

УДК 616.379-008.64-07-036.86

О. В. КАМІНСЬКИЙ

/ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», Київ, Україна/

Огляд сучасних рекомендацій з лікування цукрового діабету 2-го типу

Резюме

Згідно з визначенням ВООЗ, цукровий діабет входить до п'ятірки найнебезпечніших хронічних неінфекційних захворювань у світі. Щорічний приріст кількості хворих на ЦД в Україні становить близько 5–10 %. У 2020 р. ВООЗ опублікувала нові рекомендації з діагностики та лікування цукрового діабету та поновила його класифікацію. Поряд з уже знайомими діабетом 1-го і 2-го типів та гестаційним діабетом з'явилася нова категорія хвороби – гібридні форми цукрового діабету. У розділі «Фармакологічне управління цукровим діабетом» ВООЗ віддає пріоритет рівню глікемії, контроль якого дозволяє уникнути розвитку мікросудинних ускладнень ЦД 2-го типу. Початкове лікування, за версією ВООЗ 2020 р., повинно починатися з призначення метформіну – препарату першої лінії лікування пацієнтів із цією хворобою. Важливо, що метформін не викликає збільшення ваги, не провокує гіпоглікемію і є рекомендованим для лікування людей, які не досягають бажаного рівня глікемії за допомогою дієти та фізичної активності. Препарати сульфонілсечовини другого покоління можуть використовуватися як початкове лікування першої лінії, коли до метформіну є протипоказання або наявна його непереносимість. Втім, це досить рідкісне явище: у більшості випадків препарати метформіну добре сприймаються пацієнтами, якщо призначаються поступово. Тобто метформін, та, за необхідності, препарати сульфонілсечовини – є ефективним, безпечним і доступним вибором, порівняно з дорогими новинками, ефективність та безпечність яких не доведена у довготривалих дослідженнях. Крім того, при ЦД 2-го типу препарати метформіну формуватимуть додаткові ефекти: кардіопротекцію, онкопротекцію, гепатопротекцію, нефропротекцію, додатковий гіпоглікемічний ефект та боротимуться з інсулінорезистентністю.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, метформін, препарати сульфонілсечовини, гіперглікемія, інсулінотерапія

Нові критерії діагностики

Нещодавно вийшло кілька важливих рекомендацій щодо лікування цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, які важливо обговорити. Отже, у 2020 році ВООЗ глобально оновила свої настанови з діагностики і лікування ЦД та переглянула його класифікацію і критерії діагностики (рис. 1). Ці документи надають пріоритети клінічній допомозі під час діагностики діабету, практичні вказівки клініцистам на момент встановлення діагнозу. Поряд з уже знайомими ЦД 1-го типу і ЦД 2-го типу, гестаційним діабетом, який раніше було виділено окремо, з'явилася нова категорія хвороби – гібридні форми ЦД.

Крім цього, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оновила попередні діагностичні критерії діабету 1999 року. У 2019 році (рис. 2) як головні діагностичні методи ВООЗ рекомендувала визначення рівня глюкози у плазмі венозної або капілярної крові натще та визначення рівня глікованого гемоглобіну. Про наявність ЦД свідчить рівень глікемії натще від 7 ммоль/л або рівень глікованого гемоглобіну 6,5 ммоль/л або вищий.

Іншими критеріями є глюкоза плазми венозної крові після навантаження через дві години ($\geq 11,1$ ммоль/л) та, окремо, рівень глюкози у плазмі капілярної крові після навантаження через дві години ($\geq 12,2$ ммоль/л).

У нових рекомендаціях ВООЗ наявний важливий розділ «Менеджмент діабету або немедикаментозне управління цукровим діабетом». У ньому наголошується, що головним методом лікування ЦД 2-го типу є здорове харчування, зменшення споживання

Table 1 Classification of diabetes

Type of diabetes	Description
Type 1 diabetes	Beta-cell destruction (auto-immune-mediated) and absolute insulin deficiency, onset most common in childhood and early adulthood
Type 2 diabetes	Most common type, various degrees of beta-cell dysfunction and insulin resistance, commonly associated with overweight and obesity
Hybrid forms of diabetes	
Insulin-requiring autoimmune diabetes of adults	Similar to insulin-requiring type 1 in adults but onset often features of the metabolic syndrome, a sign GAD autoantibody, and means greater beta-cell function
Katona gene type 2 diabetes	Phenotype with beta-cells and insulin deficiency but later does not require insulin; common ancestor of ketosis, not immune-mediated
Other specific types	
Monogenic diabetes: Maturity-onset diabetes of the young	Caused by specific gene mutations; may require clinical investigations requiring different treatment, some occurring in the neonatal period, others by early adulthood
Monogenic defects in insulin action	Caused by specific gene mutations; may feature of severe insulin resistance without obesity; diabetes develops when beta-cells do not compensate for insulin resistance
Overuse of the exocrine pancreas	Ketosis complications (e.g. effect of pancreas) can result in hyperglycaemia (ketosis, ketonuria, ketonuria, etc.)
Endocrine disorders	Occurs in diabetes with excess secretion of hormones that are insulin antagonists
Drug- or chemical-induced	Some medicines and chemicals impair insulin secretion or action, some can destroy beta-cells
Infection-associated diabetes	Some viruses have been associated with direct beta-cell destruction
Uncommon specific forms of immune-mediated diabetes	Associated with rare immune-mediated diseases
Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes	Many genetic disorders and chromosomal abnormalities increase the risk of diabetes
Unclassified diabetes	Used to describe diabetes that does not clearly fit into other categories. This category should be used temporarily, when there is no other diagnostic category, close to the time of diagnosis, in particular
Hyperglycaemia first detected during pregnancy	

Рис. 1

НОВА КЛАСИФІКАЦІЯ ДІАБЕТУ ВООЗ 2019 р.

Вона надає пріоритети клінічній допомозі під час діагностики діабету, практичні вказівки клініцистам на момент встановлення діагнозу

Тип діабету	Опис
Діабет 1-го типу	Деструкція бета-клітин (в основному, опосередкована імунітетом) та абсолютна недостатність інсуліну; початок найчастіше спостерігається у дитинстві та молодому віці
Діабет 2-го типу	Найпоширеніший тип, різний ступінь дисфункції бета-клітин та резистентність до інсуліну; зазвичай асоціюється із надлишком маси тіла та ожирінням
Гібридні форми діабету	
Мляво прогресуючий імунно-опосередкований діабет дорослих	Подібний до повільнопрогресуючого ЦД 1-го типу у дорослих, але частіше має особливості метаболічного синдрому, єдине аутоантитіло GAD і більш збережену функцію бета-клітин
Схильний до кетозу діабет 2-го типу	Виявляється з кетозом та дефіцитом інсуліну, але згодом не потребує інсуліну; поширені епізоди кетозу, не опосередковані імунітетом
Інші специфічні типи	
.....	панкреатичні, ендокринні, асоційовані, імунні, невідомі
Гіперглікемія, що вперше була виявлена під час вагітності	
Цукровий діабет у вагітних	Діабет 1-го типу або 2-го типу, який вперше діагностовано під час вагітності
Гестаційний цукровий діабет	Гіперглікемія під час вагітності в діагностичних межах нижче за діабет

Diagnostic criteria for diabetes
Diagnosis of diabetes is based on values of plasma glucose or glycated haemoglobin (HbA1c). Diagnostic cut-off values are presented in Table 3.

Table 3 Diagnostic criteria for diabetes

Measurement	Diagnostic cut-off value	Comment
Fasting venous or capillary* plasma glucose	≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL)	Least costly but difficult with ensuring a fasting state
2-hour post-load venous plasma glucose	≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL)	Carbohydrate and costly, difficult with ensuring a fasting state
2-hour post-load capillary* plasma glucose	≥ 12.2 mmol/L (220 mg/dL)	Carbohydrate and costly, difficult with ensuring a fasting state
Random plasma glucose	≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL)	To be used only in the presence of symptoms
HbA1c**	≥ 6.5% (68 mmol/mol)	<ul style="list-style-type: none"> Less inter-individual variability than plasma glucose Does not require the fasting state but substantially more costly than glucose measurements Is an indirect method Can be inaccurate in some conditions (haemoglobinopathies, renal failure, some anaemias, conditions with rapid red blood cell turnover)

* Overnight fast of 8–14 hours

** Laboratory must report glucose values

*** Plasma glucose

Рис. 2

НОВІ ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ДІАБЕТУ ВООЗ 2019

Показник, що вимірюється	Діагностичний рівень	Коментар
Глюкоза плазми венозної або капілярної крові натще***	≥ 7,0 ммоль/л (126 мг/дл)	Пріоритетний метод. Найдешевші, але ймовірно трудніші із забезпеченням стану голодування
Глюкоза плазми венозної крові після навантаження через 2 години	≥ 11,1 ммоль/л (200 мг/дл)	Громіздко і дорого, трудніші із забезпеченням стану голодування
Глюкоза плазми капілярної крові після навантаження через 2 години***	≥ 12,2 ммоль/л (220 мг/дл)	Громіздко і дорого, трудніші із забезпеченням стану голодування
Випадкова глюкоза плазми	≥ 11,1 ммоль/л (200 мг/дл)	Застосовувати лише за наявності симптомів
НвA1c***	≥ 6,5 % (48 ммоль/моль)	Пріоритетний метод <ul style="list-style-type: none"> • Менша внутрішньособистісна мінливість, ніж глюкоза в плазмі • Не вимагає голодування, але значно дорожче, ніж вимірювання глюкози • Це непряний метод • Може бути неточним при деяких станах (гемоглобінопатії, ниркова недостатність, деякі анемії, стани зі швидким обміном еритроцитів)

Коментарі:

* Нічне голодування 8–14 годин.

** Якщо лабораторне вимірювання недоступне, можна використовувати пристосування («пальчик») (вони повідомляють значення глюкози в капілярній плазмі).

*** Плазмова глюкоза є кращою у людей із симптомами, які зумовлюють підозру щодо цукрового діабету 1-го типу.

вання калорій при надлишковій вазі, досягнення або підтримання нормальної маси тіла пацієнта, щоденні фізичні навантаження, що відповідають можливостям людини. Банальна ходьба у цьому плані буде цілком доречно. До того ж, фізичні навантаження мають становити 150 хвилин помірної аеробної активності на тиждень з розподілом цих активних хвилин на три дні. Крім цього, лікарям варто інформувати пацієнтів про уникнення споживання тютюну та алкоголю. Завдяки цим превентивним заходам ми можемо забезпечити профілактику ускладнень ЦД, а також перевести частину пацієнтів з предіабетом до когорти здорових осіб. Отже, якщо ми лікуємо предіабет або ЦД 2-го типу, потрібні: здорове харчування, зниження ваги, значна фізична активність та регулярний медичний контроль кожні три місяці, якщо ситуація нестабільна, або кожні шість місяців, якщо ситуація стабілізувалася.

Новий погляд на лікування

У розділі «Фармакологічне управління цукровим діабетом» ВООЗ на перше місце ставить контроль рівня глікемії, що може бути ефективною профілактикою ускладнення ЦД (рис. 3). Справді, контроль рівня глюкози, підтримка його у межах, притаманних здоровим особам, дозволяє уникнути ризиків виникнення мікросудинних ускладнень: ураження зору, нирок, розвитку діабетичної нейропатії та синдрому діабетичної стопи. Контроль

у будь-яких ситуаціях за наявності порушень вуглеводного обміну та відсутності протипоказань до їх призначення. Відомо, що 80% пацієнтів добре сприймають метформін, тому його варто завжди застосовувати, незалежно від виду терапії: чи то монотерапія, чи то комбінована терапія з додаванням інсулінотерапії. Дозування метформіну важливо збільшувати поступово відповідно до протоколу ведення цукрового діабету: всі цукрознижувальні препарати треба титрувати від найменшого дозування до необхідного для забезпечення доброї компенсації вуглеводних індексів.

Препарати сульфонілсечовини другого покоління можуть використовуватися як початкове лікування першої лінії, якщо до метформіну є протипоказання або наявна його непереносимість. Але це рідкісні явища, у більшості випадків препарати метформіну добре сприймаються пацієнтами, якщо призначаються поступово та їх дозування збільшується згідно з рекомендаціями. Слід враховувати, що препарати сульфонілсечовини можуть спричинити збільшення ваги або гіпоглікемію, тому необхідний постійний контроль рівня гіпоглікемії у пацієнтів. Американська діабетична асоціація у 2021 р. підкреслює: для інших класів препаратів дуже мало систематизованих даних щодо використання їх в якості базової терапії. Отже, метформін та препарати сульфонілсечовини є безпечним і дешевшим вибором, порівняно з новинками – дорожчими ліками, які, до того ж, не завжди мають достатню доказову базу (відсутні клінічні дослідження їхньої ефективності та безпечності тривалістю п'ять років або більше).

Британський стандарт NICE також рекомендує використовувати препарати метформіну звичайного вивільнення як початковий препарат для дорослих з ЦД 2-го типу. І лише у випадках, коли у хворого є скарги з боку роботи шлунково-кишкового тракту, ми можемо рекомендувати препарати метформіну пролонгованої дії. Хоча низка досліджень, проведених на цю тему, не довела, що така форма є ефективнішою за препарати метформіну звичайного вивільнення.

ВООЗ ще у 2018 році оприлюднила рекомендації під назвою «Глобальна доповідь щодо цукрового діабету». Група вчених, яка її створювала, дійшла до висновку, що нові пероральні цукрознижувальні препарати зазвичай дорожчі, порівняно з препаратами

2 Management of diabetes

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ УПРАВЛІННЯ 2020 р. (1):

- Контроль рівня глюкози крові (глікемія)
- Початкове лікування:

● **Метформін** не викликає збільшення ваги або гіпоглікемії і є **рекомендованим початковим лікуванням** для людей, які не досягають бажаного рівня глікемії за допомогою дієти та фізичної активності.

● Збільшуйте дозування поступово, відповідно до протоколу діабету.

● Сульфонілсечовина другого покоління може використовуватися як **початкове лікування (першої лінії)**, коли метформін протипоказаний або не переноситься.

Препарати сульфонілсечовини можуть спричинити збільшення ваги або гіпоглікемію.

● **Не доведено**, що інші фармакологічні засоби перевершують метформін або сульфонілсечовину за глікемічним контролем та віддаленими результатами як початкове лікування.

Рис. 3

сульфонілсечовини, у декілька разів, а їх клінічних переваг недостатньо, щоб виправдати цінову різницю в контексті підходу суспільної охорони здоров'я. Висновок: немає сенсу використовувати дорожчі новинки, адже не доведена їх ефективність, порівняно з дешевшими та і ефективнішими ліками.

Міжнародна діабетична федерація (IDF) у своїх клінічних рекомендаціях також наголошує, що метформін є рекомендованим препаратом для початкової терапії (рис. 4). Лікарі загальної практики повинні намагатися максимізувати його сприйняття шляхом поступового титрування від 500 мг до 2000 мг на добу, призначати його під час або після їди та, за необхідності, використовувати XR (продовжені) форми. Якщо у пацієнта є непереносимість метформіну, можна використовувати інші препарати, наприклад, похідні сульфонілсечовини, інгібітори альфа-глюкозидази або інгібітори ДПП-4.

Американська діабетична асоціація у найновіших рекомендаціях цього року зазначає: метформін – найсприятливіший препарат для початкової терапії ЦД 2-го типу. Після першого застосування метформіну лікування цим препаратом має тривати доти, поки не виникнуть протипоказання або непереносимість. У інших ситуаціях метформін призначають хворим на ЦД 2-го типу довільно. Навіть якщо монотерапія метформіном не спрацьовує, від нього не варто відмовлятися, правильна тактика – доповнити його препаратами інших груп. Таким чином, рання комбінована терапія може бути розглянута лише у випадках, коли монолікування є неуспішним.

Метформін має призначатися щойно після встановлення діагнозу ЦД 2-го типу та використовуватися, допоки до нього не з'являться протипоказання. Для багатьох хворих це буде монотерапія паралельно з модифікацією способу життя. Додаткові або альтернативні препарати можуть бути призначені за певних обставин, а саме, при підвищенні ризику або наявності серцево-судинних чи ниркових ускладнень. Метформін є безпечним, недорогим та ефективним препаратом та може знижувати ризик серцево-судинних ускладнень і смерті. Американська діабетична асоціація у 2021 р. підкреслює, що метформін є ефективним кардіопротектором та препаратом, який знижує ризик смерті.

На відміну від препаратів метформіну, які мають значну доказову базу, дуже мало систематизованих даних щодо використання інших класів препаратів у якості базової терапії. В деяких випадках препарати інсуліну є ефективнішими за препарати інших класів, і мають бути частиною терапії за наявності вираженої гіперглікемії (рис. 5), особливо за ознак катаболізму, коли у хворих спостерігається втрата ваги, збільшення рівня тригліцеридів або кетоз/кетозидоз. Американська діабетична асоціація підкреслює, що інсулінотерапію можна призначити відразу, якщо у хворих наявна значна гіперглікемія, що перевищує 16,3 ммоль/л, або рівень глікованого гемоглобіну понад 10 %. Але бажано, щоб паралельно були призначені і препарати метформіну, бо метформін – це кардіопротектор.

Посилення лікування

Коли лише монотерапія метформіном разом з дієтою та фізичною активністю не дозволяють контролювати глікемію (або є протипоказання до цього препарату), ВООЗ у своїй глобальній

доповіді рекомендує додавати до метформіну препарати сульфонілсечовини другого покоління.

У 2019 році було оприлюднено дані великого довготривалого дослідження під назвою «CAROLINA», в якому було досліджено безпеку препаратів сульфонілсечовини, зокрема гліметіриду, і оцінювалася порівняльна серцево-судинна безпека лінагліптину і гліметіриду (рис. 6). Це дослідження, втім, як і інші, продемонстрували, що гліметірид, як препарат сульфонілсечовини другого покоління, не призводить до підвищеного серцево-судинного ризику, порівняно з плацебо. Отже, препарати гліметіриду є абсолютно безпечними для застосування у хворих на ЦД 2-го типу.

ВООЗ у 2020 році у розділі «Фармакологічне управління цукровим діабетом» зазначило, що для посилення лікування, коли метформін та сульфонілсечовина в комбінації не дозволяють контролювати глікемію, варто обирати лікування інсуліном або додавати інсуліновий препарат до цих пероральних препаратів.



Рис. 4

Фармакотерапія ЦД 2-го типу

- Метформін – переважний препарат для початкової терапії ЦД 2-го типу
- Нещодавні дослідження показали, що його можна безпечно використовувати пацієнтам із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації ≥ 30 мл/хв/1,73 м².
- Після першого призначення застосування метформіну має тривати до того часу, поки не виникнуть протипоказання або непереносимість;
- інші препарати, включаючи інсулін, повинні додаватися до метформіну.
- Рання комбінована терапія може бути розглянута у деяких хворих на початку лікування для подовження періоду до «вислизання з-під терапії».



Рис. 5

The Guideline Group recognized that some patients for DPP-4 inhibitors will soon expire and cheaper generics could appear on the market soon (25) because this has consistently happened with hypoglycaemic agents in the past. However, the Guideline Group considered that the new oral hypoglycaemic agents are currently substantially more expensive compared to sulfonylureas, and that the modest clinical benefit (fewer events of severe hypoglycaemia and weight loss with DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors) does not sufficiently outweigh the current price difference in the context of a public health approach.

...Група зі створення керівництва дійшла до висновку, що нові пероральні цукрознижувальні препарати наразі здебільшого дорожчі, ніж препарати сульфонілсечовини, а їхня помірні клінічна перевага (менша кількість тяжких гіпоглікемії та зниження ваги при використанні іДПП-4 та іНЗКТГ-2) недостатньо переважає значну цінову різницю в контексті підходу до суспільної охорони здоров'я

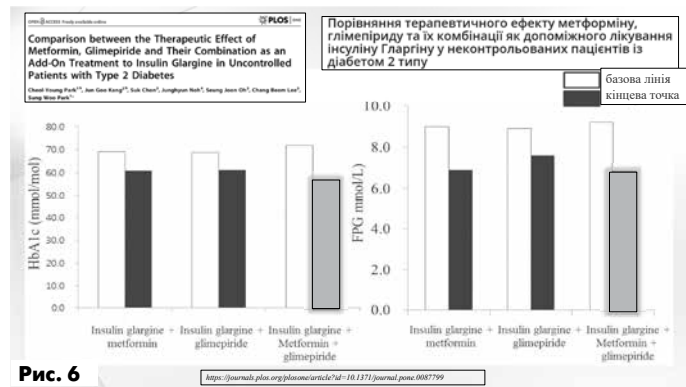


Рис. 6

Таким чином, ми можемо призначити потрібну комбіновану терапію ЦД 2-го типу. Якщо інсулін не підходить до такої комбінації, можна додавати інгібітор ДПП-4, інгібітор SGLT-2 або тіазолідиндін, але ці препарати не рекомендовані для рутинного використання через високу вартість (за винятком SGLT-2). На жаль, альтернатива невелика.

У своїх рекомендаціях ВООЗ у 2020 році наводить схему поступового титрування метформіну від 500 мг на день (рис. 7) із зазначенням: через три місяці необхідно оцінити її ефективність. Якщо цілей не досягнуто, ще через три місяці дозу метформіну потрібно довести до 1000 мг один раз на добу. Якщо й ця схема не спрацює через три місяці на фоні дієтотерапії та фізичної активності, варто збільшити дозу метформіну до 1000 мг вранці і 1000 мг ввечері. Далі, за умови подальшої неефективності, додати до метформіну препарати сульфонілсечовини один раз на добу.

У Британському формулярі NICE також розглядається можливість потрібної терапії у вигляді таких комбінацій (рис. 8): метформін, іДПП-4 та сульфонілсечовина або метформін плюс піоглітазон та препарати сульфонілсечовини. Американська діабетична асоціація теж рекомендує комбінувати препарати сульфонілсечовини або метформіну з іншими препаратами цукрознижувальної дії. Важливо пам'ятати, що комбінована терапія має враховувати вартість препаратів, бо дороге лікування може знизити мотивацію пацієнтів до лікування ЦД 2-го типу. Тому насамперед слід розглядати варіанти ліків, доступніші за ціною.

Не зайвим буде нагадати про цілі контролю глікемії. Для більшості пацієнтів рекомендованим рівнем глікованого гемоглобіну є рівень, менший за 7%. У пацієнтів із тяжкими захворюваннями – онкопатологією, кардіоваскулярними захворюваннями та у хво-

рих з прогнозованою низькою тривалістю життя ми можемо прагнути до гіршого рівня компенсації, але завжди з рівнем, який не перевищує показник 8% глікованого гемоглобіну.

Практична пам'ятка

Отже, декілька практичних рекомендацій щодо лікування хворих на ЦД 2-го типу в амбулаторних умовах. Під час зустрічі з пацієнтом насамперед ми рекомендуємо обов'язково дотримуватися правильного харчування, вести активний спосіб життя і регулярно контролювати рівень глікемії.

Якщо рівень глюкози в крові у хворого становить від 6,1–10 ммоль/л або HbA1c 6,0–8%, ми рекомендуємо насамперед дієтотерапію, плюс фізичне навантаження, плюс препарати метформіну, наприклад, Сіофор, титруючи його від дози 500 мг на добу (рис. 9). Дозування має збільшуватися поступово протягом кількох тижнів до рівня 500 мг двічі на добу, а потім до рекомендованої цільової середньої терапевтичної дози метформіну 2000 мг на добу. І тільки якщо впродовж трьох місяців не вдається досягти необхідних цілей, додають інші цукрознижувальні препарати – насамперед розглядаємо препарати сульфонілсечовини другого покоління, особливо препарати глімепіриду. Наприклад, препарат Олтар (рис. 10). І при ранній комбінованій терапії, якщо ми стикаємося з пацієнтом з високим рівнем гіперглікемії та рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) 10–16%, можемо відразу починати з двох препаратів: з 500 мг Сіофору два рази на добу плюс препарати глімепіриду Олтар 1 мг. Лише при значній гіперглікемії (якщо рівень глюкози у крові становить 15 ммоль/л або вище) ми можемо починати прийом Олтар з 2 мг.

2 Management of diabetes

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ УПРАВЛІННЯ (ВООЗ, 2020 р.) (2):

Посилення лікування, коли лише метформін не дозволяє контролювати глікемію:

- **Додайте сульфонілсечовину другого покоління до метформіну у пацієнтів із погано контрольованою глікемією на метформіні, разом з дієтою та фізичною активністю.**
- Гіперглікемічним пацієнтам із симптомами дайте сульфонілсечовину або спрямуйте на лікування інсуліном.
- Гіпоглікемія є можливим побічним ефектом сульфонілсечовини, частіше при застосуванні глібенкламіду, ніж при застосуванні інших препаратів.

Рис. 7

World Health Organization

Guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus

2018

3.1 Hypoglycaemic agents for second-line treatment in type 2 diabetes

1. Give a sulphonylurea to patients with type 2 diabetes who do not achieve glycaemic control with metformin alone or who have contraindications to metformin (strong recommendation, moderate quality evidence).

→ Призначте препарат сульфонілсечовини* хворому на ЦД 2 типу, якщо не досягнуто глікемічного контролю за допомогою монотерапії метформіном або є протипокази до метформіну (сильна рекомендація**, середній рівень доказовості***)

* Унікальне призначення глібенкламіду хворим 60 років та старші.
** Сильною рекомендацією є рекомендація, щодо якої Група по розробці Настанови була впевнена, що баланси наслідки дотримання переважують небажані наслідки.
*** Guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2018. ISBN 978-92-4-155028-4

Рис. 8

Table 8
Summary of Diabetes Medications and Cancer Risk

Medication class	Summary of cancer risk
Metformin	No discernible cancer risk Possible protective benefits on cancer outcomes
TZDs	
Rosiglitazone	No evidence of cancer risk
Pioglitazone	Possible risk of bladder cancer at chronic high doses (>24 months and >28,000-mg cumulative dose)
SGLT2 inhibitors	No evidence of cancer risk
Insulins	Невдоведено?
GLP-1 agonists	No evidence of MTC or pancreatic cancer in humans
DPP-4 inhibitors	No evidence of MTC or pancreatic cancer in humans
Insulins	Concern of cancer risk at very high doses

Abbreviations: DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; MTC = medullary thyroid carcinoma; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter 2; TZDs = thiazolidinediones.

Рис. 9

Diabetes and Cancer, *Endocr Pract* 2013;19(No. 4)

Біологічні механізми взаємозв'язку ожиріння і розвитку онкопатологій

високий рівень інсуліну стимулює клітини печінки виробляти IGF-1.

Excessive Caloric Intake → Adiposity and Obesity → Insulin Resistance → ↑ Insulin → ↑ IGF-1 → Inflammation → Cancer

Obesity → Hyperinsulinemia → ↓ IGF1BP Production → ↑ 'Free' IGF-1 Levels → Pro-growth Mitogenic Effects → Tumor development

Рис. 10

Diabetes and Cancer, *Endocr Pract* 2013;19(No. 4)

2 Management of diabetes

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ УПРАВЛІННЯ 2020 р. (3):



Посилення лікування, коли метформін та сульфонілсечовина не дозволяють контролювати глікемію:

Оберіть лікування інсуліном або додайте препарат інсуліну до пероральних препаратів

Якщо інсулін не підходить, можна додати інгібітор ДПП-4, інгібітор SGLT-2 або тіазолідиніон, але вони не рекомендуються для рутинного використання через високу вартість і, за винятком інгібіторів SGLT-2, невизначені переваги.

Рис. 11

Ранню ін'єкційну терапію ми застосовуємо за рекомендацією ВООЗ при рівні глюкози понад 18 ммоль/л або, або за рекомендаціями Американської діабетичної асоціації 2021 року – якщо рівень глюкози становить понад 16,3 ммоль/л або HbA1c понад 10 % (рис. 11). При цьому Американська діабетична

асоціація наголошує, що першим ін'єкційним препаратом бажано застосовувати саме агоністи рецептора ГПП-1. Якщо це неможливо зробити через їх високу вартість – призначають базальний інсулін або комбінацію базального та простого інсулінів. Ефект такої терапії посилюється, якщо б паралельно з цими препаратами лікарі додавали препарати метформіну. Це має великий сенс, бо при ЦД 2-го типу в пацієнтів із надмірною вагою препарати метформіну будуть формувати додаткові захисні ефекти: кардіопротекцію, онкопротекцію, гепатопротекцію, нефропротекцію, а також додатковий гіпоглікемічний ефект. Крім цього, препарати метформіну допоможуть боротися з інсуліно-резистентністю, адже препарати інсуліну, збільшуючи вагу, підвищують інсулінорезистентність.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури знаходиться в редакції

Резюме

Обзор современных рекомендаций по лечению сахарного диабета 2-го типа

А. В. Каминский

ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины АМН Украины», Киев, Украина

Согласно определению ВОЗ, сахарный диабет входит в пятерку наиболее опасных хронических неинфекционных заболеваний в мире. Ежегодный прирост числа больных СД в Украине составляет около 5–10%. В 2020 ВОЗ опубликовала новые рекомендации по диагностике и лечению сахарного диабета и обновила его классификацию. Наряду с уже знакомыми диабетом 1-го и 2-го типов и гестационным диабетом появилась новая категория болезни – гибридные формы сахарного диабета. В разделе «Фармакологическое управления сахарным диабетом» ВОЗ отдает приоритет уровню гликемии, контроль которого позволяет избежать развития микрососудистых осложнений СД 2-го типа. Начальное лечение, по версии ВОЗ 2020, должно начинаться с назначения метформина – препарата первой линии лечения пациентов с этой болезнью. Важно, что метформин не вызывает увеличения веса, не провоцирует гипогликемию и рекомендован для лечения людей, которые не достигают желаемого уровня гликемии с помощью диеты и физической активности. Препараты сульфонилсечовины второго поколения могут использоваться в качестве начального лечения первой линии, когда к метформину имеются противопоказания или его непереносимость. Впрочем, это довольно редкое явление: в большинстве случаев препараты метформина хорошо переносятся пациентами, если назначаются постепенно. То есть метформин, и, при необходимости, препараты сульфонилсечовины – являются эффективным, безопасным и доступным выбором, по сравнению с дорогими новинками, эффективность и безопасность которых не доказана в длительных исследованиях. Кроме того, при СД 2-го типа препараты метформина будут формировать дополнительные эффекты: кардиопротекцию, онкопротекцию, гепатопротекцию, нефропротекцию, дополнительный гипогликемический эффект и бороться с инсулинорезистентностью.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, метформин, препараты сульфонилсечовины, гипергликемия, инсулинотерапия

Summary

Review of current guidelines for the treatment of type 2 diabetes

O. V. Kaminsky

National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

According to the WHO, diabetes is one of the five most dangerous chronic non-communicable diseases in the world. The annual increase in the number of patients with diabetes in Ukraine is about 5–10%. In 2020, the WHO published new guidelines for the diagnosis and treatment of diabetes and updated its classification. Along with the already familiar type 1 and 2 diabetes and gestational diabetes, a new category of disease has emerged – hybrid forms of diabetes. In the section «Pharmacological management of diabetes» the WHO gives priority to the level of glycemia, the control of which avoids the development of microvascular complications of type 2 diabetes. Initial treatment, according to the WHO 2020, should begin with the appointment of metformin – a drug of the first line of treatment of patients with this disease. It is important that metformin does not cause weight gain, does not provoke hypoglycemia and is recommended for the treatment of people who do not reach the desired level of glycemia through diet and physical activity. Second-generation sulfonylureas can be used as an initial first-line treatment when metformin is contraindicated or intolerant. However, this is quite rare: in most cases, metformin is well tolerated by patients if administered gradually. That is, metformin, and, if necessary, sulfonylureas – is an effective, safe and affordable choice compared to expensive novelties, the effectiveness and safety of which have not been proven in long-term studies. In addition, in type 2 diabetes, metformin drugs will form additional effects: cardioprotection, oncoprotection, hepatoprotection, nephroprotection, additional hypoglycemic effect and will fight insulin resistance.

Key words: type 2 diabetes mellitus, metformin, sulfonylureas, hyperglycemia, insulin therapy