

Для коментарів чи іншого зворотного зв'язку заповніть форму:
[форма зворотного зв'язку щодо цієї версії настанови](#)

Версія цього документу для друку: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00490&format=pdf>

Настанови на засадах доказової медицини.
Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd.

Настанова 00490. Пероральні гіпоглікемічні засоби та аналоги ГПП-1

Автор: Hannele Yki-Järvinen

Редактор оригінального тексту: Hanna Pelttari

Дата останнього оновлення: 2017-08-05

Короткий опис [посібник L00002] Antidiabetic drugs: oral...

- Зверніть увагу, що пероральні гіпоглікемічні засоби є лише одним з аспектів медикаментозного лікування цукрового діабету 2 типу (контроль глюкози, ліпіди, гіпертензія, коагуляція: див. [настанова L00488] Лікування і спостереженн...).

Основні положення

- Пероральні препарати слід приймати на ранній стадії. За відсутності протипоказань лікування слід починати, коли концентрація HbA_{1c} вище 48–53 ммоль/моль (6,5–7,0%) незважаючи на немедикаментозне лікування.
- Метформін є препаратом вибору.
- Якщо один антидіабетичний препарат не знижує значення HbA_{1c} до рівня нижче 53 ммоль/моль (7,0%), додайте ще один і, можливо, третій протидіабетичний препарат, якщо немає протипоказань.
- Інсулінотерапію починають в останню чергу, коли концентрація HbA_{1c} залишається вище 7,0% незважаючи на прийом пероральних протидіабетичних препаратів або ін'єкційних аналогів ГПП-1. Лікування аналогами ГПП-1 можна також поєднувати з основною інсулінотерапією (див. також [настанова L00491] Інсулінотерапія при цукр...).

Перелік пероральних гіпоглікемічних засобів

- Див. таблицю [табл. T1].

Коментар експерта. Лікарський засіб гліпізид станом на 30.05.2019 в Україні не зареєстрований

Коментар експерта. Лікарський засіб натеглілід станом на 30.05.2019 в Україні не зареєстрований

Коментар експерта. Лікарський засіб гуарова камедь станом на 30.05.2019 в Україні не зареєстрований

Таблиця T1. Пероральні гіпоглікемічні засоби

Препарат	Доза (мінімальна-максимальна)	Кількість доз на добу	Зменшення концентрації НbA _{1c} ¹⁾	Зміна маси тіла ²⁾	Ризик гіпоглікемій	Зв'язування з білками	Активні метаболіти (печінка)
<i>Інгібітори синтезу глюкози в печінці</i>							
Метформін	2000 мг	2	1,5%	Без змін	Ні	Ні	Ні
<i>Стимулятори виділення інсуліну</i>							
<i>Похідні сульфонілсечовини</i>							
Глімепірид	4–6 мг	1	1,0–1,5%	+	+	>98 %	Так
Глібенкламід	10,5–14 мг	2	1,0–1,5%	+	+	> 98%	Так
Гліпізид	10–15 мг	2	1,0%	+	+	> 98%	Так
<i>Глініди (похідні феніланіну)</i>							
Натеглілід	360 мг	3	0,4%	+	+	>98%	Так
Репаглілід	12 мг	3	1,0%	+	+	> 98%	Так
<i>Інгібітор дипептидилпептидази IV (ДПП-4)</i>							
Алогліптин	25 мг	1	0,6%	Ні	Ні		
Лінагліптин	5 мг	1	0,6%	Ні	Ні		
Саксагліптин	5 мг	1	0,6%	Ні	Ні	Ні	Ні
Ситагліптин	100 мг	1	0,6%		Ні	Ні	Ні
Вілдагліптин	50 мг	2	0,6%	Ні	Ні		
<i>Сенсибілізатори інсуліну</i>							
<i>Глітазони</i>							
Піоглітазон	15–45 мг	1	1,0–1,5%	++	Ні	> 98%	Невідомо
<p>¹⁾ Середнє зниження за даними різних досліджень, за вихідний рівень НbA_{1c} 8,0% (64 ммоль/моль)</p> <p>²⁾ Зміна маси тіла без врахування приросту ваги внаслідок корекції гіперглікемії, що характерно для всіх лікарських засобів, крім інгібіторів натрійзалежного переносника глюкози 2 типу.</p>							

Препарат	Доза (мінімальна-максимальна)	Кількість доз на добу	Зменшення концентрації HbA _{1c} ¹⁾	Зміна маси тіла ²⁾	Ризик гіпоглікемій	Зв'язування з білками	Активні метаболіти (печінка)
Інгібітори зворотного захоплення глюкози							
Емпагліфлозин	10–25 мг	1	0,7%	Знижує			
Дапагліфлозин	10 мг	1	0,6 %	Знижує	Ні	Так	Ні
Препарати, що впливають на всмоктування вуглеводів							
Гуарова камедь	5–15 г	3	0,5%	Ні	Ні	Ні	Ні
¹⁾ Середнє зниження за даними різних досліджень, за вихідний рівень HbA _{1c} 8,0% (64 ммоль/моль) ²⁾ Зміна маси тіла без врахування приросту ваги внаслідок корекції гіперглікемії, що характерно для всіх лікарських засобів, крім інгібіторів натрійзалежного переносника глюкози 2 типу.							

Метформін [доказ A] [доказ B] [доказ A]

- Метформін є препаратом вибору за відсутності протипоказань. Його також можна поєднувати з іншими протидіабетичними препаратами. При тривалому використанні метформін знижує серцево-судинну захворюваність.
- Метформін знижує рівень глюкози в крові шляхом пригнічення синтезу глюкози в печінці. Метформін не викликає гіпоглікемію.
- Для отримання ефекту доза повинна бути досить високою (2–2,5 г/добу). Лікування починають з, наприклад, 500 мг/добу з подальшим підвищенням на 500 мг/тиждень до максимальної дози 2–2,5 г/добу.
- Біль у животі є найбільш турбуючим побічним ефектом метформіну, що призводить до припинення лікування приблизно у 10% пацієнтів. Для виключення ризику виникнення молочнокислого ацидозу метформін не призначають пацієнтам з
 - порушенням функції печінки
 - нирковою недостатністю
 - концентрація креатиніну плазми вище 150 мкмоль/л або розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) < 60 мл/хв [програма 00006] [GFR calculator] (при тривалій протеїнурії необхідні подальші дослідження)
 - хронічним алкоголізмом
 - явними ознаками серцевої недостатності або інших станів, що приводять до гіпоксії.
- Похилий вік не є перешкодою для застосування препарату; однак у таких пацієнтів концентрація креатиніну повинна бути у нормі до і під час терапії.

- Прийом метформіну потрібно тимчасово зупинити при тяжких інфекціях, планових хірургічних втручаннях і травмах. Якщо пацієнту потрібно пройти дослідження з внутрішньовенним введенням контрастної речовини, необхідно переконатися, що функція нирок в нормі.

Стимулятори виділення інсуліну

Похідні сульфонілсечовини

- Похідні сульфонілсечовини знижують рівень глюкози в крові шляхом посилення виділення інсуліну та зменшення мікросудинних і, можливо, також макросудинних змін при тривалому застосуванні.
- Початкова доза може бути невеликою, але її слід швидко збільшити до максимальних доз (добова доза гліметіриду 6 мг, глібенкламід 10–14 мг, гліпізиду 15 мг, за таких доз можна очікувати зниження HbA_{1c} на 1,5–2,0%.) При концентрації HbA_{1c} вище 86 ммоль/моль (10%) діабетичний контроль не буде досягнуто шляхом призначення лише одного перорального протидіабетичного препарату.
- Побічні ефекти виникають досить рідко. Однак можлива тривала гіпоглікемія, особливо у людей похилого віку. Гліметірид зазвичай призначають один раз на добу, глібенкламід двічі на добу і гліпізид тричі на добу. Тривалість дії гліпізиду є коротшою, ніж глібенкламіду. У разі виникнення гіпоглікемії доцільно відмовитися від глібенкламід ґрлонгованої дії.
- При застосуванні похідних сульфонілсечовини спостерігається лінійна кореляція між збільшенням маси тіла та корекцією контролю глюкози крові внаслідок зменшення глюкозурії (приблизно 1,5 кг/1% зменшення HbA_{1c}).
- Важка ниркова недостатність є протипоказанням до терапії похідними сульфонілсечовини.
- Існує багато типів взаємодії лікарських засобів.

Інші стимулятори виділення інсуліну

- Натеглілід та репаглілід є похідними феніланіну короткої дії, що підвищують секрецію інсуліну, їх слід приймати перед їжею. Вплив на судинні зміни при цукровому діабеті не вивчено.
- Переконливих даних щодо переваг порівняно з іншими похідними сульфонілсечовини недостатньо.

- Ефект, який можна порівняти з ефектом глібенкламіду (10 мг), досягається застосуванням натеглініду 120 мг тричі на добу або репаглініду 4 мг тричі на добу.

Інгібітори ДПП-4 (гліптини) та аналоги ГПП-1 [Доказ L05959] [A]

[Доказ L06029] [B] [Доказ L06972] [A]

- До гліптинів належать *ситагліптин, вілдагліптин, саксагліптин, лінагліптин* та *алогліптин*. Ці препарати пригнічують деградацію гормону ГПП-1 (глюкагоноподібного пептиду), що стимулює секрецію інсуліну та гальмує секрецію глюкагону. ГПП-1 секретується L-клітинами тонкого кишечника при підвищенні концентрації глюкози в крові. На відміну від похідних сульфонілсечовини, гліптини не викликають гіпоглікемію при використанні в якості монотерапії, а їх вплив на масу тіла є нейтральним. Однак їх недоліком є обмежений вплив на гіперглікемію (зниження HbA_{1c} на близько 0,6% при вихідному рівні 8,0% [64 ммоль/моль]).
 - Можна поєднувати з іншим антидіабетичним препаратом.
 - При використанні лінагліптину немає необхідності змінювати дозу у пацієнта з нирковою недостатністю.
 - При застосуванні цих препаратів не було описано значних побічних ефектів.
- *Ексенатид, ліраглутид, ліксисенатид* та *дулаглутид* є аналогами ГПП-1, що вводять підшкірно, зазвичай один-два рази на добу або один раз на тиждень.
 - Механізм дії схожий до гліптинів, за винятком того, що ін'єкційний препарат має більш виражений ефект у посиленні дії ГПП-1, що призводить до більш значного зниження рівня HbA_{1c} . Крім того, сповільнюється швидкість спорожнення шлунка. Цей ефект частково пояснює можливе зниження маси тіла, але також викликає нудоту (приблизно у 40% пацієнтів). Препарати також зменшують апетит через вплив на центральну нервову систему.
 - Терапія аналогами ГПП-1 значно знижує масу тіла.
 - Аналоги ГПП-1 можна використовувати замість інсуліну при концентрації HbA_{1c} вище 53 ммоль/моль (7,0%) попри проведення пероральної медикаментозної терапії. Препарати можна поєднувати з похідними сульфонілсечовини або метформіном, з комбінацією їх між

собою або з інсуліном. Якщо прийом препарату починають на фоні інсулінотерапії, потрібно бути готовим зменшити дозу інсуліну для уникнення гіпоглікемії.

- Серед аналогів ГПП-1 показано, що ліраглутид зменшує частоту серцево-судинних подій.

Коментар експерта. Лікарський засіб ліксисенатид станом на 30.05.2019 в Україні не зареєстрований

Глітазони

- Піоглітазон підвищує чутливість до інсуліну, особливо в печінці.
- Знижує вміст жирової тканини в печінці та зменшує потребу в інсуліні.
- Вплив на серцево-судинні події є потенційно сприятливим.
- Показаний для лікування гіперглікемії у вигляді монотерапії або в поєднанні з іншими антидіабетичними препаратами.
- Особливо ефективний у пацієнтів зі збільшеною окружністю талії і жировою дистрофією печінки
- На початку лікування у пацієнта не повинно бути ознак або симптомів серцевої недостатності, оскільки піоглітазон викликає затримку рідини та серцеву недостатність.
- Затримка рідини (набряки) виникають у 5% пацієнтів. Клінічно незначне зниження рівня гемоглобіну (5–10 г/л) спостерігається у більшості пацієнтів.
- Глітазони підвищують ризик переломів кісток.
- Піоглітазон знижує ризик інфаркту міокарда та інсульту в пацієнтів з інсультом або ТІА в анамнезі.

Інгібітори білка-транспортера глюкози

- Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (SGLT-2) є селективними інгібіторами SGLT2, посередника у реабсорбції глюкози та натрію в нирках. Вони знижують концентрацію глюкози в крові за рахунок підвищення глюкозурії. Препарати також викликають натрійурез і збільшують діурез, відповідно знижуючи артеріальний тиск. Їх ефект зменшується при нирковій недостатності.

- Емпагліфлозин та дапагліфлозин є інгібіторами SGLT-2.
- Доведено, що емпагліфлозин (10 та 25 мг, обидва однаково ефективні) зменшує частоту серцево-судинних подій, особливо смертність внаслідок серцевої недостатності у осіб із цукровим діабетом 2 типу та підвищеним серцево-судинним ризиком. Емпагліфлозин також уповільнює розвиток та прогресування ниркової недостатності у осіб із цукровим діабетом 2 типу та ШКФ > 30 мл/хв/1,73 м² на початку лікування.
- Препарати можна поєднувати з іншими антидіабетичними препаратами, також з інсуліном при цукровому діабеті 2 типу.
- Середнє зниження HbA_{1c} становить приблизно 0,7% від вихідного рівня 64 ммоль/моль (8,0%).
- Не рекомендується при помірній нирковій недостатності та тяжкій печінковій недостатності
- Препарати підвищують частоту виникнення інфекцій статевих органів, наприклад вульвовагініту та баланіту.

Гуарова камедь

- Гуарова камедь є гелеутворюючим волокнистим продуктом. При прийомі їжі вона уповільнює всмоктування вуглеводів з продуктів харчування, а тому знижує концентрацію глюкози в крові.
- Метеоризм, здуття живота та діарея є найчастішими побічними ефектами. Щоб зменшити частоту цих побічних ефектів, лікування слід починати з невеликої дози, тобто 2,5 г/добу з поступовим підвищенням до 15 г/добу.

Пов'язані джерела

- Кокранівські огляди [пов'язані | 00298] Oral antidiabetic drugs ...]
- Інші огляди доказових даних [пов'язані | 00298] Oral antidiabetic drugs ...] [доказ | 00013]
[доказ | 04798] [A] [доказ | 05723] [A] [доказ | 06972] [A]
- Література [пов'язані | 00298] Oral antidiabetic drugs ...]

Стислі огляди рекомендацій

- [Посібник 00002](#). Antidiabetic drugs: oral drugs and incretin mimetics - Quick Reference.

Настанови

- [Настанова 00488](#). Лікування і спостереження при діабеті 2 типу.
- [Настанова 00491](#). Інсулінотерапія при цукровому діабеті 2 типу.

Калькулятори й анкети

- [Програма 00006](#). GFR calculator.

Доказові огляди Duodecim

- [Доказовий огляд 01910](#). Metformin in the treatment of type II diabetes.
Дата оновлення: 2000-01-01
Рівень доказовості: A
Резюме: Metformin lowers blood glucose as effectively as sulfonylureas, with the advantage of better weight control.
- [Доказовий огляд 02680](#). Risk of lactic acidosis with metformin in type 2 diabetes mellitus.
Дата оновлення: 2010-05-05
Рівень доказовості: B
Резюме: Metformin appears not to be associated with an increased risk of lactic acidosis or with increased levels of lactate compared to other anti-hyperglycemic treatments for type 2 diabetes mellitus.
- [Доказовий огляд 04842](#). Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus.
Дата оновлення: 2018-04-12
Рівень доказовості: A
Резюме: Metformin monotherapy in type 2 diabetes is effective for glycaemic control and protection of major cardiovascular events, and beneficial for weight, lipids, insulinaemia and diastolic blood pressure.
- [Доказовий огляд 05959](#). Incretin-based therapy in type 2 diabetes.
Дата оновлення: 2017-10-17
Рівень доказовості: A
Резюме: Incretin-based therapy with GLP-1 analogues or DPP4 inhibitors in adults with type 2 diabetes is moderately effective in improving glycaemic control, with greater reductions in postprandial glycaemia and favourable (GLP-1 analogues) or neutral (DPP4 inhibitors) effects on weight.
- [Доказовий огляд 06029](#). Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus.
Дата оновлення: 2008-05-30
Рівень доказовості: B
Резюме: The use of DPP-4 inhibitors appears to result in a slight improvement in glycaemic control compared to placebo, but there are no data on patient-oriented outcomes such as health-related quality of life, diabetic complications and all-cause mortality, and there is insufficient evidence on the effectiveness of DPP-4 inhibitors as add-on drugs.

- [Доказовий огляд 06972](#). Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus.
Дата оновлення: 2012-04-02
Рівень доказовості: A
Резюме: Glucagon-like peptide analogues (exenatide or liraglutide), in combination with metformin or sulphonylurea or both, are effective in improving glycaemic control in patients with type 2 diabetes.
- [Доказовий огляд 00013](#). Acarbose in the treatment of diabetes mellitus.
Дата оновлення: 2003-03-20
Рівень доказовості: C
Резюме: Acarbose may be more effective than placebo as adjunct therapy for patients with poorly controlled NIDDM.
- [Доказовий огляд 04798](#). Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus .
Дата оновлення: 2005-09-10
Рівень доказовості: A
Резюме: Alpha-glucosidase inhibitors have a significant effect on glycemic control and insulin levels, but no statistically significant effect on lipids and body weight. It is unclear whether alpha-glucosidase inhibitors influence mortality or morbidity in patients with type 2 diabetes.
- [Доказовий огляд 05723](#). Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus.
Дата оновлення: 2007-12-05
Рівень доказовості: A
Резюме: Rosiglitazone is not effective in improving patient-oriented outcomes such as mortality, morbidity, costs and health-related quality of life for type 2 diabetes mellitus. It appears to increase the occurrence of oedema and the risk of myocardial infarction.

Авторські права на оригінальні тексти належать Duodecim Medical Publications, Ltd.

Авторські права на додані коментарі експертів належать МОЗ України.

Published by arrangement with Duodecim Medical Publications Ltd., an imprint of Duodecim Medical Publications Ltd., Kaivokatu 10A, 00100 Helsinki, Finland.

Ідентифікатор: ebm00490 Ключ сортування: 023.034 Тип: EBM Guidelines

Дата оновлення англomовного оригіналу: 2017-08-05

Автор(и): Hannele Yki-Järvinen Редактор(и): Hanna Pelttari Tiinamajja Tuomi
Лінгвіст(и)-консультант(и) англomовної версії: Kristian Lampe Видавець: Duodecim Medical Publications Ltd
Власник авторських прав: Duodecim Medical Publications Ltd

Навігаційні категорії
EBM Guidelines Internal medicine Endocrinology Pharmacology

Ключові слова індексу

speciality: Endocrinology speciality: Internal medicine speciality: Pharmacology Antidiabetic drug Antidiabetics
Blood glucose Blood glucose control Diabetes Mellitus Diabetes Mellitus, Type 2 DPP-IV inhibitors Drug Therapy
Exenatide Glibenclamide Gliclazide Glimepiride Glipizide Glitazones GLP-1 analogues Glucose homeostasis
Guar gum Metformin Nateglinide Oral antidiabetic drugs Pioglitazone Repaglinide Sitagliptin
Sulphonylureas Type 2 diabetes Type 2 diabetes mellitus Vildagliptin HbA1c Hemoglobin A, Glycosylated
Hyperglycaemia Hyperglycemia Hypoglycaemia Hypoglycemia Insulin Weight Weight control
Weight management icpc-2: T90 icpc-2: T89 icpc-2: T50