

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12 и 87/13), министерот за здравство донесе

**У П А Т С Т В О**  
**ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ**  
**ОРАЛНИ АНТИДИЈАБЕТИЧНИ ЛЕКОВИ И GLP-1 АНАЛОЗИ ВО**  
**ТРЕТМАНОТ НА ТИП 2 ДИЈАБЕТЕС**

**Член 1**

Со ова упатство се пропишува практикување на медицина заснована на докази при лекување со орални антидијабетични лекови и GLP-1 аналози во третманот на тип 2 дијабетес.

**Член 2**

Начинот на практикување на медицина заснована на докази при лекување со орални антидијабетични лекови и GLP-1 аналози на тип 2 дијабетес е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

**Член 3**

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност третман со орални антидијабетични лекови и GLP-1 аналози кај тип 2 дијабетес по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на третманот со орални антидијабетични лекови и GLP-1 аналози кај тип 2 дијабетес, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

**Член 4**

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 07-8849/2  
30 ноември 2013 година  
Скопје

**МИНИСТЕР**  
**Никола Тодоров**

---

Прилог

## ОРАЛНИ АНТИДИЈАБЕТИЧНИ ЛЕКОВИ И GLP-1 АНАЛОЗИ ВО ТРЕТМАНОТ НА ТИП 2 ДИЈАБЕТЕС

EBM Guidelines  
18.112010

- Основни податоци
  - Краток преглед на орални антидијабетични лекови
  - Метформин
  - Сулфониуреа
  - Натеглинид и репаглинид
  - DPP-IV инхибитори и GLP-1 аналози
  - Глитазони (пиоглитазон)
  - Гуар гум
  - Поврзани извори
- Забележете дека антидијабетичните лекови се само еден аспект од стратегијата за третман на тип 2 дијабетес (глукозна контрола, липиди, хипертензија, коагулација) 2.

### ОСНОВНИ ПОДАТОЦИ

- Оралните лекови треба да се започнат во раниот стадиум, кога терапијата со лекови е сè уште ефикасна. Во отсуство на контраиндикации, треба да се размислува за лекови кога вредностите на HbA<sub>1c</sub> ќе надминат 6.5-7.0% (48-53 mmol/mol) и покрај нефармаколошката интервенција.
- Метформинот е лек на избор.
- Ако еден лек не ја намалува вредноста на HbA<sub>1c</sub> под 7.0 % (53 mmol/mol), додајте друг антидијабетичен лек ако нема контраиндикации.
- Инсулинската терапија треба да започне најдоцна кога вредноста на HbA<sub>1c</sub> се одржува над 7.0% и покрај оралните антидијабетични лекови или инјектабилните GLP-1 аналози.

### КРАТОК ПРЕГЛЕД НА ОРАЛНИ АНТИДИЈАБЕТИЧНИ ЛЕКОВИ

- Види Табела 1

**Табела 1.** Орални антидијабетични лекови.

Производ	Доза (мин-макс) Mg	Бр. на дневн и дози	Намал. на HbA <sub>1c</sub>	Добив. во тежина	Ризик за хипогликемии	Врзување со протеини	Активни метаболити (црн дроб)
<b>Инхибитори на хепаталната глукозна продукција</b>							
Metformin	500-2000	2	1.5-2.0%	Не	Не	Не	Не
<b>Стимулатори на инсулинска секреција</b>							
<b>Sulphonylureas</b>							
Glimepiride	4-6	1	1.5-2.0%	++	++	>98 %	Да
Glibenclamide	10.5-14	2	1.5-2.0%	++	++	> 98%	Да
Glipizide	10-15	2	1.0-1.5 %	++	++	> 98%	Да

<b>Glinides (phenylalanine derivatives)</b>							
Nateglinide	60-360	3	0.5-1.0 %	++	++	>98%	Да
Repaglinide	0.5- 12	3	1.5–2.0 %	++	++	> 98%	Да
<b>DPP-IV inhibitors</b>							
Sitagliptin	100	1	0.5-1.0%	He	He	He	He
Vildagliptin	50	2	0.5-1.0%	He	He	He	He
Saxagliptin	5	1	0.5-1.0%	He	He	He	He
<b>Glitazones</b>							
Pioglitazone	15-45	1	1.0–1.5%	+++	He	> 98%	Непознато
<b>Лекови кои ја засегаат јагленохидратната апсорпција</b>							
Guar gum	5000-15000	3	0.5%	He	He	He	He

## МЕТФОРМИН

- Метформинот е лек на прв избор ако нема контраиндикации (ннд-А). Може да се комбинира со кој било антидијабетичен лек. При долготрајна употреба, метформинот ги намалува кардиоваскуларните заболувања.
- Метформинот не ја стимулира инсулинската екскреција, но го намалува нивото на крвниот шеќер со инхибиција на хепаталната глукозна продукција. Метформинот не предизвикува хипогликемија и има повеќе корисни ефекти на тежината од сулфонилуреата и глинидите или инсулинот (ннд-А).
- За постигнување ефект, дозата мора да биде адекватно голема (2-2.5 g/дневно). Третманот започнува, на пример, со 500 mg/дневно, следено со зголемување на 500 mg/неделно до максимална доза од 2-2.5 g/дневно.
- Абдоминалната болка е највознемирувачки несакан ефект од метформинот, што води до прекин на третманот кај околу 10% од пациентите. За да се елиминира ризикот од лактична ацидоза, метформинот не смее да се дава на пациенти со:
  - Црнодробно оштетување.
  - Креатинин концентрација над 150  $\mu\text{mol/L}$ .
  - Протеинурија над 0.5 g/дневно.
  - Злоупотреба на алкохол.
  - Очигледна кардијална инсуфициенција или други состојби кои водат до хипоксија.
- Напреднатата возраст не ја ограничува употребата на лекот, но концентрацијата на креатинин треба да биде нормална пред и во текот на терапијата кај постари луѓе.
- Третманот со метформин мора да биде прекинат во текот на тешки инфекции, планирана хирургија и траума. Ако пациентот треба да биде подложен на процедура при која ќе се дава интравенозно контрастно средство, треба да се провери дали е нормална бубрежната функција пред процедурата.

## Сулфонилуреја

- Сулфонилурејата го намалува нивото на крвниот шеќер со стимулирање на инсулинската секреција и ги намалува микроваскуларните, можеби и макроваскуларните промени при долготрајна употреба.
- Стартната доза може да биде мала, но таа треба бргу да се покачува до максималните дози (дневна доза на glibenclamide 6 mg, glibenclamide 10-14 mg, glipizide 15 mg, gliclazide 320 mg. Со овие дози може да се очекува намалување на  $\text{HbA}_{1c}$  за 1.5–2.0%.) Ако вредностите на  $\text{HbA}_{1c}$  се над 10% (86 mmol/mol), нема да се постигне метаболна контрола со само еден антидијабетичен лек (ннд-А);

- Несаканите ефекти се сосема ретки. Пролонгирана хипогликемија се гледа особено кај постарите. Glimperiride се дава еднаш дневно, glibenclamide два пати дневно и glipizide три пати дневно. Glipizide е со пократко време на делување од glibenclamide.
- Изразена бубрежна инсуфициенција е контраиндикација за терапија со сулфанилуреја.
- Постојат многу интеракции со лекови.

### NATEGLINIDE И REPAGLINIDE

- Nateglinide и repaglinide се краткоделувачки деривати на phenylalanine кои ја зголемуваат инсулинската секреција и треба да се даваат пред оброци. Ефектите на васкуларните дијабетични промени сè уште не се проучени.
- Недостасуваат убедливи докази за корисноста (помалку епизоди на хипогликемија?) во споредба со сулфонилуреја.
- Ефект споредлив со оној на glibenclamide (10 mg) е забележан со nateglinide 120 mg три пати дневно или со repaglinide 4 mg три пати дневно.
- Особено погодни за пациентите со високи постпрандијални гликемии, но само малку покачени вредности на крвниот шеќер на гладно.
- Repaglinide се елеминира, главно, преку жолчката, што значи дека може да се користи кај пациенти со умерена бубрежна инсуфициенција.

### DPP-IV ИНХИБИТОРИ И GLP-1 АНАЛОЗИ

- DPP-IV (dipeptidyl peptidase IV) инхибитори вклучуваат sitagliptin, vildagliptin и saxagliptin. Овие лекови ја супримираат деградацијата на GLP-1 (glucagon-like-peptide) хормонот кој ја стимулира инсулинската секреција и ја инхибира глукагонската секреција. GLP-1 се секретираат од L клетките на тенките црева кога се покачува нивото на крвниот шеќер. За разлика од сулфонилуреја, DPP-IV инхибиторите не предизвикуваат хипогликемија кога се користат како монотерапија и нивниот ефект на телесната тежина е неутрален, додека користењето на сулфонилуреја ја зголемува телесната тежина во линеарна корелација со корекцијата на контролата на крвниот шеќер како резултат на намалувањето на гликозуријата (околу 1.5 кг/1% намалување на HbA1c).
  - Sitagliptin, vildagliptin и saxagliptin може да се комбинираат со кој било друг антидијабетичен лек.
  - Не се опишани значителни несакани ефекти како резултат на овие лекови.
- Exenatide и liraglutide се GLP-1 аналози кои се даваат субкутано вообичаено еднаш или два пати дневно.
  - Начинот на делување е сличен со DPP-IV инхибиторите, со исклучок на фактот дека инјектабилната препарација има помаркантен ефект во подобрувањето на ефектот на GLP-1 и успорена е брзината на гастричното празнење. Овој ефект делумно го објаснува можното намалување на тежината, но, исто така, предизвикува гадење (кај околу 50% од пациентите).
  - Exenatide и liraglutide можат да се користат наместо инсулин кога HbA1c надминува 7.0% (53 mmol/mol) и покрај оралната терапија со лекови. Лековите можат да се комбинираат или со сулфонилуреја или со метформин или со обете.

### ГЛИТАЗОНИ

- Пиоглитазонот ја подобрува инсулинската сензитивност, особено во црниот дроб.
- Ја зголемува концентрацијата на масти во црниот дроб.
- Ефектите на кардиоваскуларните настани се нејасни, можеби корисни.

- Индицирани за третман на хипергликемија како монотерапија или во комбинација со метформин, сулфонилуреа или инсулин.
- Особено ефективни кај пациенти со голем обем на струкот и замастен црн дроб.
- Кога се започнува со третманот, пациентот не смее да има знаци за кардијална слабост, бидејќи пиоглитазонот предизвикува задршка на течности и срцева инсуфициенција.
- Задршка на течности (едми) се јавуваат кај 5% од пациентите. Клинички несигнификантно намалување на хемоглобинот (5–10 g/L) се јавува кај повеќето од пациентите.

## **GUAR GUM**

- Guar gum е влакнест продукт во облик на гел. Земен со оброците, ја успорува апсорпцијата на јаглените хидрати од храната и на тој начин лесно ја намалува концентрацијата на крвниот шеќер.
- Гасови, stomачно надувување и пролив се најзначајните несакани ефекти. Да се намали инциденцата на овие ефекти, третманот треба да започне со мала доза од 2.5 g дневно, а потоа дозата постепено да се покачува до 15 g/дневно.

## **ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ**

### **Кохранови осврти**

- Alpha-glucosidase инхибиторите имаат значаен ефект на гликемиската контрола и нивото на инсулин, но немаат статистички значаен ефект на липидите и на телесната тежина. Не е јасно дали alpha-glucosidase инхибиторите влијаат на морталитетот и морбидитетот на пациентите со тип 2 дијабетес (ннд-А).
- Rosiglitazone не е ефикасен во подобрувањето на исходите во врска со пациентот, како што е морталитетот, морбидитетот, цената на чинење и квалитетот на живот поврзан со здравјето за тип 2 дијабетес. Се покажало дека ја зголемува појавата на едеми и ризикот за миокарден инфаркт (ннд-А).
- Користењето DPP-4 инхибитори се покажа дека резултира со лесно подобрување на гликемиската контрола во споредба со плацебо, но нема податоци на исходите ориентирани кон пациентот, како што се квалитетот на живот поврзан со здравјето, дијабетичните компликации и морталитетот од сите причини и има недоволно докази за ефикасноста на DPP-4 инхибиторите, додадени на друг лек (ннд-В).

### **Други докази збирно**

- Метформинот го намалува крвниот шеќер ефикасно како и сулфонилурејата, со предност дека дава подобра контрола на тежината (ннд-А).
- Акарбозата можеби е разумен избор како додатна терапија кај лошо контролирани пациенти со NIDDM (ннд-С).
- Терапијата базирана на инкретини со GLP-1 аналози или DPP4 инхибитори кај возрасни со тип 2 дијабетес е умерено ефикасна во подобрувањето на гликемиската контрола, со поголемо намалување на постпрандијалната глицемија и поволен (GLP-1 аналози) или неутрален (DPP4 инхибитори) ефект на тежината. Долгорочната ефикасност и безбедност се под надзор. (ннд-А).

## Литература

### Осврти од клиничката пракса

- Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, Trautmann M. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. Lancet 2010 Jun 26;375(9733):2234-43.

### Друга литература

- Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E, PROactive Study investigators. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). Am Heart J 2008 Apr;155(4):712-7.

Автор: Hannele Yki-Järvinen Article ID: ebm00490 (023.034) ©2012 Duodecim Medical Publications Ltd

1. **EBM-Guidelines, 18.11.2010, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 4 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до ноември 2014 година.**