

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

E N D O K R Y N O L O G I A

Тактика лікування гіперглікемії при цукровому діабеті 2-го типу, 2018

ДОДАТОК 1
ТОМ 25
№1
2020

Глюкофаж Глюкофаж XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові^{1, 2}
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)^{3, 4}
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності⁵
- Низький ризик розвитку диспепсії^{4, 6}
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%⁷



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR
Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порухнення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом.

Р. п. МОЗ України. Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France, Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.
1. Garber Aj et al. Am J Med 1997;103(6):6491–7. 2. Fujioka K et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515–29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854–865. 6. Blonde L et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393–403.

GLUC-IMI-122017-004

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK acino

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

УДК 612.43/.45:616.43/.45-06-08-084-089.87:616.379-008.64-036.22-053.2.7:312.2:002

2020

ТОМ 25, Спецвипуск 1
VOLUME 25, Special issue 1

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік
Frequency — 4 times a year



Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ
Kyiv

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2020

© Дизайн, ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2020

Ендокринологія

2020

Том 25, Спецвипуск 1

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-1-1

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 14099-3070 ПР від 17.06.2008

Наказом МОН України від 07.10.2015 р. № 1021 журнал внесено до

Переліку наукових фахових видань України

(медичні та біологічні науки)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [головний редактор]

КВАЧЕНЮК А.М., СОКОЛОВА Л.К. [заступники головного редактора]

ГИРЯВЕНКО О.Я. [відповідальний секретар]

Богданова Т.І., Большова О.В., Дагого-Джек С. (США),
Караченцев Ю.І., Коваленко А.Є., Ковзун О.І., Корпачев В.В.,
Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Маньковський Б.М., Науменко В.Г.,
Орленко В.Л., Полторак В.В., Пушкар'ов В.М., Резніков О.Г.,
Томас Дж. (Велика Британія), Ямашіта С. (Японія)

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Ботюрко В.І. (Івано-Франківськ), Вендзилович Ю.М. (Львів),
Власенко М.В. (Вінниця), Войнілович В.О. (Чернігів),
Кирилюк М.Л. (Київ), Мельниченко Г.О. (Російська Федерація),
Спринчук Н.А. (Київ), Ткач С.М. (Київ), Хатч М. (США), Шестакова М.В.
(Російська Федерація)

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна
тел.: (044) 430-36-94, факс: (044) 428-19-96
E-mail: giryavenkoelena@gmail.com

Повнотекстову версію журналу представлено на сайті

<http://www.endokrynologia.com.ua>. eISSN 2524-0439

Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки ім. В.В. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line

Затверджено до друку вченою радою ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» від 02.04.2019 (протокол № 8)

Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. Відповідальність за достовірність, добір та викладення фактів у статтях несуть автори.

Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої несе виробник, дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали. Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій та інших матеріалів дозволено тільки згідно з попередньою письмовою згодою редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищено.

Видавець: ТОВ «Видавничий дім Медкнига», www.medkniga.kiev.ua
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців видавничої продукції ДК №3066 від 20.12.2007
Керівник проекту — О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56
Відділ маркетингу — Т.Г. Овчаренко, тел (066) 753-81-78, (067) 847-85-05
Адреса: вул. Кирилівська, 160, м. Київ, 04124, Україна
Тел.: (044) 587-81-07

Підписано до друку 30.01.2020. Наклад 2000 прим.
Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк. Зам. № 199

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2020
© Дизайн, ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2020

ENDOKRYNOLOGIA

2020

Volume 25, Special issue 1

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-1-1

Founder: State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Registration Certificate KB № 14099-3070 ПР from 17.06.2008

According to the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 10.07.2015

№ 1021, the journal is entered into the List of specific scientific publications of Ukraine (medical and biological sciences)

EDITORIAL BOARD:

TRONKO M.D. [editor-in-chief]

KVACHENYUK A.M., SOKOLOVA L.K. [deputy editors]

GIRYAVENKO O.Ya. [executive secretary]

Bohdanova T.I., Bol'shova O.V., Dagogo-Jack S. (USA),
Karachentsev Yu.I., Kovalenko A.Ye., Kovzun O.I., Korpachev V.V.,
Kravchenko V.I., Luchyts'kyi Ye.V., Man'kovs'kyi B.M., Naumenko V.H.,
Orlenko V.L., Poltorak V.V., Pushkar'ov V.M., Reznikov A.G.,
Thomas J. (Great Britain), Yamashita S. (Japan)

EDITORIAL COUNCIL:

Botsyurko V.I. (Ivano-Frankivsk), Vendzylovych YU.M. (Lviv),
Vlasenko M.V. (Vinnytsia), Voynilovych V.O. (Chernihiv),
Kyrylyuk M.L. (Kyiv), Melnychenko H.O. (Russian Federation),
Sprynchuk N.A. (Kyiv), Tkach S.M. (Kyiv), Hutch M. (USA), Shestakova M.V.
(Russian Federation)

EDITORIAL ADDRESS:

SI «V.P. Komissarenko, Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
Vyshgorodska str., 69, Kyiv, 04114, Ukraine
Tel.: +38 (044) 430-36-94, fax: +38 (044) 428-19-96
E-mail: giryavenkoelena@gmail.com

Full text of the journal presented on <http://www.endokrynologia.com.ua>

eISSN 2524-0439

Electronic copies of the published articles are transmitted to the Vernadsky National Library of Ukraine for free access via Internet.

Approved for publication on the resolution of Scientific Council of the State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (2 April, 2019, Protocol № 8)

The editorial board is not always shares the author's opinion. The authors are responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the articles.

The manufacturer, distributor or other organization provided the relevant materials have legal responsibility for the publication, content, significance and graphic reproduction of advertising materials about drugs or devices. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

Publisher: «Publishing house MEDKNYHA» LLC, www.medkniga.kiev.ua
Publishing entity certificate ДК № 3066 dated 20.12.2007
Project Manager — O.P. Vlas, tel. +38 (066) 785-11-56
Marketing Department — T.G. Ovcharenko, tel. +38 (066) 753-81-78,
+38 (067) 847-85-05
Address: Kyrylivs'ka str., 160, Kyiv, 04124, Ukraine
Tel.: +38 (044) 587-81-07

For printing on 30.01.2020. Circulation 2000 copies.
Printer's sheet to 12, standard publisher's signature. Order № 199

© State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 2020
© Design, «Publishing house MEDKNYHA» LLC, 2020

Тактика лікування гіперглікемії при цукровому діабеті 2-го типу, 2018

Консенсусна доповідь Американської асоціації діабетологів (ADA) і Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD)*,**

* Оновлення 2019 року до текстів «Лікування гіперглікемії при діабеті 2 типу, 2018 р. Консенсусна доповідь Американської асоціації діабетологів (ADA) і Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD)», які стосуються процедури лікування, наведені на стор. 47. Детальніше про оновлення 2019 року — за посиланням:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-019-05039-w>

** Стандарти медичної допомоги при діабеті – 2020 рік (Standards of Medical Care in Diabetes–2020) читайте за посиланням:
https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S77



ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН
ім. В.П. КОМІСАРЕНКА
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 8
засідання вченої ради інституту від 02.04.2019 року

СЛУХАЛИ: Обговорення і затвердження протоколів лікування хворих на ендокринну патологію.

Доповідач — Кваченюк А.М.

Кваченюк А.М. зупинився на протоколах лікування хворих на ендокринну патологію, а саме: стандартах лікування цукрового діабету, дифузного зоба, гіпотиреозу, підгострого тиреоїдиту, автоімунного тиреоїдиту, нецукрового діабету, акромегалії, ожиріння, хірургічному лікуванні ендокринної патології.

В обговоренні взяли участь присутні члени ради: Соколова Л.К., Корпачев В.В., Орленко В.Л., Терехова Г.М., Тронько М.Д., зауважень та доповнень не було.

Тронько М.Д. пропонував відкритим голосуванням затвердити протоколи. Рішення прийнято одноголосно.

ПОСТАНОВИЛИ: Затвердити протоколи лікування хворих на ендокринну патологію.

Вчений секретар *Н.В. Сологуб*

Тактика лікування гіперглікемії при цукровому діабеті 2-го типу, 2018. Консенсусна доповідь Американської асоціації діабетологів (ADA) і Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD)*

**M.J. Davies^{1,2},
D.A. D'Alessio³,
J. Fradkin⁴,
W.N. Kernan⁵,
C. Mathieu⁶,
G. Mingrone^{7,8},
P. Rossing^{9,10},
A. Tsapas¹¹,
D.J. Wexler^{12,13},
J.B. Buse¹⁴**

¹ Diabetes Research Centre, University of Leicester, Leicester, U.K.

² Leicester Diabetes Centre, Leicester General Hospital, Leicester, U.K.

³ Department of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, NC

⁴ National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD

⁵ Department of Medicine, Yale School of Medicine, New Haven, CT

⁶ Clinical and Experimental Endocrinology, UZ Gasthuisberg, KU Leuven, Leuven, Belgium

⁷ Department of Internal Medicine, Catholic University, Rome, Italy

⁸ Diabetes and Nutritional Sciences, King's College London, London, U.K.

⁹ Steno Diabetes Center Copenhagen, Gentofte, Denmark

¹⁰ University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

¹¹ Second Medical Department, Aristotle University Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

¹² Department of Medicine and Diabetes Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, MA

¹³ Harvard Medical School, Boston, MA

¹⁴ Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC

* Переклад з англійської — Соколова Л.К., д.мед.н., керівник відділу діабетології ДУ «Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

M.J.D. and J.B.B. were co-chairs for the Consensus Statement Writing Group. D.A.D'A., J.F., W.N.K., and D.J.W. were the writing group members for the American Diabetes Association. C.M., G.M., P.R., and A.T. were writing group members for the European Association for the Study of Diabetes.

This article is being simultaneously published in *Diabetes Care* and *Diabetologia* by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.

© 2018 American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes. Readers may use this article as long as the work is properly cited, the use is educational and not for profit, and the work is not altered. More information is available at <http://www.diabetesjournals.org/content/license>.

© M.J. Davies, D.A. D'Alessio, J. Fradkin, W.N. Kernan, C. Mathieu, G. Mingrone, P. Rossing, A. Tsapas, D.J. Wexler, J.B. Buse

Американська асоціація діабетологів і Європейська асоціація з вивчення цукрового діабету створили групу для поновлення раніше оприлюднених офіційних позицій з питань лікування діабету 2-го типу в дорослих, опублікованих у 2012 і 2015 роках. У результаті систематичного вивчення літератури з 2014 року були отримані нові рекомендації. Вони містять додаткову увагу до управління стилем життя, а також навчання і підтримку самоконтролю при цукровому діабеті. Пацієнтам з ожирінням рекомендується докласти зусиль, спрямованих на зниження ваги, включно з корекцією способу життя, медикаментозним лікуванням і хірургічним втручанням. Що стосується медикаментозного лікування, то для пацієнтів із клінічним серцево-судинним захворюванням рекомендується використовувати інгібітори SGLT2 або агоністи рецептора ГПП-1 з доведеним сприятливим впливом на серцево-судинну систему. Пацієнтам із хронічним захворюванням нирок, клінічною серцевою недостатністю або атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням рекомендується застосовувати інгібітори SGLT2 з доведеним сприятливим впливом. Агоністи рецептора ГПП-1 зазвичай рекомендуються як ін'єкційний препарат першої лінії.

Метою лікування діабету 2-го типу є запобігання або уповільнення прогресування ускладнень і підтримка якості життя (**рис. 1**). Для цього потрібно встановити контроль над глікемією і чинниками ризику серцево-судинних захворювань, регулярно обстежувати пацієнтів і, що важливо, мати орієнтований на пацієнта підхід до підвищення активності пацієнтів у заходах із самообслуговування [1]. У процесі індивідуалізації цілей і стратегій лікування необхідно враховувати особливості та прихильність пацієнтів [2, 3].

У цій консенсусній доповіді розглядаються підходи до тактики лікування глікемії в дорослих із діабетом 2-го типу з метою скорочення кількості ускладнень і підтримки якості життя в контексті комплексного управління ризиками серцево-судинних захворювань і догляду за пацієнтами. Принципи того, як цього можна досягти, коротко викладені на малюнку 1 і лежать в основі підходу до тактики лікування та поведінки. Ці рекомендації зазвичай не застосовні до пацієнтів із моногенним діабетом, вторинним діабетом або діабетом 1-го типу, а також до дітей.

Джерела даних, пошук і вибір дослідження

Робоча група розглядала публікації офіційної позиції від 2012 [4] і 2015 [5] років як відправну точку. З метою виявлення нових даних у PubMed був проведений пошук рандомізованих

клінічних досліджень (РСІ), систематичних оглядів і метааналізу, опублікованих англійською мовою з 1 січня 2014 року по 28 лютого 2018 року; у відповідних публікаціях вивчалася ефективність або безпека фармакологічних або нефармакологічних процедур у дорослих із цукровим діабетом 2-го типу. Для пошуку додаткових статей, що стосуються цієї теми, були перевірені посилання, зазначені у відповідних звітах. Детальна інформація про ключові слова і стратегії пошуку доступні за посиланням <https://doi.org/10.17632/h5rcnpxk8w.1>. Документи були згруповані за темою, і автори вивчали нову інформацію, щоб скласти ці консенсусні рекомендації. Проекти консенсусних рекомендацій пройшли експертну оцінку (див. «Підтвердження»), і було ухвалено рішення, що складені авторами пропозиції є слухними. Слід враховувати, що попри наявність доказової бази представлені тут рекомендації висловлюють думку авторів.

Обґрунтування, значення і загальні принципи лікування, спрямованого на зниження рівня глюкози

Управління стилем життя, включаючи харчову терапію (ХТ), фізичну активність, зниження ваги, консультування щодо відмови від куріння і психологічну підтримку, про які часто йдеться в контексті навчання і підтримки самопопо-

ПРОЦЕДУРА УХВАЛЕННЯ РІШЕННЯ, ОРІЄНТОВАНОГО НА ПАЦІЄНТА, ЩОДО УПРАВЛІННЯ ГЛІКЕМІЄЮ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ



Рис. 1. Процедура ухвалення рішення, орієнтованого на пацієнта, щодо управління глікемією при діабеті другого типу

моги при цукровому діабеті (DSMES), є фундаментальними аспектами лікування діабету. Збільшення кількості методів зниження рівня глюкози, від поведінкових утручань до медикаментозного лікування і хірургічних методів, а також значна кількість інформації про їхні переваги та ризики, надають більше можливостей людям із діабетом і медичним установам, але можуть ускладнювати процес ухвалення рішень. У цій консенсусній доповіді ми намагаємося забезпечити підхід, у якому узагальнюється значний обсяг сучасних даних для практикуючих лікарів у США та Європі.

Виражена гіперглікемія характеризується симптомами, які включають часте сечовипускання, спрагу, помутніння зору, втому і рецидивні інфекції. Крім полегшення симптомів, метою зниження рівня глюкози в крові (що далі називатиметься управлінням глікемією) є зниження ймовірності виникнення ускладнень діабету в довгостроковій перспективі. Належне управління глікемією призводить до значного і стійкого зниження початку і прогресування мікросудинних ускладнень. Цей сприятливий вплив було найбільш чітко продемонстровано на ранній стадії природного перебігу хвороби в дослідженнях із використанням метформіну, препаратів сульфонілсечовини та інсуліну, але підтверджується пізнішими дослідженнями з використанням інших класів лікарських засобів. Найбільше абсолютне зниження ризику (АЗР) походить від поліпшення поганого глікемічного контролю, а більш помірне зниження пов'язане з майже нормалізацією глікемії [6]. Вплив управління глікемією на макросудинні ускладнення менш достовірний. Оскільки переваги інтенсивного контролю глюкози проявляються поступово, у той час як шкідливий вплив може бути негайним, люди з більшою тривалістю життя можуть отримати більше вигоди від інтенсивного контролю глюкози. Розумна мета показника HbA1c для більшості невагітних дорослих із достатньою тривалістю життя, щоб побачити позитивний ефект для мікросудин (як правило ~ 10 років) становить близько 53 ммоль/моль (7%) або менше [6]. Цілі глікемічного лікування повинні бути індивідуалізовані на основі прихильності і цілей пацієнта, ризику побічних ефектів терапії (наприклад, гіпоглікемії і збільшення ваги) і характеристик пацієнта, включаючи стан слабкості і супутні захворювання [2].

Атеросклеротичне серцево-судинне захворювання (АСССЗ) є основною причиною смерті в людей із діабетом 2-го типу [7]. Діабет спричиняє істотний ризик атеросклеротичного серцево-судинного захворювання, крім того, більшість людей із діабетом 2-го типу піддаються додатковим чинникам ризику, таким як гіпертонія, дисліпідемія, ожиріння, фізична інертність, хронічне захворювання нирок (ХХН) і куріння. Численні дослідження продемонстрували переваги контролю чинників ризику АСССЗ, що піддаються лікуванню, у людей із діабетом. Істотне скорочення випадків атеросклеротичних серцево-судинних захворювань і смерті спостерігається при розгляді декількох чинників ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань одночасно зі сприятливими впливами в довгостроковій перспективі [8, 9]. Широке використання доказових даних, ймовірно, сприяло значному зменшенню випадків атеросклеротичних серцево-судинних захворювань і смертності, які спостерігалися в людей із діабетом в останні десятиліття [10]. Управління ризиками атеросклеротичних серцево-судинних захворювань у багатьох їх формах є невід'ємною частиною тактики лікування діабету, яке виходить за рамки цієї заяви, але лікарі повинні пам'ятати про важливість комплексного підходу до лікування діабету 2-го типу [7].

Контроль рівня глюкози в крові: моніторинг

Контроль рівня глюкози в крові насамперед здійснюється за допомогою аналізу на HbA1c, який був показником, що вивчався у випробуваннях, які демонструють переваги зниження рівня глюкози [2]. Результати аналізу, як правило, є точними, якщо вони виконані з використанням методів і в лабораторіях, сертифікованих за національною програмою стандартизації глікогемоглобіну (www.ngsp.org) [11]. Як і будь-яке лабораторне дослідження, вимірювання HbA1c має особливості [2]. Оскільки існує варіабельність вимірювання HbA1c, лікуючі лікарі повинні перевіряти результати, особливо коли вони близькі до граничного значення, що може спричинити зміну терапії. Результати HbA1c можуть відрізнитися від справжньої середньої глікемії пацієнта в певних расових і етнічних групах і в умовах, при яких змінюється швидкість відновлення еритроцитів, таких як анемія, терміналь-

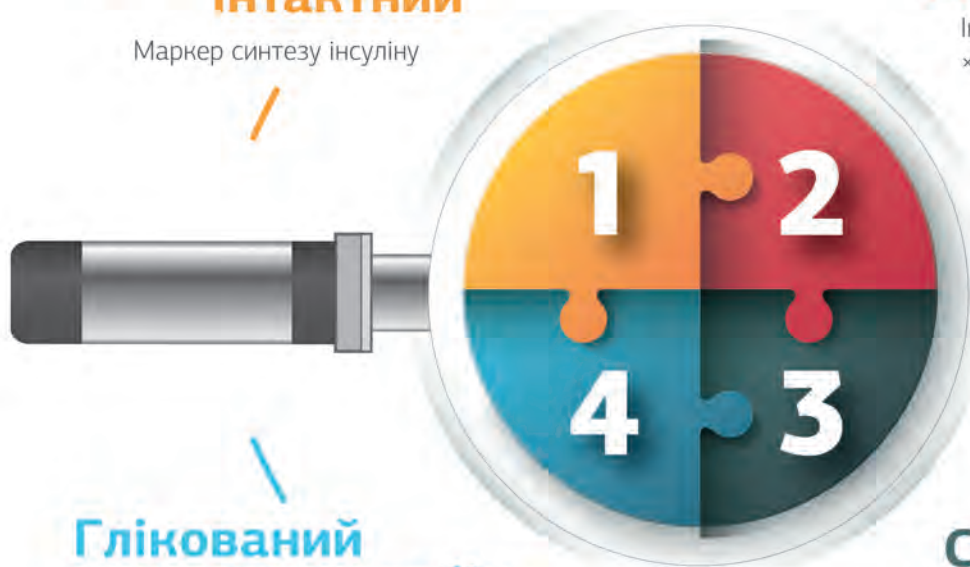
Оптимальний комплекс досліджень при порушеннях вуглеводного обміну, що регламентований міжнародними протоколами*

Проінсулін інтактний

Маркер синтезу інсуліну

Індекс НОМА

Інсулін натще (МО/мл)
× глікемія натще (ммоль/л) / 22,5)



Глікований гемоглобін

Еталонна методика – високопродуктивна рідинна хроматографія

С-пептид

Маркер секреції інсуліну

Готові діагностичні алгоритми від лабораторії ДІЛА – швидке рішення складних клінічних задач

Біотин-незалежні методики

* ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2019

Рекомендації Pfützner Science & Health Institute 2016, Німеччина - (результати рандомізованих, контрольованих досліджень-ЦД 2 тип, інсулінорезистентність)



Гаряча лінія для лікарів
0 800 219 696



www.dila.ua



[dila.ua](https://www.facebook.com/dila.ua)

Вдала
Комбінація
для здоров'я
нації!



від 1 року

20 капсул

комбінований
пробіотик

РОТАБІОТИК

Завдяки комбінації **лакто-, біфідобактерій та інуліну** РОТАБІОТИК проявляє підвищену ефективність порівняно із продуктами, що містять один вид бактерій

Живі лакто- та біфідобактерії

Ліофілізовані бактерії **2,5×10⁹ КУО**

| | |
|--|-------------------------|
| Lactobacillus bulgaricus | 0,5×10 ⁹ КУО |
| Streptococcus thermophilus | 0,8×10 ⁹ КУО |
| Lactobacillus acidophilus | 0,8×10 ⁹ КУО |
| Bifidobacterium spp. (B. infantis, B. longum, B. bifidum) | 0,4×10 ⁹ КУО |

Спосіб застосування

Дітям від 1 до 3 років: по 1 капсулі 1-2 рази на добу
Дітям від 3 до 12 років: по 1 капсулі 1-3 рази на добу
Дітям від 12 років та дорослим – по 1-2 капсули 1-3 рази на добу.

Інулін 150,0 мг

- ▶ сприяє нормалізації вуглеводного та ліпідного обмінів;
- ▶ знижує концентрацію глюкози в крові замінюючи її натуральною фруктозою;
- ▶ знижує концентрацію холестерину;
- ▶ збільшує всмоктування кальцію, магнію;
- ▶ стимулює перистальтику кишечника;
- ▶ зміцнює імунну систему, підвищує опірність організму до патогенних мікроорганізмів і вірусів.

ІНУЛІН являє собою пребіотик, так як є найкращим живильним середовищем для корисних лакто- і біфідобактерій в кишечнику!

ІНУЛІН має особливу цінність для людей, що страждають цукровим діабетом 1 і 2 типу!

РОТАБІОТИК. Рекомендації щодо застосування. У якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело пробіотичних лакто- та біфідобактерій, рослинних полісахаридів з метою регуляції діяльності мікрофлори шлунково-кишкового тракту та поліпшення травлення. Сприяє підвищенню імунітету та запобігав розвитку: дисбактеріозу, гастроентериту, диспепсії, діареї (пов'язаних з прийомом антибіотиків), госпітальної діареї, транзиторних дисфункцій кишечника, пов'язаних зі зміною раціону харчування, поїздками та іншими причинами; алергічних станів; підтримує нормальний баланс вагінальної мікрофлори в ситуаціях, пов'язаних із підвищеним ризиком його порушення, в тому числі після перенесених захворювань, під час та після лікування антибіотиками і іншими лікарськими засобами, при переродологій підготовці вагітних групи ризику (з порушенням частоти вагінального секрету). **Особливості щодо застосування.** Для максимальної ефективності інтервал між прийомом дієтичної добавки та антибіотиків має становити не менше 3 годин. **Протипоказання.** Індивідуальна чутливість до складових компонентів. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. **Виробник.** К.О. УОРЛД МЕДИЦИН ЕВРОПА С.РЛ, Румунія. **Науково-експертна оцінка ДП «Державний науково-дослідний центр з проблем гігієни харчування МОЗ України» №8 від 07.02.2018 р. Заявник.** РОТАФАРМ ЛІМІТЕД, Велика Британія. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції щодо застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

¹ Науково-експертна оцінка ДП «Державний науково-дослідний центр з проблем гігієни харчування МОЗ України» №8 від 07.02.2018 р.

Додаткова інформація за тел.: +380 567 905 509. E-mail: info@rtp-service.com.ua

на ниркова недостатність (ТНН) (особливо при терапії еритропоетином) і вагітність, або якщо аналіз на HbA1c, чутливий до варіантів гемоглобіну, проводиться в осіб із серпоподібно-клітинною аномалією еритроцитів або з іншою гемоглобінопатією. Розбіжності між рівнем HbA1c, встановленим у результаті аналізу, і рівнями глюкози, що повідомлялися, свідчать про те, що один із них може бути недостовірним [12].

Регулярний самоконтроль рівня глюкози в крові (СРГК) може допомогти в регулюванні самоврядування та медикаментозної терапії, особливо в осіб, які отримують терапію інсуліном. Плани самоконтролю рівня глюкози в крові повинні розроблятися індивідуально. Люди з діабетом і фахівці охорони здоров'я повинні використовувати актуальні дані. У людей із діабетом 2-го типу, які не застосовують інсулін, рутинний моніторинг глюкози має обмежену додаткову клінічну користь, але при цьому додається робота і зростає вартість [13, 14]. Проте для деяких людей контроль глюкози може дати уявлення про вплив способу життя і вибору ліків на рівень глюкози в крові і симптоми, особливо в поєднанні з навчанням і підтримкою. Нові технології, такі як безперервний або миттєвий моніторинг рівня глюкози, допомагають отримати додаткову інформацію. Однак при діабеті 2-го типу вони дають тільки незначні переваги [15].

Принципи ведення

Консенсусна рекомендація

Медичні працівники та система охорони здоров'я повинні приділяти першочергову увагу призначенню лікування, орієнтованого на пацієнта.

Призначення лікування, орієнтованого на пацієнта, при якому враховуються наявні проблеми зі здоров'ям і забезпечується шанобливе ставлення до індивідуальної прихильності і особливостей пацієнта, включаючи диференціювання витрат на терапію, має важливе значення для ефективного контролю діабету [16]. Спільне ухвалення рішень із використанням методів, які допомагають визначитися з вибором, при якому беруться до уваги переваги та ризику різних варіантів лікування, є корисною стратегією для підбору найкращого курсу лікування для пацієнта [17-20]. Медичні пра-

цівники повинні оцінювати вплив будь-якого пропонуваного втручання, включаючи схеми самолікування, у контексті когнітивних порушень, обмеженості знань, різних культурних переконань та індивідуальних побоювань або проблем зі здоров'ям, з огляду на їхній вплив на ефективність лікування.

Навчання та підтримка самодопомоги при цукровому діабеті

Консенсусна рекомендація

Пацієнтам із діабетом 2-го типу слід пропонувати використовувати чинні програми з навчання та підтримки самодопомоги при цукровому діабеті.

Навчання та підтримка самодопомоги при цукровому діабеті — це ключова процедура, що дозволяє людям із цукровим діабетом ухвалювати обґрунтовані рішення і брати на себе відповідальність за повсякденний контроль діабету. Навчання та підтримка самодопомоги при цукровому діабеті відіграє ключову роль у розробці та реалізації принципів лікування (рис. 1). Програми з навчання і підтримки самодопомоги при цукровому діабеті зазвичай включають особистий контакт під час групових або індивідуальних занять із кваліфікованими фахівцями, ключові компоненти яких наведено в **таблиці 1** [21-25]. Незважаючи на те, що навчання і підтримка самодопомоги при цукровому діабеті повинні здійснюватися на постійній основі, у наступних ситуаціях навчання і підтримка самодопомоги при цукровому діабеті є обов'язковими: при постановці діагнозу, щорічно, при виникненні ускладнень, а також під час зміни способу життя і схеми лікування [22].

Програми з навчання і підтримки самодопомоги при цукровому діабеті, розроблені виходячи з діагнозу, можуть включати дотримання режиму прийому лікарських засобів, здорове харчування і фізичну активність, а також підвищення впевненості у власних силах. При діабеті 2-го типу достовірні дані демонструють, що навчання і підтримка самодопомоги при цукровому діабеті є економічно ефективним втручанням у вивченні системи охорони здоров'я. Навчання та підтримка самодопомоги при цукровому діабеті значно покращує клінічні та психологічні результати, глікемічний контроль, зменшує

Оригінальні дослідження

Таблиця 1. Основні компоненти навчання і підтримки самопомоги при цукровому діабеті

- Науково-обґрунтований підхід
- Індивідуалізація до потреб пацієнта, включаючи його мову і культуру
- Структурована програма навчання, складена в письмовому вигляді і заснована на теорії, з наявністю допоміжних матеріалів
- Навчання проводиться спеціально навченими і компетентними особами (викладачами)
- Навчання проводиться в групах чи індивідуально
- Адаптовано під потреби місцевого населення
- Надає підтримку пацієнту і його родині в розвитку поведінки, переконань, знань і навичок для самоконтролю діабету
- Включає основний інформаційний матеріал: патофізіологію діабету і варіанти лікування; використання лікарських засобів; моніторинг, профілактику, виявлення та лікування гострих і хронічних ускладнень; здорове розв'язання психологічних питань і проблем; розв'язання проблем і поведінку в особливих ситуаціях (наприклад, під час подорожей, голодування)
- Можливість використання пацієнтами під час особливо важливих моментів (наприклад, при постановці діагнозу, щорічно, при виникненні ускладнень, а також при зміні схеми лікування)
- Включає моніторинг прогресу пацієнта, зокрема стану здоров'я, якості життя
- Регулярна перевірка якості

Навчання та підтримка самопомоги при цукровому діабеті є критично важливим елементом медичної допомоги для всіх людей, які страждають на діабет, і являє собою безперервний процес розвитку знань, навичок і здібностей, необхідних для самоконтролю діабету, а також дій, які допомагають людині реалізувати і підтримувати поведінку, необхідну для управління діабетом, на постійній основі. Національні організації в США та Європі опублікували стандарти для підтримки навчання та підтримки самопомоги при цукровому діабеті.

У США вони визначаються як «послуги» з навчання та підтримки самопомоги при цукровому діабеті, тоді як у Європі їх часто називають «програмами». Проте їхні складові дуже схожі.

кількість госпіталізацій, підвищує рівень знань пацієнтів і знижує ризик загальної смертності [22, 26-31]. Кращі результати досягаються при використанні програм, які мають хорошу теоретичну базу, структурований розклад і при тривалості навчання більше 10 годин. Хоча онлайн-програми й сприяють навчанню, існує мало доказів того, що навчання тільки за цими програмами є досить ефективним [27].

Консенсусна рекомендація

При виборі лікарських препаратів, що знижують рівень глюкози, слід приділити особливу увагу дотриманню режиму прийому цих препаратів.

Недостатня прихильність до терапії, зокрема несумлінне дотримання схеми лікування, характерно майже для половини людей, які страждають на діабет, що призводить до недостатнього контролю чинників ризику глікемії і серцево-судинних захворювань (ССЗ), а також підвищеного ризику ускладнень діабету, смертності, госпіталізації і витрат на лікування [32-36]. Хоча ця консенсусна рекомендація фокусується на дотриманні прийому лікарських препаратів (зокрема сумлінності), ці принципи належать до всіх аспектів лікування діабету. Багато чинників сприяють недобросовісному застосуванню лікарських засобів і припиненню лікування, зокрема якщо пацієнт відчував відсутність ефективності лікування, страх гіпоглікемії, у нього не було доступу до ліків або спостерігалися побічні реакції в результаті отриманого лікування [37]. Дотримання прийому лікарських засобів (включаючи сумлінність) варіюється в залежності від класів ліків, і ретельний розгляд цих відмінностей може допомогти поліпшити результати [38]. У підсумку, прихильність пацієнта є основним чинником, що визначає вибір лікарських препаратів. Навіть у тих випадках, коли, відповідно до клінічної картини, передбачається використання конкретного лікарського засобу на основі наявних даних клінічних випробувань, прихильність пацієнта щодо способу застосування, ін'єкційних пристроїв, побічних ефектів або вартості можуть бути чинниками, які перешкоджають їх використанню деякими людьми [39].

Терапевтична інертність, іноді звана клінічною інертністю, — це неможливість посилити терапію в разі недосягнення цілей лікування. Причини терапевтичної інертності залежать від багатьох чинників, що відбуваються на рівні лікаря, пацієнта і/або системи охорони здоров'я [40]. Втручання, спрямовані на терапевтичну інертність, сприяли поліпшенню глікемічного контролю і своєчасній інтенсифікації інсуліном [41, 42]. Наприклад, багатопрофільні групи, зокрема фельдшери або фармацевти, можуть допомогти зменшити терапевтичну інерт-

ність [43, 44]. Фрагментована система охорони здоров'я може сприяти терапевтичній інертності і заважати наданню допомоги, орієнтованій на пацієнта. Скоординована модель надання допомоги при хронічних захворюваннях, включаючи підтримку самоконтролю, ухвалення рішень, розробку системи доставки, клінічних інформаційних систем і ресурсів, а також політики соціальної допомоги населенню, сприяє взаємодії між більш натхненними пацієнтами і краще підготовленими й активними фахівцями охорони здоров'я [45].

РЕКОМЕНДОВАНА ПРОЦЕДУРА ПІДБОРУ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ: ДЕ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ НОВІ ДАНІ, ОТРИМАНІ В РЕЗУЛЬТАТІ ДОСЛІДЖЕНЬ З ОЦІНКИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

У попередніх консенсусних доповідях ефективність зниження гіперглікемії, а також переносимість та безпека були первинними чинниками при виборі лікарських препаратів для зниження рівня глюкози. Додаткові чинники, які при цьому враховувалися, включали прихильність пацієнта, цільові показники рівня глікемії, супутні захворювання, надмірне застосування ліків, побічні реакції та вартість. Для кожної людини вибір ліків, що знижують рівень глюкози, повинен підкріплюватися управлінням способу життя, навчанням і підтримкою самопомоги при цукровому діабеті та принципами надання допомоги, орієнтованими на пацієнта, викладеними на рис. 1.

На **рис. 2** описаний наш новий консенсусний підхід до зниження рівня глюкози при діабеті 2-го типу за допомогою лікарських препаратів. З огляду на нові докази сприятливого впливу певних ліків для зниження смертності, серцевої недостатності (СН) та прогресування захворювання нирок за умови встановленого серцево-судинного захворювання, їх використання вважалося обов'язковим у цій групі пацієнтів. Отже, ми рекомендуємо, щоб при підборі схеми лікування лікарі обов'язково вивчали історію ССЗ. Інші чинники також впливають на вибір ліків, що знижують рівень глюкози, особливо при підборі схеми лікування, орієнтованої на пацієнта. На додаток до ССЗ ми рекомендуємо брати до

уваги вагу, ризик гіпоглікемії, вартість лікування та інші чинники, пов'язані з пацієнтом, які можуть вплинути на вибір лікування (**рис. 2-6**).

Роль нових даних, отриманих під час досліджень щодо оцінки серцево-судинних результатів

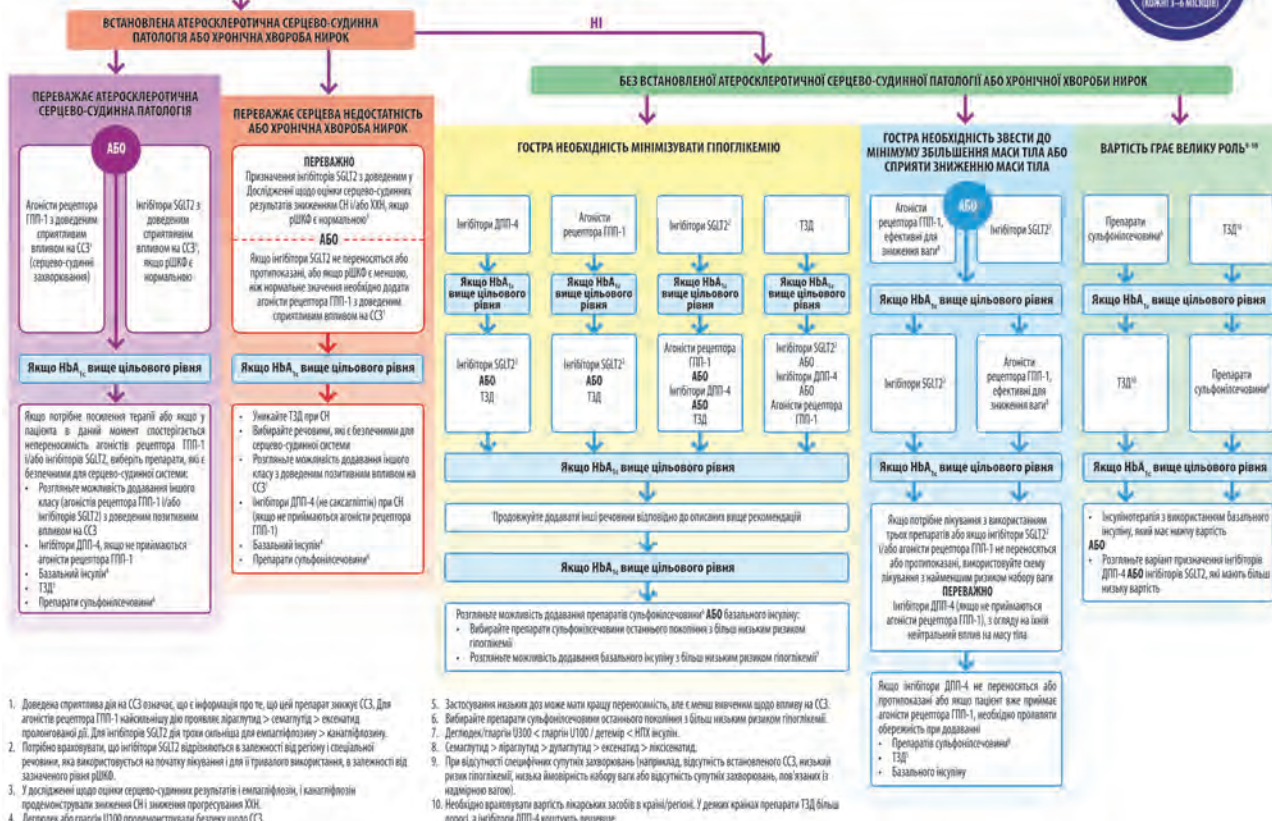
Основна відмінність від попередніх консенсусних звітів заснована на отриманні нових даних, які свідчать про те, що інгібітори SGLT2 або агоністи рецептора ГПП-1 покращують серцево-судинні наслідки, а також вторинні наслідки, такі як СН і прогресування ниркової недостатності в пацієнтів із встановленими ССЗ або ХХН. Тому важливим раннім кроком у цьому новому підході (рис. 3) є вивчення наявності або відсутності атеросклеротичної серцево-судинної патології, СН і ХХН, захворювань, які в сукупності стосуються 15-25% населення з діабетом 2-го типу. При тому, що нові дані, які підтверджують використання певних ліків у пацієнтів, у яких також встановлено ССЗ або є високий ризик розвитку ССЗ, отримані в результаті великих досліджень серцево-судинних результатів (ДССР) тривалістю 2-5 років, важливо пам'ятати, що кожне дослідження являє собою один експеримент. У межах кожного класу лікарських засобів результати відрізнялися. Невідомо, чи існує вплив класу ліків із різними результатами для окремих лікарських засобів через відмінності в дизайні і проведенні досліджень, або ж існують реальні відмінності між препаратами в межах класу лікарських засобів через властивості окремих складових. Там, де поточні дані є найбільш переконливими для конкретного лікарського засобу в класі, це зазначається. Стандарти медичної допомоги при діабеті Американської діабетичної асоціації (ADA) будуть наведені відповідно до цього документа і будуть оновлені з урахуванням нових даних, отриманих у результаті клінічних досліджень, що тривають.

Консенсусна рекомендація

Серед пацієнтів із діабетом 2-го типу, у яких встановлена атеросклеротична серцево-судинна патологія, специфічні інгібітори SGLT2 або агоністи рецептора ГПП-1 із доведеним сприятливим впливом на серцево-судинну систему рекомендуються як складові управління глікемією (рис. 2 і 3).

ЛІКУВАННЯ, СПРЯМОВАНЕ НА ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ ПРИ ДІАБЕТИ 2-ГО ТИПУ: ЗАГАЛЬНИЙ ПІДХІД

ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ ВКЛЮЧАЄ ПРИЗНАЧЕННЯ МЕТФОРМИНУ І КОМПЛЕКСНЕ КОРИГУВАННЯ СПОСОБУ ЖИТТЯ ЯКЩО РІВЕНЬ НbA_{1c} ВИЩЕ ЦІЛЬОВОГО РІВНЯ, НЕОБХІДНО ДІЯТИ ВІДПОВІДНО ДО ТАКОЇ СХЕМИ



1. Доведена сприятлива дія на ССЗ означає, що є інформація про те, що цей препарат зменжує ССЗ. Для агоніста рецептора ГПП-1 найкращішу дію проявляє ліраглутид > семаглутид > ексенатид > каналіфізумін.
2. Потрібно врахувати, що інгібітори SGLT2 відносяться в залежності від регіону спеціальної речовини, яка використовується на початку лікування і для її тривалого використання, в залежності від зазначеного рівня рНbA_{1c}.
3. У дослідженні щодо оцінки серцево-судинних результатів і емпагліфозину, і каналіфізумін продемонстрували зниження СНІ зниження прогресування СНІ.
4. Делтадек або плагрін U100 продемонстрували безпеку щодо ССЗ.
5. Застосування низьких доз може мати кращу переносимість, але є менш вивченим щодо впливу на ССЗ.
6. Вибірять препарат сульфонілсечовини останнього покоління з більш низьким ризиком гіпоглікемії.
7. Делтадек/плагрін U300 < старі U100 / деглір < НbA_{1c} інсулін.
8. Семаглутид > ліраглутид > дуліглутид > ексенатид > ліксенатид.
9. При відсутності специфічних судинних захворювань (наприклад, відсутність встановленого ССЗ, низький ризик гіпоглікемії, низька ймовірність набору ваги або відсутність супутніх захворювань, пов'язаних із надмірною вагою).
10. Необхідно врахувати вартість лікарських засобів в країні/регіоні. У деяких країнах препарати ТЗД більш дорогі, а інгібітори DPP-4 коштують дешевше.

Рис. 2. Лікування, спрямоване на зниження рівня глюкози при діабеті 2-го типу: загальний підхід

ВИБІР ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ КРОВІ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВСТАНОВЛЕНОЮ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОЮ СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ АБО ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

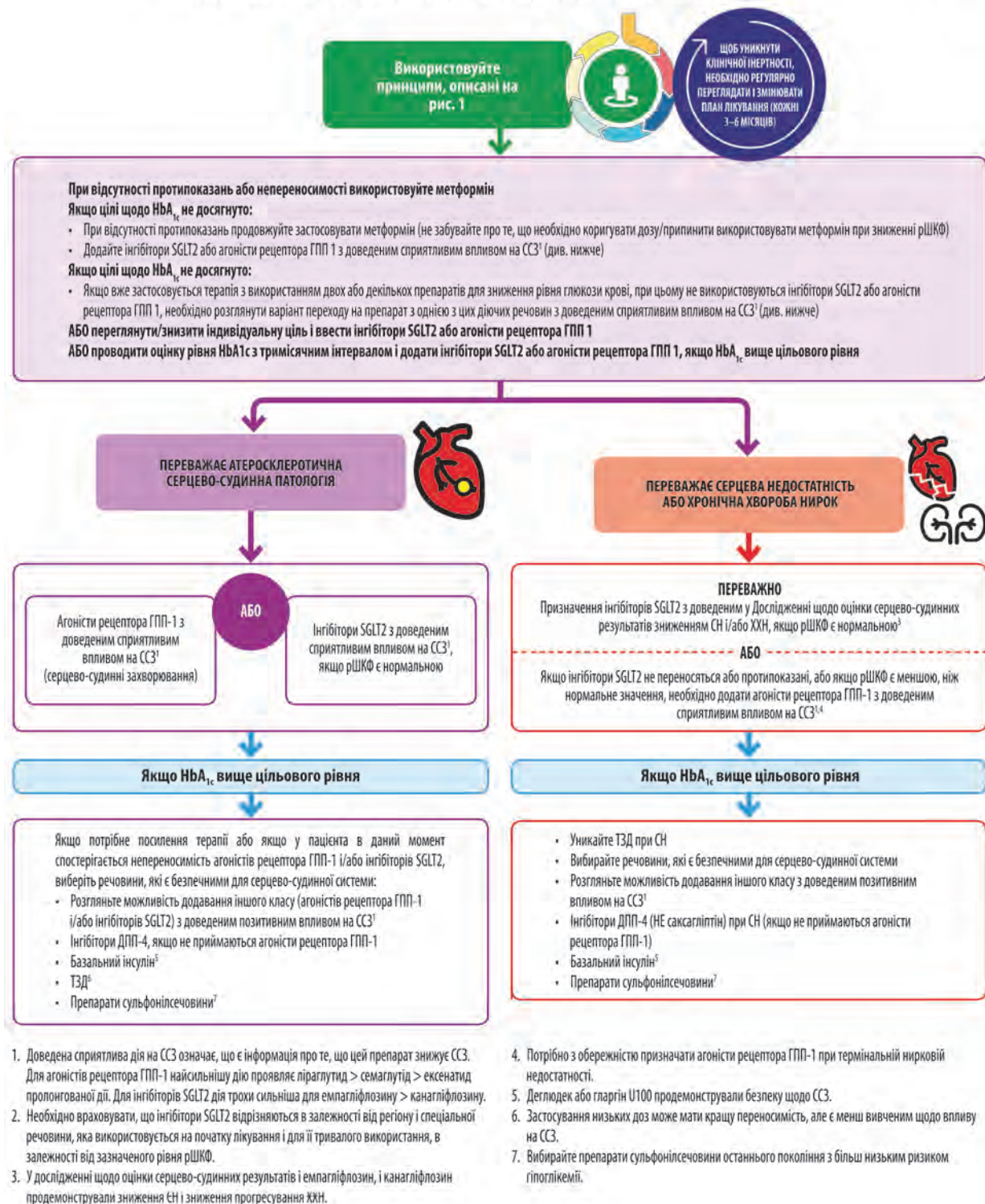
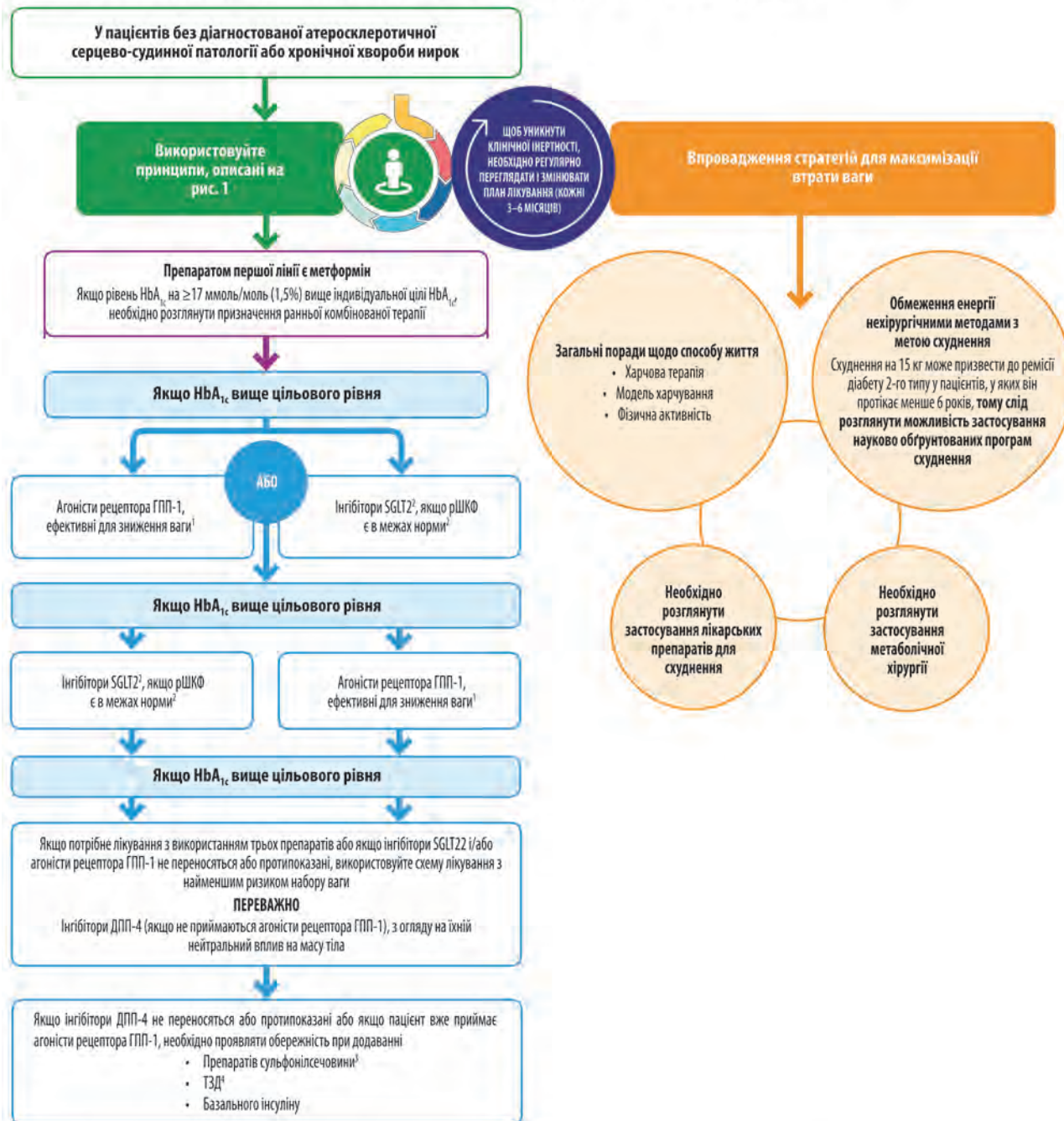


Рис. 3. Вибір препарату для зниження рівня глюкози крові для пацієнтів з установленою атеросклеротичною серцево-судинною патологією, серцевою недостатністю або хронічною хворобою нирок

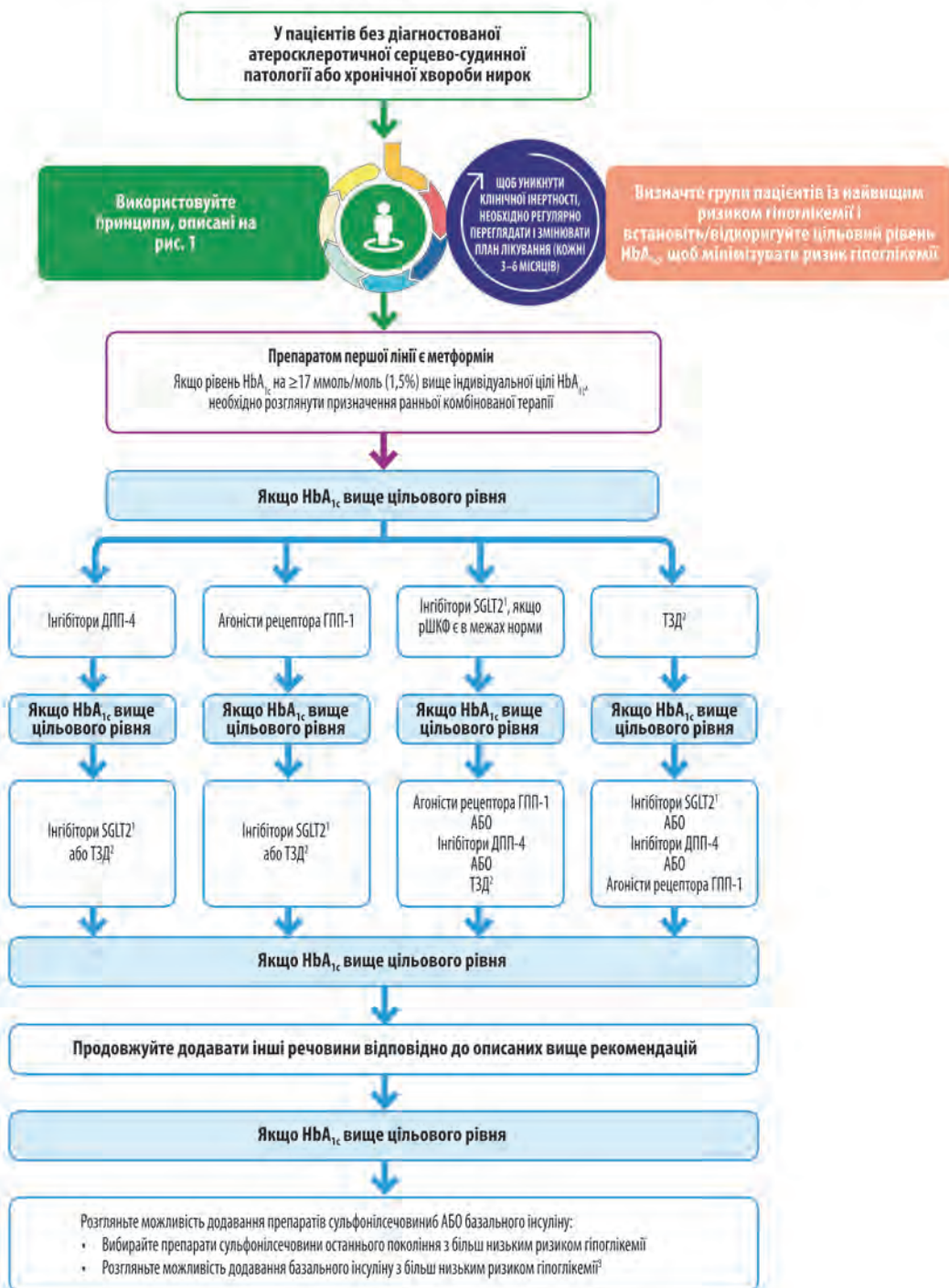
ВИБІР ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ КРОВІ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ, У ЯКИХ Є ГОСТРА НЕОБХІДНІСТЬ ЗВЕСТИ ДО МІНІМУМУ ЗБІЛЬШЕННЯ МАСИ ТІЛА АБО СПРИЯТИ ЗНИЖЕННЮ МАСИ ТІЛА



1. Семаглутид > ліраглутид > дулаглутид > ексенатид > ліксисенатид
2. Потрібно врахувати, що інгібітори SGLT2 відрізняються в залежності від регіону і спеціальної речовини, яка використовується на початку лікування і для її тривалого використання, в залежності від зазначеного рівня рШКФ
3. Вибирайте препарати сульфонілсечовини останнього покоління з більш низьким ризиком гіпоглікемії.
4. Застосування низьких доз може мати кращу переносимість, але є менш вивченим щодо впливу на ССЗ.

Рис. 4. Вибір препарату для зниження рівня глюкози крові для пацієнтів, у яких є гостра необхідність звести до мінімуму збільшення маси тіла або сприяти зниженню маси тіла.

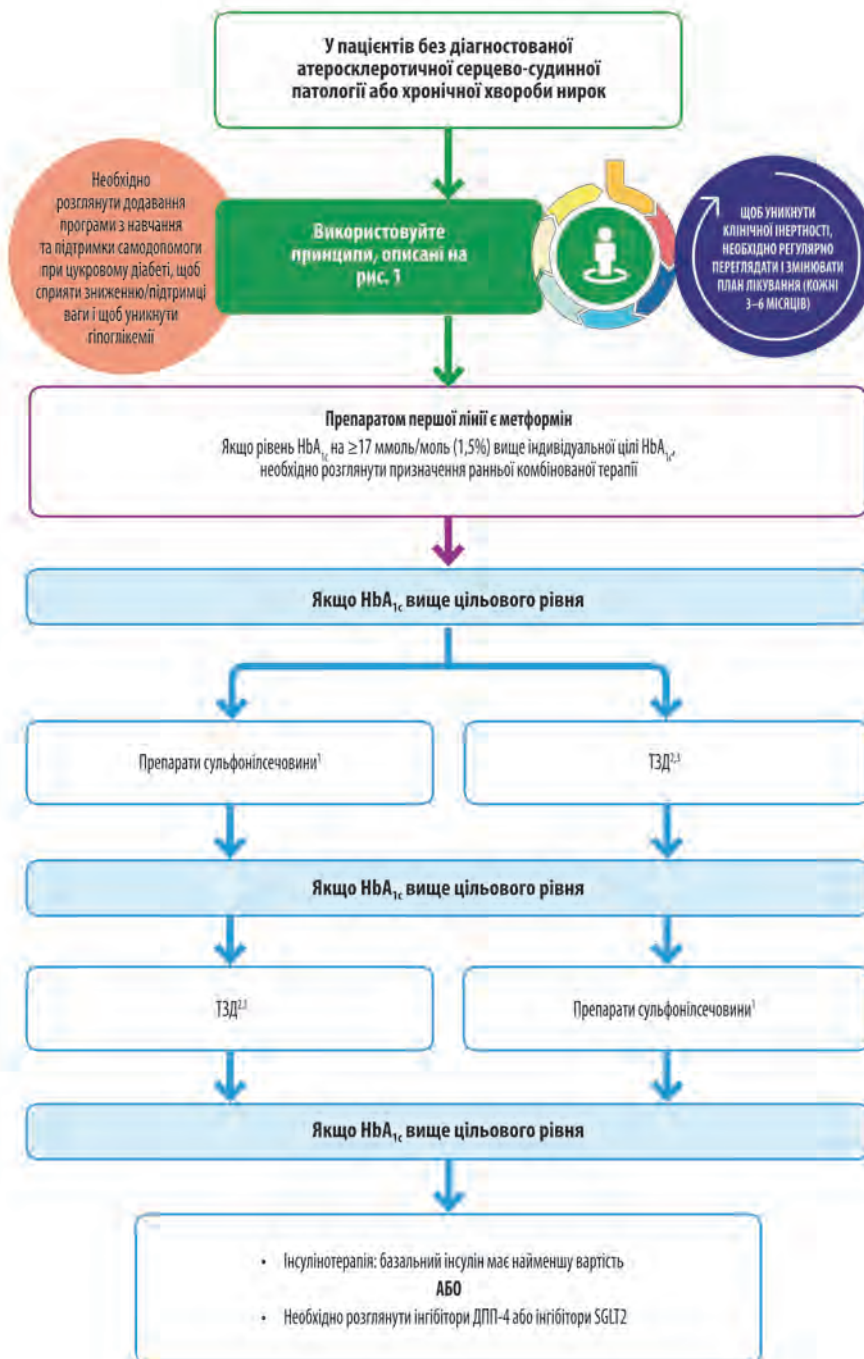
ВИБІР ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ КРОВІ У РАЗІ ГОСТРОЇ НЕОБХІДНОСТІ МІНІМІЗУВАТИ ГІПОГЛІКЕМІЮ



1. Необхідно враховувати, що інгібітори SGLT2 відрізняються в залежності від регіону і спеціальної речовини, яка використовується на початку лікування і для її тривалого використання, в залежності від зазначеного рівня рШЖФ
2. Застосування низьких доз може мати кращу переносимість, але є менш вивченим щодо впливу на ССЗ.
3. Деглюдек/спаргін U300 < спаргін U100 / детемер < НПХ інсулін.

Рис. 5. Вибір препарату для зниження рівня глюкози крові в разі гострої необхідності мінімізувати гіпоглікемію.

ВИБІР ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ КРОВІ У РАЗІ, ЯКЩО ВАРТІСТЬ ПРЕПАРАТУ СТОІТЬ НА ПЕРШОМУ МІСЦІ



1. Вибирайте препарати сульфонілсечовини останнього покоління з більш низьким ризиком гіпоглікемії.
2. Потрібно враховувати, що інгібітори SGLT2 відрізняються в залежності від регіону і спеціальної речовини, яка використовується на початку лікування і для її тривалого використання, в залежності від зазначеного рівня рШКФ.
3. Застосування низьких доз може мати кращу переносимість, але є менш вивченим щодо впливу на ССЗ.

Рис. 6. Вибір препарату для зниження рівня глюкози крові в разі, якщо вартість препарату стоїть на першому місці.

Атеросклеротична серцево-судинна патологія визначається дещо по-різному у всіх дослідженнях, при цьому у всіх дослідженнях брали участь особи з встановленими серцево-судинними захворюваннями (наприклад, інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, будь-яка процедура ревазуляризації), при цьому іноді включали зв'язані стани, сумісні з клінічно значущим атеросклерозом (наприклад, транзиторна ішемічна атака, госпіталізована нестабільна стенокардія, ампутація, застійна серцева недостатність згідно з Нью-Йоркською кардіологічною асоціацією (NYHA), клас II–III, >50% стеноз будь-якої артерії, симптоматичне або безсимптомне захворювання коронарної артерії, підтверджене візуалізацією, ХХН із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ), <60 мл хв⁻¹ [1,73]-2. У більшості досліджень також була група «тільки чинник ризику» з критеріями включення, заснованими на віці, і, як правило, наявністю двох або більше чинників ризику серцево-судинних ускладнень [46]. Дослідження були розроблені з метою оцінки безпеки для серцево-судинної системи (тобто статистична неповноцінність порівняно з плацебо), але деякі з них продемонстрували сприятливий вплив у разі атеросклеротичної серцево-судинної патології (тобто статистичну перевагу порівняно з плацебо), включаючи в деяких випадках смертність.

Серед агоністів рецептора ГПП-1 ліраглутид, що вивчався в дослідженні «Вплив і дія ліраглутиду при діабеті: оцінка серцево-судинного ризику» (LEADER) (n=9 340), продемонстрував абсолютне зниження ризику на 1,9% зі співвідношенням ризику (СР) 0,87 (95% ДІ 0,78, 0,97; P=0,01 для переваги) для первинного комплексного результату у вигляді серцево-судинної смерті, нефатального інфаркту міокарда та нефатального інсульту (важкі небажані серцево-судинні події (ВНССП)) у порівнянні з плацебо протягом 3,8 року. Кожен компонент складного результату вніс свій внесок у позитивний вплив, і співвідношення ризиків серцево-судинної смерті становило 0,78 (95% ДІ 0,66, 0,93; P=0,007; абсолютне зниження ризику – 1,7%). Дослідження LEADER також продемонструвало співвідношення ризиків 0,85 (95% ДІ, 0,74, 0,97; P=0,02; абсолютне зниження ризику 1,4%) для загальної смертності [47]. У дослідженні, присвяченому оцінці серцево-судинних та інших результатів лікування в довгостроко-

вій перспективі з семаглутидом у пацієнтів із діабетом 2-го типу (SUSTAIN 6) (n=3 297), у порівнянні з плацебо у семаглутиду абсолютне зниження ризику становило 2,3% при співвідношенні ризиків 0,74 для важких небажаних серцево-судинних подій (95% ДІ 0,58, 0,95; P=0,02 для переваги) протягом 2,1 року, але було встановлено, що скорочення кількості випадків було викликане скороченням випадків інсультів, а не серцево-судинної смерті [48]. У дослідженні зниження серцево-судинних подій при використанні ексенатиду (EXSCEL) порівнювали ексенатид пролонгованого вивільнення з плацебо протягом 3,2 року в 14 752 учасників із діабетом 2-го типу. При тому, що лікування було безпечним, співвідношення ризиків для важких небажаних серцево-судинних подій у всьому дослідженні було 0,91 (95% ДІ 0,83, 1,0; P=0,06), не досягло порогу для продемонстрованої переваги в порівнянні з плацебо; абсолютне зниження ризиків становило 0,8% [49]. Загальна смертність була нижчою в групі, що одержувала ексенатид (абсолютне зниження ризиків – 1%, співвідношення ризиків – 0,86 (95% ДІ 0,77, 0,97)), але вона не вважалася статистично значущою в застосовуваній багаторівневій процедурі тестування. Ліксенатид, агоніст рецептора ГПП-1 короткої дії, не продемонстрував користі чи шкоди для серцево-судинних захворювань у дослідженні пацієнтів, залучених протягом 180 днів після надходження з гострим коронарним синдромом [50]. Отже, виходить, що серед пацієнтів із встановленим серцево-судинним захворюванням деякі агоністи рецептора ГПП-1 можуть спричинити серцево-судинну вигоду, із доказом переваги, найбільшої для ліраглутиду, сприятливої для семаглутиду і менш визначеної для ексенатиду. Докази серцево-судинної користі при використанні ліксенатиду відсутні. Побічні реакції для класу обговорюються в розділі «Повний спектр терапевтичних можливостей: управління способом життя, медикаментозне лікування і тактика ведення пацієнтів з ожирінням».

Серед інгібіторів SGLT2 емплагліфлозин порівнювався з плацебо в дослідженні серцево-судинних подій у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, які приймали емплагліфлозин (EMPA-REG OUTCOME), у 7 020 учасників із діабетом 2-го типу і ССЗ. При середньому періоді спостереження 3,1 року абсолютне зниження ри-

зику становило 1,6%, а СР — 0,86 (95% ДІ 0,74, 0,99; $P=0,04$ для переваги) для первинної комбінованої кінцевої точки нефатального ІМ, нефатального інсульту і серцево-судинної смерті, абсолютне зниження ризику становило 2,2%, а СР — 0,62 (95% ДІ 0,49, 0,77; $P=0,001$) для серцево-судинної смерті [51]. Абсолютне зниження ризику становило 2,6%, а СР — 0,68 (95% ДІ 0,57, 0,82; $P=0,001$) для загальної смертності. Канагліфлозин у порівнянні з плацебо вивчали в програмі дослідження оцінки серцево-судинних ризиків при прийомі канагліфлозину (CANVAS) (складається з двох аналогічних досліджень, CANVAS і CANVASRenal; $n=10\,142$) в учасників із діабетом 2-го типу, 66% з яких мали в анамнезі ССЗ. Учасники спостерігалися в середньому 3,6 року. У комбінованому аналізі двох досліджень первинна комбінована кінцева точка ІМ, інсульту або серцево-судинної смерті була знижена за допомогою канагліфлозину (26,9 проти 31,5 учасника на пацієнта на рік із плацебо; СР 0,86 (95% ДІ 0,75, 0,97); $P=0,02$) для переваги в комплексному аналізі з послідовними результатами в компонентних дослідженнях. Хоча спостерігалася тенденція зниження серцево-судинної смертності, відмінність від плацебо не була статистично значущою в програмі CANVAS [52]. Що стосується інгібіторів SGLT2, вивчених на сьогодні, то, мабуть, серед пацієнтів зі встановленим серцево-судинним захворюванням, ймовірно, є позитивний вплив на серцево-судинну систему, при цьому ефективність емплагліфлозину трохи вища, ніж канагліфлозину. Побічні реакції для класу обговорюються в розділі «Повний спектр терапевтичних можливостей: управління способом життя, медикаментозне лікування і тактика ведення пацієнтів з ожирінням».

У той час як доказ позитивного впливу на результати атеросклеротичної серцево-судинної патології для агоністів рецептора ГПП-1 та інгібіторів SGLT2 було продемонстровано для людей з діагностованою атеросклеротичною серцево-судинною патологією, доказ позитивного впливу, крім зниження рівня глюкози, не було продемонстровано в пацієнтів без атеросклеротичної серцево-судинної патології. Дійсно, в аналізі цих досліджень за підгрупами особи з більш низьким ризиком були обстежені на наявність позитивного впливу на атеросклеротичні серцево-судинні патології. Хоча це може бути

пов'язано з короткими часовими рамками досліджень і низькою частотою випадків у тих, у кого атеросклеротична серцево-судинна патологія не спостерігалася, результати узгоджуються за всіма зареєстрованими дослідженнями. Загалом, дослідження з оцінки серцево-судинних результатів при прийомі інгібіторів дипептидилпептидази 4 (ДПП-4) продемонстрували безпеку, тобто не меншу, порівняно з плацебо, первинну кінцеву точку важкого серцево-судинного небажаного явища, але не позитивний вплив на серцево-судинну систему.

Наявні докази зниження серцево-судинних подій у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і клінічними ССЗ отримані в результаті досліджень, в яких учасники не дійшли глікемічних цілей ($HbA1c \geq 53$ ммоль/моль ($\geq 7\%$) на початку дослідження). Більше того, більшість (~70% у всіх дослідженнях) учасників отримували лікування метформіном на початку дослідження. Таким чином, ми рекомендуємо, щоб пацієнти з клінічним серцево-судинним захворюванням, які не досягли індивідуальних глікемічних цілей при лікуванні метформіном (або яким метформін протипоказаний, або якими він не переноситься) приймали інгібітори SGLT2 або агоністи рецептора ГПП-1 з доведеним позитивним впливом на зниження ризику серцево-судинних захворювань на додаток до курсу лікування. Дані клінічних випробувань, які підтверджують призначення інгібіторів SGLT2 або агоністів рецептора ГПП-1 з метою зниження серцево-судинного ризику в пацієнтів з $HbA1c < 53$ ммоль/моль ($< 7\%$), відсутні. Обмежені дані свідчать про відсутність однорідності серцево-судинних переваг інгібіторів SGLT2 або агоністів рецептора ГПП-1 залежно від основного лікування, спрямованого на зниження рівня глюкози. Таким чином, основне лікування, спрямоване на зниження рівня глюкози в пацієнтів із клінічним серцево-судинним захворюванням, ймовірно, не стосується ухвалення клінічних рішень. Однак для запобігання гіпоглікемії може виникнути потреба в регулюванні дози або припинення прийому основних препаратів при додаванні нового препарату до схеми лікування, яка включає терапію інсуліном, препаратами сульфонілсечовини або глініди, особливо в пацієнтів, які досягли глікемічних цілей або близькі до них. Після додавання інгібіторів SGLT2 або агоністів рецептора ГПП-1 слід продовжувати докладати всіх зусиль

для досягнення цілей щодо глікемії та артеріального тиску і дотримуватися керівних принципів припинення вживання ліпідів, антитромбоцитів, антитромботичних препаратів і тютюну [7], оскільки такі зусилля були невід'ємною частиною всіх досліджень, які продемонстрували серцево-судинну користь цих речовин.

Консенсусна рекомендація

Пацієнтам з атеросклеротичною серцево-судинною патологією, у яких також спостерігається серцева недостатність або які викликають особливе занепокоєння, рекомендується приймати інгібітори SGLT2 (рис. 2 і 3).

Пацієнти з діабетом 2-го типу схильні до підвищеного ризику серцевої недостатності [53]. У дослідженнях з оцінки серцево-судинних результатів EMPAREG OUTCOME і CANVAS, у яких перевірялися інгібітори SGLT2, в які були включені учасники з атеросклеротичною серцево-судинною патологією, >85% учасників не мали симптоматичної серцевої недостатності на початку дослідження. Проте в обох дослідженнях спостерігалось клінічно і статистично значуще зниження госпіталізації з приводу серцевої недостатності при прийомі інгібіторів SGLT2 порівняно з плацебо. У дослідженні EMPAREG OUTCOME з емплагліфлозином [54] абсолютне зниження ризику становило 1,4%, а відношення ризиків 0,65 (95% ДІ 0,50, 0,85), а в програмі CANVAS із канагліфлозином відношення ризиків становило 0,67 (95% ДІ 0,52, 0,87), при цьому співвідношення госпіталізованих пацієнтів через серцеву недостатність становило 5,5 проти 8,7 випадку на 1000 пацієнто-років [55]. Оскільки серцева недостатність не була достатньо проаналізована і ретельно оцінена на початку дослідження, як це було б у дослідженні, спеціально призначеному для оцінки результатів для серцевої недостатності, і оскільки серцева недостатність була вторинною кінцевою точкою в дослідженнях, щоб остаточно оцінити це питання, потрібно провести подальші дослідження. Проте значне зниження рівня госпіталізації з приводу серцевої недостатності, продемонстроване у двох досліджуваних групах населення, і узгодженість між двома незалежними програмами досліджень вказують нам на те, що лікування інгібіторами SGLT2 в умовах клінічної серцевої недостатності може мати істотну користь, і це

питання необхідно окремо вивчити при лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, атеросклеротичною серцево-судинною патологією і серцевою недостатністю.

У дослідженнях агоністів рецептора ГПП-1 LEADER, SUSTAIN 6 і EXSCEL не було значного впливу на госпіталізацію через серцеву недостатність, при цьому відношення ризиків становило 0,86 (95% ДІ 0,71, 1,06), 1,11 (95% ДІ 0,77, 1,61) і 0,94 (95% ДІ 0,78, 1,13) відповідно [47-49]. Два короткострокових дослідження ліраглутиду в пацієнтів зі зниженою фракцією викиду продемонстрували відсутність позитивного впливу в цій ситуації [56, 57].

Серед недавніх досліджень безпеки застосування інгібіторів ДПП-4 для серцево-судинної системи дослідження з оцінки судинних результатів, зареєстрованих у пацієнтів із цукровим діабетом, які приймали саксагліптин (SAVORTIMI 53), продемонструвало значний підвищений ризик серцевої недостатності, при цьому ризик госпіталізації з приводу серцевої недостатності становив 3,5% порівняно з 2,8% для плацебо (відношення ризиків 1,27; 95% ДІ 1,07, 1,51; P=0,007) [58]. У подальшому дослідженні впливу алогліптину на серцево-судинні наслідки порівняно зі стандартним лікуванням (EXAMINE) не було статистично значущої різниці в госпіталізації з приводу серцевої недостатності (3,9% проти 3,3% з плацебо) [59] і в дослідженні з оцінки серцево-судинної безпеки ситагліптину (TECOS) частота госпіталізації з приводу серцевої недостатності становила 3,1% як у пацієнтів, що приймали ситагліптин, так і в пацієнтів, які приймали плацебо [60].

Консенсусна рекомендація

Для пацієнтів із діабетом 2-го типу і ХХН, з наявністю серцево-судинних захворювань або без них, слід розглянути можливість використання інгібіторів SGLT2, які, як було встановлено, знижують прогресування ХХН, або, якщо вони протипоказані або не є кращими, агоніст рецептора ГПП-1, який, як було встановлено, зменшує прогресування ХХН (рис. 2 і 3).

Пацієнти з діабетом 2-го типу і захворюваннями нирок, кількість учасників із рШКФ 30-60 мл хв⁻¹ [1,73 м]⁻² були включені в дослідження EMPAREG OUTCOME, CANVAS, LEADER і SUSTAIN 6. Важливим висновком

у дослідженнях було зниження первинного результату атеросклеротичної серцево-судинної патології навіть серед учасників із ХХН 3-ї стадії (рШКФ 30-60 мл хв⁻¹ [1,73 м]⁻²). Для інгібіторів SGLT2 це зіставляється з ефектом зниження рівня глюкози, який зменшується зі зменшенням рШКФ.

На додаток до первинних очікуваних результатів для серцево-судинної системи в більшості досліджень з оцінки серцево-судинних результатів при прийомі інгібіторів SGLT2 і агоністів рецептора ГПП-1 повідомлялося про сприятливий очікуваний вплив на нирки, хоча і як вторинних очікуваних результатів. Результати дослідження EMPA-REG (емпагліфлозин) продемонстрували абсолютне зниження ризику 6,1%, співвідношення ризиків 0,61 (95% ДІ 0,53, 0,70) для комбінованого результату нефропатії, що вперше діагностована або погіршується (прогресування до співвідношення альбуміну/креатиніну в сечі >33,9 мг/ ммоль (>300 мг/г), подвоєння сироваткового креатиніну і термінальну ниркову недостатність (ТНН) або смерть унаслідок ТНН). Найбільш поширеним компонентом результату був розвиток стійкої альбумінурії, але інші компоненти були значно знижені порівняно з плацебо [61]. У результаті дослідження CANVAS (канагліфлозин) повідомлялося про співвідношення ризиків 1,7 (95% ДІ 1,51, 1,91) для регресії альбумінурії і 40% сукупного зниження ризику рШКФ, ТНН або ниркової смерті (5,5 проти 9,0 учасників на 1000 пацієнто-років; співвідношення ризиків 0,60; 95% ДІ 0,47, 0,77) [52]. Тривають додаткові дослідження первинного очікуваного результату для нирок у пацієнтів із високим ризиком захворювання нирок. Дослідження оцінки впливу канагліфлозину на ниркові і серцево-судинні наслідки в пацієнтів із діабетичною нефропатією (CREDENCE), в якому вивчалось застосування канагліфлозину при ХХН з протеїнурією, було зупинено на стадії запланованого проміжного аналізу досягнення основної кінцевої точки ефективності [62].

У дослідженнях LEADER і SUSTAIN 6 ліраглутид, агоніст рецептора ГПП-1, призводив до зниження ризику, при цьому абсолютне зниження ризику становило 1,5%, співвідношення ризиків — 0,78 (95% ДІ 0,67, 0,92) для нефропатії, що вперше діагностована або погіршується [63], а семаглутид продемонстрував абсолютне зниження ризику 2,3% і співвідношення

ризиків 0,64 (95% ДІ 0,46, 0,88) для нефропатії, що вперше діагностована або погіршується [48]. Прогресування альбумінурії було найбільш поширеним компонентом комбінованого очікуваного результату для нирок, тоді як на інші компоненти (подвоєння сироваткового креатиніну, ТНН або ниркова смерть) не було істотного сприятливого впливу. У дослідженні щодо оцінки серцево-судинних результатів при застосуванні інгібіторів ДПП-4 було продемонстровано, що інгібітори ДПП-4 є безпечними з точки зору впливу на нирки і призводять до помірному зниженню альбумінурії [64].

ПОВНИЙ ДІАПАЗОН ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ: УПРАВЛІННЯ СПОСОБОМ ЖИТТЯ, МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ І ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ

У цьому розділі коротко викладено рекомендації щодо способу життя, медикаментозної терапії і методів лікування ожиріння, які знижують рівень глюкози або покращують інші показники в пацієнтів із діабетом 2-го типу. Більш детальне обговорення цих питань є в інших джерелах [3, 21, 65]. Для отримання більш докладної інформації про препарати для зниження ваги і метаболічної хірургії див. розділ

«Повний спектр терапевтичних можливостей: управління способом життя, медикаментозне лікування і тактика ведення пацієнтів з ожирінням». Основна інформація про конкретні варіанти для кожної категорії терапії узагальнена в **таблиці 2**.

Управління способом життя

Консенсусна рекомендація

Всім пацієнтам потрібно запропонувати індивідуально розроблену програму харчової терапії.

Харчова терапія

Під терміном «харчова терапія» розуміють навчання і підтримку, спрямовані на надання допомоги пацієнтам в освоєнні моделі здорового харчування. Метою харчової терапії є управління рівнем глюкози в крові та серцево-судинними чинниками ризику з метою зниження ризику

ускладнень, пов'язаних із діабетом, при цьому зберігаючи задоволення від прийому їжі [21]. Два основних принципи харчової терапії включають якість споживаної їжі та зниження її калорійності. Стратегії, спрямовані на кожен принцип, можуть поліпшити контроль за рівнем глюкози в крові.

Якість їжі, що вживається, і модель харчування. Не існує єдиного співвідношення споживання вуглеводів, білків і жирів, яке є оптимальним для кожної людини з діабетом 2-го типу. Водночас є багато хороших варіантів, і в професійних рекомендаціях зазвичай пропонується використовувати індивідуально підібрані схеми харчування, в яких акцент робиться на продукти з доведеною користю для здоров'я, при цьому зводяться до мінімуму продукти з доведеною шкодою і враховується прихильність пацієнта, а також його метаболічні потреби з метою визначення здорових харчових звичок, які є здійсненними і раціональними. У трьох дослідженнях застосування середземноморської дієти повідомлялося про незначне зниження ваги і поліпшення глікемічного контролю [66-68]. В одному з них у людей з уперше виявленим діабетом, яким була призначена середземноморська дієта з низьким вмістом вуглеводів, призначення препаратів для зниження рівня глюкози протягом 4 років було на 37% рідше, ніж у пацієнтів, яким була призначена дієта з низьким вмістом жирів (співвідношення ризиків 0,63 (95% ДІ 0,51, 0,86)). Метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу показав, що середземноморський режим харчування знижує рівень HbA1c більшою мірою, ніж контрольна дієта (відмінність середніх значень -3,3 ммоль/моль, 95% ДІ -5,1, 1,5 ммоль/моль (-0,30%, 95% ДІ -0,46%, -0,14%)) [69]. Низьковуглеводні дієти, дієти з низьким глікемічним індексом і дієти з високим вмістом білків, а також дієта «Дієтичний підхід до припинення гіпертонії» (DASH) покращують контроль глікемії, але ефект середземноморської дієти виявився найкращим [70-72]. Низьковуглеводні дієти (<26% від загальної енергії) призводять до значного зниження HbA1c через 3 місяці (-5,2 ммоль/моль, 95% ДІ -7,8, -2,5 ммоль/моль (-0,47%, 95% ДІ -0,71%, -0,23%)) і 6 місяців (4,0 ммоль/моль, 95% ДІ -6,8, -1,0 ммоль/моль (-0,36%, 95% ДІ -0,62%, 0,09%)), зі зменшуваним ефектом через

12 і 24 місяці; позитивний вплив помірного обмеження вуглеводів (26-45%) не спостерігався [73]. Було встановлено, що вегетаріанська дієта знижує рівень HbA1c, але не знижує рівень глюкози натще, порівняно з невегетаріанськими дієтами [74]. Нещодавні дослідження різних схем харчування при діабеті 2-го типу, як правило, також включали зниження ваги, що заважало зробити однозначні висновки щодо точного впливу якості харчування.

Консенсусна рекомендація

Всім пацієнтам із надмірною вагою та ожирінням, які страждають на діабет, слід повідомити про сприятливу дію зниження ваги для здоров'я і рекомендувати брати участь у програмі інтенсивного управління способом життя, яка включає корекцію харчування.

Обмеження споживаної енергії нехірургічним методом для зниження ваги. Якщо пацієнт бажає досягти ремісії діабету 2-го типу, особливо протягом 6 років після встановлення діагнозу, програми управління вагою, засновані на фактичних даних, часто бувають ефективними.

Найбільш ефективні хірургічні методи для зниження ваги включають корекцію споживаних продуктів та інтенсивне тривале консультування (наприклад, 12-26 індивідуальних консультацій упродовж 6-12 місяців). Серед дорослих із цукровим діабетом 2-го типу дієта зі заміщенням продуктів харчування (825-853 ккал/день (3450-3570 кДж/доба) протягом 3-5 місяців) з подальшим поступовим введенням заміщених продуктів та інтенсивним консультуванням призводила до плацебо-скоректованої втрати ваги на 9 кг на 1 рік і високих показників ремісії діабету (46% проти 4%; співвідношення шансів (СШ) 19,7 (95% ДІ 7,8, 49,8)) порівняно з використанням стандартних методичних рекомендацій [75]. Що стосується інтенсивних поведінкових утручань, то в дослідженні «Рух для здоров'я при діабеті» (Look AHEAD) [76] було рандомізовано 5 145 пацієнтів із надмірною вагою або ожирінням із діабетом 2-го типу в програму інтенсивного способу життя, яка сприяла обмеженню калорійності їжі, включаючи заміщення продуктів харчування для стимулювання і підтримки зниження ваги, поряд з підвищеною фізичною активністю порівняно з навчанням і використанням стандартних методичних

рекомендацій при діабеті в контрольній групі. Через 9,6 року зниження ваги було вище в експериментальній групі (8,6% проти 0,7% за 1-й рік; 6,0% проти 3,5% в кінці дослідження; обидва значення $P < 0,05$). HbA1c також знизився в експериментальній групі, незважаючи на менш інтенсивне використання препаратів для зниження рівня глюкози. Частота серцево-судинних подій була знижена, але було багато інших переваг. У 12-місячному випробуванні, в якому брали участь 563 дорослих із діабетом 2-го типу, які були рандомізовані для спостерегачів за вагою порівняно з використанням стандартного лікування, вага була знижена на 2,1% (-4,0% проти -1,9%; $P < 0,001$), спостерігалось абсолютне поліпшення HbA1c до 5,3 ммоль/моль (-3,5 порівняно з +1,8 ммоль/моль; $P = 0,020$) (0,48% (-0,32% проти +0,16%)) і зменшення використання препаратів, що знижують рівень глюкози (-26% порівняно з +12%; $P < 0,001$) [77]. Подібні програми призвели до чистого зниження ваги на 3 кг за 12-18 місяців [78-80].

Фізична активність

Консенсусна рекомендація

Підвищення фізичної активності покращує глікемічний контроль і його необхідно заохочувати у всіх пацієнтів, які страждають на діабет 2-го типу.

Аеробні вправи, силові вправи і їхнє поєднання ефективні для зниження рівня HbA1c приблизно до 6,6 ммоль/моль (0,6%) [81-84]. При цьому деякі наявні дані свідчать про те, що аеробні вправи і поєднання аеробних вправ і силових тренувань можуть бути більш ефективними, ніж тільки силові тренування [85], але це питання залишається спірним. При додаванні фізичних вправ необхідно приділяти особливу увагу пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями, неконтрольованою ретинопатією або нефропатією, а також важкою нейропатією. Широкий спектр фізичної активності, включаючи фізичні навантаження у вільний час (наприклад, прогулянки, плавання, садівництво, біг підтюпцем, тайцзі та йога), можуть значно знизити рівень HbA1c [86-90]. Загалом виконання вправ і мотиваційні стратегії, такі як моніторинг із використанням крокоміра, можуть поліпшити вплив вправ на рівень HbA1c порівняно з тільки надан-

ням рекомендацій [84, 91]. Зміна схеми харчування для зниження ваги в поєднанні з фізичними вправами покращує показники гіперглікемії і знижує чинники ризику серцево-судинних захворювань більше, ніж тільки корекція дієти або фізична активність [92].

Лікарські препарати для зниження рівня глюкози

Метформін

Метформін є пероральним лікарським засобом, який знижує рівень глюкози в плазмі крові. Він доступний у вигляді препаратів із негайним вивільненням, що зазвичай приймаються двічі на добу, й у вигляді препаратів із пролонгованим вивільненням для прийому один раз на добу або двічі на добу. Такі лікарські форми є однаково ефективними, при цьому відмінності в профілі побічних реакцій відсутні (93). Дозування метформіну негайного вивільнення починається з 500 мг один або два рази на добу під час їди, при цьому дозу необхідно збільшити до допустимої цільової дози 1000 мг двічі на добу. Максимальна добова доза становить 2550 мг у США і 3000 мг у Європейському союзі, при цьому дози вище 2000 мг зазвичай призводять до невеликої додаткової ефективності і гіршої переносимості (94). Поширеними є реакції з боку шлунково-кишкового тракту, і вони залежать від дози, можуть поліпшуватися з часом або при зменшенні дози. Метформін не повинен застосовуватися пацієнтам із рШКФ, $30 \text{ мл хв}^{-1} [1,73 \text{ м}]^2$, при цьому слід розглянути можливість зниження дози при рШКФ $< 45 \text{ мл хв}^{-1} [1,73 \text{ м}]^2$ [95-97]. Слід дотримуватися обережності при наявності умов, які можуть знизити рШКФ. Переваги метформіну включають його високу ефективність, низьку вартість, мінімальний ризик гіпоглікемії при використанні у вигляді монотерапії і потенціал до незначного зниження ваги. Деякі дослідження припускають наявність сприятливого впливу для запобігання серцево-судинних захворювань [98], але це не було підтверджено результатами нещодавно проведеного метааналізу [99]. Проте метформін може знизити ризик серцево-судинної смертності порівняно з терапією препаратами сульфонілсечовини [100]. Повідомлялося про поодинокі випадки лактоацидозу, зазвичай в умовах важкого захворювання або гострої ниркової недостатності. Отже,

метформін протипоказаний для застосування в умовах важкого захворювання, блювоти або зневоднення. Метформін може призвести до зниження концентрації вітаміну B12 в сироватці крові; тому, як правило, рекомендується проводити періодичний моніторинг і приймати його додатково, якщо рівень є недостатнім, особливо при анемії або нейропатії [101]. Завдяки високій ефективності в зниженні рівня HbA1c, хорошому профілю безпеки і низькій вартості метформін залишається препаратом першої лінії для лікування діабету 2-го типу.

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (інгібітори SGLT2)

Інгібітори SGLT2 являють собою пероральні препарати, які знижують рівень глюкози в плазмі за рахунок підвищеного виведення глюкози з сечею [102]. Ефективність цих ліків щодо зниження рівня глюкози залежить від функції нирок. Початок і продовження застосування інгібіторів SGLT2 обмежується рШКФ і вимагає періодичного моніторингу функції нирок (див. Інструкцію для медичного застосування препарату Європейського агентства з лікарських засобів і Адміністрації США з контролю за продуктами і ліками для поточних рекомендацій). Ці препарати мають високу ефективність у зниженні рівня глюкози в умовах нормальної функції нирок [51, 52, 103]. Всі інгібітори SGLT2 сприяють зниженню ваги і артеріального тиску. При монотерапії або в разі комбінованої терапії з метформіном вони не збільшують ризик розвитку гіпоглікемії. Емпагліфлозін і канагліфлозін мають серцеву та ниркову користь у пацієнтів зі встановленим або високим ризиком розвитку атеросклеротичної серцево-судинної патології. Сприятливий вплив для серця і нирок було продемонстровано при рШКФ $30 \text{ мл хв}^{-1} [1,73 \text{ м}]^{-2}$, хоча на сьогодні жоден із інгібіторів SGLT2 не був схвалений для використання регулюючими органами при рШКФ нижче $45 \text{ мл/хв}^{-1} [1,73 \text{ м}]^{-2}$ (див. розділ «Рекомендована процедура підбору лікарського засобу для зниження рівня глюкози: де використовуються нові дані, отримані в результаті досліджень з оцінки серцево-судинних результатів») [51, 52, 61]. Цей клас асоціюється з підвищеним ризиком розвитку грибкових статевих інфекцій (найбільш часто зустрічається вагініт у жінок і баланіт у чоловіків) [51, 52, 104,

105]. Повідомлення про клінічні випадки діабетичного кетоацидозу з інгібіторами SGLT2 при діабеті 2-го типу продовжують викликати занепокоєння, хоча у великих дослідженнях підвищення частоти не було підтверджено [102, 106]. Таким чином, інгібітори SGLT2 слід застосовувати з обережністю, і для пацієнтів з дефіцитом інсуліну слід провести відповідне навчання. Інгібітори SGLT2 асоціюються з підвищеним ризиком гострої ниркової недостатності, дегідратації і ортостатичної гіпотензії; слід дотримуватися обережності при застосуванні інгібіторів SGLT2 у поєднанні з діуретиками і/або інгібіторами АПФ і блокаторами рецепторів ангіотензину. Канагліфлозін асоціювався з підвищеним ризиком ампутації нижніх кінцівок (6,3 канагліфлозін проти 3,4 на 1000 пацієнто-років при прийомі плацебо через 3,1 року; співвідношення ризиків 1,97 (95% ДІ 1,41, 2,75)) [52]. Аналогічно, при застосуванні канагліфлозину був відзначений ризик переломів (15,4 проти 11,9 учасників з переломами на 1000 пацієнто-років; відношення ризиків 1,26 (95% ДІ 1,04, 1,52)) [52]. Невідомо, чи є ампутація і переломи побічними реакціями, властивими цьому класу препаратів.

Агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1)

Агоністи рецептора ГПП-1 сьогодні застосовуються у вигляді підшкірної ін'єкції. Ці препарати стимулюють секрецію інсуліну і знижують секрецію глюкагону в залежності від рівня глюкози, регулюють почуття ситості і сприяють зниженню ваги [107, 108]. Відмінності структури агоністів рецептора ГПП-1 впливають на тривалість дії, а їхній склад і дозування можуть впливати на ефективність зниження рівня глюкози і зниження ваги, а також на профіль побічних реакцій і серцево-судинні ефекти [109]. Дулаглутид, екзенатид із пролонгованим вивільненням і семаглутид вводяться один раз на тиждень [108, 109]. Ліраглутид і ліксисенатид вводяться один раз на добу, а ексенатид вводиться двічі на добу. Агоністи рецептора ГПП-1 мають високу ефективність щодо зниження рівня глюкози, але можливі варіації в межах класу препаратів [110, 111]. Наявні дані свідчать про те, що ефект може бути максимальним для семаглутиду при прийомі один раз на тиждень, на другому місці перебувають дулаглутид і ліраглу-

тид, відразу за якими йде ексенатид, які застосовуються один раз на тиждень, а після них йде ексенатид, який необхідно застосовувати двічі на добу, і ліксісенатид [110, 112-116]. Препарати короткої дії ексенатид при прийомі двічі на добу і ліксісенатид мають більш виражену постпрандіальну дію, принаймні після прийому їжі, під час якого їх слід застосовувати. Всі агоністи рецептора ГПП-1 сприяють зниженню ваги [110]; зниження коливається від 1,5 до 6,0 кг протягом 30 тижнів терапії [110, 117]. Було виявлено, що ліраглутид і семаглутид покращують серцево-судинні наслідки [47, 48] (див. розділ «Рекомендована процедура підбору лікарського засобу для зниження рівня глюкози: де використовуються нові дані, отримані в результаті досліджень з оцінки серцево-судинних результатів»). Найбільш поширеними побічними ефектами при застосуванні агоністів рецептора ГПП-1 є нудота, блювота і діарея, хоча вони зазвичай з часом зменшуються. Агоністи рецептора ГПП-1 мають мінімальний ризик розвитку гіпоглікемії, але можуть підвищувати гіпоглікемічний потенціал інсуліну і сульфонілсечовини в поєднанні з цими препаратами [118]. Попри наявність симптомів на самому початку терапії агоністи рецептора ГПП-1 істотно не збільшують ризик панкреатиту, раку підшлункової залози або захворювання кісток [119]. Вони пов'язані з підвищеним ризиком розвитку захворювань жовчного міхура [120]. Семаглутид асоціювався з підвищенням ретинопатії в дослідженні SUSTAIN 6 (співвідношення ризиків 1,76, 95% ДІ 1,11, 2,78), переважно серед пацієнтів із ретинопатією, яка була зафіксована на початку дослідження, у яких спостерігалось швидке поліпшення глікемічного контролю [48]. Хоча це спостереження залишається непоясненим, воно також є визнаним ефектом посилення глікемічного контролю за допомогою інсуліну.

Інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4)

Інгібітори ДПП-4 є препарати для перорального застосування, які підвищують секрецію інсуліну і знижують секрецію глюкагону глюкозозалежним способом. Вони помірно знижують рівень глюкози в крові [121,122]. Інгібітори ДПП-4 добре переносяться, мають нейтральний вплив щодо ваги і мінімальний ризик гіпоглікемії при використанні у вигляді монотерапії [123]. Однак при додаванні до терапії

препаратів сульфонілсечовини ризик розвитку гіпоглікемії збільшується на 50% порівняно з монотерапією препаратами сульфонілсечовини [124]. Рекомендована доза для кожного інгібітора ДПП-4 визначається і повинна бути скоригована, виходячи з функції нирок; лінагліптин є винятком, оскільки він мінімально виводиться нирками. У рідкісних випадках повідомлялося про випадки виникнення панкреатиту [125] і побічні реакції з боку скелетно-м'язової системи [126]. Дослідження з оцінки серцево-судинних результатів продемонстрували безпеку для серцево-судинної системи, але відсутність позитивного впливу на серцево-судинну систему трьох інгібіторів ДПП-4 (саксагліптину, алогліптину і ситагліптину), а також розбіжності щодо СН для саксагліптину і алогліптину [127, 128] (див. розділ «Рекомендована процедура підбору лікарського засобу для зниження рівня глюкози: де використовуються нові дані, отримані в результаті досліджень з оцінки серцево-судинних результатів»).

Тіазолідиндіони

Тіазолідиндіони (ТЗД) (піоглітазон і розиглітазон) є пероральними препаратами, які підвищують чутливість до інсуліну й ефективно знижують рівень глюкози [129-131]. ТЗД підвищують рівень холестерину ЛПВЩ [132, 133], а піоглітазон знижує серцево-судинні кінцеві точки [132, 134-138] та стеатогепатит печінки [139], при цьому достовірні докази корисного впливу відсутні. Тіазолідиндіони мають кращі показники для забезпечення глікемічної стійкості серед лікарських засобів, що знижують рівень глюкози [140]. Попри значні переваги необхідно також брати до уваги питання безпеки [136, 140, 141].

Препарати сульфонілсечовини

Препарати сульфонілсечовини є пероральними препаратами, які знижують рівень глюкози шляхом стимуляції секреції інсуліну з β -клітин підшлункової залози. Вони недорогі, широко доступні і мають високу ефективність щодо зниження рівня глюкози [146]. Препарати сульфонілсечовини використовувалися як частина схеми зниження рівня глюкози в проспективному дослідженні діабету у Великій Британії (UKPDS) [147] і в дослідженні ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR

Controlled Evaluation) [148], в обох з яких було продемонстровано зниження мікросудинних ускладнень. Збільшення маси тіла, пов'язане з прийомом препаратів сульфонілсечовини, було відносно незначним у великих групових дослідженнях, а частота вираженої гіпоглікемії була нижче, ніж при прийомі інсуліну [152]. Значні відмінності між препаратами сульфонілсечовини впливають як на безпеку, так і на ефективність. Глібенкламід (відомий як глібурид у США і Канаді) характеризується більш високим ризиком гіпоглікемії в порівнянні з іншими препаратами сульфонілсечовини [153]. Гліпізид, гліметірид і гліклазид можуть мати більш низький ризик розвитку гіпоглікемії порівняно з іншими препаратами сульфонілсечовини [152, 154]. Несприятливі серцево-судинні наслідки при прийомі препаратів сульфонілсечовини в деяких дослідженнях викликають заклопотаність, хоча результати недавніх систематичних оглядів не виявили збільшення загальної смертності порівняно з іншими чинними методами лікування [152]. Оскільки препарати сульфонілсечовини нового покоління мають менший ризик гіпоглікемії і переваги щодо вартості, ефективності та безпеки, вони залишаються розумним вибором серед препаратів, що знижують рівень глюкози, особливо коли вартість є важливим чинником. Навчання пацієнтів і застосування низьких або нефіксованих доз препаратів сульфонілсечовини більш пізнього покоління може використовуватися для зменшення ризику гіпоглікемії. Найбільшу обережність при цьому необхідно проявляти щодо осіб із високим ризиком гіпоглікемії, таких як літні пацієнти і люди з ХХН.

Інсулін

Доступні різні форми інсуліну з неоднаковою тривалістю дії. Людські інсуліни (НПХінсулін, простий інсулін і попередньо змішані комбінації НПХ і простого інсуліну) є рекомбінантним людським інсуліном, отриманим із ДНК, у той час як аналоги інсуліну були розроблені для зміни початку і тривалості дії. Основною перевагою інсуліну порівняно з іншими препаратами, що знижують рівень глюкози, є те, що інсулін може значно знизити рівень глюкози в залежності від застосовуваної дози, майже до будь-якої глікемічної мети. Більш старі препарати інсуліну також продемонстрували знижен-

ня мікросудинних ускладнень, а при тривалому спостереженні — загальної смертності і смерті від діабету [147, 155]. Крім гіпоглікемії, недоліки інсуліну включають збільшення маси тіла і необхідність ін'єкцій, частого титрування для досягнення оптимальної ефективності та моніторингу рівня глюкози [156].

Ефективність інсуліну значною мірою залежить від його належного застосування; відбору і навчання пацієнтів; коригування дози для зміни дієти, активності або ваги; і титрування до прийнятних, безпечних рівнів глюкози. Дозування інсуліну для проміжної і тривалої дії мають різний час початку, тривалість дії і ризику гіпоглікемії. При цьому спосіб введення інсуліну, включаючи дозу, час ін'єкції і глікемічні цілі, має більший вплив на побічні ефекти від прийому інсуліну, ніж відмінності між лікарськими формами інсуліну.

Базальний інсулін

Базальний інсулін належить до інсулінів пролонгованої дії, який призначений для задоволення метаболічних потреб організму в інсуліні (регулюючому вироблення глюкози в печінці), на відміну від болюсного або прандіального інсуліну, який призначений для зменшення коливань рівня глюкози після їди. Базальний інсулін є кращим початковим препаратом інсуліну в пацієнтів з діабетом 2-го типу. Варіанти включають одноразове або дворазове щоденне введення інсуліну проміжної дії НПХ або детеміру і одноразове щоденне введення гларгіну (U100 або U300) або деглудеку (U100 або U200). Аналоги інсуліну пролонгованої дії (дегludeк [U100 або U200], гларгін [U100 і U300], детемір) мають помірно нижчий абсолютний ризик гіпоглікемії порівняно з інсуліном НПХ, але коштують дорожче [157-160]. Проте в реальних умовах, де пацієнти отримують лікування для досягнення звичайних цілей лікування, початок прийому НПХ порівняно з детерміром або гларгіном U100 не призводив до збільшення кількості випадків відвідувань відділення невідкладної допомоги або госпіталізації, пов'язаних із гіпоглікемією [161]. При порівнянні людських інсулінів та їхніх аналогів відмінності у вартості можуть бути відчутними, тоді як відмінності в ризику гіпоглікемії незначні, а відмінності в глікемічній ефективності мінімальні.

Деглудек асоціюється з більш низьким ризиком важкої гіпоглікемії порівняно з інсуліном гларгіном U100 при націлюванні на інтенсивний глікемічний контроль у пацієнтів із довгостроково поточним діабетом 2-го типу з високим ризиком серцево-судинних захворювань; абсолютна вірогідність захворюваності становить 1,7% за 2 роки (коефіцієнт 0,60; $P < 0,001$ для переваги; співвідношення ризику 0,73; $P < 0,001$ для переваги) [162]. На сьогодні доступні біоеквівалентні гларгіну лікарські засоби з аналогічним профілем ефективності і більш низькою вартістю [163]. Не було продемонстровано, що інсулін знижує ризик серцево-судинних захворювань [156], але дані свідчать про те, що гларгін U100 і деглудек не збільшують ризик розвитку важких серцево-судинних небажаних явищ [162, 164].

Є концентровані лікарські форми деглудеку (U200) і гларгіну (U300), які дозволяють вводити менший обсяг, що зручно для пацієнтів, які отримують більш високі дози. Гларгін U300 має більш низький ризик нічної гіпоглікемії порівняно з гларгіном U100, але для еквівалентної ефективності необхідна доза гларгіну на 10-14% вище [165-167].

Не у всіх пацієнтів рівень глюкози в крові достатньою мірою контролюється базальним інсуліном. Зокрема, перш за все посиленої терапії потребують пацієнти з більш високим рівнем HbA1c до лікування, більш високим ІМТ, більшою тривалістю захворювання і такі, які приймають більшу кількість пероральних препаратів, що знижують рівень глюкози [168].

Інші лікарські форми інсуліну

Лікарські форми інсуліну короткочасної і швидкої дії, що вводяться під час їди, зазвичай використовуються для посилення терапії базальним інсуліном у пацієнтів, які не досягають глікемічних цілей. Варіанти включають звичайний людський інсулін, різні аналоги (аспарт, глулізін і лізпро), лікарські форми (більш швидкий інсулін аспарт, лізпро U200), біоеквівалентні препарати (лізпро) та інсуліни з різними шляхами введення (вдихання). Аналоги інсуліну швидкої дії мають помірно нижчий ризик розвитку гіпоглікемії порівняно зі звичайним людським інсуліном, але більш високу вартість. Доступні різні попередньо змішані складі людських і аналогових інсулінів, які продовжують широко використовуватися в деяких регіонах,

хоча вони мають підвищений ризик гіпоглікемії порівняно з монотерапією базальним інсуліном (таблиця 2 і рис. 7).

Інші препарати для зниження рівня глюкози

Інші пероральні лікарські засоби, що знижують рівень глюкози (тобто меглітініди, інгібітори α -глюкозидази, колесевелам, бромокриптин швидкого вивільнення, прамлінгін), рідше звичай не використовуються в США і деяких країнах Європи. В останні роки не з'являлося жодної нової наукової інформації про ці лікарські засоби. Їхні основні характеристики наведено в таблиці 2.

Розв'язання проблеми ожиріння іншим чином, ніж втручання в спосіб життя

Лікарські засоби для схуднення

У деяких посібниках з клінічної практики рекомендуються ліки для схуднення як доповнення до ведення інтенсивного способу життя для пацієнтів з ожирінням, особливо якщо вони страждають від діабету [169-171]. В інших довідниках не рекомендується їх приймати [172]. Було виявлено, що кілька препаратів і комбінацій препаратів, схвалених у США або Європі для зниження ваги, покращують контроль глюкози у людей із діабетом [173, 174]. Один препарат, що знижує рівень глюкози, ліраглутид, також схвалений для лікування ожиріння при застосуванні більш високої дози [175]. Вартість, побічні реакції і низька ефективність обмежують роль фармакотерапії в тривалому контролі ваги.

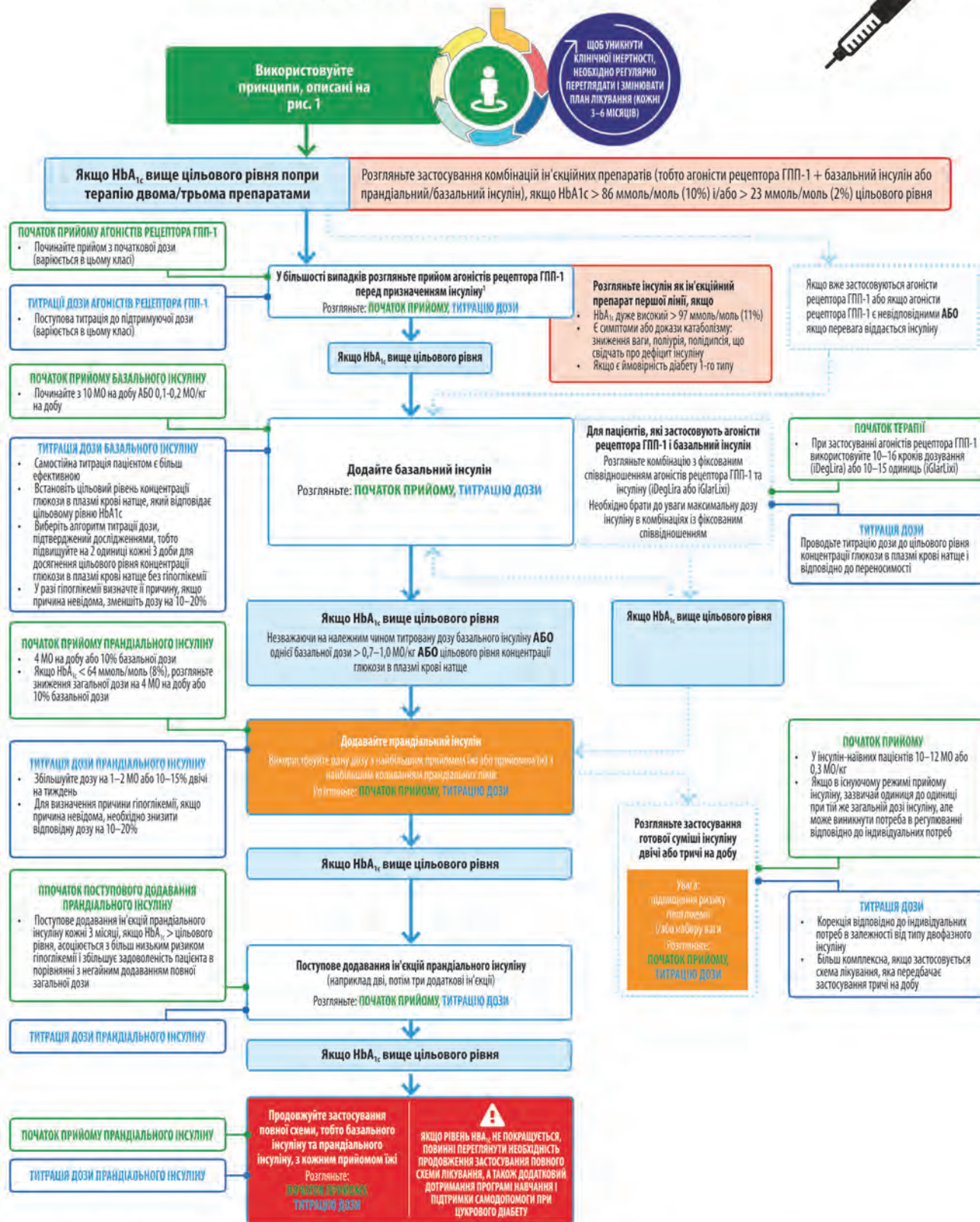
Метаболічна хірургія

Консенсусна рекомендація

Метаболічна хірургія є рекомендованим варіантом лікування дорослих із діабетом 2-го типу і 1) ІМТ $\geq 40,0$ кг/м² (ІМТ $\geq 37,5$ кг/м² у людей азіатського походження) або 2) ІМТ 35,0-39,9 кг/м² (32,5-37,4 кг/м² у людей азіатського походження), які не можуть досягти тривалого зниження ваги і поліпшення супутніх захворювань використовуваними нехірургічними методами.

Метаболічна хірургія дуже ефективна для поліпшення контролю глюкози [176-178] і часто викликає ремісію захворювання [179-182].

ПОСИЛЕННЯ ІН'ЄКЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ



1. Розгляньте вибір агоністів рецептора ГПП-1: переваги пацієнта, зниження рівня HbA_{1c} , зниження ваги або частоту ін'єкцій. У разі ССЗ розгляньте прийом агоністів рецептора ГПП-1 з доведеним позитивним впливом на ССЗ

Рис. 7. Посилення ін'єкційної терапії.

Такий ефект може зберігатися протягом не менше 5 років [177, 182]. Переваги включають в себе зменшення застосування препаратів, що знижують рівень глюкози, необхідних для досягнення глікемічних цілей [178, 179].

У деяких практичних клінічних рекомендаціях і офіційних позиціях рекомендується розглядати метаболічну хірургію як варіант лікування дорослих із діабетом 2-го типу і 1) ІМТ $\geq 40,0$ кг/м² (ІМТ $\geq 37,5$ кг/м² у людей азіатського походження) або 2) ІМТ $\geq 35,0$ - $39,9$ кг/м² ($\geq 32,5$ - $37,4$ кг/м² у людей азіатського походження), які не можуть досягти тривалої втрати ваги і поліпшення супутніх захворювань розумними нехірургічними методами [65, 183]. Оскільки вихідний ІМТ не передвіщає сприятливого впливу хірургічного втручання на глікемію або важкі наслідки і поліпшення глікемічного контролю відбувається через механізми, які не залежать від ваги [183], метаболічна хірургія може бути розглянута для пацієнтів з ІМТ 30,0- $34,9$ кг/м² ($27,5$ - $32,4$ у людей азіатського походження), які не можуть досягти тривалої втрати ваги і поліпшення супутніх захворювань розумними нехірургічними методами.

Побічні ефекти бариатричної хірургії, які можуть відрізнитися в залежності від процедури, включають хірургічні ускладнення (наприклад, анастомозні перетікання або перетікання шва, шлунково-кишкова кровотеча, непрохідність кишечника, необхідність повторної операції), пізні метаболічні ускладнення (наприклад, недостатність білка, мінеральна недостатність, авітаміноз, анемія, гіпоглікемія) і гастроєзофагеальний рефлюкс [184, 185]. Пацієнти, які вдаються до метаболічної хірургії, можуть піддаватися ризику застосування психоактивних речовин, включаючи вживання наркотиків і алкоголю, а також куріння [186]. Люди з цукровим діабетом, які піддаються метаболічній хірургії, також мають підвищені показники депресії та інших серйозних психічних розладів [187]. Ці чинники повинні оцінюватися до операції і протягом періоду спостереження. Метаболічні операції повинні виконуватися у великих клініках, у яких є багатопрофільні бригади, які мають досвід лікування діабету і шлунково-кишкової хірургії. Після операції пацієнтам необхідно надати тривалу підтримку з метою корекції способу життя і проводити систематичний моніторинг вмісту вітамінів і мікроелементів [188, 189].

ЯК ЦЕ ПРАЦЮЄ В КОМПЛЕКСІ: СТРАТЕГІЇ РЕАЛІЗАЦІЇ

Для зростаючої кількості пацієнтів наявність специфічних супутніх захворювань (наприклад, атеросклеротичної серцево-судинної патології, серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок, ожиріння), питання безпеки застосування (наприклад, ризик гіпоглікемії) або існуюча система охорони здоров'я (наприклад, вартість ліків) вимагають особливого підходу до вибору препаратів для зниження рівня глюкози в крові. Вони розглядаються на рис. 2-6. Для пацієнтів, які не досягли свого цільового рівня HbA1c, важливо переглянути спосіб життя, оцінити прихильність та організувати своєчасне спостереження (наприклад, протягом 3-6 місяців) (рис. 1).

Монотерапія на початку лікування

Консенсусна рекомендація

Метформін є кращим препаратом першої лінії для зниження рівня глюкози у більшості осіб, які страждають на діабет 2-го типу.

Метформін залишається кращим препаратом першої лінії для зниження рівня глюкози при діабеті 2-го типу, і його слід призначати пацієнтам з уперше діагностованим діабетом. Ця рекомендація заснована на ефективності, безпеці, переносимості, низькій вартості та великому клінічному досвіді застосування цього препарату. Результати дослідження UKPDS (n=5342) показали переваги початкового лікування метформіном для клінічних випадків, пов'язаних із діабетом, з меншою ймовірністю гіпоглікемії і збільшення ваги, ніж при терапії інсуліном або препаратами сульфонілсечовини [98].

Комбінована терапія на початку лікування порівняно з поетапним додаванням препаратів, що знижують рівень глюкози

Консенсусна рекомендація

Поетапне додавання лікарських препаратів, що знижують рівень глюкози, зазвичай краще, ніж призначення комбінованої терапії на початку лікування.

У більшості пацієнтів цукровий діабет 2-го типу є прогресуючим захворюванням, яке зазвичай є наслідком постійного зниження секреції інсуліну. Практичний вплив поступової втрати функції β -клітин полягає в тому, що глікемічну ціль при монотерапії зазвичай можливо підтримувати тільки протягом декількох років. Поетапна терапія (тобто додавання ліків до метформіну для підтримки цільового рівня HbA1c) підкріплюється результатами клінічних випробувань [3]. Хоча деякі фахівці підтримують призначення комбінованої терапії на початку лікування через більш значне початкове зниження HbA1c, ніж при монотерапії метформіном [190, 191], є мало доказів того, що цей підхід є більш ефективним, ніж поетапне додавання ліків для підтримки глікемічного контролю або уповільнення прогресування діабету. Однак, оскільки абсолютна більшість пероральних препаратів рідко знижує рівень HbA1c більш ніж на 11 ммоль/моль (1%), початкова комбінована терапія може розглядатися в пацієнтів із показником HbA1c більш ніж на 17 ммоль/моль (1,5%) вище його цільового значення. Препарати з фіксованою дозою можуть поліпшити прихильність до лікування при використанні комбінованої терапії [192] і можуть допомогти швидше досягти глікемічних цілей [100]. При розгляді потенційних переваг комбінованої терапії необхідно враховувати комплексний вплив на пацієнтів кількох препаратів і можливі побічні ефекти, збільшення вартості і, в разі фіксованих комбінованих препаратів, меншу варіативність при виборі дози.

Вибір препарату для зниження рівня глюкози після метформіну

Консенсусна рекомендація

Вибір лікарського засобу, який додається до метформіну, залежить від уподобань пацієнта і клінічних характеристик. Важливі клінічні характеристики включають наявність встановленої атеросклеротичної серцево-судинної патології та інших супутніх захворювань, таких як серцева недостатність або хронічна хвороба нирок; ризик специфічних побічних ефектів лікарських засобів, зокрема гіпоглікемії і збільшення ваги; а також безпеку, переносимість та вартість (рис. 2-6).

Як докладно описано в розділі «Препарати для зниження рівня глюкози», препарати, що знижують рівень глюкози, які можуть бути додані до метформіну, мають чіткі профілі дії, ефективності і побічних ефектів [100, 193]. Широко застосовується раннє введення базального інсуліну, зокрема, коли рівень HbA1c дуже високий ($>0,97$ ммоль/моль [$>11\%$]), присутні симптоми гіперглікемії або є ознаки катаболізму, що не припиняється, (наприклад, втрата ваги). Ця сукупність симптомів може виникати при діабеті 2-го типу, але передбачає дефіцит інсуліну і підвищує ймовірність автоімунного (тип 1) або панкреатогенного діабету, при якому інсулін буде кращою терапією. Хоча це залишається звичайною стратегією для пацієнтів, коли рівень HbA1c дуже високий, інгібітори SGLT2 [194] і агоністи рецептора ГПП-1 [195] продемонстрували ефективність у пацієнтів із рівнем HbA1c, що перевищує 75 ммоль/моль (9%), з додатковими перевагами, а саме зниженням ваги і зниженням ризику гіпоглікемії.

Дані клінічних випробувань підтверджують використання декількох інгібіторів SGLT2 і агоністів рецептора ГПП-1 як додаткової терапії для людей із діабетом 2-го типу з HbA1c >53 ммоль/моль ($>0,7\%$) і встановленим ССЗ [48, 51, 52]. Однак, оскільки тільки 15-20% пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу відповідають характеристикам пацієнтів у цих дослідженнях, при виборі інших лікарських засобів, що додаються до метформіну, у більшості випадків необхідно враховувати інші клінічні особливості (рис. 2-6) [149, 196-204].

Препарати сульфонілсечовини та інсулін можуть призводити до підвищення ризику виникнення гіпоглікемії і не є кращими для пацієнтів, для яких це є проблемою. Крім того, гіпоглікемія викликає занепокоєння і може знизити прихильність до лікування (рис. 5). Для пацієнтів, яким необхідно знизити вагу або підтримувати її (рис. 4), необхідно враховувати можливість зниження ваги при прийомі інгібіторів SGLT2 та агоністів рецептора ГПП-1, відсутність впливу на вагу інгібіторів ДПП-4. Важливим чинником для суспільства в цілому і для багатьох пацієнтів зокрема є вартість ліків; препарати сульфонілсечовини, піоглітазон і рекомбінантні людські інсуліни відносно недорогі, хоча їхня вартість може варіюватися в залежності від регіону. При ухваленні клінічних рішень необхідно

враховувати короткострокові витрати на придбання, більш тривалі витрати на лікування і рентабельність (рис. 6).

Призначення додаткових засобів крім двох лікарських препаратів

Консенсусна рекомендація

При посиленні лікування, крім комплексної терапії двома лікарськими засобами, для підтримки глікемічних цілей необхідно оцінювати можливе виникнення побічних реакцій ліків на супутні захворювання, а також тягар лікування і його вартість.

Відсутність результатів лікування при застосуванні одного або декількох видів терапії, не пов'язаних з інсуліном, повинно викликати питання прихильності, а в пацієнтів із втратою ваги — ймовірність того, що в пацієнта автоімунний (тип 1) або панкреатогенний діабет. Проте для людей із довгостроковим діабетом часто потрібно більше двох препаратів, що знижують рівень глюкози, які часто включають інсулін. Порівняно з базою знань, яка пропонує використання комплексної терапії діабету 2-го типу, існує менше інформації, що допомагає зробити вибір на користь того чи іншого лікарського засобу [205]. Загалом посилювати лікування після двох препаратів слід за тими ж загальними принципами, що і додавати другий препарат, при цьому необхідно допускати, що ефективність третього і четвертого препаратів буде в цілому менш очікуваною. Жодна конкретна комбінація не продемонструвала переваги, за винятком тих, які включають агоністи інсуліну і рецептора ГПП-1, що володіють широким діапазоном глікемічної ефективності. Чим більше додається ліків, тим вище ризик виникнення побічних реакцій. Важливо враховувати взаємодію ліків і розуміти, чи може комплексна схема лікування стати перешкодою для її дотримання. Крім того, з кожним додатково призначеним лікарським препаратом збільшуються витрати, які можуть вплинути на відповідальність, покладену на пацієнта, поведінку при прийомі ліків і їхню ефективність [193, 205-211].

У той час як більшості пацієнтів потрібно додавання препаратів, що знижують рівень глюкози, деяким потрібно зниження або припинення прийому ліків, особливо в разі неефективності

терапії або якщо пацієнти піддаються більш високому ризику побічних ефектів, таких як гіпоглікемія, або при зміні глікемічних цілей через зміну клінічних умов (наприклад, розвиток супутніх захворювань або здорове старіння).

Керівний принцип полягає в тому, що при використанні різних методів лікування необхідно регулярно оцінювати реакцію на терапію, включаючи ефективність (HbA1c, вага) і безпеку препаратів; слід припинити терапію або зменшити дозу, якщо позитивний ефект є мінімальним або якщо шкідливий вплив переважає позитивний ефект. Зокрема, припинення або зменшення дози ліків, прийом яких може призвести до підвищеного ризику гіпоглікемії, важливо на початковому етапі призначення нового лікування, спрямованого на зниження рівня глюкози (спосіб життя або прийом ліків) (рис. 7) [40]. Рівні HbA1c нижче 48 ммоль/моль (6,5%) або істотно нижче індивідуальної глікемічної цілі повинні спонукати до припинення або зменшення дози ліків, прийом який асоціюється з ризиком гіпоглікемії або збільшенням ваги.

Додавання ін'єкційних лікарських засобів

Консенсусна рекомендація

Для пацієнтів, яким потрібне більш інтенсивне зниження рівня глюкози, ін'єкційні лікарські засоби, агоністи рецептора ГПП-1, є кращим вибором порівняно з інсуліном. Пацієнтам з екстремальною та симптоматичною гіперглікемією рекомендується призначати інсулін (рис. 7).

Дивіться розділи «Інсулін» і «Базальний інсулін» у розділі «Ліки для зниження рівня глюкози» для отримання більш докладної інформації про лікарські препарати.

Пацієнти часто віддають перевагу комбінації пероральних препаратів перед ін'єкційними препаратами. Діапазон можливих комбінацій пероральних препаратів дозволяє багатьом людям безпечно досягати глікемічних цілей. Однак на сьогодні немає доказів того, що монотерапія будь-якими одними ліками або комбінована терапія мають тривалий ефект, і для багатьох пацієнтів ін'єкційні ліки стають необхідними через 5-10 років після виявлення діабету. Дані досліджень, в яких порівнюються агоністи рецептора ГПП-1 та інсулін (базальний, попередньо

змішаний або базально-болусний), демонструють аналогічну або навіть кращу ефективність у зниженні рівня HbA1c [212, 213]. Агоністи рецептора ГПП-1 мають більш низький ризик гіпоглікемії і сприяють зниженню маси тіла порівняно зі збільшенням маси тіла при застосуванні інсуліну [212, 214]. Деякі агоністи рецептора ГПП-1 можна застосовувати у вигляді ін'єкцій один раз на тиждень, на відміну від інсуліну, який необхідно застосовувати щодня або кілька разів на добу. Виходячи з цих міркувань, агоніст рецептора ГПП-1 є кращим варіантом у пацієнтів із діагностованим діабетом 2-го типу, при якому необхідно вдаватися до ін'єкційної терапії. Однак переносимість та висока вартість агоністів рецептора ГПП-1 є важливими чинниками, які обмежують їхнє застосування. Якщо потрібне додаткове зниження рівня глюкози, крім терапії агоністами рецептора ГПП-1 пролонгованої дії, розумним варіантом є додавання базального інсуліну [215, 216].

Як альтернатива, ведення інсуліну в схеми прийому пероральних препаратів добре відомо. Зокрема, використання базального інсуліну в комбінації з пероральними препаратами є ефективним і призводить до меншої гіпоглікемії і збільшення ваги, ніж комбінації з використанням готових сумішей інсуліну або прандіального інсуліну [217]. Стандартний підхід для оптимізації схем прийому базального інсуліну полягає в титруванні дози на основі цільової концентрації глюкози натще, яка є простим показником ефективності. НПХ-інсулін та аналоги інсуліну тривалої дії ефективні для контролю рівня глюкози натще, хоча базові аналогові препарати демонструють знижений ризик гіпоглікемії, особливо протягом ночі, при титруванні до тієї ж цілі глюкози натще, що і при застосуванні НПХ-інсуліну [157, 218].

Додавання препаратів до терапії базальним інсуліном

Консенсусна рекомендація

Пацієнти, яким не вдається підтримувати глікемічні цілі на базальному інсуліні в комбінації з пероральними препаратами, можуть посилити лікування за допомогою агоністів рецептора ГПП-1, інгібіторів SGLT2 або прандіального інсуліну (рис. 7 і 8).

Стало загальноприйнятою практикою підходити до застосування інсуліну в людей з діабетом 2-го типу, дотримуючись встановлених парадигм, розроблених для людей з діабетом 1-го типу. Це включає в себе багаторазові щоденні ін'єкції доз аналогів інсуліну перед прийомом їжі, які коригуються з урахуванням вмісту глюкози в крові і споживаної їжі. Хоча це прийнятно для людей з діабетом 2-го типу, які є худими, інсулінодефіцитними і чутливими до екзогенного інсуліну, при цьому ігноруються істотні відмінності в патофізіології між більшістю людей з діабетом 2-го типу і діабетом 1-го типу. Більшість людей із діабетом 2-го типу страждають на ожиріння і резистентність до інсуліну, вимагаючи набагато більших доз інсуліну, ніж люди з діабетом 1-го типу. У пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу збільшення маси тіла є особливо проблемним побічним ефектом застосування інсуліну. Останні дані підтверджують ефективність комбінацій інсуліну з цукрознижувальними препаратами, які не сприяють збільшенню маси тіла. Наприклад, інгібітори SGLT2 можна додавати в схеми лікування інсуліном для зниження рівня глюкози в крові без збільшення дози інсуліну, збільшення маси тіла або гіпоглікемії [219-221]. У метааналізі, в якому вивчалася комбінація інгібіторів SGLT2 або інгібіторів ДПП-4 з інсуліном, комбінація інгібіторів SGLT2 та інсуліну призводила до значного зниження HbA1c, при цьому спостерігалися переваги з точки зору маси тіла і відсутності збільшення показників гіпоглікемії [222, 223]. Залежно від вихідного рівня HbA1c, глікемічного профілю і індивідуальної реакції на лікування при додаванні інгібіторів SGLT2 дозу інсуліну, можливо, необхідно буде зменшити для запобігання гіпоглікемії.

Комбінація базального інсуліну і агоніста рецептора ГПП-1 є високоефективною, при цьому недавні дані клінічних випробувань продемонстрували переваги цієї комбінації для зниження рівня HbA1c і запобігання збільшенню маси тіла і гіпоглікемії порівняно з підвищенням дози інсуліну [224, 225]. Більшість даних отримані з досліджень, у яких до базального інсуліну додавався агоніст рецептора ГПП-1. Тим не менш, є докази того, що інсулін, доданий до агоніста рецептора ГПП-1, також може ефективно знижу-

вати рівень HbA1c, хоча при цьому спостерігається збільшення ваги [215]. Є також комбінації з фіксованим співвідношенням інсуліну і агоністів рецептора ГПП-1, які можуть зменшити кількість ін'єкцій порівняно з введенням ліків окремо [226-228]. Останній підхід до лікування глікемії, коли спільне застосування базального інсуліну та пероральних препаратів є недостатнім для досягнення цілей HbA1c, полягає в підвищенні дози інсуліну (рис. 7 і 8). Навчання та підтримка самопомоги при цукровому діабеті (DSMES), сфокусовані на інсулінотерапії, особливо корисні при розгляді варіанту посиленої інсулінотерапії. Пацієнта слід направляти до ендокринолога (діабетолога) в тих випадках, коли лікар не має достатнього досвіду підвищення дози, зберігаються погані результати, незважаючи на підвищення дози, або у пацієнтів виникають інші проблеми, які ускладнюють підвищення дози. Режими інтенсивного введення інсуліну включають: 1) одну або кілька щоденних ін'єкцій швидкодіючого інсуліну перед прийомом їжі (прандіального інсуліну), 2) перехід від одного до трьох щоденних прийомів фіксованих готових сумішей препаратів інсуліну короткої та тривалої дії (комбінованих або двофазних інсулінів) [229, 230]. При додаванні прандіального інсуліну введення однієї ін'єкції з найбільшим прийомом їжі на день є простим і безпечним підходом [231]. Згодом, якщо глікемічні цілі не досягаються однією дозою прандіального інсуліну на добу, до інших прийомів їжі можуть бути додані додаткові ін'єкції прандіального інсуліну [232]. Результати метааналізу передбачають помірно більше зниження рівня HbA1c при схемах базально-прандіальної терапії порівняно зі схемами двофазного інсуліну, але за рахунок більшого збільшення ваги [233-235]. Незважаючи на те, що вони, як і раніше, широко використовуються, ми, як правило, не рекомендуємо застосування комбінацій інсуліну, особливо таких, які необхідно вводити тричі на добу, для рутинного застосування при посиленому використанні інсуліну (рис. 7).

Тривалі інфузії інсуліну з використанням дозаторів інсуліну можуть мати позитивний результат у незначній кількості людей з діабетом 2-го типу [236].

Доступність і вартість

Консенсусна рекомендація

При виборі препаратів, що знижують рівень глюкози, необхідно враховувати їхню доступність, вартість лікування і страхове покриття.

Доступність ліків для зниження рівня глюкози, систем підтримки пацієнтів та пристроїв для моніторингу рівня глюкози в крові може відрізнитися в усьому світі, залежно від рівня економіки, культури і системи охорони здоров'я певного регіону. Вартість і доступ до більш нових ліків та інсуліну залишаються важливими питаннями в усьому світі. Хоча економіка лікування діабету комплексна і загалом включає в себе витрати на ускладнення діабету і результати лікування в довгостроковій перспективі, вартість ліків і доступність лікування часто є основою для ухвалення рішень. У системі охорони здоров'я різноманітність лікарських препаратів заснована на різних оцінках економічної ефективності. У деяких країнах це призводить до величезних відмінностей у вартості нових і старих ліків, що знижують рівень глюкози, обмежуючи доступ до повного спектра методів лікування діабету для широких верств населення і створюючи дворівневу систему лікування. Оскільки управління глікемії залишається наріжним каменем профілактики ускладнень діабету, ці відмінності викликають питання чесності, справедливості і здоров'я населення в цілому. Тим не менше, використання менш дорогих речовин, таких як метформін, препарати сульфонілсечовини і людський інсулін, залишається ефективним варіантом (рис. 2 і 6). Активізація зусиль з управління способом життя може також мати великий вплив, але втручання в поведінку і підтримка також можуть бути дорогими, і при цьому необхідно враховувати соціально-економічні перешкоди для поліпшення способу життя [237].

Новітні технології

Існує тенденція до використання технологій і телемедицини для поліпшення здоров'я пацієнтів [238]. Багато типів інформації можуть бути оцифровані, такі як рівні глюкози в крові, час, витрачений на вправи, пройдені кроки,

РОЗГЛЯД ПЕРОРАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ В ПОЄДНАННІ З ІН'ЄКЦІЙНОЮ ТЕРАПІЄЮ



МЕТФОРМІН



Продовжуйте лікування метформіном

ІНГІБІТОРИ SGLT2



При прийомі інгібіторів SGLT2 продовжуйте лікування
Розгляньте додавання інгібіторів SGLT2

- У разі діагностованого ССЗ
- Якщо HbA_{1c} вище цільового рівня або як засіб для зниження ваги

ТЗД¹



Припиніть прийом ТЗД в разі початку інсулінотерапії АБО зменшіть дозу



Увага

- Діабетичний кетоацидоз
- Інструктування щодо лікування під час хвороби
- Не знижуйте дозу інсуліну занадто різко

РЕПАРАТИ СУЛЬФОНІЛСЕЧОВИНИ



При лікуванні препаратами сульфанілсечовини припиніть або скоротіть їхній прийом на 50% у разі початку застосування базального інсуліну



Розгляньте припинення прийому препаратів сульфонілсечовини в разі початку прийому прандіального інсуліну або лікування попередньо підготовленими сумішами

ІНГІБІТОРИ ДПП-4



Припиніть прийом інгібіторів ДПП-4 в разі початку застосування агоністів рецептора ГПП-1

1. Протипоказаний у деяких країнах, розгляньте застосування більш низьких доз. Ця комбінація має підвищений ризик затримки рідини або набору ваги.

Рис. 8. Розгляд пероральної терапії в поєднанні з ін'єкційною терапією.

споживання енергії, дози ліків, що вводяться, артеріальний тиск і вага. Ці дані можуть бути ідентифіковані програмним забезпеченням, що призводить до певних рекомендацій щодо лікування, підтримуваних алгоритмами в реальному часі. Телемедицина включає в себе кілька видів комунікацій, таких як двостороннє відео, електронна пошта, текстові повідомлення, смартфони, планшети, бездротові монітори, інструменти підтримки ухвалення рішень та інші види телекомунікаційних технологій. Загалом це призводить до поліпшення контролю за рівнем глюкози крові [239, 240].

ОСНОВНІ ОБМЕЖЕННЯ

Попри більш ніж 200-річні дослідження в галузі управління способом життя при діабеті і більш ніж 50-річні дослідження порівняльної ефективності при діабеті, залишається багато нерозв'язаних питань, що стосуються менеджменту діабету 2-го типу. У контексті наших поточних узгоджених рекомендацій нижче наводиться обговорення хвилюючих питань, які необхідно розв'язати.

Галузі поточного дослідження, що розвиваються, забезпечать поліпшення в лікуванні діабету і покладають великі надії на нові методи лікування.

- **Досягнення науки.** Інструменти, доступні для профілактики і лікування діабету, значно покращені. Однак впровадження ефективних інновацій відстає.
- **Фундаментальна наука.** Наше розуміння основних механізмів діабету, розвитку ускладнень і лікування обох, хоча і постійно прогресуючих, підкреслило, наскільки мало ми знаємо.
- **Персоналізована/точна медицина.** Попри багатообіцяючі підходи, засновані на методиці та роботі з об'ємними даними, що враховують як особистісні чинники, так і чинники навколишнього середовища, а також їхню взаємодію, вони практично не реалізовані в лікуванні діабету і вимагають значних інвестицій і координації, щоб вони дійсно були ефективними.
- **Інформаційні технології.** Переваги та роль поліпшеного моніторингу глюкози та інших даних, що використовуються в реальному часі, засновані на інформатиці підходи для

індивідуальної адаптації лікування, мають великий потенціал, але поки вони недостатньо вивчені.

- **Надмірна вага/ожиріння.** Терапія, яка використовується сьогодні, явно недосконала. Інновації в методах і реалізації трансформують профілактику і лікування діабету. Розуміння біології, психології та соціології ожиріння для визначення фармакологічного, поведінкового та політичного підходів до профілактики та лікування цієї основної причини діабету 2-го типу має важливе значення.
- **Управління способом життя, навчання і підтримка самопомоги при цукровому діабеті.** Хоча переваги цих підходів очевидні, необхідно більш ретельно розробити методику поведінки, спрямовану на індивідуалізацію та підтримання ефекту лікування. Функції β-клітин. Збереження і посилення функції β-клітин сприймається як святий Грааль діабету, і все ж ефективні методи ще недостатньо розроблені.
- **Трансляційне дослідження.** Існує величезний розрив між знаннями, отриманими в результаті клінічних досліджень, і застосуванням цієї інформації в клінічній практиці. Цей розрив необхідно заповнити прагматичними дослідженнями та іншими особливостями, які включають витрати на лікування, прихильність пацієнтів та інші параметри, запропоновані пацієнтами. Пацієнти та інші зацікавлені сторони повинні робити більший внесок у дизайн і результати досліджень. Прагматичні проекти допоможуть отримати більш комплексну загальну картину результатів і зменшать вартість. Отримані «реальні докази» доповнять дані, отримані в результаті рандомізованих досліджень.
- **Розробка лікарських препаратів.** У разі нових лікарських препаратів необхідно довести їхню ефективність для лікування захворювань, пов'язаних із рівнем глюкози, супутніх захворювань і/або ускладнень, а також безпеку і переносимість, щоб вони були конкурентоспроможними на ринку.
- **Ускладнення.** Стеатогепатит, серцева недостатність, неальбумінурична ХХН, хронічні психічні захворювання та інші проблеми є ускладненнями діабету, які можуть витіс-

нити класичні мікросудинні і макросудинні захворювання за значимістю і впливом. Необхідно в найближчому майбутньому розробити оптимальну стратегію діагностики, скринінгу і лікування.

Інші важливі сфери включають кращу сегментацію «діабету 2-го типу», а також належну діагностику вторинного діабету, що дозволить досягти більш інформованої індивідуалізації лікування. Необхідно в найближчому майбутньому більш детально розробити оптимальний підхід до лікування діабету в слабких і літніх пацієнтів, з огляду на суперечливі відомості про глікемічні цілі, а також про користь і шкоду конкретних методів лікування від управління способом життя до вибору лікарських засобів. Сучасні підходи до лікування діабету 2-го типу в підлітків і молодих людей, мабуть, не впливають на втрату функції β -клітин, і більшість людей в цій віковій групі швидко переходить на інсулінотерапію. Дослідження, спрямовані на підбір оптимальної терапії в цій новій популяції з жахливо високим ризиком ранньої інвалідації, є нагальною потребою.

Існують спірні питання, які ускладнюють процес розробки клінічних рекомендацій. Наприклад, чи чинить метформін корисну дію при наявності серцево-судинних захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу на ранніх стадіях розвитку діабету при нормальному перебігу цього захворювання, як передбачається Британським проспективним дослідженням цукрового діабету (UKPDS)? Чи є роль метформіну як лікарського засобу першої лінії істинно доказовою? Хоча обґрунтування початкової комбінованої терапії, спрямованої на нормалізацію рівнів глікемії на початковій стадії діабету, є привабливим, клінічні дослідження, що доводять сприятливу дію певних комбінацій, не проводилися. Оскільки для підбору схем лікування потрібно чимало витрат, така інформація вкрай необхідна. У всьому світі використовуються різні схеми лікування.

Важливе значення має визначення оптимальних економічно ефективних підходів до лікування, особливо у веденні пацієнтів (мультиморбідність).

У результаті недавніх досліджень серцево-судинних результатів виникають нові питання. Чи поширюється корисна дія інгібіторів SGLT2 і агоністів рецептора ГПП-1 для серцево-судинної системи і нирок, продемонстровані в пацієнтів із встановленим ССЗ, на пацієнтів із більш низьким ризиком? Чи є додаткова перевага використання агоністів рецептора ГПП-1 і SGLT2 для профілактики серцево-судинних і ниркових подій? Якщо так, то в яких групах населення?

Розв'язання цих та інших життєво важливих клінічних питань потребує додаткових інвестицій у фундаментальні, трансляційні, клінічні та практичні дослідження. Необхідно буде розробити більш ефективні з точки зору часу і витрат дослідницькі парадигми для розв'язання орієнтованих на пацієнта кінцевих точок шляхом реформування нормативно-правової бази і використання інформатики та скоординованих систем навчання у сфері охорони здоров'я. Зростаючий тягар серцево-судинних порушень обміну речовин із точки зору захворюваності, поширеності та вартості є реальною загрозою для суспільства. З метою поліпшення профілактики і лікування дуже важливо приділити увагу цьому питанню.

Лікування гіперглікемії при діабеті 2-го типу стало надзвичайно комплексним через кількість доступних ліків, що знижують рівень глюкози. Ухвалення рішень, орієнтованих на пацієнтів, і підтримка, а також послідовні зусилля щодо поліпшення дієти і фізичних вправ залишаються основою тактики лікування глікемії. Рекомендується початкове використання метформіну з подальшим додаванням препаратів, що знижують рівень глюкози, виходячи з супутніх захворювань і проблем пацієнта, але ми продовжуємо шукати відповіді на багато інших нерозв'язаних питань.

Таблиця 2. Препарати для зниження рівня глюкози крові та схеми лікування, що використовуються в США або Великій Британії, і специфічні характеристики, що можуть впливати на вибір індивідуального лікування в невагітних дорослих із діабетом другого типу

| Клас | Лікарські препарати/схеми лікування за класом | Первинні фізіологічні дії | Переваги | Позитивний вплив/побічні дії | Ефективність |
|---|---|---|---|---|--|
| Спосіб життя | | | | | |
| Дієта | <ul style="list-style-type: none"> • Середземноморська • Антигіпертензивна • Низьковоглеводна • Вегетаріанська • Інше | <ul style="list-style-type: none"> • Залежить від дієти | <ul style="list-style-type: none"> • Економічність • Відсутність побічних ефектів | <ul style="list-style-type: none"> • Необхідність інструктажу • Необхідність мотивації • Необхідність зміни способу життя на все життя • Можлива наявність соціальних бар'єрів | Середня |
| Фізична активність | <ul style="list-style-type: none"> • Біг, прогулянки • Велопробування (заняття на велотренажері) • Плавання • Силові тренування • Йога • Тайцзі • Багато інших | <ul style="list-style-type: none"> • Витрата енергії • Регулювання ваги • ↑ чутливості до інсуліну | <ul style="list-style-type: none"> • Економічність • ↑ зниження ризику завдяки збільшенню балансу/сили • ? поліпшення психічного здоров'я • ↑ щільності кісток • ↓ артеріального тиску • ↓ ваги • Зменшення чинників ризику атеросклеротичної серцево-судинної патології | <ul style="list-style-type: none"> • Ризик пошкодження опорно-рухового апарату • Необхідність мотивації • Ризик травм ноги в пацієнтів із нейропатією • Необхідність зміни способу життя на все життя | Середня |
| Обмеження калорійності | <ul style="list-style-type: none"> • Індивідуальне обмеження калорійності з або без підрахунку калорій • Програми з консультуванням • Програми заміщення їжі | <ul style="list-style-type: none"> • Витрата енергії • Регулювання ваги • ↓ жиру на печінці та підшлунковій залозі • ↑ чутливості до інсуліну | <ul style="list-style-type: none"> • Зниження глікемії • Зниження потреби у використанні антидіабетичних та інших лікарських засобів • Відсутність серйозних побічних ефектів • Зменшення чинників ризику атеросклеротичної серцево-судинної патології | <ul style="list-style-type: none"> • Необхідність мотивації • Необхідність зміни способу життя на все життя | Мінлива, з потенціалом до дуже високої ефективності; часто середня |
| Лікарські засоби для перорального прийому | | | | | |
| Бігуанди | <ul style="list-style-type: none"> • Метформін | <ul style="list-style-type: none"> • ↓ печінкової продукції глюкози • Інші неінсулін-опосередковані механізми | <ul style="list-style-type: none"> • Великий досвід застосування • Не призводить до гіпоглікемії • Економічний | <ul style="list-style-type: none"> • Шлунково-кишкові симптоми • Дефіцит вітаміну В₁₂ • Необхідно використовувати з обережністю або коригувати дозу для ЗВ стадії ШКФ (рШКФ 30-40 мл хв⁻¹ [1,73 м²]) • Лактоацидоз | Висока |
| Інгібітори натрій/залежного переносника глюкози 2 типу (інгібітори SGLT2) | <ul style="list-style-type: none"> • Канагліфлозін • Дапагліфлозін • Емпагліфлозін • Ертугліфлозін | <ul style="list-style-type: none"> • Блокує зворотне всмоктування глюкози нирками, що збільшує глюкозурію • ? інші тубуло-гломерулярні ефекти • ↓ ТНССЯ, СН, ХХН при прийомі певних речовин (див. текст) | <ul style="list-style-type: none"> • Не призводить до гіпоглікемії • ↓ маси тіла • ↓ кров'яного тиску • Ефективність на всіх стадіях ЦД 2-го типу зі збереженням гломерулярної функції | <ul style="list-style-type: none"> • Генітальні інфекції • ІМП • Поліурія • Зменшення обсягу міжклітинної рідини/гіпотензія/запаморочення • ↑ холестерину ЛПНЩ • ↑ креатиніну (транзиторне) • Корекція дози/уникнути захворювань нирок • ↑ ризику ампутації (канагліфлозін) | Середня – висока (в залежності від ШКФ) |

Продовження таблиці 2

| Клас | Лікарські препарати/схеми лікування за класом | Первинні фізіологічні дії | Переваги | Позитивний вплив/побічні дії | Ефективність |
|------------------------------|--|--|---|---|------------------|
| Інгібітори ДПП-4 | <ul style="list-style-type: none"> • Сітагліптин • Віддагліптин • Саксагліптин • Лінагліптин • Алогліптин | <ul style="list-style-type: none"> • Глюкозозалежні: • ↑ секреції інсуліну • ↓ секреції глюкагону | <ul style="list-style-type: none"> • Не призводить до гіпоглікемії • Нейтральний вплив на вату • Хороша переносимість | <ul style="list-style-type: none"> • ↑ ризику переломів (канагліфлозин) • ↑ ризику діабетичного кетоацидозу (рідко) • Гангрена Фурнье (рідко) • Висока вартість | Середня |
| Препарати сульфонілсечовини | <ul style="list-style-type: none"> • Глібенкламід / глібурид • Гліпізид • Гліклазид • Гліметірид | <ul style="list-style-type: none"> • ↑ секреції інсуліну | <ul style="list-style-type: none"> • Великий досвід застосування • ↓ ризик мікросудинних захворювань, британське проспективне дослідження цукрового діабету • Економічність | <ul style="list-style-type: none"> • Гіпоглікемія • ↑ маси тіла • Сумнівна безпека для серцево-судинної системи • Корекція дози/уникнути захворювань нірок • Часто виникає вторинна резистентність | Середня |
| ТЗД | <ul style="list-style-type: none"> • Піоглітазон • Розиглітазон | <ul style="list-style-type: none"> • ↑ чутливості до інсуліну | <ul style="list-style-type: none"> • Низький ризик гіпоглікемії • Тривала дія • ↑ Х-ЛПВЩ • ↓ тригліцеридів (піоглітазон) • ↓ атеросклеротичної серцево-судинної патології (піоглітазон; у пацієнтів з інсулінорезистентністю після інсульту і як вторинна кінцева точка в пацієнтів, які страждають на діабет, з високим ризиком розвитку ССЗ) • Нижча вартість | <ul style="list-style-type: none"> • ↑ маси тіла • набряк/серцева недостатність • Втрата кісткової маси • ↑ холестерину ЛПНЩ (розиглітазон) • ? рак жовчного міхура • ? макулярний набряк | Висока |
| Меглітінід (глініди) | <ul style="list-style-type: none"> • Репаглінід • Натеглінід | <ul style="list-style-type: none"> • ↑ секреції інсуліну | <ul style="list-style-type: none"> • ↓ постпрандальні глікемічні піки • Гнучке дозування • Безпека при прогресуючому захворюванні нірок при продуманому дозуванні (особливо репаглінід) • Більш низька вартість | <ul style="list-style-type: none"> • Гіпоглікемія • ↑ маси тіла • Сумнівна безпека для серцево-судинної системи • Частий прийом | Середня – висока |
| Інгібітори альфа-глюкозидози | <ul style="list-style-type: none"> • Акарбоза • Міглітол • Воглібоза | <ul style="list-style-type: none"> • Уповільнює перетравлення/засвоєння вуглеводів | <ul style="list-style-type: none"> • Низький ризик гіпоглікемії • Постпрандальні глікемічні піки • Несистемний механізм дії • Безпека для серцево-судинної системи • Більш низька вартість | <ul style="list-style-type: none"> • Часто: побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту • Частий прийом • Корекція дози/уникнення захворювань нірок | Низька – середня |
| Секвестранти жовчних кислот | <ul style="list-style-type: none"> • Колесевелам[®] | <ul style="list-style-type: none"> • ? ↓ печінкової продукції глюкози • ? ↑ рівня інкретину | <ul style="list-style-type: none"> • Не призводить до гіпоглікемії • ↑ холестерину ЛПНЩ | <ul style="list-style-type: none"> • Запори • ↑ тригліцеридів • Може ↓ абсорбцію інших лікарських засобів • Середня вартість | Низька – середня |

| Клас | Лікарські препарати/схеми лікування за класом | Первинні фізіологічні дії | Переваги | Позитивний вплив/побічні дії | Ефективність |
|-----------------------------------|---|---|---|---|------------------|
| Агоністи допаміну-2 | Бромокриптин швидкого вивільнення ^в | <ul style="list-style-type: none"> Моделює гіпоталамічне регулювання метаболізму ↑ чутливості до інсуліну | <ul style="list-style-type: none"> Не призводить до гіпоглікемії ? ↓ випадків атеросклеротичної серцево-судинної патології | <ul style="list-style-type: none"> Головний біль/запаморочення/непритомність Нудота Втома Риніт Висока вартість | Низька – середня |
| Ін'єкційні препарати | | | | | |
| Тривалої дії (базальні) | <ul style="list-style-type: none"> Деглюдек (U100, U200) Детемір Гларгін (U00, U300) | <ul style="list-style-type: none"> Активізує інсуліновий рецептор ↑ споживання глюкози ↓ виробництво глюкози | <ul style="list-style-type: none"> Майже універсальна відповідь Теоретично необмежена ефективність Ін'єкція один раз на добу | <ul style="list-style-type: none"> Гіпоглікемія Набір ваги Необхідність навчання Часта корекція дози для оптимальної ефективності Висока вартість | Дуже висока |
| Середньої дії (базальні) | <ul style="list-style-type: none"> Людський НПХ | <ul style="list-style-type: none"> Активізує інсуліновий рецептор ↑ споживання глюкози ↓ виробництво глюкози | <ul style="list-style-type: none"> Майже універсальна відповідь Теоретично необмежена ефективність Дешевший, ніж аналоги | <ul style="list-style-type: none"> Гіпоглікемія Набір ваги Необхідність навчання Часто приймається двічі на добу Часта корекція дози для оптимальної ефективності | Дуже висока |
| Швидкої дії | <ul style="list-style-type: none"> Аспарт (звичайний і швидко-діючий) Ліспро (U100, U200) Глулизин | <ul style="list-style-type: none"> Активізує інсуліновий рецептор ↑ споживання глюкози ↓ виробництво глюкози | <ul style="list-style-type: none"> Майже універсальна відповідь Теоретично необмежена ефективність ↓ постпрандальної глюкози | <ul style="list-style-type: none"> Гіпоглікемія Набір ваги Необхідність навчання Можуть знадобитися ін'єкції кілька разів на добу Часта корекція дози для оптимальної ефективності Висока вартість | Дуже висока |
| Інгаляційні препарати швидкої дії | <ul style="list-style-type: none"> Інгаляційний порошок людського інсуліну^в | <ul style="list-style-type: none"> Активізує інсуліновий рецептор ↑ споживання глюкози ↓ виробництво глюкози | <ul style="list-style-type: none"> Майже універсальна відповідь ↓ постпрандальної глюкози Більш швидкий початок дії і більш коротка тривалість дії, ніж у швидко-діючих аналогів | <ul style="list-style-type: none"> Необхідно провести спірометрію (ОФВ₁) перед початком терапії, через 6 місяців і щорічно Протипоказаний при хронічному захворюванні легенів Не рекомендується курцям Гіпоглікемія Набір ваги Необхідність навчання Можуть знадобитися інгаляції кілька разів на добу Часта корекція дози для оптимальної ефективності Висока вартість Побічні реакції з боку дихальних шляхів (наприклад, бронхоспазм, кашель, зниження ОФВ₁) | Висока |
| Короткої дії | <ul style="list-style-type: none"> Простий людський інсулін (U100, U500) | <ul style="list-style-type: none"> Активізує інсуліновий рецептор ↑ споживання глюкози ↓ виробництво глюкози | <ul style="list-style-type: none"> Майже універсальна відповідь Теоретично необмежена ефективність ↓ постпрандальної глюкози Дешевший, ніж аналоги | <ul style="list-style-type: none"> Гіпоглікемія Набір ваги Необхідність навчання Часта корекція дози для оптимальної ефективності Можуть знадобитися ін'єкції кілька разів на добу | Дуже висока |

Продовження таблиці 2

| Клас | Лікарські препарати/схеми лікування за класом | Первинні фізіологічні дії | Переваги | Позитивний вплив/побічні дії | Ефективність |
|---|--|--|---|---|----------------------|
| Змішаний інсулін | <ul style="list-style-type: none"> Багато | <ul style="list-style-type: none"> Активізує інсуліновий рецептор ↑ споживання глюкози ↓ виробництво глюкози | <ul style="list-style-type: none"> Майже універсальна відповідь Теоретично необмежена ефективність Менше ін'єкцій, ніж базального/болюсного перед кожним прийомом їжі Рекомбінантні людські інсуліни менш дорогі | <ul style="list-style-type: none"> Гіпоглікемія Набір ваги Необхідність навчання Часта корекція дози для оптимальної ефективності Висока вартість (за винятком змішаного людського інсуліну) Може привести до зобов'язання приймати їжу | Дуже висока |
| Агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 | | | | | |
| Більш короткої дії | <ul style="list-style-type: none"> Екзенатид Ліксісенатид | <ul style="list-style-type: none"> Глюкозозалежні ↑ секреції інсуліну ↓ секреції глюкагону Уповільнює спороження шлунка ↑ ситість | <ul style="list-style-type: none"> Не призводить до гіпоглікемії при монотерапії ↓ ваги Відмінні показники постпрандіальної глюкози при прийомі їжі після ін'єкцій Покращення серцево-судинних чинників ризику | <ul style="list-style-type: none"> Часті побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, які можуть бути тимчасовими Незначне ↑ частоти серцевих скорочень Необхідність навчання Корекція дози/уникнення при заворюваннях нирок Гострий панкреатит (рідко/невизначено) Дуже висока вартість | Середня - висока |
| Більш тривалої дії | <ul style="list-style-type: none"> Дулаглутид Ексенатид пролонгованої дії Луралутид Семаглутид | <ul style="list-style-type: none"> Глюкозозалежні ↑ секреції інсуліну ↓ секреції глюкагону Уповільнює спороження шлунка ↑ ситість | <ul style="list-style-type: none"> Не призводить до гіпоглікемії при монотерапії ↓ ваги ↓ постпрандіальні глікемічні піки Покращення серцево-судинних чинників ризику ↓ ТНСЯ при прийомі деяких препаратів (див. текст) ↓ альбумінурії при прийомі деяких препаратів (див. текст) Значне зниження рівня глюкози натще в порівнянні з препаратами короткої дії Застосовується раз на тиждень (крім Луралутиду, який необхідно застосовувати щодня) | <ul style="list-style-type: none"> Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, зокрема заворювання жовчного міхура Підвищення ↑ частоти серцевих скорочень Необхідність навчання Корекція дози/уникнення при заворюваннях нирок Гострий панкреатит (рідко/невизначено) С-клітинна гіперплазія/мозкові пухлини щитоподібної залози (рідко/невизначено; спостерігаються тільки у тварин) Дуже висока вартість | Висока - дуже висока |
| Інші ін'єкційні препарати | | | | | |
| Миметики аміліну | <ul style="list-style-type: none"> Прамлінтид[®] | <ul style="list-style-type: none"> ↓ секреції глюкагону Уповільнює спороження шлунка ↑ ситість | <ul style="list-style-type: none"> ↓ постпрандіальних глікемічних піків ↓ ваги | <ul style="list-style-type: none"> Гіпоглікемія Частий прийом Необхідність навчання Часті побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту Дуже висока вартість | Середня |

| Клас | Лікарські препарати/схеми лікування за класом | Первинні фізіологічні дії | Переваги | Позитивний вплив/побічні дії | Ефективність |
|---|--|---|---|--|--------------|
| Комбіновані препарати з фіксованим дозуванням агоністів рецепторів ДПП-1 і аналогів базального інсуліну | <ul style="list-style-type: none"> Ліраглутид/дегludeк Ліксисенатид/гларгін | <ul style="list-style-type: none"> Комбінована дія обох діючих речовин | <ul style="list-style-type: none"> Підвищена глікемічна ефективність у порівнянні з компонентами Зниження побічних ефектів (наприклад, з боку шлунково-кишкового тракту, гіпоглікемії) порівняно з компонентами | <ul style="list-style-type: none"> Менша втрата ваги, ніж при монотерапії агоністом рецептора ГПП-1 Дуже висока вартість | Дуже висока |
| Препарати для схуднення | <ul style="list-style-type: none"> Лоркасерин^b Налтрексон/бупропіон Орлістат Фентермін/топірама^b Ліраглутид 3 мг | <ul style="list-style-type: none"> Зниження апетиту Порушення абсорбції жиру (орлістат) | <ul style="list-style-type: none"> Середнє зниження ваги на 3-9 кг порівняно з плацебо | <ul style="list-style-type: none"> Високі показники через побічні ефекти <50% досягають зниження ваги на ≥5% Побічні ефекти Обмежена тривалість Висока вартість | Середня |
| Метаболічна хірургія гастропластика | <ul style="list-style-type: none"> Вертикальна гастропластика Обхідний шлунковий анастомоз по Ру Регульований шлунковий бандаж Білопанкреатичне шунтування | <ul style="list-style-type: none"> Обмеження прийому їжі (все) Мальабсорбція (обхідний шлунковий анастомоз по Ру, білопанкреатичне шунтування) Зміни гормональних і, можливо, нервових імпульсів (вертикальна гастропластика, обхідний шлунковий анастомоз по Ру, білопанкреатичне шунтування) | <ul style="list-style-type: none"> Стале зниження ваги ↑ Швидкості ремісії діабету ↓ Кількості ліків від діабету ↓ Артеріального тиску Покращення ліпідного обміну | <ul style="list-style-type: none"> Висока вартість ↑ Ризику ранніх і пізніх хірургічних ускладнень ↑ Ризику повторної операції ↑ Ризику синдрому демпінгу ↑ Мальабсорбції поживних речовин і вітамінів ↑ Ризику виникнення депресії ↑ Ризику для початківця використання опіюїдів ↑ Ризику гастроуденальної виразки ↑ Ризику гіпоглікемії ↑ Ризику зловживання алкоголем | Дуже висока |

Більш детальна інформація доступна в стандартах медичної допомоги при діабеті ADA — 2018 (3). Глюкозо-знижувальна ефективність ліків за рахунок зміни HbA1c: дуже високий рівень: >22 ммоль/моль (2%), високий рівень: 11-22 ммоль/моль (1-2%), середній рівень: 6-11 ммоль/моль (0,5-1,5%), <6 ммоль/моль (0,5%).^a — Не ліцензований у США для лікування діабету 2-го типу. ^b — Не ліцензований у Європі для лікування діабету 2-го типу.

Список використаної літератури

- Rodriguez-Gutierrez R, Gionfriddo MR, Ospina NS, et al. Shared decision making in endocrinology: present and future directions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:706-716
- American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S55-S64
- American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S73-S85
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55:1577-1596
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes. 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015;58:429-442
- Riddle MC, Gerstein HC, Holman RR, et al. A1C targets should be personalized to maximize benefits while limiting risks. *Diabetes Care* 2018;41:1121-1124
- American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S86-S104
- Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016;59:2298-2307
- Khunti K, Kosiborod M, Ray KK. Legacy benefits of blood glucose, blood pressure and lipid control in individuals with diabetes and cardiovascular disease: time to overcome multifactorial therapeutic inertia? *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:1337-1341
- Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:537-547
- Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB. Status of HbA1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. *Clin Chem* 2011;57:204-214
- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S13-S27
- Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, Scavini M. Effects of structured versus unstructured self-monitoring of blood glucose on glucose control in patients with non-insulin-treated type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Sci Technol* 2018;12: 183-189
- Young LA, Buse JB, Weaver MA, et al.; Monitor Trial Group. Glucose self-monitoring in non-insulin-treated patients with type 2 diabetes in primary care settings: a randomized trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:920-929
- Anjana RM, Kesavadev J, Neeta D, et al. A multicenter real-life study on the effect of flash glucose monitoring on glycemic control in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2017;19:533-540
- American Diabetes Association. 3. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S28-S37
- Kunneman M, Montori VM, CastanedaGuarderas A, Hess EP. What is shared decision making? (and what it is not). *Acad Emerg Med* 2016;23:1320-1324
- Breslin M, Mullan RJ, Montori VM. The design of a decision aid about diabetes medications for use during the consultation with patients with type 2 diabetes. *Patient Educ Couns* 2008; 73:465-472
- Mullan RJ, Montori VM, Shah ND, et al. The diabetes mellitus medication choice decision aid: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2009; 169:1560-1568
- Stacey D, Le'gare' F, Lewis K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4:CD001431
- American Diabetes Association. 4. Lifestyle management: Standards of Medical Care in Diabetes2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S38-S50
- Powers MA, Bardsley J, Cypress M, et al. Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes: a joint position statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Care* 2015;38:1372-1382
- Department of Health. Diabetes UK. Structured patient education in diabetes: report from the Patient Education Working Group. Structured patient education in diabetes: report from the Patient Education Working Group, 2005. Available from http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130105204013/http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4113195. Accessed 29 August 2018
- National Institute for Health and Clinical Excellence. (2011) Quality Standard for Diabetes in Adults, Statements 2 and 3, 2011. Available from <https://www.nice.org.uk/guidance/qs6>. Accessed 29 August 2018
- Beck J, Greenwood DA, Blanton L, et al.; 2017 Standards Revision Task Force. 2017 National standards for diabetes self-management education and support. *Diabetes Educ* 2017;43:449-464
- Chrvala CA, Sherr D, Lipman RD. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the effect on glycemic control. *Patient Educ Couns* 2016;99:926-943
- Pillay J, Armstrong MJ, Butalia S, et al. Behavioral programs for type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:848-860
- Zhao F-F, Suhonen R, Koskinen S, Leino-Kilpi H. Theory-based self-management educational interventions on patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Adv Nurs* 2017;73:812-833
- Odgers-Jewell K, Ball LE, Kelly JT, Isenring EA, Reidlinger DP, Thomas R. Effectiveness of groupbased self-management education for individuals with type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses and meta-regression. *Diabet Med* 2017;34:1027-1039
- He X, Li J, Wang B, et al. Diabetes selfmanagement education reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017; 55:712-731
- Chatterjee S, Davies MJ, Heller S, Speight J, Snoek FJ, Khunti K. Diabetes structured selfmanagement education programmes: a narrative review and current innovations. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:130-142
- Egede LE, Gebregziabher M, Echols C, Lynch CP. Longitudinal effects of medication nonadherence on glycemic control. *Ann Pharmacother* 2014;48:562-570
- Huber CA, Reich O. Medication adherence in patients with diabetes mellitus: does physician drug dispensing enhance quality of care? Evidence from a large health claims database in Switzerland. *Patient Prefer Adherence* 2016;10: 1803-1809
- Iglay K, Cartier SE, Rosen VM, et al. Metaanalysis of studies examining medication adherence, persistence, and discontinuation of oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2015;31:1283-1296
- McGovern A, Tippu Z, Hinton W, Munro N, Whyte M, de Lusignan S. Systematic review of adherence rates by medication class in type 2 diabetes: a study protocol. *BMJ Open* 2016;6: e010469
- Khunti K, Seidu S, Kunutsor S, Davies M. Association between adherence to pharmacotherapy and outcomes in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2017;40:1588-1596
- Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:1299-1307
- McGovern A, Tippu Z, Hinton W, Munro N, Whyte M, de Lusignan S. Comparison of medication adherence and persistence in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1040-1043
- Lasalvia P, Barahona-Correa JE, RomeroAlvernia DM, et al. Pen devices for insulin self-administration compared with needle and vial: systematic review of the literature and meta-analysis. *J Diabetes Sci Technol* 2016;10: 959-966
- Khunti K, Davies MJ. Clinical inertia-time to reappraise the terminology? *Prim Care Diabetes* 2017;11:105-106
- Furler J, O'Neal D, Speight J, et al. Supporting insulin initiation in type 2 diabetes in primary care: results of the Stepping Up pragmatic cluster randomised controlled clinical trial. *BMJ* 2017; 356:j783

42. Manski-Nankervis J-A, Furler J, O'Neal D, Ginnivan L, Thuraisingam S, Blackberry I. Overcoming clinical inertia in insulin initiation in primary care for patients with type 2 diabetes: 24-month follow-up of the Stepping Up cluster randomised controlled trial. *Prim Care Diabetes* 2017;11:474-481
43. Tabesh M, Magliano DJ, Koye DN, Shaw JE. The effect of nurse prescribers on glycaemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2018;78:37-43
44. Murphy ME, Byrne M, Galvin R, Boland F, Fahey T, Smith SM. Improving risk factor management for patients with poorly controlled type 2 diabetes: a systematic review of healthcare interventions in primary care and community settings. *BMJ Open* 2017;7:e015135
45. American Diabetes Association. 1. Improving care and promoting health in populations: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S7-S12
46. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? Reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2018;41:14-31
47. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375: 311-322
48. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844
49. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-1239
50. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-2257
51. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373: 2117-2128
52. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377: 644-657
53. Lehrke M, Marx N. Diabetes mellitus and heart failure. *Am J Med* 2017;130(6S):S40-S50
54. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al.; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016;37:1526-1534
55. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS Program. *Circulation* 2018;138:458-469
56. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:500-508
57. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19: 69-77
58. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-1326
59. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-1335
60. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-242
61. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-334
62. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, et al.; CREDENCE study investigators. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) study rationale, design, and baseline characteristics. *Am J Nephrol* 2017;46:462-472
63. Mann JFE, IIIrsted DD, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:839-848
64. Deacon CF. A review of dipeptidyl peptidase4 inhibitors. Hot topics from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20 (Suppl. 1):34-46
65. American Diabetes Association. 7. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S65-S72
66. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al.; Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-241
67. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151: 306-314
68. Esposito K, Maiorino MI, Pettrizo M, Bellastella G, Giugliano D. The effects of a Mediterranean diet on the need for diabetes drugs and remission of newly diagnosed type 2 diabetes: follow-up of a randomized trial. *Diabetes Care* 2014;37:1824-1830
69. Huo R, Du T, Xu Y, et al. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2015;69:1200-1208
70. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000354
71. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2013;97:505-516
72. Azadbakht L, Fard NRP, Karimi M, et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. *Diabetes Care* 2011; 34:55-57
73. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;139:239-252
74. Yokoyama Y, Barnard ND, Levin SM, Watanabe M. Vegetarian diets and glycemic control in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diagn Ther* 2014;4: 373-382
75. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018;391:541-551
76. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al.; Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-154
77. O'Neil PM, Miller-Kovach K, Tuerk PW, et al. Randomized controlled trial of a nationally available weight control program tailored for adults with type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2016; 24:2269-2277
78. Jebb SA, Ahern AL, Olson AD, et al. Primary care referral to a commercial provider for weight loss treatment versus standard care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:1485-1492
79. Leblanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode CD, Kapka T. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:434-447
80. Delahanty LM, Dalton KM, Porneala B, et al. Improving diabetes outcomes through lifestyle change - a randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23:1792-1799
81. Boule' NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286:1218-1227
82. Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34:1228-1237
83. Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer AJ. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Sports Med* 2014;44:487-499
84. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al.; Italian Diabetes Exercise Study (IDES) Investigators. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med* 2010;170:1794-1803
85. Schwingshackl L, Missbach B, Dias S, König J, Hoffmann G. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia* 2014;57:1789-1797

86. Qiu S, Cai X, Schumann U, Velders M, Sun Z, Steinacker JM. Impact of walking on glycemic control and other cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9:e109767
87. Rees JL, Johnson ST, Boule' NG. Aquatic exercise for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 2017;54:895-904
88. Pai L-W, Li T-C, Hwu Y-J, Chang SC, Chen LL, Chang PY. The effectiveness of regular leisuretime physical activities on long-term glycemic control in people with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;113:77-85
89. Lee MS, Jun JH, Lim H-J, Lim H-S. A systematic review and meta-analysis of tai chi for treating type 2 diabetes. *Maturitas* 2015;80: 14-23
90. Cui J, Yan J-H, Yan L-M, Pan L, Le JJ, Guo YZ. Effects of yoga in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabetes Invest* 2017;8:201-209
91. Qiu S, Cai X, Chen X, Yang B, Sun Z. Step counter use in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med* 2014; 12:36
92. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:1447-1463
93. Aggarwal N, Singla A, Mathieu C, et al. Metformin extended-release versus immediate-release: an international, randomized, doubleblind, head-to-head trial in pharmacotherapy-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:463-467
94. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med* 1997;103:491-497
95. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312:2668-2675
96. Lalau J-D, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire AS, Belpaire F, De Broe ME. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care* 2018;41:547-553
97. Imam TH. Changes in metformin use in chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2017;10: 301-304
98. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865
99. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a metaanalysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017;60: 1620-1629
100. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:740-751
101. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:1754-1761
102. Zhang X-L, Zhu Q-Q, Chen Y-H, et al. Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a systemic review and metaanalysis with trial sequential analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007165
103. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, et al. Benefits and harms of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0166125
104. Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:348-355
105. Jabbour S, Seufert J, Scheen A, Bailey CJ, Karup C, Langkilde AM. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:620-628
106. Tang H, Li D, Wang T, Zhai S, Song Y. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on diabetic ketoacidosis among patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2016;39:e123- e124
107. Thrasher J. Pharmacologic management of type 2 diabetes mellitus: available therapies. *Am J Med* 2017;130(6S):S4-S17
108. Karagiannis T, Liakos A, Bekiari E, et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1065-1074
109. Zaccardi F, Htike ZZ, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Benefits and harms of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatments: a systematic review and network metaanalysis. *Ann Intern Med* 2016;164:102-113
110. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:524-536
111. Sorli C, Harashima S-I, Tsoukas GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:251-260
112. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al.; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6:275-286
113. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2014;384: 1349-1357
114. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet* 2013; 381:117-124
115. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al.; LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374:39-47
116. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al.; DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, noninferiority study. *Lancet* 2008;372:1240-1250
117. Andreadis P, Karagiannis T, Malandris K, et al. Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:2255-2263
118. Li Z, Zhang Y, Quan X, et al. Efficacy and acceptability of glycemic control of glucagon-like peptide-1 receptor agonists among type 2 diabetes: a systematic review and network metaanalysis. *PLoS One* 2016;11:e0154206
119. Storgaard H, Cold F, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:906-908
120. Monami M, Nreu B, Scatena A, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1233-1241
121. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Capuano A, Giugliano D. Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials. *BMJ Open* 2014;4:e005442
122. Aroda VR, Henry RR, Han J, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther* 2012;34:1247-1258.e22
123. Wu S, Chai S, Yang J, et al. Gastrointestinal adverse events of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther* 2017;39:1780- 1789.e33
124. Salvo F, Moore N, Arnaud M, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i2231
125. Tkač I, Raz I. Combined analysis of three large interventional trials with gliptins indicates increased incidence of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:284-286
126. Mascolo A, Rafaniello C, Sportiello L, et al. Dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitor-induced arthritis/arthritis: a review of clinical cases. *Drug Saf* 2016;39:401-407
127. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 2017;136:849-870

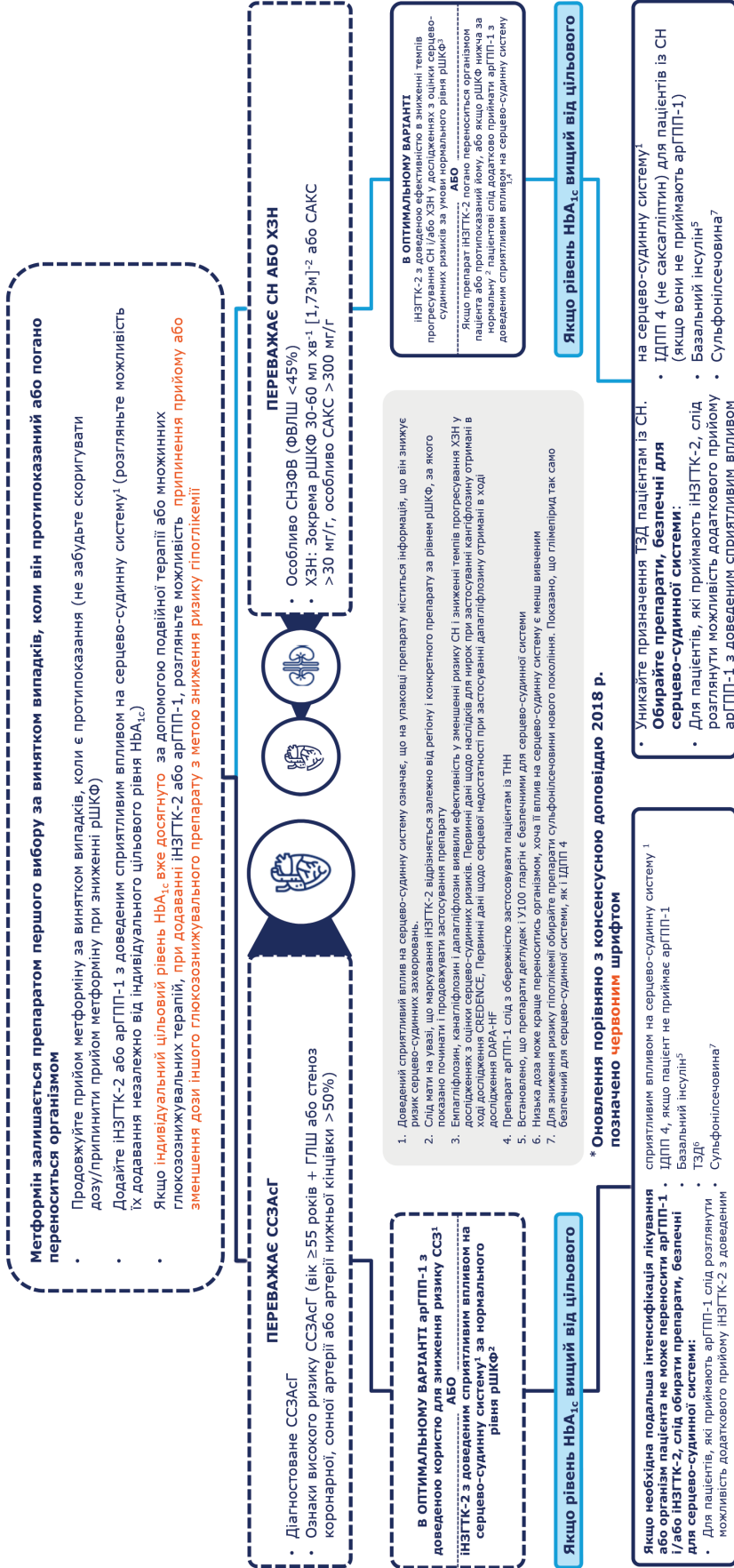
128. Li L, Li S, Deng K, et al. Dipeptidyl peptidase4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ* 2016;352:i610
129. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebocontrolled dose-response study. *The Pioglitazone 001 Study Group. Diabetes Care* 2000;23: 1605-1611
130. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *The Pioglitazone 027 Study Group. Clin Ther* 2000;22: 1395-1409
131. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106-1118
132. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al.; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;374:1321-1331
133. Hanefeld M, Marx N, Pfüßner A, et al. Antiinflammatory effects of pioglitazone and/or simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity C-reactive protein: the PIOSTAT Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:290-297
134. Saremi A, Schwenke DC, Buchanan TA, et al. Pioglitazone slows progression of atherosclerosis in prediabetes independent of changes in cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:393-399
135. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al.; PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1561-1573
136. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al.; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289
137. Bach RG, Brooks MM, Lombardero M, et al.; BARI 2D Investigators. Rosiglitazone and outcomes for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation* 2013;128:785-794
138. Mahaffey KW, Hafley G, Dickerson S, et al. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. *Am Heart J* 2013;166: 240-249.e1
139. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165:305-315
140. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al.; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-2443
141. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al.; RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125-2135 [Lond Engl]
142. Hanefeld M, Brunetti P, Scherthaner GH, Matthews DR, Charbonnel BH; QUARTET Study Group. One-year glycemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:141-147
143. Viscoli CM, Inzucchi SE, Young LH, et al.; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone and risk for bone fracture: safety data from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102: 914-922
144. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, et al.; Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Study Group. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008;31:845-851
145. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA* 2015;314:265-277
146. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TW, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2013;56:973-984
147. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853
148. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-2572
149. Monami M, Dicembrini I, Kundisova L, Zannoni S, Nreu B, Mannucci E. A meta-analysis of the hypoglycaemic risk in randomized controlled trials with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2014;16: 833-840
150. Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1239-1246
151. Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;109:378-388
152. Khunti K, Chatterjee S, Gerstein HC, et al. Do sulphonylureas still have a place in clinical practice? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;Feb 28: pii:S2213-8587(18)30025-1
153. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007;30:389-394
154. Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;110:75-81
155. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589
156. Erpeldinger S, Rehman MB, Berkhout C, et al. Efficacy and safety of insulin in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Endocr Disord* 2016;16:39
157. Owens DR, Traylor L, Mullins P, Landgraf W. Patient-level meta-analysis of efficacy and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100U/mL or neutral protamine Hagedorn insulin analysed according to concomitant oral antidiabetic therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;124:57-65
158. Goldman J, Kapitza C, Pettus J, Heise T. Understanding how pharmacokinetic and pharmacodynamic differences of basal analog insulins influence clinical practice. *Curr Med Res Opin* 2017;33:1821-1831
159. Freemantle N, Chou E, Frois C, et al. Safety and efficacy of insulin glargine 300 u/mL compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e009421
160. Russell-Jones D, Gall M-A, Niemeier M, Diamant M, Del Prato S. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: a meta-analysis of seven clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25:898-905
161. Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, Huang ES, Karter AJ. Association of initiation of basal insulin analogs vs neutral protamine hagedorn insulin with hypoglycemia-related emergency department visits or hospital admissions and with glycemic control in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2018;320:53-62
162. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al.; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:723-732
163. Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A, et al. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17:734-741
164. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al.; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-328
165. Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17:835-842
166. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, et al.; EDITION 2 Study Investigators. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014;37: 3235-3243
167. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, MuehlenBartmer I, Bizet F, Home PD; EDITION 1 Study Investigators. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 2014;37:2755-2762

168. Khunti K, Damci T, Husemoen LL, Babu V, Liebl A. Exploring the characteristics of suboptimally controlled patients after 24 weeks of basal insulin treatment: an individualized approach to intensification. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;123:209-217
169. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2985-3023
170. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al.; Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract* 2016;22(Suppl. 3):1-203
171. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al.; Endocrine Society. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:342-362
172. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for and management of obesity in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:373-378
173. Van Gaal L, Dirinck E. Pharmacological approaches in the treatment and maintenance of weight loss. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 2):S260-S267
174. Khera R, Pandey A, Chandar AK, et al. Effects of weight-loss medications on cardiometabolic risk profiles: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154:1309-1319.e7
175. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al.; NN8022-1922 Study Group. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:687-699
176. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al.; STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes: 3-year outcomes. *N Engl J Med* 2014;370:2002-2013
177. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al.; STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes: 5-year outcomes. *N Engl J Med* 2017;376:641-651
178. Ikramuddin S, Korner J, Lee W-J, et al. Lifestyle intervention and medical management with vs without Roux-en-Y gastric bypass and control of hemoglobin A1c, LDL cholesterol, and systolic blood pressure at 5 years in the diabetes surgery study. *JAMA* 2018;319:266-278
179. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:316-323
180. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1577-1585
181. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014;311:2297-2304
182. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:964-973
183. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al.; Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care* 2016;39:861-877
184. Maggard-Gibbons M, Maglione M, Livhits M, et al. Bariatric surgery for weight loss and glycemic control in nonmorbidly obese adults with diabetes: a systematic review. *JAMA* 2013; 309:2250-2261
185. Mingrone G, Bornstein S, Le Roux CW. Optimisation of follow-up after metabolic surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:487-499
186. Conason A, Teixeira J, Hsu C-H, Puma L, Knafo D, Geliebter A. Substance use following bariatric weight loss surgery. *JAMA Surg* 2013; 148:145-150
187. Dawes AJ, Maggard-Gibbons M, Maher AR, et al. Mental health conditions among patients seeking and undergoing bariatric surgery: a meta-analysis. *JAMA* 2016;315:150-163
188. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, et al. (2009) American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity* (Silver Spring) 2009;17(Suppl. 1):S1-S70, v
189. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al. (2013) Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity* (Silver Spring) 2013;21(Suppl. 1):S1-S27
190. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16:410-417
191. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, et al. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:268-275
192. Vijayakumar TM, Jayram J, Meghana Cheekireddy V, Himaja D, Dharma Teja Y, Narayanasamy D. Safety, efficacy, and bioavailability of fixed-dose combinations in type 2 diabetes mellitus: a systematic updated review. *Curr Ther Res Clin Exp* 2017;84:4-9
193. Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, et al. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabet Med* 2015;32:1530-1540
194. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2012;66:446-456
195. Buse JB, Peters A, Russell-Jones D, et al. Is insulin the most effective injectable antihyperglycaemic therapy? *Diabetes Obes Metab* 2015; 17:145-151
196. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al.; Thiazolidinediones Or Sulphonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) study group; Italian Diabetes Society. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulphonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:887-897
197. Wang Z, Sun J, Han R, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as monotherapy or add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:113-120
198. Kawalec P, Mikrut A, Łopuch S. The safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors or sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors added to metformin background therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:269-283
199. Leiter LA, Yoon K-H, Arias P, et al. Canagliflozin provides durable glycaemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care* 2015;38:355-364
200. Del Prato S, Nauck M, Dura'n-Garcia S, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:581-590
201. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomized, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:691-700
202. Zhang Y, Hong J, Chi J, Gu W, Ning G, Wang W. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulphonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:241-256
203. Foroutan N, Muratov S, Levine M. Safety and efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs sulphonylurea in metformin-based combination therapy for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Clin Invest Med* 2016; 39:E48-E62
204. Chen K, Kang D, Yu M, et al. Direct head-to-head comparison of glycaemic durability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of long-term randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1029-1033

205. Zaccardi F, Dhalwani NN, Dales J, et al. Comparison of glucose-lowering agents after dual therapy failure in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:985-997
206. Downes MJ, Bettington EK, Gunton JE, Turkstra E. Triple therapy in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *PeerJ* 2015;3:e1461
207. Lee CMY, Woodward M, Colagiuri S. Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes - a network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;116:149-158
208. Lukashevich V, Del Prato S, Araga M, Kothny W. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 2014;16: 403-409
209. Hong AR, Lee J, Ku EJ, et al. Comparison of vildagliptin as an add-on therapy and sulphonylurea dose-increasing therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes using metformin and sulphonylurea (VISUAL study): a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109:141-148
210. Moses RG, Kalra S, Brook D, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of saxagliptin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin plus a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:443-450
211. Moses RG, Round E, Shentu Y, et al. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulphonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycaemic control. *J Diabetes* 2016;8:701-711
212. Singh S, Wright EE Jr, Kwan AYM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017;19: 228-238
213. Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt ET, Kim SC. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017;10: 123-139
214. Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA. A meta-analysis comparing clinical effects of shortor long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:216-227
215. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;384: 2228-2234
216. Aroda VR, Bailey TS, Cariou B, et al. Effect of adding insulin degludec to treatment in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and liraglutide: a double-blind randomized controlled trial (BEGIN: ADD TO GLP-1 Study). *Diabetes Obes Metab* 2016;18:663-670
217. Aschner P, Sethi B, Gomez-Peralta F, et al. Insulin glargine compared with premixed insulin for management of insulin-naïve type 2 diabetes patients uncontrolled on oral antidiabetic drugs: the open-label, randomized GALAPAGOS study. *J Diabetes Complications* 2015;29:838-845
218. Rosenstock J, Fonseca V, Schinzel S, Dain MP, Mullins P, Riddle M. Reduced risk of hypoglycemia with once-daily glargine versus twice-daily NPH and number needed to harm with NPH to demonstrate the risk of one additional hypoglycemic event in type 2 diabetes: evidence from a long-term controlled trial. *J Diabetes Complications* 2014;28:742-749
219. Tang H, Cui W, Li D, et al. Sodiumglucose co-transporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:142-147
220. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ; EMPA-REG BASALTM trial investigators. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:936-948
221. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al.; EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37: 1815-1823
222. Yang W, Cai X, Gao X, Chen Y, Chen L, Ji L. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to insulin treatment in type 2 diabetes patients: a meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2018;9:813- 821
223. Min SH, Yoon J-H, Hahn S, Cho YM. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis: SGLT2 or DPP4 inhibitor with insulin. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33: e2818
224. Wysham CH, Lin J, Kuritzky L. Safety and efficacy of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist added to basal insulin therapy versus basal insulin with or without a rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes: results of a meta-analysis. *Postgrad Med* 2017;129: 436-445
225. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Capuano A, Esposito K, Giugliano D. Insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist combination therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2017;40:614-624
226. Gough SCL, Bode BW, Woo VC, et al. Oneyear efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:965-973
227. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al.; LixiLan-O Trial Investigators. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial. *Diabetes Care* 2016;39:2026-2035
228. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al.; LixiLan-L Trial Investigators. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care* 2016;39:1972-1980
229. Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (the 1-2-3 study). *Diabetes Obes Metab* 2006;8:58-66
230. Linjawi S, Lee B-W, Tabak Ö, Lövdahl S, Werther S, Abusnana S. A 32-week randomized comparison of stepwise insulin intensification of biphasic insulin aspart (BIAsp 30) versus basal-bolus therapy in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2018;9:1-11
231. Raccach D, Huet D, Dib A, et al. Review of basal-plus insulin regimen options for simpler insulin intensification in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2017;34:1193-1204
232. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DH. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:30-37
233. Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2016;51:417-428
234. Wang C, Mamza J, Idris I. Biphasic vs basal bolus insulin regimen in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med* 2015;32:585- 594
235. Anyanwagu U, Mamza J, Gordon J, Donnelly R, Idris I. Premixed vs basal-bolus insulin regimen in type 2 diabetes: comparison of clinical outcomes from randomized controlled trials and real-world data. *Diabet Med* 2017;34:1728-1736
236. Aronson R, Reznik Y, Conget I, et al.; OpT2mise Study Group. Sustained efficacy of insulin pump therapy compared with multiple daily injections in type 2 diabetes: 12-month data from the OpT2mise randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:500-507
237. Kelly S, Martin S, Kuhn I, Cowan A, Brayne C, Lafortune L. Barriers and facilitators to the uptake and maintenance of healthy behaviours by people at mid-life: a rapid systematic review. *PLoS One* 2016;11:e0145074
238. Gee PM, Greenwood DA, Paterniti DA, Ward D, Miller LM. The eHealth Enhanced Chronic Care Model: a theory derivation approach. *J Med Internet Res* 2015;17:e86
239. Faruque LI, Wiebe N, Ehteshami-Afshar A, et al.; Alberta Kidney Disease Network. Effect of telemedicine on glycosylated hemoglobin in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2017;189:E341- E364
240. Lee SWH, Chan CKY, Chua SS, Chaiyakunapruk N. Comparative effectiveness of telemedicine strategies on type 2 diabetes management: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:12680

ПАЦІЄНТИ З ДІАГНОСТОВАНИМИ СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО ГЕНЕЗУ, ОЗНАКАМИ ВИСОКОГО РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО ГЕНЕЗУ, СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ АБО ХРОНІЧНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ НИРОК*

([HTTPS://LINK.SPRINGER.COM/ARTICLE/10.1007/S00125-019-05039-W](https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-019-05039-w))



ССЗАСГ – серцево-судинне захворювання атеросклеротичного генезу; ХЗН – хронічне захворювання нірок; СС – серцево-судинний; ССЗ – серцево-судинний; ІДПП 4 – інгібітори дипептидилпептидази 4; рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ТНН – термінальна ніркова недостатність; арГПП-1 – агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1; СН – серцева недостатність; СНЗФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка; ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; MACE – серйозне небажане серцево-судинне явище; ІНЗГТК-2 – інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу; ТЗД – тазозолідиніди; САКС – співвідношення альбуміну/креатиніну у сечі
Diabetes Care, 2019;doi:10.1007/s00125-019-05039-w



Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

www.iem.net.ua
www.lavconsult.com.ua
facebook.com/EndoSchool

Науково-освітній Проект

Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ)
Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л. Шупика
Головні позаштатні лікарі-ендокринологи обласних УОЗ

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ),
Президент Української Асоціації клінічних ендокринологів,
д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік **М.Д. Тронько**

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, майстер-класи,
розбір клінічних випадків

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, терапевти,
лікарі загальної практики

Календар попередній

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2020:

- | | |
|---------------|--------------------|
| - 20-22.02.20 | - Київ |
| - 23-25.04.20 | - Ужгород |
| - 18-20.06.20 | - Івано-Франківськ |
| - 10-12.09.20 | - Львів |
| - 29-31.10.20 | - Одеса |

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951
www.lavconsult.com.ua
facebook.com/EndoSchool
endoschool@ukr.net

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів

КОЛЕДАН

краплі
оральні

з 2-го
ТИЖНЯ
ЖИТТЯ



Холекальциферол
15000 МО/мл



Водорозчинна (міцельована) форма вітаміну D дуже ефективна для корекції гіповітамінозу D, забезпечуючи гарне всмоктування практично у всіх вікових групах пацієнтів із мінімальною залежністю від складу дієти, прийому препаратів, стану печінки і біосинтезу жирних кислот.¹ Водний розчин вітаміну D₃ краще всмоктується, ніж масляний. Вже через 48 годин спостерігається значне підвищення рівня холекальциферолу в сироватці крові.²

Сучасні дослідження вказують, що зниження концентрації вітаміну D – потенційний значущий фактор ризику для виникнення таких захворювань, як:³

- ▶ рак,
- ▶ серцево-судинні,
- ▶ цукровий діабет,
- ▶ артеріальна гіпертензія,
- ▶ автоімунні,
- ▶ порушення обміну речовин,
- ▶ інфекційні захворювання, викликані зниженням імунітету,
- ▶ метаболічного синдрому.⁴



КОЛЕДАН – це зручність:²

- ▶ Підбору індивідуальної дози – 1 крапля містить 500 МО вітаміну D₃.
- ▶ Використання – можна використовувати протягом 6 місяців після відкриття флакону.
- ▶ Зберігання – при температурі не вище 25 °С.

¹ Особливості фармакології водорастворимої форми вітаміну D на основі мицелл. О.А. Громова, д.м.н., професор. // Фарматека. – №1(294). – 2015 – Педіатрія. ² Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КОЛЕДАН. ³ Практичні рекомендації по поступленню вітаміну D і ліченню его дефіцита в Центральной Европе – рекомендуемое потребление вітаміну D среди населения в целом и в группах риска по дефіциту вітаміну D. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – №2. ⁴ Основные extraskeletalные эффекты вітаміну D. Поворозник В.В. и соавт. Проблемы остеологии.

КОЛЕДАН. Склад: діюча речовина: cholecalciferol; 1 мл розчину містить холекальциферолу 15000 МО. **Лікарська форма.** Краплі оральні, розчин. **Фармакотерапевтична група.** Вітаміни. Препарати вітаміну D та його аналогів. Код АТХ А11С С05. **Показання.** Профілактика рахту, у тому числі у недоношених новонароджених. Профілактика дефіциту вітаміну D₃ у пацієнтів з мальабсорбцією та пацієнтів груп високого ризику, які не мають розладів всмоктування. Підтримує лікування остеопору. Лікування рахту та остеомаляції. Лікування гіпаратиреозу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату; гіперкальціємія та/або гіперкальціурія; гіпервітаміноз D₃; середньої тяжкості, нефроліліаз; туберкульоз; псевдогіпаратиреоз. **Рідкісна спадкова непереносимість фруктози, глюкозо-галактозна мальабсорбція, сахарозо-ізомальтазна недостатність.** **Побічні реакції.** Побічні реакції як правило не спостерігаються при прийомі у рекомендованих дозах. У разі індивідуальної підвищеної чутливості до препарату, що відзначається рідко, або у результаті застосування надто високих доз протягом тривалого періоду може проявитися гіпервітаміноз D. Ариtmія, гіпертензія, втрата апетиту, нудота, блювання, запор. Підвищення активності амінотрансфераз. Реакції гіперчутливості, у тому числі кропив'янка, висипання, свербіж та анафілактоїдні реакції. Підвищення рівня кальцію в крові та/або в сечі, сечокам'яна хвороба та кальцифікація тканин, уремія, поліурія. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **Виробник.** УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **ЗАТВЕРДЖЕНО** Наказ МОЗ України №1495 від 29.11.2017 р. РП № UA/16448/01/01 зі змінами. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



WORLD MEDICINE

Pharmaceutical Company

Додаткова інформація за тел.: (044) 495 25 30 • e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

VICTOZA®

ВІКТОЗА® ліраглутид

Доведені переваги для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу^{1,2}



Істотне зниження маси тіла²



Глюкозозалежне зниження HbA1c²



Зниження ризиків серцево-судинних катастроф^{1,2*}



Для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу 2018 ADA^{***} /EASD консенсус рекомендує арГПП-1 з доведеним серцево-судинними перевагами³

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Віктоза® (VICTOZA®)*

Рестраційне посвідчення UA/12124/01/01, Наказ МОЗ України № 341 від 29.03.2017. **Склад:** діюча речовина: liraglutide, 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду – аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виробленого за допомогою технології рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*. Одна попередньо заповнена шприць-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл; допоміжні речовини: натрію гідрофосфат дигідрат, аргінінгіколю, фенол, натрію гідроксид, кислота хлорводнева, вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10BJ02. **Показання.** Препарат Віктоза® застосовують для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих як доповнення до дієти та фізичних вправ: - у монотерапії, коли застосування метформіну вважається неадекватним або протипоказаним; - у комбінації з іншими засобами для лікування діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату, які вказані у списку допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту початкова доза – 0,6 мг ліраглутиду на добу. Через як мінімум 1 тиждень дозу слід підвищити до 1,2 мг. У деяких пацієнтів очікується поліпшення після збільшення дози з 1,2 мг до 1,8 мг і, ґрунтуючись на відповідах на лікування, для подальшого поліпшення контролю глікемії через як мінімум 1 тиждень лікування дозу можна підвищити до 1,8 мг. Додатково вище 1,8 мг не рекомендують. Лікарський засіб Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії метформіном або комбінацією метформіну і тіазолідіонів, що застосовуються, можуть застосовуватися виважено. Препарат Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії сульфонілсечовиною, комбінацією метформіну і сульфонілсечовини або інсуліном. При одночасному застосуванні Віктоза® та сульфонілсечовини або інсуліну слід зменшити дозу того, щоб знизити ризик розвитку гіпоглікемії. **Спосіб введення.** Віктоза® не можна вводити внутрішньочеревно або внутрішньом'язово. Препарат Віктоза® вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. Його можна вводити підшкірно в ділянку передньої черевної стінки, стегна або плеча. Місце і час ін'єкції можна змінювати без корекції дози. Проте бажано вводити препарат Віктоза® приблизно в один і той же найбільш зручний час дня. **Побічні реакції.** У ході п'яти великих тривалих клінічних досліджень фази 3а більше 2500 пацієнтів отримували препарат Віктоза® окремо або його комбінацію з метформіном, з гліпепіридом (з метформіном або без), сульфонілсечовиною (з метформіном або без) або з метформіном + розиглітазоном. Найбільш частими побічними ефектами протягом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічались нудота і діарея, часто – блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкової розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх вираженість протягом декількох днів або тижнів зазвичай зникає. Також часто відзначалися головний біль і назофарингіт. Крім того, часто виникало гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Віктоза® одночасно з сульфонілсечовиною – дуже часто. Випадки гіпоглікемії перш за все спостерігалися при комбінованому лікуванні з сульфонілсечовиною. Додатково наводимо перелік побічних реакцій, згорезованих протягом довготривалих клінічних досліджень фази 3а дослідження LEADER® (довготривале кардіоциркуляторне дослідження), а також на основі спонтанних повідомлень, одержаних після виведення препарату на ринок. Частоту всіх побічних реакцій розраховано згідно з частотою поширеності в клінічних дослідженнях фази 3а. Оцінку частоти виникнення побічних ефектів проводили за такою шкалою: дуже часто (> 1/10), часто (від > 1/100 до < 1/10), нечасто (від > 1/1000 до < 1/100), рідко (від > 1/10000 до < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), невідомо (не можна оцінити на підставі наявних даних). У кожній групі побічні ефекти наведені в порядку зменшення їх серйозності. **Порушення метаболізму і живлення:** часто – гіпоглікемія, анорексія, зниження апетиту, нечасто – зневодження*. **Розлади нервової системи:** часто – головний біль, запоморочення. **Розлади травної системи:** дуже часто – нудота, діарея, часто – блювання, диспепсія, біль у верхній відділі черевної порожнини, запор, гастрит, метеоризм, здуття живота, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, дискомфорт у шлунку, зубний біль, рідко – кишкова непрохідність; дуже рідко – (панкреатит, в тому числі некротичний панкреатит). **Розлади серцево-судинної системи:** часто – підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС). **Розлади імунної системи:** рідко – анафілактичні реакції. **Інфекції та інвазії:** часто – назофарингіт, бронхіт. **Загальні розлади та стан місця введення:** часто – втома, реакції в місцях ін'єкцій; нечасто – нязвичайна реакція в місцях ін'єкцій. **Розлади з боку шкіри та підшкірних шліхків:** нечасто – нязвичайних шліхків; нечасто – гостра ниркова недостатність, порушення функцій нирок. **Розлади з боку очей та підшкірних шліхків:** часто – кон'юнктивіт, нечасто – кров'яні вкраплення, свербіж. **Розлади з боку легенів та жовчачого міхура:** нечасто – жовчачий міхур; хвороба, хвороба, хвороба. **Лабораторні дослідження:** часто – підвищений рівень ліпідів*, підвищений рівень сечовини*. **Дані клінічних досліджень фази 3а та 4, в яких дані вимірювалися.** **Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування – 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°C – 8°C) подаль від морозильної камери. Не заморозувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°C або в холодильнику (2°C – 8°C). Не заморозувати. Для загоблення дії сайту зберігати шприць-ручку із захритим колпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** A/T Ново Нордиск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. Дата останнього перегляду 30.01.2019. # Інформація подана скорочено. Будь-які, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу перш ніж застосувати або призначити препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики.

Література

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Franden K, et al. LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322.
2. Інструкція з медичного застосування препарату Віктоза®.
3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018;41(12):2669-2701. * У хворих на цукровий діабет 2 типу. ** Ново Нордиск.*** Віктоза® – ліраглутид – аналог людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)

ТОВ «Ново Нордиск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15. Телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.

