, № UA/4410/01/02 та № UA/4410/01/03 від 14.07.2017.

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!