

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14 и 10/15), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О

ЗА МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ ПРИ АНТИДИЈАБЕТИЧНИ ЛЕКОВИ И GLP-1 АНАЛОЗИ ВО ТРЕТМАНОТ НА ТИП 2 ДИЈАБЕТЕС

Член 1

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при антидијабетични лекови и GLP-1 аналози во третманот на тип 2 дијабетес.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување при антидијабетични лекови и GLP-1 аналози во третманот 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 на медицинското згрижување при антидијабетични лекови и GLP-1 аналози во третманот на 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 згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Со денот на влегувањето во сила на ова упатство престанува да важи Упатството за практикување на медицина заснована на докази при орални антидијабетични лекови и GLP-1 аналози во третманот на тип 2 дијабетес („Службен весник на Република Македонија“ бр. 49/14).

Член 5

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

Бр. 17-2375/1

27 февруари 2015 година

Скопје

МИНИСТЕР

Никола Тодоров

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

EBM Guidelines

18.11.2010-Последна промена 2.4.2012

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

ОСНОВНИ ПОДАТОЦИ

- Оралните лекови треба да се започнат во ран стадиум, кога терапијата се лекови е сеуште ефикасна. Во отсуство на контраиндикации, треба да се размислува за лекови кога вредностите на HbA_{1c} 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_{1c} под 7.0 % (53 mmol/mol), додај друг антидијабетичен лек ако нема контраиндикации.
- Инсулинската терапија треба да започне најдоцна, кога вредноста на HbA_{1c} 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 _{1c}	Добив. во тежина	Ризик за хипогли- кемии	Врзување со протеини	Активни метаболити (црн дроб)
Инхибитори на хепаталната глюкозна продукција							
Metformin	500-2000	2	1.5-2.0%	Не	Не	Не	Не
Стимулатори на инсулинска секреција							
Sulphonylureas							
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
Glinides (phenylalanine derivatives)							
Nateglinide	60-360	3	0.5-1.0 %	++	++	>98%	Да
Repaglinide	0.5- 12	3	1.5-2.0 %	++	++	> 98%	Да

DPP-IV inhibitors							
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
Glitazones							
Pioglitazone	15-45	1	1.0-1.5%	+++	He	> 98%	Непознато
Лекови кои ја засегаат јаглено хидратната апсорпција							
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 било кој 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 сулфониуреата 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 несмее да се дава на пациенти со
 - Црнодробно оштетување
 - Бубрежна слабост
 - Креатинин концентрација над 150 $\mu\text{mol/L}$ или пГФР <60мл/мин (континуирана протеинурија бара понатамошни испитувања)
 - Злоупотреба на алкохол
 - Очигледна кардијална инсифициенција или други состојби кои водат до хипоксија.
- Напредната возраст не ја ограничува употребата на лекот; но, концентрацијата на креатинин треба да биде нормална пред и во тек на терапијата кај постари луѓе.
- Третманот со метформин мора да биде прекинат во тек 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.

СУЛФОНИЛУРЕА

- Сулфониуреата го намалува нивото на крвниот шеќер со стимулирање на инсулинската секреција, и ги намалува микроваскуларните, можно и макроваскуларните, промени при долготрајна употреба.
- Стартната доза може да биде мала, но таа треба брзо да се покачува до максималните дози (дневна доза на glimepiride 6 mg, glibenclamide 10-14 mg, glipizide 15 mg, gliclazide 320 mg. Со овие дози може да се очекува намалување на HbA_{1c} за 1.5-2.0%.) Ако вредностите на 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. Glimepiride се дава еднаш дневно, glibenclamide два пати дневно и glipizide три пати дневно. Glipizide е со пократко време на делување од glibenclamide. Ако настанат хипогликемии, се препорачува да се исфрли долго-делувачкиот глибенкламид.
- Изразена бубрежна инсуфициенција е контраиндикација за терапија со сулфониуреа.
- Постојат многу интеракции со лекови.

NATEGLINIDE И REPAGLINIDE

- Nateglinide и repaglinide се кратко-делувачки деривати на phenylalanine кои ја зголемуваат инсулинската секреција и треба да се даваат оред оброци. Ефектите на васкуларните дијабетични промени сеуште не се проучени.
- Недостасуваат убедливи докази за корисноста (помалку епизоди на хипогликемија?) во споредба со сулфонилуреа.
- 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 елиминира 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 глюкагонската секреција. GLP-1 се секретираат од L клетките на тенките црева кога се покачува нивото на крвниот шеќер. За разлика од сулфонилуреа, DPP-IV инхибиторите не предизвикуваат хипогликемија кога се користат како монотерапија, и нивниот ефект на телесната тежина е неутрален, додека користењето на сулфонилуреа 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 било кој 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 или еднаш неделно зависно од подготовките.
 - Начинот на делување е сличен со DPP-IV инхибиторите со исклучок на фактот дека инјектабилната препаарација 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 сулфонилуреа 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, можно 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 несмее 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 влакнаст 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, стомачно 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

- Анализите на Глукагонскиот пептид (ексанатид или лираглутид), во комбинација со метформин или сулфонилуреа или двете, се ефективни во подобрувањето на гликемиската контрола на пациентите со Дијабетес тип 2. нндА
- Alpha-glucosidase инхибиторите имаат значаен ефект на гликемиската контрола и нивото на инсулин, но немаат статистички значаен ефект на липидите и 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 моратлитетот, морбидитетот, цената на чинење и квалитетот на живот поврзан со здравјето за тип 2 дијабетес. Се покажало дека ја зголемува појава на едеми и ризикот за миокарден инфаркт (ннд-А).
- Користењето DPP-4 инхибитори се покажа дека резултира со лено подобрување на гликемиската контрола во споредба со плацебо, но нема податоци на исходите ориентирани кон пациентот како што се квалитет на живот поврзан со здравјето, дијабетични компликации и морталитет 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 сулфонилуреата, 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 глицемиа 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. PubMed

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. PubMed

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

1. **EBM-Guidelines, 2.4.2012, www.ebm-guidelines.com**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 3 години.**
3. **Предвидено следно ажурирање до ноември 2015 година.**

**Упатството го ажурирал-Д-р.Билјана Зафировска
Координатор-Проф.Д-р. Катица Зафировска**