

РЕКОМЕНДОВАНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я
21 грудня 2012 року № 1118

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

**Адаптована клінічна настанова,
заснована на доказах**

2012

Зміст	
Список та контактна інформація осіб, які брали участь в розробці настанови	4
Синтез настанови	7
Основні скорочення:	11
1. Вступ	12
1.1 ПЕРЕДУМОВИ	12
1.2 ВИЗНАЧЕННЯ	13
1.3 ПОШИРЕНІСТЬ	13
2. Цільова аудиторія	14
3. Основні положення настанови та алгоритми	14
4. Глосарій та визначення	33
ТЕКСТ НАСТАНОВИ	39
5. Первинна профілактика та скринінг на ЦД 2 типу	40
5.1 ФАКТОРИ РИЗИКУ ЦД 2 ТИПУ.	40
5.2 РЕЗУЛЬТАТИ СКРИНІНГУ ТА ЇХ ІНТЕРПРЕТАЦІЯ.	43
6. Заходи коригування способу життя /немедикаментозне лікування	44
6.1 ПОРАДИ З ХАРЧУВАННЯ ТА КОРЕКЦІЇ СПОСОБУ ЖИТТЯ	44
6.2 ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ	55
6.3 СТРУКТУРОВАНЕ НАВЧАННЯ	55
7. Контроль рівня глюкози	60
7.1 КЛІНІЧНИЙ МОНІТОРИНГ КОНТРОЛЮ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ КРОВІ	60
8. Самостійний контроль рівня глюкози в плазмі крові	69
9. Пероральні препарати для контролю рівня глюкози (1): метформін, стимулятор секреції інсуліну і акарбоза	74
9.1 КЛІНІЧНЕ ВВЕДЕННЯ	74
9.2 МЕТФОРМІН	74
9.3 СТИМУЛЯТОРИ СЕКРЕЦІЇ ІНСУЛІНУ	90
9.4 АКАРБОЗА	105
9.5 ПЕРОРАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ; ВІД ДОКАЗІВ ДО РЕКОМЕНДАЦІЙ	114
10. Пероральні препарати для контролю рівня глюкози (2): інші пероральні препарати і ексенатид	117
11. Контроль рівня глюкози: інсулінотерапія	135
11.1 ЛІКУВАННЯ ПЕРОРАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ У КОМБІНУВАННІ З ІНСУЛІНОМ	135
11.2. ТЕРАПІЯ ІНСУЛІНОМ.	142
11.3 ПРИСТРОЇ ВВЕДЕННЯ ІНСУЛІНУ	147
11.4. ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ: ПЕРОРАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ (ІНШІ ПЕРОРАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ І ЕКСЕНАТИД) ТА ІНСУЛІНИ.	151
12 Контроль артеріального тиску	171
12.1 КЛІНІЧНЕ ВВЕДЕННЯ	171
12.2 ЗНИЖЕННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ - ЦІЛЬОВІ ПОКАЗНИКИ І РІВНІ ВТРУЧАННЯ	171
12.3 ПРЕПАРАТИ, ЩО ЗНИЖУЮТЬ АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК	181
13. Оцінка ризику серцево-судинних захворювань	208
14. Контроль ліпідного профілю крові	220
14.1 ЗАГАЛЬНЕ КЛІНІЧНЕ ВВЕДЕННЯ	220
14.2 ЦІЛІ І РІВНІ ВТРУЧАННЯ	220
14.3 СТАТИНИ І ЕЗЕТИМІБ	222
14.4 ФІБРАТИ	227
14.5 НІКОТИНОВА КИСЛОТА І ЇЇ ПОХІДНІ	234
14.6 ЕФІРИ ОМЕГА-3 ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ	240
15. Антитромботична терапія	247
15.1 АНТИТРОМБОЦИТАРНА ТЕРАПІЯ	247
16. Ураження нирок	257
16.1 ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ НИРОК ПРИ ДІАБЕТІ	257
17. Ураження очей	238
18. Ураження нервів	242
18.1 ЛІКУВАННЯ БОЛЮ ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ НЕЙРОПАТІЇ	242

18.2 Автономна нейропатія	256
18.3 Гастропарез	256
18.4 Ерективна дисфункція	260
18.5 Інші аспекти автономної нейропатії	265
19. Діабетична стопа	267
20. Гострі ускладнення ЦД	271
20.1 ДІАБЕТИЧНИЙ КЕТОАЦИДОЗ	271
20.2 ГІПЕРОСМОЛЯРНІЙ ГІПЕРГЛІКЕМІЧНИЙ СИНДРОМ (ГГС)	276
20.3 МОЛОЧНОКИСЛИЙ АЦИДОЗ (ЛА, ЛАКТАТ-АЦИДОЗ)	279
20.4 ГІПОГЛІКЕМІЯ ТА ГІПОГЛІКЕМІЧНА КОМА	280
21. Напрямки майбутніх досліджень	284
Використана література	285

Список та контактна інформація осіб, які брали участь в розробці настанови

- Гульчій М.В.** Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ендокринологія», головний лікар Київського міського клінічного ендокринного центру, д.мед.н., проф.
- Матюха Л.Ф.** Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України - координатор груп спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина», доцент кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н.
- Нетяженко В.З.** Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України, координатор груп спеціальності «Терапія», завідувач кафедрою пропедевтики внутрішніх хвороб № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, член-кор. НАМН України, д.м.н., професор
- Сіренко Ю.М.** Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Кардіологія», завідувач відділу симптоматичних гіпертензій Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професор
- Власенко М.В.** Завідувач кафедрою ендокринології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- Власенко І.А.** Доцент кафедри фармацевтичних технологій Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
- Замолотова К.О.** Завідуючий відділенням загальної ендокринної патології та обміну речовин Київського міського клінічного ендокринологічного центру.
- Кириєнко Д.В.** Завідуючий відділенням Київського міського клінічного ендокринологічного центру, к.м.н.
- Кравчун Н.О.** Заступник директора з наукової роботи Державної установи «Інститут проблем ендокринології ім. В.Я. Данилевського НАМН України, д.мед.н.
- Маньківський Б.М.** Завідуючий кафедрою діабетології Інституту сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, член-кор. НАМН України, д.м.н., професор.
- Марцинік Є.М.** Доцент курсу діабетології Дніпропетровської державної медичної академії.
- Науменко В.Г.** Доцент кафедри ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
- Неводовська Т.С.** Лікар-ендокринолог Київського міського клінічного ендокринологічного центру
- Орленко В.А.** Провідний науковий співробітник відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Очеретенко В.Д.** Голова ради Української діабетичної федерації.
- Паньків В.І.** Завідуючий відділенням ендокринних захворювань науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації, ендокринних органів і тканин МОЗ України, д.мед.н., професор
- Соколова Л.К.** Провідний науковий співробітник відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», к.мед.н
- Ткаченко В. І.** Заступник директора Інституту сімейної медицини Національної

Тронько М.Д. медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доцент кафедри сімейної медицини, к.м.н
Головний спеціаліст НАМН України за спеціальністю «Ендокринологія», директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», член-кор. НАН, академік НАМН України, д.мед.н., професор

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Степаненко А.В. Радник Міністра охорони здоров'я, консультант ДП «Державний експертний центр МОЗ України», д.мед.н., проф. (заступник голови робочої групи з методології)

Ліщишина О.М. Директор Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н, ст.н.с.

Горох Є.Л. Начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.

Шилкіна О.О. Начальник Відділу методичного забезпечення нових технологій в охороні здоров'я ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Чагарна Н.С. Експерт Відділу доказової медицини ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Адреса для листування: Департамент стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ. Електронна адреса: omlstand@gmail.com.

Електронну версію документу можна завантажити на офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я: <http://www.moz.gov.ua> та http://www.pharma-center.kiev.ua/view/b_smd.

**Державний експертний центр МОЗ України є членом
Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)**



**ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)**



Рецензенти:

Перцева Т.О. Завідувач кафедру факультетської терапії та ендокринології Дніпропетровської державної медичної академії, член-кор. АМН України, д.м.н., професор.

Сергієнко О.О. Завідувач кафедру ендокринології з курсом клінічної фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.м.н., професор.

Передмова робочої групи зі створення настанови

Більшість пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу проходять лікування в амбулаторних (поліклінічних) медичних закладах. Світовий досвід, узагальнений провідними організаціями по вивченню діабету (IDF, NICE, ADA, EASD), свідчить про те, що своєчасна діагностика, проведення заходів первинної та вторинної профілактики, своєчасне призначання адекватної медикаментозної терапії, залучення до участі в процесі лікування пацієнта та членів його родини затримує прогресування захворювання, знижує ризик виникнення ускладнень, сприяє поліпшенню якості життя та збереженню працездатності.

Ефективність дій лікаря при лікуванні кожного конкретного пацієнта і досягнення успіхів в контролі ЦД 2 типу серед населення країни в цілому значною мірою залежить від узгодженості дій лікарів загальної практики – сімейної медицини, лікарів, які надають вторинну медичну допомогу, пацієнтів та осіб, які доглядають за пацієнтом, що забезпечує єдиний діагностичний і лікувальний підхід. Саме це завдання робоча група розглядала як основу при підготовці адаптованої клінічної настанови «Цукровий діабет тип 2».

В останні десятиріччя у всьому світі для забезпечення якості і ефективності медичної допомоги, для створення якісних клінічних протоколів (Clinical Pathway) або (та) медичних стандартів (МС) як третинне джерело доказової медицини використовуються клінічні настанови (КН).

Клінічна настанова (Clinical practice guidelines) – це твердження, що розроблені з використанням визначеної методології з метою допомогти лікарю і пацієнту у прийнятті рішення щодо проведення раціональних втручань у певних клінічних ситуаціях.

Відповідно до положень Наказу МОЗ України №102/18 від 19.02.2009 «Про затвердження Уніфікованої методики з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини (частина перша)», створення КН в Україні здійснюється шляхом адаптації вже існуючих клінічних настанов, які розроблені на засадах доказової медицини у відомих світових центрах - NICE (Англія), SIGN (Шотландія), AHRQ (США), HEN WHO (ВООЗ), NZGG (Нова Зеландія) та ін. Клінічні настанови, що розроблені на науковій основі, мають основні ознаки, що відповідають назві, визначенню та змісту клінічних настанов, а саме:

- наявність переліку членів мультидисциплінарної робочої групи;
- наявність зовнішніх рецензентів;
- визначення дати перегляду клінічної настанови;
- наявність шкали рівнів доказів у клінічній настанові;
- список першоджерел літератури (статті за результатами рандомізованих клінічних досліджень, мета-аналізи, огляди літератури) тощо.

На момент завершення роботи над адаптованою КН вийшла Європейська клінічна настанова з попередження серцево-судинних захворювань European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-CVD-prevention.pdf>, у розробці якої взяли участь запрошені експерти з проблеми та дев'ять професійних організацій: Європейське товариство кардіологів (European Society of Cardiology), Європейське товариство з гіпертензії (European Society of Hypertension),

Європейське товариство з атеросклерозу (European Atherosclerosis Society), Європейська асоціація з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes) та Європейське відділення Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation Europe), Європейська організація з інсульту (European Stroke Organisation), Міжнародне товариство медицини поведінки (International Society of Behavioural Medicine), Європейське товариство загальної практики-сімейної медицини (European Society of General Practice/Family Medicine) та Європейська мережа серця (European Heart Network). Цей документ містить нові важливі рекомендації щодо цільового рівня АТ у пацієнтів з ЦД 2 типу, які включені робочою групою у відповідний розділ АКН.

Синтез настанови

Представлена адаптована клінічна настанова «Цукровий діабет тип 2» містить доказові дані з оригінальних документів, а саме таких клінічних настанов: NICE 66, Type 2 diabetes: National clinical guideline for management in primary and secondary care (updated 2008); та NICE 87, Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes, 2009. Також, в деяких розділах представлені рекомендації клінічних настанов інших організацій (IDF, ESC, EASD).

Клінічні настанови, відібрані робочою групою для адаптації

Назва КН	Скорочена назва
The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: National clinical guideline for management in primary and secondary care (updated 2008)	NICE 66, 2008
The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes	NICE 87, 2009
ОБЩЕЕ РУКОВОДСТВО по лечению сахарного диабета 2 типа Международная диабетическая федерация, 2005 г.	IDF, 2005
European Society of Cardiology and European Association for the Study of Diabetes Guidelines on Diabetes, Pre-diabetes and Cardiovascular Diseases.	ESC/EASD, 2007

Крім того, робоча група також використала інші джерела доказової медицини (консенсусні положення, алгоритми та окремі клінічні дослідження), що розроблені в останні роки, зокрема:

- Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes mellitus: An Algorithm for Glycemic Control, Endocrine Practice Vol 15 No. 6 September/October 2009.
- Diagnosis and Classification of Diabetes. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA), 2012 Diabetes Care, Vol. 35, No. Supplement 1: January 2012.
- Management of Hyperglycemia 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). Diabetes Care Publish Ahead of Print, published online April 19, 2012 [https:// www.care.diabetesjournals.org](https://www.care.diabetesjournals.org)
- NICE clinical guideline 96. Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. March 2010.
- NICE Guideline: type 2 diabetes, foot care: Appendix E. Foot care Guideline (Revision): Algorithm. June 2004
- Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B, Gurieva I, Abylaiuly Z, Stokov I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2009 Aug;32(8):1479-84.

- Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetes Medicine* 2004;21(2):114–21.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 5-й выпуск. Сахарный диабет, приложение к журналу №3, 2011.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. *Diabetes Care*. 2009;32: 193-203 «ADA/EASD consensus statement and algorithm for the treatment of Type 2 diabetes»
- IDF Treatment Algorithm for People with Type 2 Diabetes 2011 <http://www.idf.org/treatment-algorithm-people-type-2-diabetes>

Запропонована адаптована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Адапована клінічна настанова «Цукровий діабет тип 2», відповідно до свого визначення, має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги.

Клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, заснованої на доказах ефективності, в першу чергу для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і вторинну медичну допомогу.

Представлена адаптована клінічна настанова має бути переглянута не пізніше 2015 року мультидисциплінарною робочою групою за участю головних позаштатних спеціалістів МОЗ України, практикуючих лікарів, які надають первинну і вторинну медичну допомогу, науковців, організаторів охорони здоров'я, представників інших громадських організацій пацієнтів, що зацікавлені у підвищенні якості медичної допомоги та ін.

Класифікація доказових свідчень, що використовувалися розробниками організації NICE

Докази кожної наукової роботи були перероблені в таблиці доказів та узагальнені в доказові свідчення перед поданням на розгляд Групі NICE з розробки настанови. Ці свідчення потім розглядалися Групою NICE та використовувались в якості основи для вироблення рекомендацій

Класифікація доказових свідчень

Рівень свідчень	Тип тверджень
1++	Високоякісний мета-аналіз, систематичний огляд РКД або РКД з дуже низьким ризиком систематичної помилки
1+	Належним чином проведений мета-аналіз, систематичний огляд РКД або РКД з низьким ризиком систематичної помилки

Рівень свідчень	Тип тверджень
1–	Мета-аналіз, систематичні огляди РКД або РКД з високим ризиком систематичної помилки*
2++	Високоякісний систематичний огляд досліджень випадок-контроль або когортних досліджень. Високоякісні дослідження "випадок-контроль" або когортні дослідження з дуже низьким ризиком похибки, систематичних помилок або відхилень і високою вірогідністю причинного зв'язку
2+	Належним чином проведені дослідження "випадок-контроль" або когортні дослідження з низьким ризиком похибки, систематичних помилок або відхилень і допустимою вірогідністю причинного зв'язку
2–	Дослідження "випадок-контроль" або когортні дослідження з високим ризиком похибки систематичних помилок або відхилень, значним ризиком того, що цей зв'язок не є причинним*
3	Неаналітичні дослідження (наприклад, повідомлення про випадок, низку випадків)
4	Думка експерта, офіційний консенсус
*Дослідження з рівнем свідчень "-" не використовуються як основа для рекомендації. РКД, рандомізоване контрольоване дослідження	

Класифікація доказових свідчень, що використовувалися розробниками організації ESC/EASD

Класи рекомендацій	
Клас I	Є докази та/або загальна згода, що дана процедура або лікування корисне й ефективне
Клас II	Суперечливі дані та/або розбіжності в думках про корисність/ефективність призначеного лікування або процедури
Клас IIa	Бага доказів / думки свідчать про корисність/ефективності
Клас IIb	Корисність / ефективність менше встановлені доказами / думками
Клас III	Доказів або загальна угода, що дане лікування або процедури не є корисним / ефективними, а в деяких випадках можуть бути шкідливими

Рівні доказів

Рівень доказовості	
Рівень доказовості А	Дані, отримані з кількох РКД
Рівень доказовості В	Дані, отримані з одного РКД або великих нерандомізованих досліджень
Рівень доказовості С	Консенсус думок експертів та / або невеликих досліджень, ретроспективних досліджень, реєстри

Основні скорочення:

АТ	- артеріальний тиск
АГ	- артеріальна гіпертензія
БРА-2	- блокатори рецепторів ангіотензину 2
ДАТ	- діастолічний артеріальний тиск
ІАПФ	- інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту
ІМТ	- індекс маси тіла
ЛПНЩ	- ліпопротеїни низької щільності
ЛПВЩ	- ліпопротеїни високої щільності
САТ	- систолічний артеріальний тиск
ЦД	- цукровий діабет
ШКФ	- швидкість клубочкової фільтрації
НbA_{1c}	- глікозильований (глікований) гемоглобін
ІХС	- ішемічна хвороба серця
САК	- співвідношення альбумін: креатинін;
ДКА	- діабетичний кетоацидоз
УКПМД	- уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
ОТЖ	- очікувана тривалість життя
ЛЗ	- лікарський засіб
ІКД	- інсулін короткої дії
ХНН	- хронічна ниркова недостатність
ССЗ	- серцево-судинні захворювання
ЦВТ	- центральний венозний тиск
ГГС	- гіперосмолярний гіперглікемічний синдром
КЛС	- кислотно-лужний стан
РКД	- рандомізоване контрольоване дослідження
в/в	- внутрішньовенно
п/к	- підшкірно
в/м	- внутрішньом'язово

1. Вступ

1.1 Передумови

Ця настанова відноситься тільки до діабету 2 типу. Передумовою обговорюваного захворювання, як правило, є нечутливість до інсуліну та недостатність панкреатичної секреції інсуліну для компенсації такого стану.

Про нечутливість до інсуліну зазвичай свідчить надлишкова маса тіла або ожиріння, що посилюється переїданням і малорухливістю. Захворювання, як правило, супроводжується підвищенням АТ, порушенням рівня ліпідів крові і схильністю до тромбозів. Це поєднання часто визнають як «метаболічний синдром» і пов'язують з жировою інфільтрацією печінки та абдомінальним ожирінням (збільшенням окружності талії).

Залежність від інсуліну з часом прогресивно посилюється, проявом цього є невпинне протягом років підвищення рівня глюкози, яке вимагає безперервної інтенсифікації заходів зі зниження рівня глюкози в крові. Посилення інсулінозалежності з віком також означає, що ЦД може виникнути у людей похилого віку, які не мають надмірної ваги. У деяких людей середнього віку такий стан важко відрізнити від діабету 1 типу з повільним розвитком захворювання.

У осіб, чия гіперглікемія досі не лікується, порушення метаболізму глюкози можуть бути значними, спричиняючи такі типові симптоми, як поліурію, спрагу, втрату ваги та втомленість. Діабетична кома (кетозидоз) є рідкістю для діабету 2 типу, за винятком наявності факторів загострення (інфекції, ЛЗ), але дефіцит інсуліну і високе споживання цукру може привести до спорідненого стану (гіперосмолярної коми).

ЦД 2 типу відрізняється підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, до яких він може призвести. Це може проявлятися у вигляді ішемічної хвороби серця (інфаркт, стенокардія), захворювання периферичних артерій (кульгавість, гангрена), захворювання судин головного мозку (інсульт, деменція). Багато людей з ЦД 2 типу мають однаковий ризик серцево-судинних ускладнень з тими, хто не страждає на ЦД, але вже мали перший серцевий напад; люди з діабетом і попереднім серцево-судинним ускладненням знаходяться у зоні дуже високого ризику, що в 10 разів перевищує показник для досліджуваного населення. Відповідно, контроль факторів серцево-судинних ризиків відіграє велику роль при лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу, а також є надзвичайно ефективним з точки зору економіки.

Через те, що підтримування задовільного рівня глюкози крові пов'язане зі збільшенням дефіциту інсуліну, ступінь випадків гіперглікемії у деяких пацієнтів є достатнім для ризику розвитку специфічних (мікросудинних) ускладнень діабету. Через передчасну смерть від ССЗ вони менш поширені, ніж у людей з діабетом 1 типу, але включають пошкодження очей (іноді сліпоту), ураження нирок (іноді потребують діалізу або трансплантації), а також пошкодження нервів (з наступною ампутацією, болісними симптомами, еректильною дисфункцією та іншими проблемами).

Така ситуація з численними факторами судинних ризиків та численними ускладненнями окреслює багато завдань направлених на зменшення ризиків і поліпшення стану здоров'я у хворих на цукровий діабет 2 типу. Такі завдання включають лікування ожиріння, підвищення рівня активності, контроль рівня глюкози в плазмі крові, контроль артеріального тиску, контроль рівня ліпідів у крові, зниження тромбоутворення, лазерну терапію при ураженні очей, медикаментозне лікування з метою запобігання пошкодження

нирок, застосування зовнішніх засобів догляду ніг і симптоматичне лікування для різних типів ураження нервів. В результаті медична допомога при діабеті, як правило, це складний і трудомісткий процес.

Необхідність зміни способу життя, складності ведення хвороби та побічні ефекти терапії - все це робить самоконтроль та навчання людей з діабетом головними складовими ведення хвороби.

1.2 Визначення

Група з розробки настанови працювала з визначенням діабету, прийнятим Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я (ВООЗ), яке вимагає певного показника високих рівнів глюкози в плазмі крові, для того, щоб віднести хворого до групи ризику конкретного (мікросудинного) ускладнення цукрового діабету. Діагноз у даній настанові не розглядається. Це визначення було підтверджено ВООЗ в 2006 році, але, як і його більш ранні версії, не містить конкретного визначення діабету 2 типу². Отже:

Цукровий діабет - це група метаболічних захворювань, що характеризується гіперглікемією, яка є наслідком дефектів секреції інсуліну, дії інсуліну або обох цих чинників. Хронічна гіперглікемія при ЦД супроводжується ураженням, дисфункцією або недостатністю різних органів та систем, зокрема, очей, нирок, нервової системи, серця та кровоносних судин.

Цукровий діабет 2-го типу – це порушення вуглеводного обміну, спричинене переважною інсулінорезистентністю та відносною інсуліновою недостатністю або з переважним дефектом секреції інсуліну з інсулінорезистентністю.

Зазвичай, люди переконані, що хворі на цукровий діабет 2 типу, якщо вони не мають діабету 1 типу (швидкий початок, часто в дитинстві, інсулін-залежний, без належного лікування можливий кетоацидоз) або інших медичних станів та лікування, що вказує на вторинний цукровий діабет. Однак, існує невизначеність у діагнозі особливо для людей молодого віку з надмірною вагою. Ще одним джерелом плутанини є група розладів, класифікованих як моногенний діабет, його офіційна назва - діабет дорослого типу у молодих (Maturity Onset Diabetes of the Young - MODY), який, як правило, не потребує інсуліну, але проявляється в перші десятиліття життя.

Слід зазначити, що діабет 1 типу, який починається не в дитинстві, можна сплутати з цукровим діабетом 2 типу. Проте, зниження маси тіла, більш швидкий перехід на інсулінотерапію, а також відсутність ознак метаболічного синдрому часто виявляються корисними підказками.

1.3 Поширеність

В Україні за даними Центру медичної статистики МОЗ України на початок 2011 року зареєстровано 1 813 000 пацієнтів з ЦД. З них приблизно 90-95 % – пацієнти з ЦД 2 типу. Проте кількість людей з недиагностованою патологією реально перевищує у 3-4 рази.

Відповідно до світової статистики, кожні 13-15 років кількість людей з ЦД подвоюється. Аналогічна тенденція спостерігається і в Україні - показник захворюваності збільшився з 115,6 (1993 рік) до 248,4 (2008 рік) на 100 тис. населення; показник поширеності - відповідно з 699,2 до 2354,7. Переважно - це стосується кількості пацієнтів з ЦД 2 типу. Ситуація ускладнюється також тим, що при такому типі ЦД спостерігається АГ в 2 рази частіше, ніж у пацієнтів, які не страждають на ЦД. Наведені факти свідчать про значну поширеність ЦД в світі. Через те все, що пов'язане з ним, є актуальним та масштабним.

ЦД 2 типу є гетерогенним та багатофакторним захворюванням. Захворювання розвивається в надрах метаболічного синдрому і є основою для розвитку ССЗ, ураження нервів, очей та нирок.

2. Цільова аудиторія

Ця настанова призначена для використання таким особам або організаціям:

- всім фахівцям охорони здоров'я;
- особам з діабетом 2 типу, їх батькам та опікунам;
- групам підтримки пацієнтів;
- організаціям з перевірки та контролю;
- постачальникам послуг.

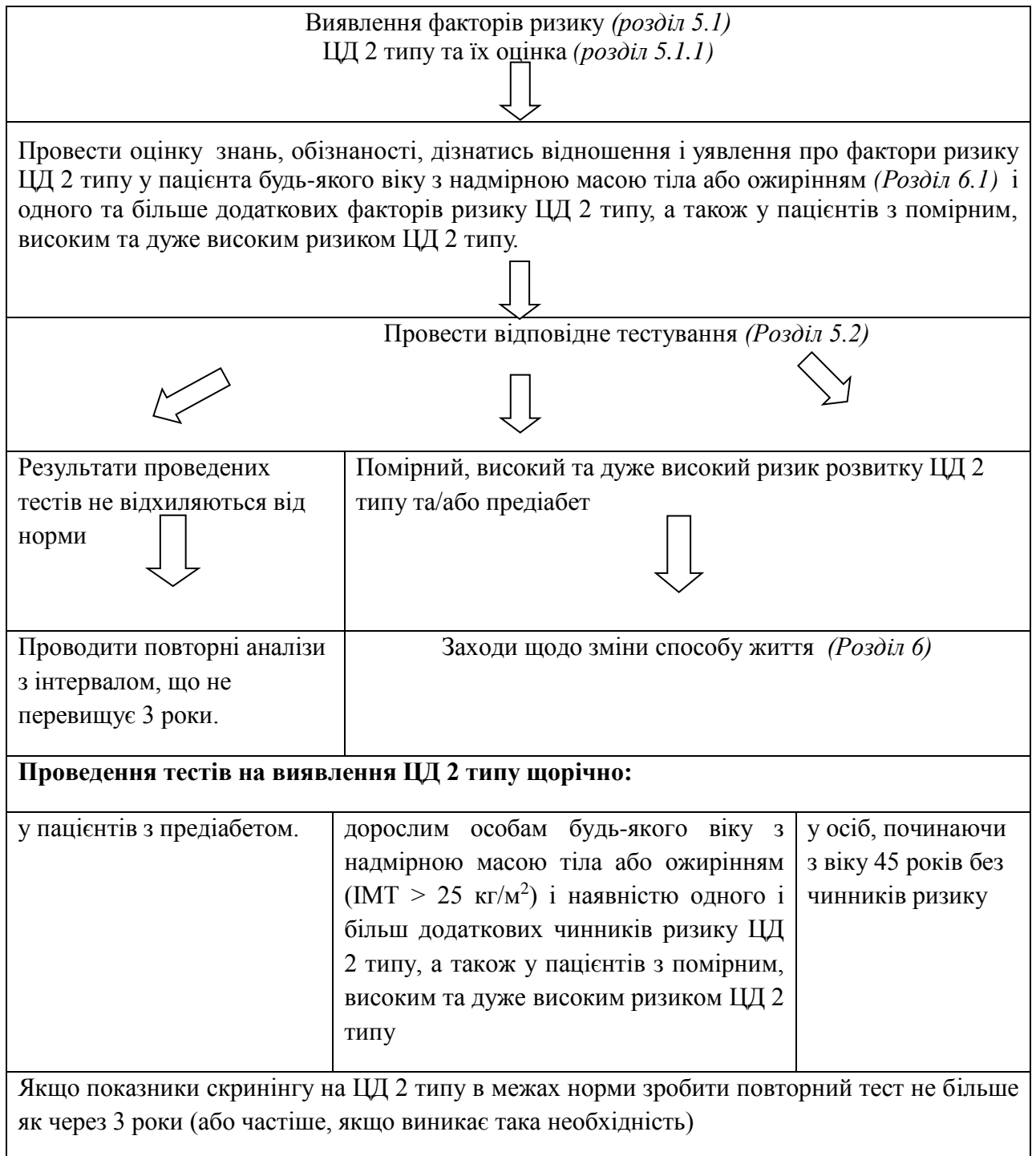
3. Основні положення настанови та алгоритми

У даному розділі настанови містяться рекомендації, що були прийняті на засіданні робочої групи шляхом синтезу вище зазначених джерел доказової медицини (*див. Синтез настанови*)

3.1 Первинна профілактика та скринінг на ЦД 2 типу.

Первинна профілактика ЦД 2 типу зводиться до пропаганди здорового способу життя, виявлення та корекції факторів ризику ЦД 2 типу, передбачає модифікацію способу життя та лікування супутніх захворювань там де це є необхідним (Розділ 5)

3.1.1 Алгоритми первинної профілактики та діагностики ЦД 2 типу.



3.2 Контроль рівня глюкози

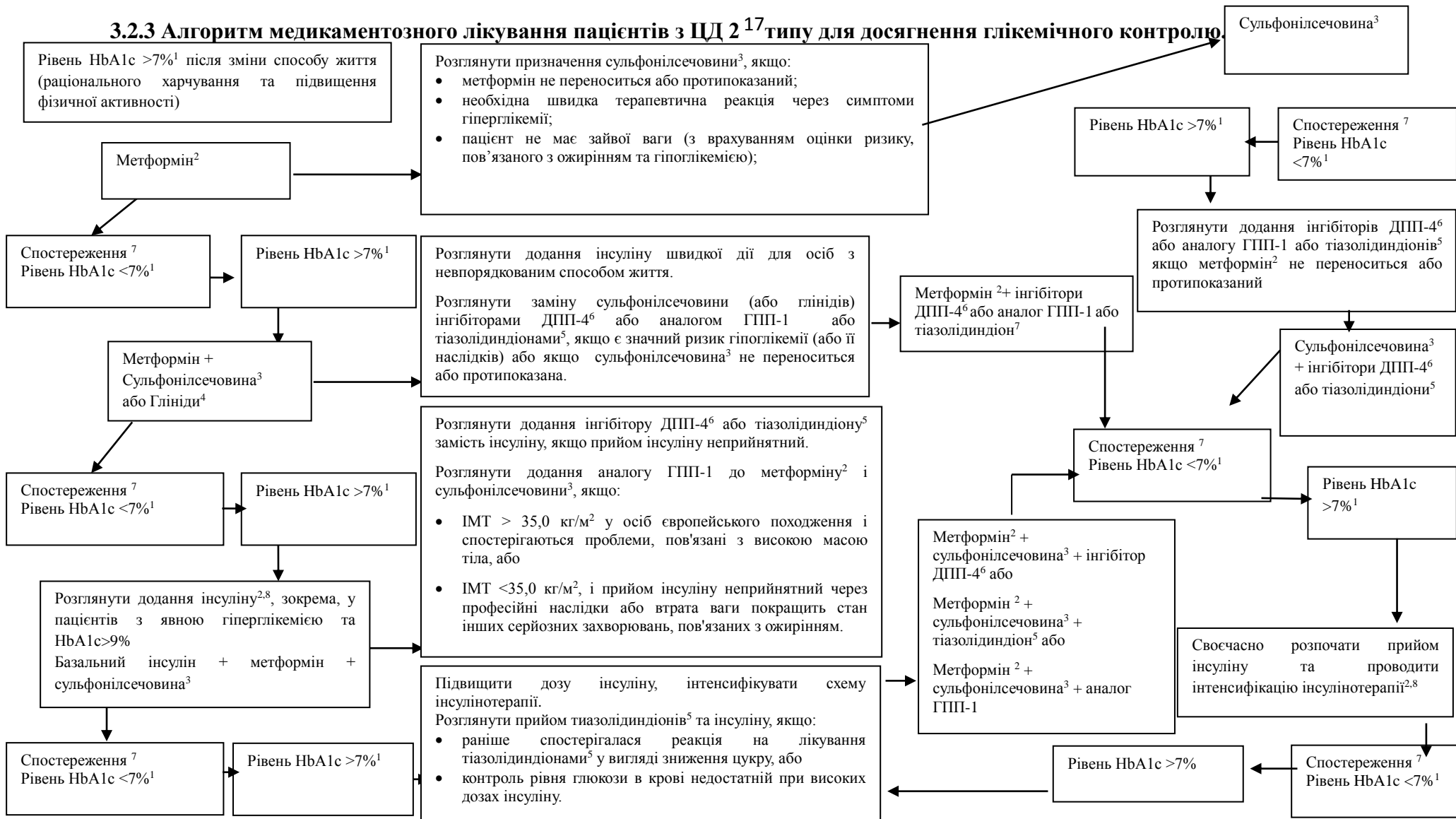
3.2.1 Немедикаментозні методи лікування ЦД 2 типу.

Основними завданнями немедикаментозного лікування пацієнтів з ЦД 2 типу є корекція харчування і надмірної маси тіла, виконання дозованих фізичних навантажень, модифікація способу життя та навчання самоконтролю пацієнтів та осіб, що за ними доглядають. (Розділ 6)

3.2.2 Медикаментозні методи лікування ЦД 2 типу.

Цукрознижуючі лікарські засоби та інсулінотерапія призначені для досягнення найкращого контролю глікемії, та покликані виключити часті або важкі гіпо/гіперглікемії (Розділ 9, 10,11)

3.2.3 Алгоритм медикаментозного лікування пацієнтів з ЦД 2¹⁷ типу для досягнення глікемічного контролю



1 Або як узгоджено з пацієнтом. 2 З титруванням активного дозування та враховуючи застереження. 3 Приймаючи до уваги високий ризик гіпоглікемії з обережністю призначати лікарський засіб глібенкламід. Пропонувати ЛЗ похідні сульфонілсечовини пролонгованої дії 1 раз вдень, якщо комплаєнс є проблемним. 4 Стимулятори секреції швидкої дії глініди (репаглінід) пропонувати пацієнтам з підвищеною глікемією після прийому їжі та непорядкованим способом харчування. 5 До тiazолідиндіонів відноситься ЛЗ піоглітазон. 6 До інгібіторів DPP-4 відносять ситагліптин, відагліптин, саксагліптин. 7 Проводити визначення концентрації HbA1c кожні 3 міс у пацієнтів, в яких була змінена схема терапії, і пацієнтів, у яких не вдалося досягти цільових значень глікемії. Проводити визначення концентрації HbA1c не рідше ніж 2 рази на рік у пацієнтів, у яких вдалося досягти індивідуальних цільових значень глікемії та у яких глікемічний контроль є стабільним. 8 Продовжуючи приймати метформін і сульфонілсечовину (і акарбозу, якщо використовується), але обов'язково з тими зареєстрованими ЛЗ у яких в інструкції дозволені комбінації з інсуліном. Переглянути призначення сульфонілсечовини, якщо випадки гіпоглікемії трапляються;

3.2.4 Застереження та зауваження при фармакотерапії.

3.2.4.1. Пероральна цукрознижуюча терапія:

- Індивідуальний підхід до пацієнта і, відповідно, визначення індивідуального цільового рівня HbA_{1c}, повинні бути основою вибору стратегії цукрознижуючої терапії.
- При виборі індивідуального цільового рівня HbA_{1c} в першу чергу слід враховувати:
 - вік пацієнта;
 - очікувану тривалість життя (ОТЖ);
 - наявність важких ускладнень;
 - ризик розвитку важких гіпоглікемій.
- При виборі ЛЗ необхідно врахувати наступні фактори:
 - очікувана цукрознижуюча ефективність;
 - наявність протипоказань чи непереносимості препаратів;
 - ризик гіпоглікемій;
 - маса тіла;
 - вік;
 - наявність судинних ускладнень;
 - наявність супутньої патології;
 - тривалість ЦД 2 типу.

Крім того, на вибір ЛЗ можуть впливати: зручність використання, передбачувана ступінь прихильності пацієнта до лікування, чи потребує пацієнт сторонньої допомоги для прийняття ліків, вартість препарату.

Пріоритет у цій клінічній ситуації повинен бути відданий засобам із мінімальним ризиком гіпоглікемій. Особливої уваги потребує при цьому група високого ризику: пацієнти з тривалістю ЦД 2 типу понад 10 років, з вираженою макросудинною патологією, відсутністю розпізнавання гіпоглікемій, обмеженою ОТЖ або серйозними супутніми захворюваннями.

Метформін.

Метформін залишається найбільш вивченим з точки зору ефективності та безпеки ЛЗ при монотерапії.

ЛЗ метформін не викликає гіпоглікемії і збільшення маси тіла. Переважно призначення пацієнтам з надлишком маси тіла або ожирінням. Володіє рядом додаткових позитивних ефектів, крім цукрознижуючого, – кардіопротективним, гіполіпідемічним.

Слід притримуватись таких позицій:

- Поступово підвищувати дозу метформіну протягом тижня, щоб мінімізувати ризик побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту. Призначити метформін з пролонгованим вивільненням, якщо переносимість шлунково-кишкового тракту перешкоджає продовженню терапії метформіном.

- Переглянути дозування метформіну, якщо рівень креатиніну перевищує 130 мкмоль/л або ШКФ нижче 45 мл/хв /1.73 м².
 - Припинити лікування метформіном, якщо рівень креатиніну перевищує 150 мкмоль / л або ШКФ нижче 30 мл /хвилини / 1.73 м².
 - Вжити заходів обережності при призначенні метформіну пацієнтам, схильним до ризику раптового погіршення функції нирок і ризику різкого зниження ШКФ нижче 45 мл /хвилини/1.73 м².
 - Уникати або припинити лікування метформіном у людей з підозрою на гіпоксію тканин (наприклад, гостра серцева або дихальна недостатність, 1 місяць тому перенесений інфаркт міокарда, сепсис, значна печінкова недостатність, алкоголізм з підвищенням рівня печінкових ферментів у 2,5 разів від норми).
 - Не призначати метформін у пацієнтів з ЦД 2 типу та серцевою недостатністю стадії 2b та 2I або із зниженням фракції вибросу (<40%).
 - Початкова доза метформіну становить 500 мг один раз на добу (зі сніданком), збільшившись на 500 мг з інтервалом в 1-2 тижнів залежно від переносимості і ефективності. Максимальна добова доза метформіну становить 3 г (у кілька прийомів), хоча на практиці, добові дози вище 2 г рідко використовуються.
 - Обговорити переваги терапії метформіном з пацієнтом з м'якою та помірною печінковою або серцевою недостатністю так, щоб: приділити належну увагу ефекту захисту серцево-судинної системи препаратом, а також прийняти обґрунтоване рішення про продовження або припинення лікування метформіном.
 - При використанні метформіну можуть траплятися випадки серйозних шлунково-кишкових побічних ефектів (наприклад, діарея і болі в животі), особливо під час початку лікування. Їх частота і важкість залежать від дози, але вони зазвичай поліпшуються при продовженні застосування метформіну. Щоб мінімізувати ризик виникнення побічних ефектів метформін назначається у малих дозах, приймається під час їжі, з подальшим титруванням дози вгору.
 - Якщо шлунково-кишкові побічні ефекти не вдається запобігти від продовження лікування метформіном, розглядається вживання метформіну з модифікованим вивільненням.
 - При вживанні метформіну лактоацидоз є рідкісним, але потенційно фатальним. Лактоацидоз має поступовий початком з неспецифічними симптомами, такими як: біль у животі, анорексія, гіпотермія, млявість, нудота, дихальна недостатність, блювота.
 - Гіпоглікемія є потенційною проблемою тільки тоді, коли метформін використовується в комбінації з інсуліном або ЛЗ похідних сульфонілсечовини.
 - Тривале лікування метформіном може іноді викликати дефіцит вітаміну В12.
- Стимулятори секреції інсуліну (препарати групи сульфаніламідів).**

Проінформувати пацієнта, що при використанні стимуляторів секреції інсуліну, особливо, у випадку порушення функції нирок, можливий ризик розвитку гіпоглікемії.

При виборі цукрознижувальної терапії у пацієнтів з ССЗ віддавати перевагу лікарським засобам з меншим ризиком виникнення гіпоглікемії, з обережністю призначати лікарський засіб глібенкламід.

Стимулятори секреції інсуліну швидкої дії (препарати групи меглітінідів-глінідів).

Розглянути питання про призначення ЛЗ, що посилюють секреції інсуліну швидкої дії (репаглінід) пацієнтам з непорядкованим способом життя.

Інгібітори α -глюкозидази.

Акарбоза

Інгібітори α -глюкозидази (акарбоза) володіють відносно скоромним цукрознижуючим потенціалом і вираженими побічними ефектами з боку шлунково-кишкового тракту, що зумовлює вкрай низьку прихильність до лікування у пацієнтів.

Розглянути призначення акарбози в якості монотерапії для пацієнтів, які не можуть застосовувати інші оральні цукрознижувальні ЛЗ. Акарбоза може застосовуватись якщо даний лікарський засіб добре переноситься.

Інші цукрознижуючі лікарські засоби:

Не починати і не продовжувати прийом тiazолідиндіонів (піоглітазон) особам з серцевою недостатністю, або тим, хто знаходиться під високим ризиком переломів.

Нові лікарські засоби для зниження цукру в крові:

Інгібітори ДПП-4 (вілдагліптин, ситагліптин, саксагліптин) – нова група ЛЗ з класу інкретинів для перорального застосування. Переважно призначається пацієнтам з надлишком маси тіла або ожирінням, особам похилого віку з високим ризиком гіпоглікемій. Препарати не рекомендується застосовувати при тяжкій нирковій (ШКФ менше 30 мл/хв/1,73 м²) і печінкової патології. Потрібна обережність при призначенні ЛЗ пацієнтам з анамнестичними вказівками на рецидивуючий панкреатит.

Агоністи рецепторів ГПП-1 (ексенатид) нова група ЛЗ з класу інкретинів для підшкірного введення. У пацієнтів з ожирінням дозволяють очікувати додатковий ефект у вигляді зниження маси тіла. Препарати не рекомендується застосовувати у пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ менше 30 мл/хв/1,73 м²); порушеннями функції печінки; серцевою недостатністю III-IV функціонального класу (відповідно до класифікації NYHA); запальними захворюваннями кишечника; парезом шлунка. Потрібна обережність при призначенні ЛЗ пацієнтам з анамнестичними вказівками на рецидивуючий панкреатит.

3.2.4.2 Інсулінотерапія.

Показання до інсулінотерапії

Не досягнення індивідуальних цілей глікемічного контролю (HbA1c > 7%) на комбінованій терапії максимально можливих та переносимих інших цукрознижуючих препаратів;

У пацієнтів з вперше встановленим ЦД 2 типу при наявності значної клінічної симптоматики декомпенсації, при рівні HbA1c > 9%;

При кетоацидозі;

При вагітності;

При наявності протипоказань та непереносимості інших цукрознижуючих препаратів;

При необхідності оперативного втручання, інфекційні ускладнення, інфаркт міокарду, інсульт або загострення хронічних захворювань, що супроводжуються декомпенсацією вуглеводного обміну (можливий тимчасовий перехід на інсулінотерапію).

Перед плановим призначенням інсулінотерапії необхідно:

Навчити пацієнта методам самоконтролю;

Попередити про можливість гіпоглікемії, проінформувати про симптоми гіпоглікемії, про методи її попередження та усунення, самопомоги та допомоги оточуючих;

Переглянути принципи дієтотерапії.

Варіанти інсулінотерапії при цукровому діабеті 2 типу:

комбінована терапія – додавання інсуліну до інших цукрознижуючих препаратів

монотерапія інсуліном з відміною інших цукрознижуючих препаратів.

Загальні рекомендації по старту, оптимізації та інтенсифікації інсулінотерапії при цукровому діабеті 2 типу

Обговорити потенційну користь і ризики інсулінотерапії, коли контроль рівня глюкози в крові залишається або стає неадекватним ($HbA_{1c} > 7,5\%$ або вище, як узгоджено з пацієнтом) при прийомі інших заходів. Розпочати лікування інсуліном, якщо пацієнт згоден.

На початку інсулінової терапії використовувати структуровану програму управління станом з активним титруванням дози інсуліну, включаючи:

структуроване навчання;

частий самоконтроль;

титрування дози до цільової;

розуміння дієтотерапії;

лікування гіпоглікемії;

лікування гострих змін у контролі рівня глюкози в плазмі крові;

підтримка досвідченого і належним чином підготовленого спеціаліста.

Розпочати з базального інсуліну перед сном або два рази на день за необхідністю

Розглянути, як альтернативу, аналог інсуліну пролонгованої дії (інсулін детемір, інсулін гларгін), якщо:

людина потребує допомоги опікуна або лікаря для введення інсуліну, а використання аналога інсуліну пролонгованої дії (інсулін детемір, інсулін гларгін) могло б зменшити частоту ін'єкцій з двох до одного разу на день, або

спосіб життя людини обмежений регулярними симптоматичними епізодами гіпоглікемії, або

пацієнту буде необхідно два рази на день приймати ін'єкції інсуліну НПХ у комбінуванні з пероральними цукрознижувальними ЛЗ, або

особа не може використовувати пристрій для введення інсуліну НПХ.

Розглянути прийом два рази на день попередньо змішаного (двофазного) людського інсуліну (особливо якщо рівень $HbA_{1c} > 9,0\%$). Варіантом може бути режим прийому один раз на день

Розглянути попередньо змішані ЛЗ, які включають аналоги інсуліну короткої дії, ніж попередньо змішані ЛЗ, які включають людський інсулін короткої дії, якщо:

пацієнт віддає перевагу введенню інсуліну безпосередньо перед їжею, або

гіпоглікемія є проблемою, або

рівень глюкози в крові помітно підвищується після прийому їжі.

Розглянути перехід на аналог інсуліну пролонгованої дії (інсулін детемір, інсулін гларгін) з інсуліну НПХ у осіб:

хто не досягає свого цільового рівня HbA_{1c} через значну гіпоглікемію, або

хто відчуває значну гіпоглікемію при прийомі інсуліну НПХ незалежно від досягнутого рівня HbA_{1c} , або

хто не може використовувати пристрій для введення інсуліну НПХ, але може вводити інсулін безпечно і точно, якщо перейде на аналог інсуліну пролонгованої дії, або

хто потребує допомоги від доглядача або медичного працівника для введення ін'єкції інсуліну, і для яких перехід на аналог інсуліну пролонгованої дії дозволить зменшити кількість щоденних ін'єкцій.

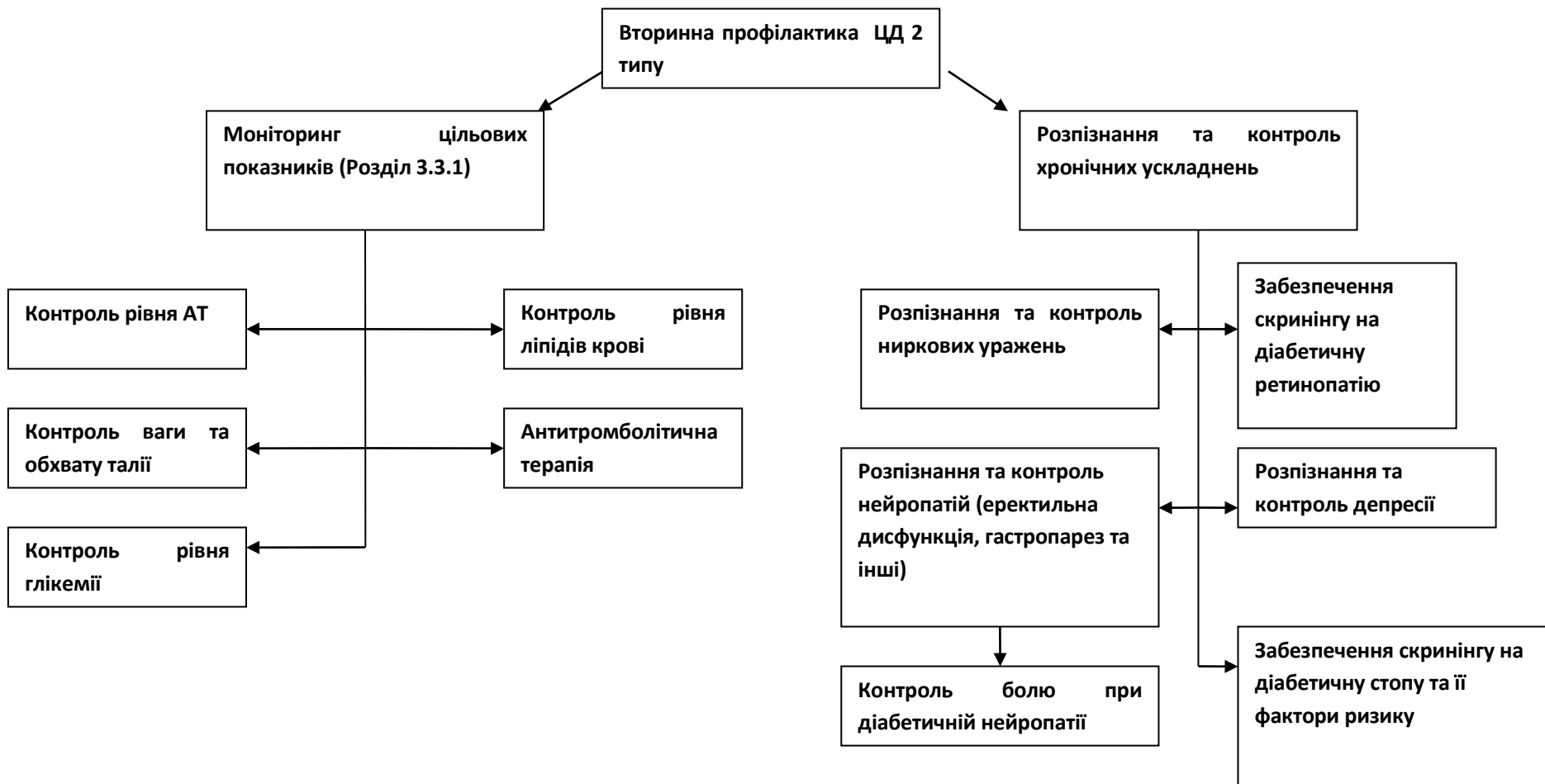
- Спостерігати за пацієнтом, який знаходиться на режимі базального інсуліну (інсулін НПХ або аналог інсуліну пролонгованої дії [інсулін детемір, інсулін гларгін]) щодо необхідності прийому інсуліну короткої дії перед їжею (або попередньо змішаний інсулін).
- Спостерігати за пацієнтом, який використовує попередньо змішаний інсулін один або два рази на день щодо необхідності подальших ін'єкцій інсуліну короткої дії перед їжею або для зміни режиму прийому їжі плюс базальний інсулін на основі інсуліну НПХ або аналога інсуліну пролонгованої дії (інсулін детемір, інсулін гларгін), якщо контроль глюкози в крові залишається недостатнім.

3.3. Вторинна профілактика ЦД.

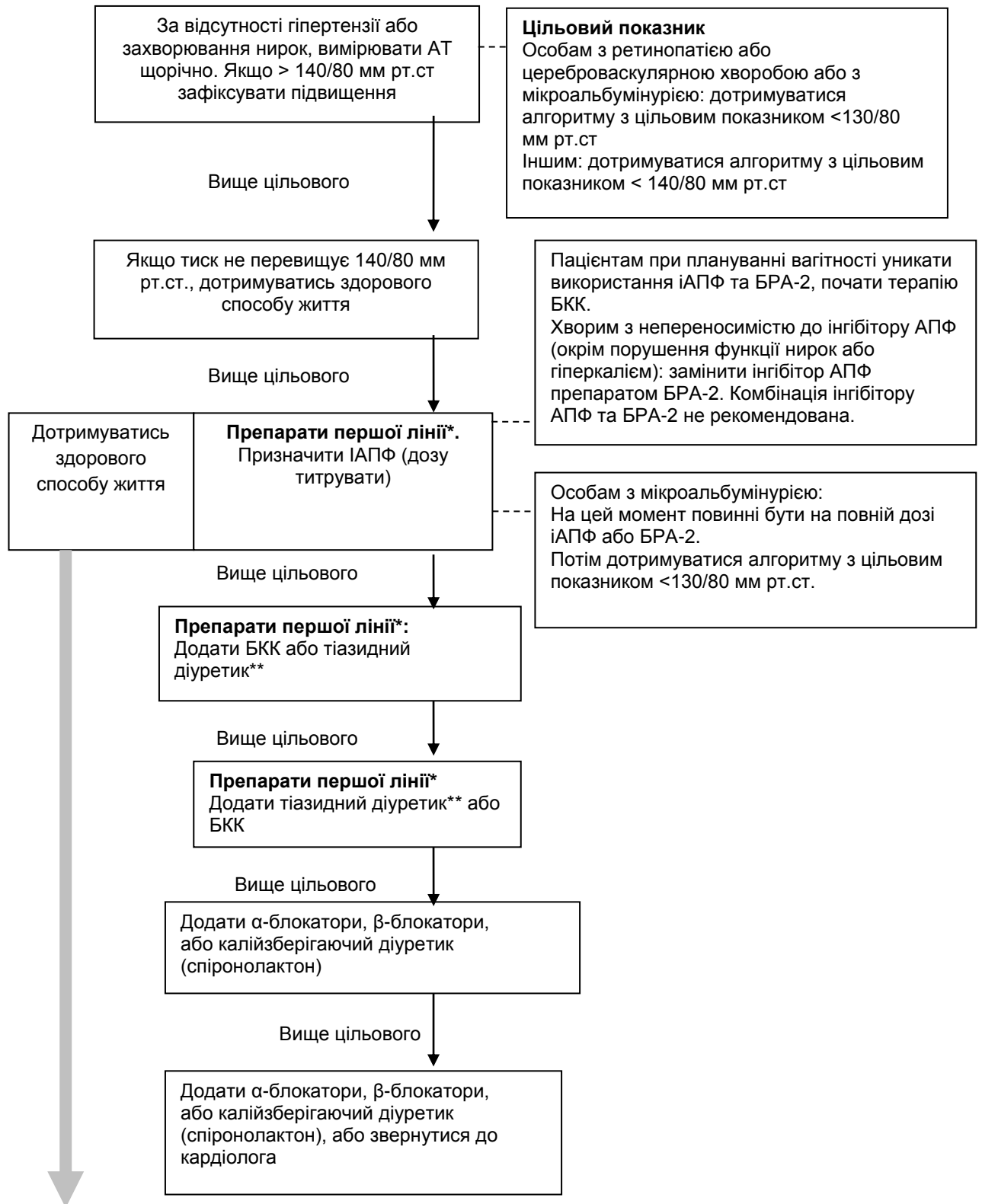
Клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження пацієнтів з ЦД 2 типу проводиться з метою раннього виявлення та відповідного лікування хронічних ускладнень (Розділ 12-18).

3.3.1 Всебічні цілі терапії, які треба досягти при лікуванні цукрового діабету 2 типу.

Параметри	Цілі терапії
Глікемія	
Глікозильований гемоглобін HbA _{1c} , %	Загальноприйнятий рівень для більшості пацієнтів становить ≤ 7 при референтних значеннях, але може встановлюватися індивідуально, враховуючи наявні ускладнення. Рівень $\leq 6,5$ встановлюється у пацієнтів з високою очікуваною тривалістю життя, без ССЗ, без ризику розвитку гіпоглікемічного стану, у тих у кого це досяжно. Рівень $\leq 7,5$ встановлюється у пацієнтів з низькою очікуваною тривалістю життя, з ССЗ, з ризиком розвитку гіпоглікемічного стану, у тих у кого це не представляється досяжним.
Рівень глюкози в плазмі капілярної крові натщесерце, ммоль/л	<5.6
Рівень глюкози в плазмі капілярної крові після їжі (випадковий), ммоль/л	<10
Ліпіди	
Загальний холестерин ммоль/л	$< 4,5$
Холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ммоль/л	$< 2,5$ ($<1,8$ якщо наявні ССЗ)
Холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ммоль/л	Жінки $>1,0$; чоловіки $>1,2$, якщо наявні ССЗ.
Тригліцериди, ммоль/л	$\leq 1,7$
Артеріальний тиск	
Систолічний / Діастолічний, мм рт.ст.	$<140/80$
Систолічний / Діастолічний, мм рт.ст. (у разі порушень функцій нирок, очей та цереброваскулярних захворювань)	$<130/80$
Вага	
Індекс маси тіла (ІМТ)	ІМТ ≤ 25 (кг/м ²), але втрата ваги не більше 0,5-1 кг на тиждень.
Окружність талії (ОТ)	ОТ ≤ 88 см (у жінок), ≤ 102 см (у чоловіків).
Тютюнопаління	
Відмова від паління	Повна відмова пацієнта від тютюнопаління. Дотримання стандарту «Медична допомога при тютюнозалежності».
Антикоагулянтна терапія	
Ацетилсаліцилова кислота (зазвичай 75 мг/добу)	Профілактика вторинних ССЗ або профілактика первинних ССЗ у пацієнтів з дуже високим ризиком



3.3.3. Лікування артеріальної гіпертензії.



* Комбінована терапія з використанням двох препаратів першої лінії може розглядатися в якості початкової терапії АГ, якщо систолічний АТ на 20, або якщо діастолічний АТ 10 мм ст.ст. вище цільового

** Якщо креатинін > 150 мкмоль/л або ШКФ <30 мл/хв. Тіазидні діуретики слід замінити на петлеві.

3.3.4 Лікування порушень ліпідного профілю крові.

1. Почати лікування ЛЗ першої лінії статинами (з титруванням ЛЗ симвастатин до 40 мг на добу, або ЛЗ аторвастатин до 20 мг на добу, або ЛЗ розувастатин до 10 мг) для досягнення цільових значень ліпідного профілю у пацієнтів з ЦД 2 типу будь-якого віку та із супутніми ССЗ та/або із підвищеним загальним рівнем холестерину, підвищеним рівнем ЛПНЩ і низьким рівнем ЛПВЩ.
2. Якщо зазначені цілі не досягаються, незважаючи на використання максимально переносимих доз статинів, то задовільним результатом терапії вважається зниження концентрації ХЛНЩ на 30% від початкової.
3. Почати лікування ЛЗ з групи статинів (з титруванням симвастатину до 40 мг на добу, або аторвастатину до 20 мг на добу, або розувастатину до 10 мг на добу) у пацієнтів з ЦД 2 типу до 40 років та хоча б одним з додаткових факторів:
 - зайва вага;
 - АГ;
 - мікроальбумінурія;
 - тютюнопаління;
 - наявність в анамнезі ССЗ;
 - наявність ССЗ в сімейному анамнезі;
 - у пацієнтів з «високим» та «дуже високим» ризиком серцево-судинних ускладнень.
4. Призначити лікування ЛЗ з групи статинів всім пацієнтам з ЦД 2 типу старше 40 років.
5. Пацієнтам, що отримують ліпідознижуючу фармакотерапію та у яких відмічається відчуття втоми або незвичної слабкості, втрата апетиту, біль у животі, темний колір сечі, пожовтіння шкіри або білків очей, відмінити прийом статинів та перевірити печінкові ферменти (АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза, білірубін сироватки). У випадку виникнення підозри рабдоміолізу (значний біль у м'язах) провести контроль рівня креатенінфосфокінази.
6. Призначити комбінацію ЛЗ з групи статинів з ЛЗ езетимібом, якщо використовується максимальна добова доза або максимальна переносима доза статинів та/або існує підвищений рівень альбуміну в сечі і показники ліпідного профілю не досягли цільового рівня.
7. Не слід використовувати ЛЗ групи статинів якщо існує ймовірність вагітності.
8. У разі підвищеного рівня тригліцеридів більше 1,7 ммоль/л оцінити контроль рівня глюкози в крові та можливі вторинні причини високого рівня тригліцеридів у сироватці крові (гіпотиреоз, ниркова недостатність, запалення печінки, особливо через алкоголь).
9. Призначити додатково до ЛЗ групи статинів ЛЗ фенофібрат (у дозуванні згідно інструкції до ЛЗ) у разі досягнення компенсації ЦД 2 типу, якщо незважаючи на терапію ЛЗ групи статинів:
 - рівень тригліцеридів залишається вище 4,5 ммоль/л;
 - рівень тригліцеридів залишається в діапазоні 2.3-4.5 ммоль/л та наявні ССЗ.
10. Не використовувати ЛЗ, що містять кислоту нікотинову та її похідні пацієнтам з ЦД 2 типу. Можливе їх використання лише у деяких пацієнтів, які не переносять інші методи лікування і мають значні порушення ліпідного обміну.
11. З метою первинної профілактики ССЗ у людей з цукровим діабетом 2 типу не слід призначати препарати висококонцентрованих ефірів омега-3 поліненасичених жирних кислот. Розглянути призначення ЛЗ висококонцентрованих ефірів омега-3 поліненасичених жирних кислот лише при стійкій гіпертригліцеридемії, якщо заходи щодо здорового способу життя та прийом ЛЗ групи фібратів не увінчалися успіхом.

3.3.5 Антитромболітична терапія:

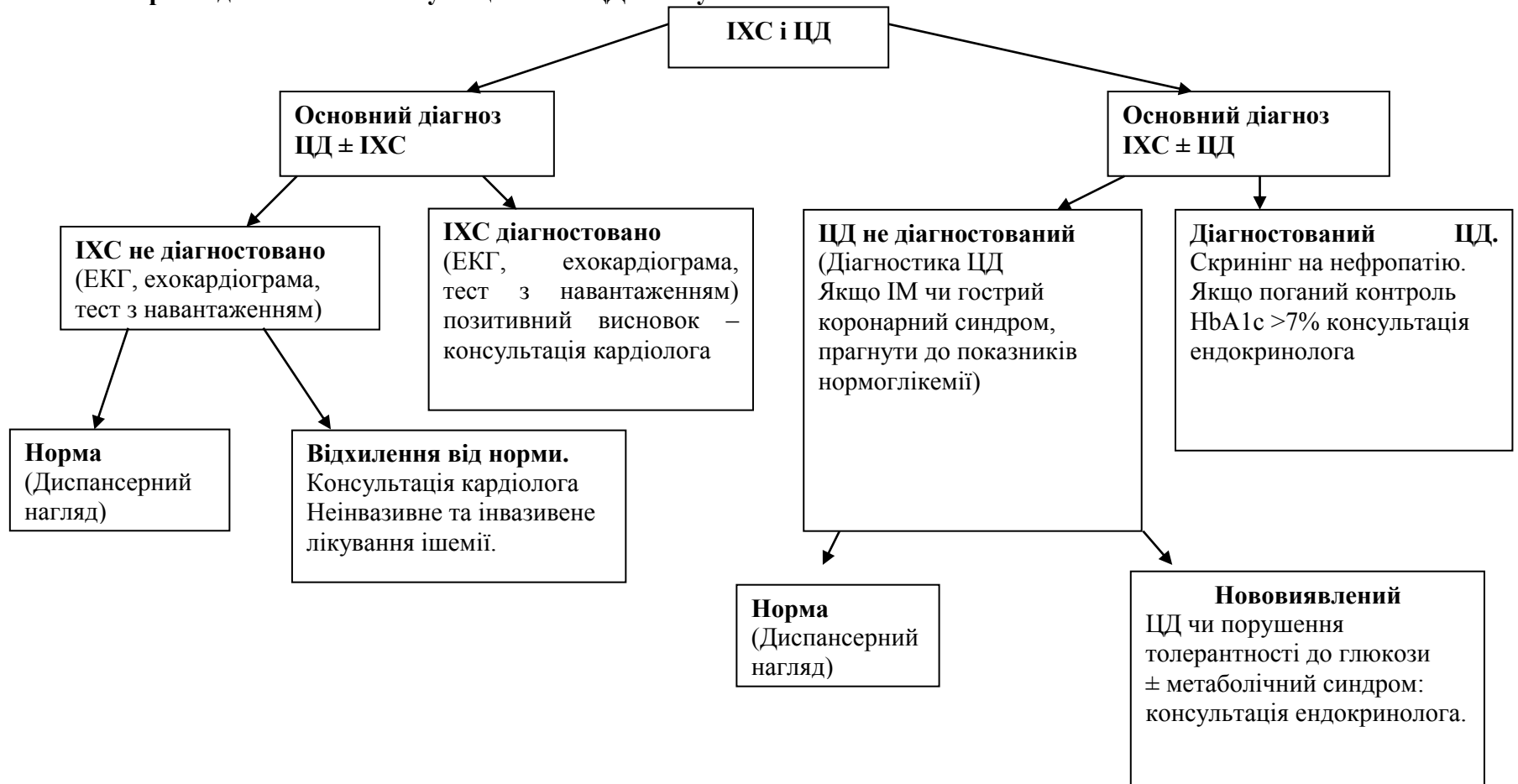
1. Призначити ЛЗ ацетилсаліцилову кислоту 75 мг на добу пацієнтам від 50 років і старше, якщо АТ нижче 145/90 мм рт.

2. Призначити ЛЗ ацетилсаліцилову кислоту 75 мг на добу пацієнтам молодше 50 років, що мають інші значні чинники ризику ССЗ (метаболічний синдром, серйозна сімейна історія передчасних ССЗ, тютюнопаління, АГ, ССЗ, мікроальбумінурія).
3. Лікування антитромбоцитарними препаратами починають після того, як досягнуто ефективний контроль АТ, що зводить до мінімуму ризик геморагічного інсульту.
4. ЛЗ клопідогрель слід використовувати замість ЛЗ ацетилсаліцилової кислоти тільки в разі вираженої непереносимості ацетилсаліцилової кислоти або наявності протипоказань до її застосування (крім випадків гострих серцево-судинних подій і процедур).

3.3.6 Ураження серцево-судинної системи.

1. Призначити бета-блокатори пацієнтам з ЦД 2 типу та ІХС.
2. Пацієнтам з ЦД 2 типу та з гострим коронарним синдромом додатково до застосування ЛЗ ацетилсаліцилової кислоти потрібно призначити ЛЗ клопідогрель.
3. ЛЗ групи інгібіторів АПФ рекомендуються в якості першої лінії терапії у пацієнтів з ЦД 2 типу із дисфункцією лівого шлуночка незалежно від наявності ознак серцевої недостатності. При непереносимості ЛЗ інгібіторів АПФ призначити ЛЗ групи БРА-2.
4. ЛЗ групи бета-блокаторів, а саме: ЛЗ метопролол, бісопролол, карведилол призначити в якості терапії першої лінії у пацієнтів з ЦД 2 типу із серцевою недостатністю.
5. Сечогінні ЛЗ, зокрема, петльові діуретики, призначити для симптоматичного лікування пацієнтів з ЦД 2 типу з надлишком рідини у зв'язку з серцевою недостатністю.
6. ЛЗ групи антагоністів альдостерону можуть бути додані до ЛЗ групи інгібіторів АПФ, бета-блокаторів, і діуретиків у пацієнтів з ЦД 2 типу та з тяжкою серцевою недостатністю.
7. Пацієнтам, яким не може бути проведено ревазуляризація з приводу критичної ішемії кінцівок призначити інфузії простацикліну з обов'язковим моніторингом побічних реакцій.
8. При виборі цукрознижувальної терапії у пацієнтів з ССЗ віддавати перевагу ЛЗ з меншим ризиком виникнення гіпоглікемії, з обережністю призначити ЛЗ глібенкламід.
9. У пацієнтів з ЦД 2 типу та серцевою недостатністю стадії 2b та 2I, зниження фракції викиду <40%, не призначити ЛЗ метформін.

3.3.6.1 Алгоритм діагностики ІХС у пацієнтів з ЦД 2 типу.



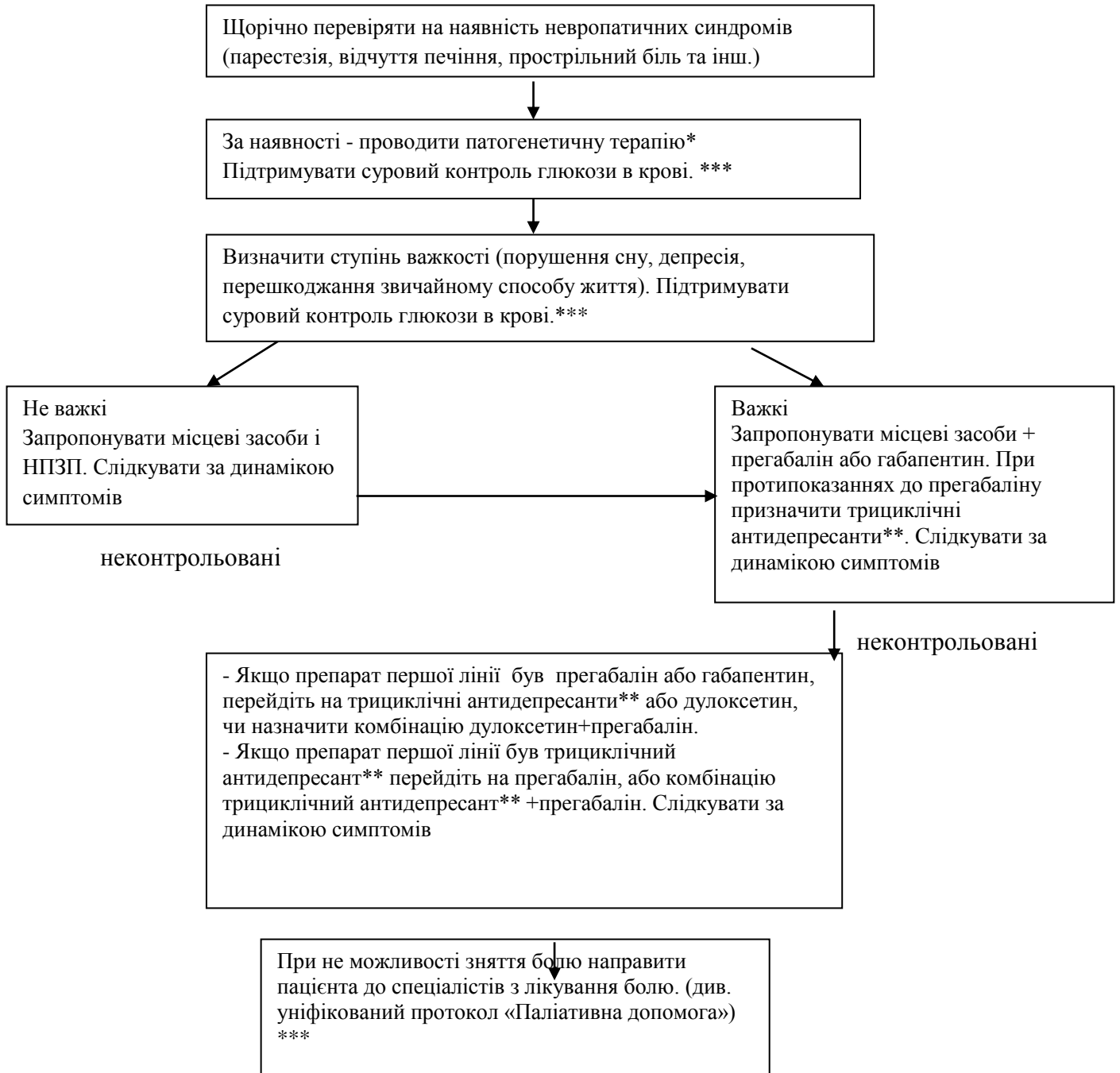
3.3.6 Ураження нирок.

1. При встановленні діагнозу ЦД 2 типу, і при кожному щорічному огляді проводити визначення концентрації альбуміну, креатиніну, САК та дослідження ШКФ та проводити їх оцінку.
2. Розглянути питання про подальший огляд та направлення до відповідного спеціаліста (нефролога) при мікроальбумінурії і за будь-якої наступної умови:
 - значна або прогресуюча ретинопатія;
 - АТ є особливо високим або стійким до лікування;
 - при виявленні нез'ясованих розбіжностей між САК та іншими діагностичними значеннями альбумінурії;
 - наявність значної гематурії;
 - підвищення або зниження рівня швидкості клубочкової фільтрації;
 - важкий загальний стан пацієнта.
3. У пацієнтів з ЦД 2 типу та будь-яким порушеннями функцій нирок слід підтримувати АТ <130/80 мм рт.ст.
4. На стадії мікроальбумінурії почати прийом ЛЗ групи інгібіторів АПФ в супресорних дозах при нормальному АТ та в середньотерапевтичних дозах при підвищеному АТ понад 130/80 мм рт.ст.
5. Якщо ЛЗ групи інгібіторів АПФ погано переноситься, замініть його на ЛЗ групи БРА-2.
6. Провести корекцію дисліпідемії (за наявності) та досягнення цільового рівня глікемії на всіх стадіях діабетичної нефропатії.
7. На стадії протеїнурії всім пацієнтам перевірити АТ, контроль глікемії і рівень холестерину та якнайшвидше направити до спеціалістів, що надають вторинну медичну допомогу.
8. Проводиться перегляд вживання кількості білка з їжею для оцінки адекватності раціону харчування пацієнтам:
 - з мікроальбумінурією вживати 1 г білка на 1 кг маси тіла.
 - з протеїнурією і зниженим рівнем швидкості клубочкової фільтрації вживати до 0,8 г білка на 1 кг маси тіла.

3.3.7 Ураження зору.

1. При встановленні діагнозу ЦД 2 типу, і при кожному щорічному огляді, проводити обстеження очного дна з обов'язковим розширенням зіниці з приводу діабетичної ретинопатії та встановити стадію всім пацієнтам з ЦД 2 типу.
2. Пояснити пацієнту причину і успіх системи скринінгу на діабетичну ретинопатію і не допустити пропущених візитів через ігнорування необхідності або страху результату.
3. У пацієнтів з ЦД 2 типу та будь-якими виявленими ознаками розвитку загрози втрати зору (ретинопатії) переглядається глікемічний контроль, АТ, та забезпечується направлення до офтальмолога та ендокринолога.
4. Організувати негайний огляд у офтальмолога у разі:
 - раптової втрати зору;
 - почервоніння райдужки;
 - преретинальної або склоподібної кровотечі сітківки;
 - відшарування сітківки.

3.3.8 Ураження нервів. Лікування болю при діабетичній нейропатії.



* В якості патогенетичної терапії призначається альфа-ліпоева кислота у дозі 600 мг на добу внутрішньовенно №10-15 з подальшим прийомом пероральних лікарських форм до 2 місяців. Курс проводити 2-3 рази в рік. В якості патогенетичної терапії також призначається «Актовегін» до 2 г на добу внутрішньовенно №10 з подальшим прийомом пероральних лікарських форм до 2 місяців. Курс проводити 2-3 рази в рік.

******Найчастіші побічні ефекти трициклічних антидепресантів: відчуття сухості в роті, розширення зіниць, порушення акомодатції, затримка сечовипускання, сонливість, запаморочення, тремор верхніх кінцівок, парестезії, алергічні реакції, аритмії.

*******У випадках, коли невропатичні симптоми не можуть оптимально контролюватися, доцільно задля допомоги пацієнту пояснити причини проблеми, вірогідність середньострокової ремісії, а також роль покращеного контролю глюкози крові. Обов'язково оговорити з пацієнтом побічні дії лікарських засобів та контролювати їх

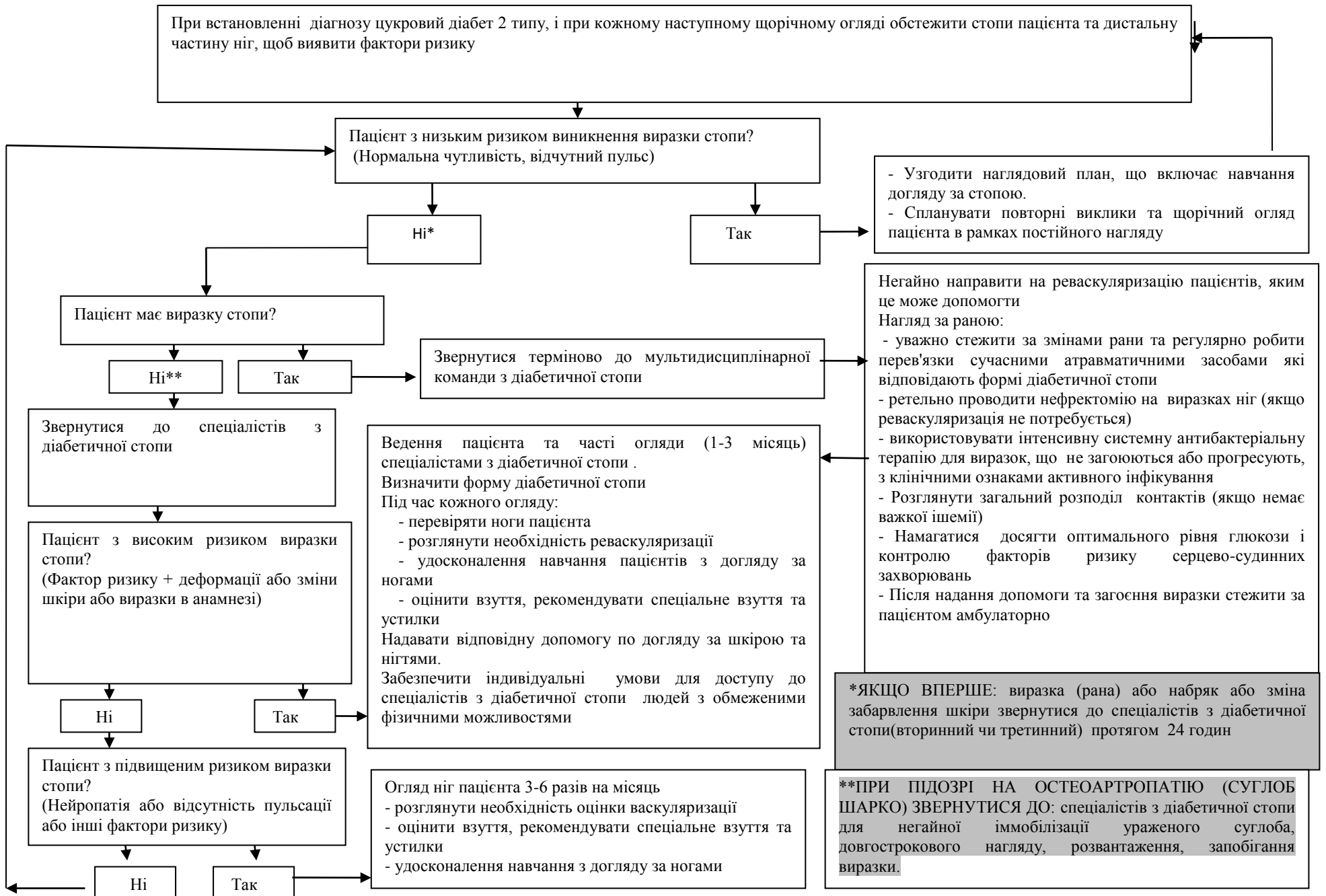
Автономна нейропатія.

1. Розглянути діагноз гастропарез у дорослих з нестабільним контролем рівня глюкози в крові і здуттям живота без причини або блювотою, беручи до уваги можливі альтернативні діагнози.
2. Розглянути прийом ЛЗ метоклопраміду, домперидону чи еритроміцину у дорослих з гастропарезом.
3. При підозрі гастропареза, розглянути направлення до спеціаліста, якщо:
 - диференціальний діагноз викликає сумнів, або
 - наявна стійка або важка блювота.
1. Розглянути можливість автономної нейропатії, що впливає на кишечник дорослого пацієнта з непоясненою діареєю, особливо по ночах.
2. При використанні ЛЗ з групи трициклічних антидепресантів і гіпотензивних ЛЗ у пацієнтів з автономною нейропатією, спостерігати за підвищеною вірогідністю розвитку небажаних явищ, таких як ортостатична гіпотензія.
3. Обстежити пацієнта з нез'ясованою проблемою випорожнення сечового міхура на можливість виникнення автономної нейропатії сечового міхура.
4. У разі еректильної дисфункції запропонувати ЛЗ групи інгібіторів фосфодіестерази 5 типу (ЛЗ силденафіл, тадалафіл, варденафіл) при відсутності протипоказань прослідкувати за досягненням цільових рівнів глікемічного контролю.
5. Після обговорення, звернутися до послуг інших спеціалістів з медичного, хірургічного, психологічного лікування еректильної дисфункції, якщо прийом ЛЗ групи інгібіторів фосфодіестерази 5 типу не був ефективним.

3.3.9 Діабетична стопа.

Алгоритм виявлення і лікування уражень нижніх кінцівок





4. Глосарій та визначення

iАПФ	Інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту
САК	Співвідношення альбумін/креатинін
ADA	Американська Діабетологічна Асоціація
ШЕА	Швидкість екскреції альбуміну - критерій ушкодження нирок внаслідок діабету (та інших станів), а також фактор ризику розвитку артеріальної гіпертонії.
Альбумінурія	Наявність альбуміну та інших білків у сечі.
Інгібітори альфа-глюкозидази	Група препаратів, що стримують засвоєння складних вуглеводів у кишечнику і, таким чином, вирівнюють відхилення рівня глюкози в крові після прийому їжі.
ІМТ	Індекс маси тіла - співвідношення ваги тіла та росту
Когортне дослідження	Ретроспективне або проспективне дослідження з подальшим спостереженням. Групи досліджуваних визначаються на основі наявності або відсутності впливу можливих факторів ризику або втручань. Когортне дослідження може бути порівняльним, в цьому випадку відбирають дві та більше груп на основі відмінностей впливу чинників на них.
ХХН	Хронічна хвороба нирок
Довірчий інтервал (ДІ)	Діапазон значень, що містять правдиві показники для населення із зафіксованою "довірою" (умовно 95%). Інтервал вираховується з вибіркової даних, він здебільшого подвоює вибірковою оцінку. Довірчий показник 95% означає, що якщо дослідження та метод, що використовувався для підрахунку інтервалу, повторювати багато разів, то 95% підрахованих інтервалів будуть фактично містити показник, достовірний для всього населення.
Кокрановський огляд	Кокрановська бібліотека містить постійно поновлювану колекцію науково-доказових медичних баз даних, включаючи Кокранівську базу даних систематизованих оглядів (огляди рандомізованих контрольованих досліджень, підготовлених Кокранівським співтовариством).
Узгодженість	Концепція, що відбиває обсяг фактично здійснюваних заходів, узгоджених між лікарями та хворим на діабет, часто, але не тільки, використовується у сенсі терапевтичних втручань або поведінкових змін.
Аналіз економічної ефективності	Модель економічного дослідження, в якому наслідки різних втручань вираховуються з окремим результатом, зазвичай в природних одиницях (наприклад, кількість додаткових років життя, кількість смертей та серцевих нападів, яких вдалось запобігти, кількість виявлених захворювань). Альтернативні втручання потім порівнюються в перерахунку вартості на одиницю

	ефективності.
Аналіз корисності витрат	Форма аналізу економічної ефективності, в якому одиницями ефективності є кількість років продовженого життя, стандартизованого до його якості.
Дослідження контролю діабету та його ускладнень (DCCT)	Дослідження контролю діабету та його ускладнень - знакове дослідження впливів інтенсифікації лікування діабету на розвиток мікросудинних ускладнень.
Діабетологічний центр	Загальний термін для ресурсу єдиного міждисциплінарного обслуговування діабету.
Цукровий діабет	Хронічний стан, що характеризується підвищеним рівнем глюкози в крові. Має різну етіологію і патогенез, тому не повинен розглядатися як окреме захворювання. Найбільш поширеними є діабет 1 типу і 2 типу, діабет, вторинний по відношенню до інших захворювань підшлункової залози або ендокринних захворювань та діабет, що виникає з початком вагітності.
Diabetes UK	Благодійна установа самопомоги для людей з діабетом у Великобританії, а також професійна організація з лікування діабету.
Навчання	У контексті цієї настанови навчання пацієнтів самостійному розв'язанню повсякденних питань, пов'язаних з діабетом, таких як інсулінова терапія, зміни харчування, самостійний контроль рівня глюкози в крові, фізичні вправи, психологічна адаптація до супутньої хвороби, як уникнути гіпоглікемії, ускладнення, контроль артеріальних ризиків, робота, подорожі і т.д.
ГКН	Рівень або концентрація глюкози крові натще
ГПН	Рівень або концентрація глюкози плазми натще
Фремінгемське рівняння	Загальновідомий та загальноживаний метод розрахунку артеріального ризику, похідний від довгострокового дослідження у Фремінгемі, штат Массачусетс. Не дійсний для хворих на діабет 1 або 2 типу
GDG	Група з розробки настанови
Відхилення рівня глюкози	Зміна рівня глюкози в крові особливо після прийому їжі
ШКФ	Швидкість клубочкової фільтрації - міра функції нирок
ГНЬ	Гліколізований гемоглобін — див. HbA _{1c}
ШК	Шлунково-кишковий
HbA_{1c}	Домінуюча форма гліколізованого гемоглобіну, присутнього в червоних кров'яних тільцях; формується в процесі неферментативної реакції нормального гемоглобіну з глюкозою. Так як реакція йде повільно і залежить тільки від концентрації, кількість утвореного

	<p>HbA_{1c} пропорційна лише концентрації HbA і глюкози. Так як HbA залишається в кровообігу протягом приблизно 3 місяців, кількість присутнього HbA_{1c}, виражена у відсотках від HbA, пропорційна концентрації глюкози протягом цього часу.</p>
OMT	Оцінка медичних технологій, фінансується Управлінням з наукових досліджень та розвитку Державної служби охорони здоров'я.
IDF	Міжнародна діабетологічна федерація — світова федерація діабетологічних товариств.
Додаткова вартість	Вартість одного методу лікування з вирахуванням витрат на інший.
Коефіцієнт приросту ефективності витрат (ICER)	Співвідношення різниці витрат між двома методами лікування та різницею ефективності між цими двома методами.
Аналоги інсуліну	Похідні людського інсуліну, в якому зміна амінокислотної послідовності змінює тривалість дії після ін'єкції.
Режими інсулінової терапії	Терапевтична комбінація різних препаратів інсуліну, включаючи час і частоту ін'єкцій протягом дня.
ІХС	Ішемічна хвороба серця
Мета-аналіз	Статистичний метод для об'єднання (узагальнення) результатів декількох досліджень, що спрямовані на вивчення однієї і тієї ж проблеми та дають звіти про однакові результати з метою підготовки стислої підсумка.
Метаболічний синдром	Надмірна вага (ожиріння абдомінального типу), нечутливість до інсуліну, підвищення артеріального тиску, порушення ліпідного профілю крові.
Методологічні обмеження	Особливості моделі чи звітності клінічного дослідження, які пов'язують з ризиком похибки або відсутності обґрунтованості. Якщо в настанові повідомляється про дослідження як таке, що має значні методологічні обмеження, то рекомендація не є безпосереднім здобутком цього випробування.
ІМ	Інфаркт міокарда
Мікроальбумінурія	Низький, але клінічно значущий рівень альбуміну та інших білків у сечі.
NCC-CC	Національний центр співробітництва при хронічних станах, створений в 2000 році для виконання доручень від Національного інституту здоров'я та якості медичної допомоги з розробки клінічних настанов для Державної служби охорони здоров'я
ДСОЗ	Державна служба охорони здоров'я – ця настанова створена для ДСОЗ Англії та Уельсу
NICE	Національний інститут здоров'я та якості медичної

	допомоги – спеціалізована установа охорони здоров'я, заснована в рамках Державної служби охорони здоров'я для розробки відповідних і послідовних рекомендацій з методів охорони здоров'я та введення в експлуатацію науково-доказових настанов
НПХ інсулін	Нейтральний протамін Хагедорна – базальний інсулін, розроблений в 1940-х роках і названий на честь датського дослідника Ганса Християна Хагедорна. Синонім ізофан-інсуліну.
НЗ	Незначущий (на рівні 5%, якщо не зазначено інше)
NSC	Національний скринінговий комітет (Великобританія)
NFS	Національна система обслуговування - загальнонаціональна ініціатива, спрямована на поліпшення надання медичної допомоги для груп пов'язаних станів
Спостережне дослідження	Ретроспективне або проспективне дослідження, в якому дослідник спостерігає за природний ходом подій з або без контрольної групи, наприклад когортні дослідження і дослідження «випадок-контроль».
Коефіцієнт вірогідності	Міра відносної ефективності лікування. Коефіцієнт вірогідності 1 означає рівність між порівняннями в дослідженні; чим більша цифра, тим значніші відмінності. Вірогідність настання події в групі втручання поділена на вірогідність її настання у контрольній групі.
Інгібітори ФДЕ5	Інгібітори фосфодіестерази 5 типу - клас ліків, розроблених в останні роки для лікування еректильної дисфункції.
Дослідження PROCAM	Проспективне Мюнстерське дослідження серцево-судинної системи - епідеміологічне дослідження, проведене в Німеччині.
Протеїнурія р-значення	Наявність білків у сечі. Ймовірність того, що відзначена відмінність могла статися випадково. Р-значення менше 0,05 традиційно вважається «статистично значущим».
Якість життя	Термін використовується для опису індивідуального рівня задоволеності своїм життям і загального відчуття добробуту. Цей показник часто визначається як фізичний, психологічний і соціальний добробут.
Роки життя, стандартизовані за якістю (QALY)	Міра для оцінки стану здоров'я, що призначає кожному періоду часу стандарти від 0 до 1, які відповідають якості життя, пов'язаний зі станом здоров'ям в той період, при цьому стандарт 1 відповідає оптимальному здоров'ю, а показник 0 відповідає стану здоров'я, що розцінюється

	еквівалентним смерті; через проміжки часу ці показники зводяться.
Рандомізоване контрольоване дослідження (РКД)	Рандомізоване контрольоване дослідження. Дослідження, в якому учасники у випадковому порядку розподіляються на дві (або більше) груп - одну (експериментальну групу), яка отримує лікування, що проходить перевірку, та іншу (порівняльну або контрольну групу), яка отримує альтернативне лікування, плацебо (фіктивне лікування) або не отримують лікування. Спостереження ведеться за двома групами для порівняння відмінностей в результатах, щоб оцінити наскільки ефективним було експериментальне лікування. Така модель випробування допомагає звести до мінімуму експериментальні похибки.
ВР	Відносний ризик
Аналіз чутливості	Метод, який показує ступінь впливу невеликих змін в параметрах і змінних величинах на результат, що вираховується на їх підставі. У цій настанові аналіз чутливості використовується в клініко-економічному моделюванні.
Опитувальник SF 36	Опитувальник SF-36 оцінює функціонування і добробут при хронічному захворюванні. Він складається з тридцяти шести пунктів у восьми напрямках, які охоплюють функціональний статус, добробут та загальну оцінку здоров'я.
Спеціаліст	Лікар, чия практика обмежується тією чи іншою галуззю медицини або хірургії, особливо той, хто має диплом вищого медичного учбового закладу.
Зацікавлена сторона	Будь-яка державна організація, в тому числі групи пацієнтів і опікунів, працівників охорони здоров'я та комерційні компанії, зацікавлені в настанові, що знаходиться в стадії розробки
Статистична значущість	Результат вважається статистично значущим, якщо ймовірність отримання випадкового результату становить менше 1 з 20 ($p < 0,05$).
Систематизований огляд	Дослідження, яке узагальнює відповіді на чітко сформульовані питання згідно до зумовленого протоколу, використовуючи систематичні і детальні методи для визначення, відбору та оцінки відповідних досліджень, а також для вилучення, порівняння і звітування про здобуті дані. Воно може або не може використовувати статистичний мета-аналіз.
Оцінка методу	Формальне визначення і розгляд доказів, на які спирається метод, обмежений в поточному документі оцінками, що вживаються Національним інститутом здоров'я та якості медичної допомоги.
Тіазолідиніони	Група препаратів, які поліпшують чутливість до інсуліну у осіб зі зниженою чутливістю до власного або

екзогенного інсуліну; в даний час ліцензовані препарати належать до хімічної групи, відомої як «глітазони» або PPAR-γ агоністи.

Діабет 1 типу

Інсулінозалежне захворювання, розвивається переважно в дитячому віці та характеризується гіперглікемією, якщо його не лікувати, та подальшим високим ризиком є судинні розлади, що зазвичай розвиваються протягом десятиліть.

Діабет 2 типу

Захворювання зазвичай повільного початку, в основному зустрічаються у дорослих і пов'язані з ознаками метаболічного синдрому. Має дуже високий ризик судинних захворювань. Хоча не є інсулінозалежним, багато хворих на такий стан з часом потребуватимуть інсулінотерапії для контролю за оптимальним рівнем глюкози крові.

UAER

Рівень виділення білка із сечею.

UKPDS

Британське проспективне дослідження цукрового діабету - знакове дослідження впливу різних видів терапії діабету на судинні ускладнення пацієнтів з ЦД 2 типу.

ВООЗ

Всесвітня організація охорони здоров'я

ТЕКСТ НАСТАНОВИ

5. Первинна профілактика та скринінг на ЦД 2 типу

5.1 Фактори ризику ЦД 2 типу.

Коментарі робочої групи:

Фактори ризику ЦД 2 типу, що ставить питання про необхідність скринінгу на ЦД 2 типу:

1. Сімейний анамнез цукрового діабету.
2. ССЗ.
3. Надмірна вага або ожиріння.
4. Малорухливий спосіб життя.
5. Раніше визначені порушення толерантності до глюкози, порушення глікемії натщесерце і / або метаболічний синдром.
6. АТ.
7. Підвищений рівень тригліцеридів, низький рівень концентрації холестерину ліпопротеїнів високої щільності, або обох показників.
8. Гестаційний ЦД в анамнезі.
9. Народження дитини вагою більше 4 кг.
10. Синдром полікістозних яєчників.
11. Антипсихотична терапія при лікуванні шизофренії та / або важкі біполярні захворювання.

5.1.1. Форма оцінки ризиків ЦД 2 типу.

Виберіть правильну відповідь та обведіть її. В кінці опитування підрахуйте кількість балів.

1. Ваш вік:

< 45 років – 0 балів

45-54 років – 2 бали

55-64 років – 3 бали

> 65 років – 4 бали

2. Індекс маси тіла

(розраховується за формулою $IMT = \text{вага (кг)} : [\text{зріст (м)}]^2$ розділити свою вагу в кілограмах на квадрат зросту в метрах):

$\leq 25 \text{ кг/м}^2$ – 0 балів

25- 30 кг/м^2 – 1 бал

$>30 \text{ кг/м}^2$ – 3 бали

3. Окружність талії вимірюється нижче ребер (зазвичай на рівні пупка)

Чоловіки Жінки

≤94 см. ≤80 - 0 балів

94-102 см 80-88 - 3 бали

>102 см >88 - 4 бали

4. Чи Ви маєте, як правило, щодня не менше 30 хвилин фізичної активності на роботі і / або у вільний час (у тому числі нормальна повсякденна діяльність)?

Так – 0 балів

Ні – 2 бали

5. Як часто ви їсте овочі, фрукти або ягоди?

Кожен день – 0 бал

Не кожного дня – 1 бал

6. Чи Ви коли-небудь приймали ліки від високого артеріального тиску на регулярній основі?

Ні – 0

Так – 1 бал

7. Чи було у Вас коли-небудь виявлено високий рівень глюкози в крові (наприклад, в медичних оглядів, під час хвороби, під час вагітності)?

Ні – 0 балів

Так – 5 балів

8. Чи хто-небудь з членів Вашої сім'ї або інших родичів мав цукровий діабет (1 типу чи 2 типу)?

Ні – 0 балів

Так: бабусі і дідусі, тітки, дядьки чи двоюрідного брата (але не власні батьки, брат, сестра або дитина) – 3 бали

Так: батьки, брат, сестра або власна дитину – 5 балів

Загальна кількість балів:

Ризик розвитку цукрового діабету 2 типу протягом 10 років:

Менше 7 балів: Низький ризик. Приблизно у 1 із 100 буде розвиватися хвороба

7-11 балів: Незначний ризик. Приблизно у 1 із 25 буде розвиватися хвороба

12-14 балів: Середній ризик. Приблизно у 1 із 6 буде розвиватися хвороба

15-20 балів: Високий ризик. Приблизно у 1 із 3 буде розвиватися хвороба

Більше 20 балів: Дуже високий ризик: Приблизно у 1 із 2 буде розвиватися хвороба

5.2 Результати скринінгу та їх інтерпретація.

Коментарі робочої групи:

Тест	Результат	Діагноз
Рівень глюкози в плазмі венозної крові натщесерце	$>4,0 - <6,1$ ммоль/л	Норма
	$\geq 6,1$ ммоль/л - < 7 ммоль/л	Порушення глікемії натщесерце (предіабет)
	≥ 7 ммоль/л.	ЦД*, який потребує підтвердження повторним тестом в інший день
Випадковий рівень глюкози капілярної крові.	$\geq 5,6$ ммоль / л $< 11,1$ ммоль / л	Для постановки діагнозу зробити тест на визначення рівня глюкози в плазмі венозної крові натщесерце.
	$\geq 11,1$ ммоль / л + пацієнт має класичні симптоми гіперглікемії.	ЦД*, який потребує підтвердження повторним тестом в інший день.
Пероральний глюкозо-толерантний тест (через 2 години після прийому 75 г глюкози)	$< 7,8$ ммоль/л	Норма
	$\geq 7,8$ ммоль/л - $< 11,1$ ммоль/л	Порушення толерантності до глюкози (предіабет)
	$\geq 11,1$ ммоль/л	ЦД*, який потребує підтвердження повторним тестом в інший день
Глікозильований гемоглобін HbA _{1c}	$\geq 6,5\%$	ЦД*, який потребує підтвердження повторним тестом в інший день

* Діагноз цукровий діабет ставиться при наявності симптомів глікемії (спрага, головні болі, труднощі при концентрації уваги, неясність зору, часте сечовиділення, апатія, втрата ваги) та підвищення одного з результатів глікемії вище зазначеного рівня. При відсутності симптомів і підвищення одного з результатів глікемії вище зазначеного рівня провести тестування в інший день.

N.B. Для постановки діагнозу НЕ ВИКОРИСТОВУВАТИ в якості вимірювального приладу портативні глюкометри та тест смужки.

6. Заходи коригування способу життя /немедикаментозне лікування

6.1 Поради з харчування та корекції способу життя

6.1.1 Клінічна передмова

Всім хворим з діабетом 2 типу необхідна підтримка в:

- намаганнях досягти і підтримувати рівень глюкози в крові та артеріальний тиск в межах норми або якомога ближче до нормальних показників, не зашкоджуючи при цьому здоров'ю.

- збереженні ліпідного і ліпопротеїнового профілю, який знижує ризик розвитку судинних захворювань. У цьому може сприяти оптимізація звичок харчування.

Дієтичні заходи повинні базуватися на індивідуальних потребах харчування, беручи до уваги особистий вибір, культурні переваги і готовність до змін, та забезпечувати оптимізацію якості життя. Зазвичай кваліфікований дієтолог грає ключову роль у наданні рекомендацій щодо харчування в рамках мультидисциплінарної діабетичної команди. Загально визнано, що всі члени команди повинні бути обізнаними в лікувальному харчуванні, а також приділяти особливу увагу постійним порадам з дієтичного харчування та образу життя.¹¹ Лікування ожиріння конкретно не розглядається в цій настанові. Читачі можуть звернутися до настанови Національного інституту здоров'я та якості медичної допомоги з лікування ожиріння, яка певною мірою вивчає цю сферу.¹²

Відмова від куріння не розглядається в цій настанові. Читачі можуть звернутися до виданої Національним інститутом здоров'я та якості медичної допомоги настанови з громадської медичної програми із заходів припинення куріння, включаючи медикаментозне лікування в пунктах першої допомоги, аптеках, місцевих органах влади і на робочих місцях, з особливими рекомендаціями працівникам фізичного труда, вагітним курцям і важкодоступним громадам. Настанову було опубліковано в лютому 2008 року.

Клінічні питання виникають навколо оптимальної стратегії щодо зниження споживання калорій (а отже, підвищення чутливості до ендогенного інсуліну), контролю екзогенної доставки вільних цукрів у кровообіг, контролю артеріального тиску, а також оптимізації ліпідного профілю крові. В цьому розділі не розглядаються проблеми, конкретно пов'язані з особами із захворюваннями нирок або з медичним застосуванням рибачого жиру. Питання, безпосередньо пов'язані з наданням пацієнту навчання, розглядаються в розділі «Навчання пацієнтів» (див. розділ 5).

6.1.2 Методологічна передмова

Наміром пошуку була спроба визначити рандомізовані клінічні та спостережні дослідження, проведені у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які оцінювали різні форми дієтичних харчових рекомендацій, спрямованих на втрату ваги. Були встановлені такі відправні точки: поріг об'єму вибірки N = 50, подальше спостереження щонайменше 3 місяці. Дослідження з оцінки виключно медикаментозних заходів для зниження ваги були виключені.

Існувало лише вісім досліджень, які вивчали це питання.¹³⁻²⁰ Два РКД були виключені через методологічні обмеження.*

* Одне РКД порівнювало вплив дієти з високим вмістом білків з дієтою з низьким вмістом білків¹⁵, а інше РКД порівнювало низькоуглеводну дієту з традиційною дієтою, розробленою для схуднення дорослих з важким ожирінням.¹⁸

В усіх дослідженнях метою учасників було схуднення і, таким чином, поліпшення та регулювання глікемічного, ліпідного рівнів в крові і артеріального тиску.** Інші шість досліджень склали чотири

РКД і два спостережних дослідження. Будь-яких серйозних методологічних обмежень для них визначено не було.

➤ Рандомізовані клінічні дослідження

Одне РКД¹⁷ порівнювало впливи комбінованих заходів, низькокалорійної дієти, лікування сибутраміном та заміниками їжі з індивідуальним зменшенням калорій і було єдиним дослідженням, що включало в себе використання препаратів для втрати ваги.

Два РКД використовували настанови Американської діабетичної асоціації (ADA) для групи порівняння із заходами використання соєвих заміників,¹³ N = 104 зі спостереженням протягом 1 року або з вегетаріанською дієтою з низьким вмістом жиру,¹⁴ N = 99 з 22-тижневим спостереженням.

Наступне РКД порівнювало дієти з низьким вмістом жиру та низьким вмістом вуглеводів.¹⁶

➤ Спостережні дослідження

Дослідження серії випадків з подальшим спостереженням протягом 6,5 років вивчало початок розвитку діабетичних ускладнень і дотримання рекомендацій ADA.¹⁹ Проспективне когортне дослідження розглядало взаємозв'язок між звичками харчування і довгостроковим збільшенням маси тіла, спостерігаючи за групою пацієнтів, яким надавалась первинна медична допомога протягом 4 років.²⁰

Слід зазначити, що результати призначених дієт, спрямованих на пацієнтів з діабетом 2 типу, важко інтерпретувати через відмінності самих дієт, населення, моделей дослідження та представлених результатів.

Очевидно, що окремі дієтичні заходи без адекватної навчальної підтримки та супутніх змін способу життя, навряд чи приведуть до зниження факторів ризику і поліпшенню клінічних результатів, а також якості життя для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

Коментарі робочої групи:

Станом на 01.10.2012р. лікарський засіб сибутрамін не зареєстрований в Україні

6.1.3 Клінічно-економічна методологічна передмова

Наукових робіт з клінічно-економічних питань визначено не було.

6.1.4 Доказові свідчення

➤ Зниження ваги і результати глікемічного контролю

Рандомізовані клінічні дослідження

Дослідження, які порівнювали заходи із заміниками їжі та дієту зі зниженим вмістом калорій.

РКД, яке порівнювало соєві заміники їжі з індивідуальною дієтою, розробленою згідно з рекомендаціями ADA для діабетиків 2 типу з ожирінням¹³, виявило, що середнє зниження ваги в групі із заміниками їжі було більше, ніж в групі з індивідуальною дієтою

Через 6 місяців група із заміниками їжі втратила в середньому $5,24 \pm 0,60$ кг, а група

** Чотири дослідження зосереджувались на наслідках дієти у діабетиків 2 типу з ожирінням.

індивідуальної дієти втратила в середньому $2,85 \pm 0,67$ кг ($p = 0,0031$). Через 1 рік ця відмінність стала не значною: група заміників їжі втратила в середньому $4,35 \pm 0,81$ кг, а група індивідуальної дієти - в середньому $2,36 \pm 0,76$ кг ($p = 0,0670$). **Рівень 1 +**

Теж саме РКД повідомляло, що подібні зміни спостерігалися в індексі маси тіла (ІМТ) за 12 місяців, зниження у групі заміників їжі склало $1,47 \pm 0,27$ кг/м² та $0,77 \pm 0,25$ кг/м² в групі індивідуального раціону. Хоча ці показники значно відрізнялися від контрольних, між собою різниці вони не мали ($p = 0,0687$). **Рівень 1 +**

Щодо глікемічного контролю, РКД показало, що в групі заміників їжі протягом усього періоду дослідження середній рівень HbA_{1c} був значно нижчим, ніж в групі індивідуального раціону - $0,49 \pm 0,22\%$ ($p = 0,0291$). Концентрації глюкози в плазмі крові були значно нижчими в групі із заміниками їжі, ніж в групі індивідуального раціону протягом 3 ($p = 0,04$) і 6 ($p = 0,002$) місяців, але не через 12 місяців ($p = 0,595$). **Рівень 1 +**

Дослідження Редмона (Redmon)¹⁷ повідомляло про комбіновані заходи, включаючи сибутрамін, періодичну низькокалорійну дієту з використанням заміників їжі протягом 1 тижня кожні 2 місяці та використання заміників їжі між тижнями низькокалорійної дієти. Порівняльна група отримала індивідуальний дієтичний план з дефіцитом енергії 500-1000 ккал на добу. Дослідження показало, що за 1 рік спостереження, група комбінованої терапії мала значно більшу втрату ваги $7,3 \pm 1,3$ кг порівняно з $0,8 \pm 0,9$ кг ($p < 0,001$) в групі стандартної терапії, причому найбільша втрата ваги відбувалась протягом тижнів з низькою калорійністю, а між цими низькокалорійними тижнями спостерігалось деяке збільшення ваги. **Рівень 1 +**

Щодо глікемічного контролю, дослідження показало, що за 1 рік, рівень HbA_{1c} знизився від вихідного рівня $8,1 \pm 0,2\%$ до $7,5 \pm 0,3\%$ у групі комбінованої терапії, але залишався незмінним на рівні $8,2 \pm 0,2\%$ у групі стандартної терапії, і ця різниця була значущою ($p = 0,05$). Після коригування лікування, ця різниця залишалася значною. Аналізуючи учасників, чий лікування не змінювались, було виявлено значний позитивний прямий зв'язок між зміною у вазі за 1 рік і зміною рівня HbA_{1c} ($r = 0,53$, $p = 0,006$). Зниження ваги на 5 кг за 1 рік було пов'язано зі зниженням HbA_{1c} на 0,4%. **Рівень 1 +**

Порівняльні дослідження дієт з низьким вмістом вуглеводів та низьким вмістом жирів

Одне РКД¹⁶ вивчало короткострокові впливи низьковуглеводної дієти в порівнянні з дієтою з низьким вмістом жирів зі зменшенням порції у пацієнтів з діабетом 2 типу з ожирінням, учасники перебували під наглядом протягом 3 місяців. Середній показник зниження ваги в низьковуглеводній групі ($N = 51$) цього рандомізованого клінічного дослідження був значно вищим, а саме $3,55 \pm 0,63$ кг в порівнянні з групою низькожирової дієти ($N = 51$); середнє зниження становило $0,92 \pm 0,40$ кг ($p = 0,001$). **Рівень 1+**

Теж саме РКД доповідало про поліпшення глікемічного контролю в обох групах випробування. Рівень покращення був вищим в низьковуглеводній групі, HbA_{1c} знизився від вихідного рівня $9,00 \pm 0,20\%$ на $0,55 \pm 0,17\%$, але статистичної значущості ці результати не мали. В групі низькожирової дієти рівень HbA_{1c} знизився від вихідного $9,11 \pm 0,17\%$ на $0,23 \pm 0,13\%$ ($p = 0,132$). **Рівень 1 +**

Дослідження Барнарда (Barnard) та співавт.¹⁴, що порівнювало низькожирові дієти або дієти з вмістом модифікованих жирів з дієтами зниженої калорійності, досліджувало вплив низькожирової вегетаріанської дієти в порівнянні з дієтою, розробленою відповідно до настанов ADA, на масу тіла і глікемічний контроль; в рандомізованому клінічному

випробуванні приймали участь 99 пацієнтів з ЦД 2 типу, період спостереження склав 22 тижні. За період дослідження 43% (21/49) учасників вегетаріанської групи і 26% (13/50) учасників групи ADA скоротили прийом діабетичних препаратів, головним чином, в результаті гіпоглікемії. Вісім відсотків у кожній групі (4 / 49 у вегетаріанській групі і 4 / 50 в групі ADA) збільшили прийом діабетичних препаратів.

Дослідження показало, що для всієї вибірки, маса тіла була знижена в обох групах: на 5,8 кг у вегетаріанській групі і на 4,3 кг у групі ADA, але ця різниця не була статистично значущою ($p=0,082$). В учасників з незмінним лікуванням ця різниця була значною: зниження на 6,5 кг у вегетаріанській групі і на 3,1 кг в групі ADA, $p < 0,001$. ІМТ знизився на $2,1 \pm 1,5$ кг/м² у вегетаріанській групі і на $1,5 \pm 1,5$ кг/м² в групі ADA ($p=0,08$). Співвідношення талія-стегна зменшилося у вегетаріанській групі на $0,02 \pm 0,01$, але не в групі ADA ($p=0,003$). **Рівень 1 +**

Щодо глікемічного контролю, РКД констатувало, що в той час, як зниження рівня HbA_{1c} від вихідного рівня в обох групах було статистично значущими: падіння на 0,96% ($p < 0,0001$) у вегетаріанській групі і 0,56% ($p=0,0009$) в групі ADA, між групами не було жодної істотної відмінності ($p = 0,089$). І знову у тих учасників, чие лікування було незмінним, результати відрізнялися. Зниження HbA_{1c} було більшими у вегетаріанській групі - $1,23 \pm 1,38\%$, порівняно з групою ADA - $0,38 \pm 1,11\%$ ($p=0,01$). **Рівень 1 +**

Таблиця 6.1 Узагальнені результати по зниженню ваги і контролю глікемії по РКД

РКД	T=	Порівняння	Порівняння	Вага / ІМТ	Контроль глікемії
Li (2005) ¹³	1 рік	Заміна харчування соєвим	Індивідуальна дієта	Вес і ІМТ= НЗ	Рівень HbA _{1c} значно нижче в групі заміни харчування
Redmon (2003) ¹⁷	1 рік	Сибутрамін + низькокалорійна дієта + заміна їжі	Індивідуальна дієта	Зниження ваги значно вище в групі комбінованого підходу	Рівень HbA _{1c} значно нижче в групі комбінованого підходу*
Daly (2006) ¹⁶	3 місяці	Дієта з низьким вмістом вуглеводів	Знежирена дієта із зменшеною порцією	Зниження ваги значно вище в групі вуглеводів	Рівень HbA _{1c} = НЗ
Barnard (2006) ¹⁴	22 тижні	Знежирена вегетаріанська дієта	Дієта на основі рекомендацій ADA	Вага= НЗ	Рівень HbA _{1c} = НЗ

*Зниження ваги на 5 кг через 1 рік пов'язане з 0,4% зниженням рівня HbA_{1c}.

Спостережні дослідження

В спостережному дослідженні з 4-річним спостереженням²⁰ автори вивчали зв'язок між харчовими звичками і довгостроковим збільшенням ваги. Для участі було залучено дев'яносто сім діабетиків 2 типу під час діагностуванні хвороби, за якими, після надання початкових порад з харчування, велося спостереження протягом 4 років.

Дослідження показало, що в кінці періоду спостереження, середня зміна маси тіла у чоловіків мала приріст $1,3 \pm 5,4$ кг, у той час, як у жінок спостерігалось середнє зниження маси тіла на $-1,1 \pm 5,0$ кг. Ці зміни не були статистично значущими (р значення не вказане). Аналогічно, індекс маси тіла збільшився у чоловіків на $0,42 \pm 1,76$ кг/м² і зменшився у жінок на $0,40 \pm 1,89$ кг/м² (р значення не вказане). Результати глікемічного статусу не повідомлялися. **Рівень 2 +**

В другому спостережному дослідженні,¹⁹ не повідомлялось про втрату ваги за 6,5 років спостереження. Тим не менш, за цей період у пацієнтів з рівнем HbA_{1c} <7% покращився метаболічний контроль, збільшившись з 52,4% до 64,3% у чоловіків і з 43,9 до 50,9% у жінок. Про значущість цього показника не повідомляється. **Рівень 3.**

➤ Результати контролю тиску крові і вмісту ліпідів крові

Рандомізовані клінічні дослідження

Дослідження, які порівнювали заходи з використанням заміників їжі з низькокалорійною дієтою

Рандомізоване клінічне дослідження, проведене Лі (Li) та співавт.,¹³ що порівнювало режим харчування на основі соєвих заміників їжі з режимом індивідуальної дієти, не повідомляло про зміни артеріального тиску під час дослідження.

Щодо результатів контролю ліпідів крові, хоча значних відмінностей ліпідних параметрів між групами в ході дослідження не спостерігалось, існували відмінності в групах у порівнянні з вихідними показниками. У групі із заміниками їжі спостерігалось зниження загального холестерину, тригліцериду, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), наприкінці дослідження, однак, ці зміни були значущими тільки в групі тригліцериду: загальне зменшення в порівнянні з вихідним рівнем склало 28,00 mg/dl (p = 0,038). Зниження загального холестерину було значущим через 3 (p < 0,0001) і через 6 (p = 0,0037) місяців, але через 12 місяців зниження становило 10,76 mg/dl від вихідного рівня, і цей показник не був значущим (p = 0,084). Рівень ЛПНЩ знизився на 11,04 мг/за 3 місяці (p = 0,024), але через 12 місяців різниця відносно вихідного рівня зменшилась до 6,10 mg/dl (p = 0,255). Рівень ЛПВЩ за 12 місяців знизився на 0,97 mg/dl (p = 0,345). У групі з індивідуальним планом харчування після початкового зменшення за 3 або 6 місяців через 12 місяців спостерігалось збільшення загального холестерину на 5,26 mg/dl (p = 0,396), ЛПНЩ на 8,76 mg/dl (p = 0,129) і ЛПВЩ на 2,26 mg/dl (p = 0,012). І тільки рівню тригліцеридів за 12 місяців було притаманне стійке зниження, порівняно з вихідним рівнем, а саме 28,89 mg/dl (p = 0,119). **Рівень 1 +**

У дослідженні Редмона¹⁷, яке проводило порівняння комбінованих заходів (описані вище) з індивідуальним планом харчування, через 1 рік спостерігалось зниження систолічного і діастолічного артеріального тиску в обох групах, хоча між групами цей показник не відрізнявся. Систолічний артеріальний тиск знизився в комбінованій групі на 6 ± 3 мм рт.ст. і на 6 ± 2 мм рт.ст. в порівняльній групі. Діастолічний артеріальний тиск знизився в комбінованій групі на 3 ± 1 мм рт.ст. і на 6 ± 2 мм рт.ст. в порівняльній групі. **Рівень 1 +**

За 1 рік зміни рівнів холестерину натще, ЛПВЩ, ЛПНЩ і тригліцеридів не відрізнялися

між групами. Існували зменшення порівняно з вихідними рівнями холестерину натще і холестерину ЛПНЩ в обох групах, при зниженні холестерину натще від 6 ± 8 mg/dl в групі комбінованого лікування і 17 ± 9 mg/dl в порівняльній групі ($p = 0,90$). ЛПНЩ знизився на 12 ± 5 mg/dl у групі комбінованої терапії і на 13 ± 6 mg/dl в порівняльній групі ($p = 0,89$). Рівень тригліцеридів натще знизився на 46 ± 24 mg/dl у комбінованій групі на відміну від збільшення на 8 ± 18 mg/dl в порівняльній групі, однак цей показник не був значущим ($p = 0,07$). **Рівень 1 +**

Дослідження, які порівнюють дієти з низьким вмістом вуглеводів і з низьким вмістом жирів

За 12 тижнів спостереження в низьковуглеводній групі рандомізованого клінічного дослідження¹⁶ спостерігалось зниження систолічного артеріального тиску на $6,24 \pm 2,96$ мм рт.ст., а в групі низькожирової дієти зниження склало $0,39 \pm 2,64$ мм рт без будь-яких істотних відмінностей між групами випробування ($p = 0,147$). **Рівень 1 +**

Що стосується ліпідних параметрів, то зниження загального холестерину було більшим: середнє зниження ЛПВЩ в низьковуглеводній групі становило $0,48$, у порівнянні з середнім зниженням $0,10$ у низькожировій групі ($p = 0,011$). Також відбувалися і зменшення рівнів тригліцеридів в обох групах, а саме: $0,67$ ммоль/дл у низьковуглеводній групі та $0,25$ ммоль/дл в низькожировій, які не набрали статистичної значущості ($p = 0,223$). **Рівень 1+**

Дослідження, які порівнюють дієти з низьким вмістом жирів або з вмістом модифікованих жирів з дієтами зі зниженою калорійністю.

У рандомізованому клінічному дослідженні, яке порівнювало вегетаріанську дієту з низьким вмістом жирів з дієтою ADA,^{14,20} спостерігалось незначне зниження систолічного і діастолічного артеріального тиску в обох групах. У вегетаріанській групі систолічний артеріальний тиск знизився на $3,8 \pm 12,6$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) в порівнянні з вихідним рівнем, а в групі ADA - на $3,6 \pm 13,7$ мм рт.ст. від вихідного рівня, без будь-яких істотних відмінностей між групами ($p = 0,93$). Аналогічним чином зниження діастолічного артеріального тиску було більшим у вегетаріанській групі і становило $5,1 \pm 8,3$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$), у групі ADA показник становив $3,3 \pm 8,8$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), хоча вони не відрізнялися між групами ($p = 0,30$). **Рівень 1 +**

Хоча ліпідні параметри значно знизилися в порівнянні з вихідними рівнями, для всієї вибірки ніяких істотних відмінностей між групами не було. Серед тих, чий препарат ліпідного регулювання залишався незмінним (вегетаріанська група $N = 39/49$; ADA $N = 41/50$), рівень загального холестерину знизився у вегетаріанській групі на $33,5 \pm 21,5$ mg/dl ($p < 0,0001$), в групі ADA на $19,0 \pm 28,5$ mg/dl ($p < 0,0001$), цей показник значно відрізнявся між групами ($p = 0,01$). Рівень зниження холестерину ЛПВЩ значно не відрізнявся між групами.

Зниження рівня холестерину не-ЛПВЩ було значно нижчим за вихідний рівень у вегетаріанських групах: $27,6 \pm 21,1$ mg/dl ($p < 0,0001$) и в групі ADA: $16,3 \pm 30,1$ mg/dl ($p < 0,05$), але істотно не відрізнявся між групами ($p = 0,05$).

Холестерин ЛПНЩ знизився у вегетаріанській групі на $22,6 \pm 22,0$ mg/dl ($p < 0,0001$) і в групі ADA на $10,7 \pm 23,3$ mg/dl ($p < 0,05$), показник суттєво відрізнявся між групами ($p = 0,02$). Загальне співвідношення холестерину ЛПВЩ і концентрації тригліцеридів знизилося в обох групах, але між групами будь-якої різниці не було. **Рівень 1 +**

Таблиця 6.2 Узагальнені результати артеріального тиску і рівня ліпідів по РКД

РКД	T=	Порівняння	Порівняння	Вага / ІМТ	Контроль глікемії
Li (2005) ¹³	1 рік	Заміна харчування соєвим	Індивідуальна дієта	Немає змін	Незначна різниця
Redmon (2003) ¹⁷	1 рік	Сибутрамін +_ низькокалорійна + дієта + заміна харчування	Індивідуальна дієта	Незначна різниця	Незначна різниця
Daly (2006) ¹⁶	3 місяці	Дієта з низьким_ вмістом вуглеводів	Знежирена дієта із зменшеною порцією	Незначна різниця	Співвідношення загального холестерину і ЛПВЩ значно нижче в групі_ вуглеводів
Barnard (2006) ¹⁴	22 тижні	Знежирена вегетаріанська дієта	Дієта на основі рекомендацій ADA	Незначна різниця	Незначна різниця

Спостережні (обсерваційні?) дослідження

В спостережному дослідженні вивчення впливу харчових звичок на вагу²⁰ не повідомлялося про зміни артеріального тиску і ліпідного профілю.

У дослідженні¹⁹ харчування та ускладнення при діабеті, зміни артеріального тиску були зафіксовані у частці пацієнтів, у яких систолічний артеріальний тиск <130 мм рт.ст., та який зменшився з 28,6% на початку дослідження до 11,9% наприкінці дослідження. Аналогічним чином у жінок відбулося зниження з 15,8% на початку дослідження до 8,8% після 6,5 років. Частка хворих з діастолічним артеріальним тиском <80 мм рт.ст. знизилася з 26,2% до 21,4% і з 31,6% до 28,1% у чоловіків і жінок відповідно.

У даному дослідженні повідомлялась кількість пацієнтів, які дотримувались рекомендацій ADA з харчування і змогли досягти рекомендованого споживання різних видів жирів. Виявилось, що рівень дотримання рекомендацій був низьким і тільки 26,6% пацієнтів споживали рекомендовану кількість насичених жирних кислот (НЖК); 13,0% споживали рекомендовані $\geq 10\%$ калорійності добового раціону з поліненасичених жирів, а 38,5% споживали рекомендовані $\geq 60\%$ від калорійності добового раціону з вуглеводів і мононенасичених жирів. Було також підраховано, що у 46,4% хворих співвідношення споживаних поліненасичених жирних кислот (ПНЖК)/НЖК становило $>0,4$; у 69% хворих співвідношення споживаних мононенасичених жирів (МНЖК)/НЖК становило $>1,5$. Пацієнти, у яких співвідношення МНЖК/НЖК становило $<1,5$, мали у 3,6-4,7 рази вищий ризик розвитку діабетичних ускладнень (довірчий інтервал (ДІ) не наведений). Пацієнти, у яких співвідношення ПНЖК/НЖК становило $<0,4$, ризик розвитку діабетичних ускладнень був у 3,4-8,2 рази більшим. **Рівень 3**

6.1.5 Від доказів до рекомендацій

Група з розробки настанови відмітила наявність незначної кількості доказів, достатніх для будь-яких змін попередніх поглядів у цьому напрямку. Головні узгоджені рекомендації з Великобританії і США наголошують на розсудливій практичній реалізації рекомендацій з харчування для людей з діабетом 2 типу. Інші відповідні настанови Національного інституту здоров'я та якості медичної допомоги необхідно використовувати у відповідних випадках, у тому числі клінічну настанову № 43 з оцінки і коригування надмірної ваги і ожиріння у дорослих і дітей та клінічну настанову № 48, яка дає поради з харчування та способу життя після ІМ. Про частковий збіг з настановою Національного інституту здоров'я та якості медичної допомоги / Королівського медичного коледжу для діабету 1 типу не повідомлялося. Система лікувальних заходів повинна зосереджуватись на принципах здорового харчування (особливо тих, що сприяють оптимальному захисту від серцево-судинних ризиків) і зниженні високого рівня вільних вуглеводів в їжі, що приводять до гіперглікемії в умовах недостатнього резерву секреторного інсуліну.

Якщо людина в даний час набирає вагу, утримання ваги принесе користь.

Група з розробки настанови зазначає, що для деяких осіб з діабетом 2 типу і проблемами з вагою, було б доцільно застосувати медикаментозне лікування, однак це не входить до переліку досліджуваних клінічних питань.

Так само як і з навчанням пацієнтів (див. розділ 5) відзначалося, що надання рекомендацій з харчування залежить не тільки від конкретних навичок, а й вимагає від усіх членів команди лікування діабету бути обізнаними з місцевими нормами, що забезпечить надання послідовних порад.

Проблему продовжує створювати просування так званих «діабетичних продуктів», які мають низький вміст класичних цукрів, але високий вміст калорій і, отже, непридатні, а також і непотрібні для людей з надмірною вагою. І хоча зниження ваги цілком зрозуміло має корисний вплив за рахунок покращення рівня нечутливості до інсуліну (ендогенного або екзогенного), відзначається, що безпечність довготривалої низьковуглеводної дієти не доведена і, отже, вона не може бути ухвалена.

Аналогічно визнано, що дієти з високим вмістом білка сприяють короткостроковій втраті ваги, але не можуть рекомендуватися як безпечні в довгостроковій перспективі. Дієтичний план для людей з діабетом повинен слідувати загальним принципам здорового харчування, і таким чином, містити вуглеводи із фруктів, овочів, цільнозернових продуктів і бобових (з високим вмістом клітковини та низьким глікемічним індексом), скорочення споживання солі, включити у раціон молоко з низьким вмістом жиру і риб'ячий жир; рівень споживання насичених і транс-жирних кислот також повинен контролюватися.

Важливими визнані поради щодо вживання алкоголю особам з надмірною вагою, а також тим, хто має схильність до гіпоглікемії в наслідок використання стимуляторів секреції інсуліну або самого інсуліну.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- R1** Забезпечити надання індивідуальних і поточних рекомендацій з харчування лікарем, що володіє конкретними знаннями і навичками в сфері харчування.
- R2** Надавати поради з харчування у формі, що відповідає потребам людини, її культурі і віруванням, з розумінням сприймати їх готовність до змін і впливів на їх якість життя.
- R3** Надаючи поради хворим на діабет 2 типу, приділяти особливу увагу порадам щодо

здорового збалансованого харчування, які застосовуються для населення в цілому. Заохочувати використання в раціоні джерел вуглеводів з високим вмістом клітковини і низьким глікемічним індексом, таких як фрукти, овочі, цільнозернові продукти і бобові; радити додавати нежирні молочні продукти і риб'ячий жир та контролювати споживання продуктів, що містять насичені і транс-жирні кислоти.

- R4** Поєднувати поради з харчування з індивідуальним планом лікування діабету разом з іншими аспектами зміни способу життя, а саме зі збільшенням фізичної активності та зниженням ваги.
- R5** Для людей, які мають надлишкову вагу, встановити початкову втрату маси тіла на 5-10%, пам'ятаючи при цьому, що і менша втрата ваги може бути корисною, а більша втрата ваги в довгостроковій перспективі буде мати сприятливий вплив на метаболічну активність.
- R6** Використовувати індивідуальний підхід в рекомендаціях щодо вживання вуглеводів і алкоголю, режиму харчування. Конкретною метою для хворого, що використовує інсулін або стимулятори інсулінової секреції, повинно стати зниження ризику розвитку гіпоглікемії.
- R7** Інформувати осіб, що обмежена заміна продуктів з вмістом сахарози на інші вуглеводи в плані харчування допустима, але слід застерігатися від надмірного споживання калорійної їжі.
- R8** Відмовляти від використання продуктів, що пропонуються на ринку спеціально для людей з діабетом.
- R9** Коли пацієнти поступають до стаціонару медичного закладу або до будь-якої іншої установи, впровадити систему планування харчування, яка забезпечує узгодженість вмісту вуглеводів у стравах.

Коментарі робочої групи:

Показник індексу маси тіла (ІМТ)

Надлишкова вага визначається за допомогою розрахунку так званого ІМТ (індекс маси тіла).

Потрібно розділити свою вагу в кілограмах на квадрат зросту в метрах.

$$ІМТ = \text{вага (кг)} : [\text{зріст (м)}]^2$$

Інтерпретація показника ІМТ:

- 20-25 - нормальна вага тіла, ризик для здоров'я відсутній;*
- 25-30 - надмірна маса тіла, ризик для здоров'я підвищений;*
- 30-35 - ожиріння - ризик для здоров'я високий;*
- 35 і більше - різко виражене ожиріння, ризик для здоров'я дуже високий.*

<i>Коментарі робочої групи:</i>
--

Заходи корекції способу життя у пацієнтів з предіабетом та ЦД 2 типу.

1. Корекція харчування

- З метою досягнення цільового рівня глюкози крові особи з предіабетом і ЦД 2 типу повинні дотримуватися індивідуальної дієти, розробленої лікарем-дієтологом.
- Моніторинг споживання вуглеводів (підрахунок кількості грамів вуглеводів в їжі, хлібних одиниць або оцінка змісту вуглеводів, заснована на досвіді пацієнта) залишається ключовою стратегією для досягнення цільового рівня глюкози в крові.
- У осіб з ЦД 2 типу облік глікемічного індексу продуктів і глікемічного навантаження забезпечує помірну додаткову користь для контролю глікемії в порівнянні з одним обліком загального споживання вуглеводів.
- Приймати харчові волокна (14 г волокон на 1000 ккал) та продукти, що містять цілісне зерно (вони повинні складати половину від всіх зернових продуктів раціону)
- Насичені жири повинні складати менше 7% від загальної калорійності щоденного раціону.
- Споживання транс-ізомерних жирних кислот повинне бути зведене до мінімуму.
- Споживання солодких алкогольних напоїв і речовин, що підсолоджують, що не мають енергетичної цінності, безпечно, якщо їх кількість в раціоні не перевищує норми, встановлені Управлінням по контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами.
- Харчові добавки, що містять антиоксиданти, такі як вітаміни Е, С і каротин, не рекомендуються для рутинного призначення, оскільки на сьогоднішній день відсутні докази їх ефективності і безпеки з урахуванням віддаленого прогнозу.
- Користь від включення добавок, що містять хром, в харчовий раціон людей з ЦД 2 типу або ожирінням остаточно не визначена, а тому їх використання не рекомендується.
- Короткострокові (до 1 року) дієти з низьким змістом вуглеводів або жирів і обмеженням калорій є ефективними для зниження маси тіла.
- У пацієнтів, що дотримуються дієти з низьким змістом вуглеводів, слід проводити моніторинг концентрації ліпідів крові, функціонального стану нирок і контроль споживання білків (за наявності нефропатії), а також корекцію доз цукрознижувальних ЛЗ, якщо вона необхідна.
- Для людей, які мають надлишкову вагу, встановити початкову втрату маси тіла на 5-10%, пам'ятаючи при цьому, що і менша втрата ваги може бути корисною, а більша втрата ваги в довгостроковій перспективі буде мати сприятливий вплив на метаболічну активність.

- Пацієнтам з ЦД 2 типу та ожирінням повинні бути рекомендовані індивідуальні підходи до зниження маси тіла (корекція способу життя, фармакологічні чи хірургічні методи) та для покращання метаболічного контролю

2. Регулювання фізичних навантажень - рекомендувати помірні фізичні для покращання глікемічного контролю та зниженню кардіоваскулярного ризику (не менше 150 хв. на тиждень) при цьому частота серцевих скорочень повинна досягати 50-70% від максимальної (максимальна ЧСС під час навантажень не повинна перевищувати 130 уд./хв. для людей молодших 50 років і 120 уд./хв. людей старших 50 років).

- За відсутності протипоказань особам з ЦД 2 типу можна рекомендувати силові вправи 3 рази на тижд.
- Фізичні навантаження і правильний спосіб життя є важливими складовими заходів щодо зниження маси тіла і особливо корисні для підтримки пониженої ваги.
- Фізичні навантаження повинні бути регулярними
- Рекомендації щодо фізичних навантажень повинні бути індивідуальними, враховуючи глікемічний контроль та догляд за ногами.

3. Боротьба зі шкідливими звичками

- Всіх пацієнтів слід переконувати відмовитись від куріння
- Консультації щодо відмови від куріння і інші форми терапії нікотинової залежності повинні бути включені в рутинну практику ведення пацієнтів з ЦД 2 типу та проводитись відповідно до стандарту «Медична допомога при тютюнозалежності».
- Необхідно продовжувати моніторинг статусу куріння у всіх пацієнтів.
- Якщо пацієнти з ЦД 2 типу вживають алкоголь, то його добове споживання повинне бути зведене до помірних доз (30 мл етанолу на добу для чоловіків і 15 мл – для жінок).

6.2 Лікування депресії

6.2.1 Клінічна передмова

Психологічний добробут безперечно є компонентом здоров'я людини. Це важлива частина медичного лікування будь-якого стану, при якому погіршується психологічне здоров'я або в тих випадках, де це має особливий вплив на клінічне лікування.

Існують докази високої поширеності психологічних розладів у людей з діабетом, в першу чергу мова йде про депресію,²¹ яку часто ігнорують²². Крім того, через важливість самопомоги при веденні цього стану, існують докази, що психологічні розлади пов'язані з негативним впливом на інші аспекти здоров'я людей з діабетом 2 типу у довгостроковій перспективі²³⁻²⁵.

Офіційна оцінка психологічного добробуту не входить до стандартної практики в процесі лікування діабету у Великобританії. Інші настанови, у тому числі настанова Національного інституту здоров'я та якості медичної допомоги для хворих на діабет 1 типу, підкреслили важливість визнання і лікування депресії. Щодо поінформованості про проблему, наявності практичного досвіду лікування поточних психологічних розладів, а також відповідного направлення до профільних спеціалістів у більш складних випадках,²⁶ були зроблені тільки загальні рекомендації. Нещодавно Національний інститут здоров'я та якості медичної допомоги опублікував настанову з лікування депресії.²⁷

Через наявність настанови з лікування депресії Національного інституту здоров'я та якості медичної допомоги, для поточної настанови пошук будь-яких доказів не проводився. Ідентифікація хворих на цукровий діабет 2 типу з психологічними та/або депресивним розладами відноситься до професійної компетентності лікарів, лікування таких розладів необхідно здійснювати відповідно до чинних державних настанов.

6.3 Структуроване навчання

6.3.1 Клінічна передмова

Цукровий діабет 2 типу це прогресуючий та довготривалий медичний стан, який коригується переважно самим хворим на цукровий діабет і /або його опікуном в процесі їх повсякденного життя. Таким чином, розуміння діабету, усвідомлений вибір можливостей лікування і надбання відповідних навичок для успішного самостійного контролю відіграють важливу роль в досягненні оптимальних результатів. Забезпечення цих потреб не завжди відбувається у ході звичайних клінічних консультацій. Структуровані програми були розроблені не тільки для поліпшення знань і навичок людей, але і щоб допомогти вмотивувати та підтримати хворих на діабет в опануванні їх стану та забезпечити ефективними лікувальними заходами.

Останні дані огляду Комісії з охорони здоров'я в 2007 році наводять, що тільки 11% пацієнтів з ЦД 2 типу пропонується структуроване навчання⁸. Це говорить про те, що більшість постачальників медичних послуг виявилися не в змозі впровадити та забезпечити якісні навчальні програми, які б відповідали цим стандартам. Наразі з'явилась нагальна необхідність в тому, щоб всім особам з діабетом 2 типу було запропоноване високоякісне структуроване навчання. Цілі структурованого навчання та програм самостійного лікування полягають у поліпшенні результатів шляхом дослідження персональних переконань щодо лікування, оптимізації метаболічного контролю, дослідженні серцево-судинних факторів ризику (допомога в зменшенні ризику розвитку ускладнень), сприянні змінам поведінки (наприклад, підвищення фізичної активності),

поліпшенні якості життя та зменшенні депресії. Ефективна програма буде також зміцнювати відносини між хворими на діабет та їх лікарями, тим самим забезпечуючи основу справжнього партнерства в лікуванні діабету.

Клінічне питання, яке розглядалося, полягає в тому, як надати таке навчання, а також, які підходи забезпечують передбачувану користь, і які компоненти навчального процесу найбільш сприяють покращенню непрямих результатів, самостійного догляду і якості життя.

6.3.2 Методологічна передмова та доказові свідчення

Будь ласка, зверніться до Звіту з оцінки технологій «Клінічна ефективність моделей навчання для цукрового діабету 2 типу: систематичний огляд» на замовлення програми ОМТ Управління з наукових досліджень та розвитку Державної служби охорони здоров'я від імені Національного центру співробітництва при хронічних станах. Наявний на www.ncchta.org/project/1550.asp

6.3.3 Клінічно-економічна методологічна передмова

У пошуку клініко-економічних аспектів було визначено дві наукові роботи. Жодна з яких не була проведена у Великобританії, а результати не були узагальнені під умови Великобританії, тому обидві роботи було виключено.^{9,10}

6.3.4 Від доказів до рекомендацій

Група з розробки настанов відзначила, що останній огляд цієї сфери з точки зору ОМТ від імені Національного інституту здоров'я та якості медичної допомоги у 2003 році був спрямований на докази структурованого навчання.

Було знайдено обмежену кількість надійних доказів ефективності будь-якого конкретного навчального підходу для пацієнтів з ЦД 2 типу. Один з висновків полягав у необхідності подальших досліджень, при тому, що освітні програми з теоретичної базою продемонстрували поліпшення результатів, і що групові навчання були більш ефективним використанням можливостей і можуть мати додаткові переваги.

Навчальні заходи є не тільки складними само по собі, але вони також існують в складних умовах з іншими аспектами лікування хронічних захворювань. Такі заходи будуть взаємодіяти та підтримувати медичне лікування, спрямоване на фактори ризику виникнення судинних захворювань і ускладнень діабету, а також на захворювання і ускладнення, які вже проявилися. Їх успіх, ймовірно, буде залежати від особистих і культурних переконань людини, визначення загальних медичних засад, її способу життя, і, можливо, її освітньої підготовки.

Відзначалось, що для вивчення деяких труднощів опису та реалізації ефективного структурованого навчання та програм із заходів самостійного лікування Міністерством охорони здоров'я і діабету Великобританії було скликано Робочу групу з навчання пацієнтів (PEWG), якій детально були викладені необхідні вимоги для розробки високоякісних програм навчання пацієнтів. Ключові критерії були ухвалені нещодавнім оглядом ОМТ. П'ять стандартів були наступними:

1. Будь-яка програма повинна спиратися на основоположні принципи, вона повинна бути науково-доказовою і задовольняти індивідуальні потреби. Програма повинна мати конкретні цілі і завдання навчання, а також підтримувати вдосконалення поглядів, переконань, знань та навичок щодо самостійного лікування учнів, їх родин та опікунів.
2. Програма повинна мати структурований навчальний план, що спирається на теорію,

бути науково доказовою, витратно-ефективною, мати допоміжні матеріали і бути викладена у письмовому вигляді.

3. Навчання повинні надавати кваліфіковані викладачі зі знанням педагогічних теорій, що відповідають віку і потребам учнів програми, і бути підготовленими і компетентними у наданні принципів і змісту конкретної програми, яку вони пропонують.

4. Сама програма повинна бути якісною, перевіреною підготовленими, компетентними, незалежними експертам і оцінюватися за ключовими критеріями для забезпечення тривалої узгодженості даних.

5. Отримані від програми результати повинні регулярно перевірятися.

Група з розробки настанови не мала причин відходити від цих принципів. Вона відзначила і затвердила важливість забезпечення якості та аудиту у цій складній сфері.

Через складність таких заходів, розраховані результати будь-якої конкретної програми по своїй природі мають багато аспектів і будуть змінюватися в залежності від таких факторів, як вибір часу в залежності від діагнозу, суттєві зміни терапії або інші важливі клінічні висновки. Навіть в таких випадках, відповідні результати дослідження є здебільшого проміжними опосередкованими оцінками; не існує досліджень, що врахували пізні ускладнення. Тим не менш, психологічні, а також біомедичні результати можуть належним чином оцінюватися, щоб охопити якість життя і зміну відношення до лікування, а також аспекти пригніченого настрою. Когнітивні заходи більш спрямованої дії, знання, набуття навичок, а також зміна медичних переконань виявилися корисними індикаторами ефективності програми.

ОМТ, санкціонована на поточний огляд 14 досліджень, з яких вісім проводяться з 2003 року, і більшість з них були призначені для людей з розвинутим (на відміну від нещодавно діагностованого) діабетом 2 типу. Група з розробки настанови зазначає, що, як і очікувалося, деякі дослідження показали вплив на рівень HbA_{1c}, інші – на поліпшення маси тіла та зміни способу життя, деякі дослідження показали поліпшення якості життя або знань, а деякі - зміну медичних переконань або зменшення депресії. Ця різноманітність часто була простим відображенням цілей і моделей дослідження. ОМТ огляд визнав, що підходи медичної психології та деякі методи зміцнення здоров'я мають хорошу доказову базу, але мало що було включено в дослідження структурованого навчання, хоча вивчення лікувальних переконань і мотивування осіб на зміну поведінки є наріжним каменем будь-якої освітньої програми.

Більшість досліджень містила незначну кількість інформації щодо підготовки педагогів з питань діабету.

Група з розробки настанови була стурбована тим, що у Великобританії було проведено тільки три дослідження. Як і питання культури, переконання та погляди пацієнтів щодо здоров'я, ймовірно, відрізняються в різних країнах, тому придатність інших досліджень може бути обмеженою. Група з розробки настанови зазначила, що Британське дослідження з навчання та самостійних заходів лікування поточного і нещодавно діагностованого діабету (дослідження DESMOND) виявило зміни в переконаннях щодо здоров'я, зниження депресії, а також зростання рівня фізичної активності, зниження ваги і покращення статусу куріння. У людей зі сталим цукровим діабетом програма X-PERT набула корисних доказів щодо поліпшення рівня HbA_{1c}, зменшення кількості ліків для цукрового діабету, маси тіла, окружності талії, рівня загального холестерину у сироватці крові, збільшення знань про діабет і підвищення самостійно-контрольованої фізичної активності та задоволення лікуванням.

Загалом Група з розробки настанови зрозуміла, що результативними та економічно ефективними заходами для людей з діабетом 2 типу будуть добре змодельовані та добре

реалізовані програми, відповідно до оцінки методу Національним інститутом здоров'я та якості медичної допомоги. Для тих людей, яким підходить навчання у групах, воно, очевидно, буде більш економічно ефективним.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- R1 Запропонувати структуроване навчання для кожної особи і / або її опікуна на момент та після встановлення діагнозу зі щорічним закріпленням знань та перевіркою. Повідомляти хворих та їх опікунів, що структуроване навчання є невід'ємною частиною лікування діабету.
- R2 Обирати програму навчання пацієнта, яка відповідає критеріям, встановленим Робочою групою з навчання пацієнтів Департаменту Здоров'я і діабету Великобританії.
- Будь-яка програма повинна бути науково-доказовою і задовольняти індивідуальні потреби. Програма повинна мати конкретні цілі і завдання навчання, а також підтримувати вдосконалення поглядів, переконань, знань та навичок щодо самостійного лікування учнів, їх родин та опікунів.
 - Програма повинна мати структурований навчальний план, що спирається на теорію, бути науково доказовою, витратно-ефективною, мати допоміжні матеріали і бути викладена у письмовому вигляді.
 - Навчання повинні надавати кваліфіковані викладачі зі знанням педагогічних теорій, що відповідають віку і потребам учнів програми, і бути підготовленими і компетентними у наданні принципів і змісту конкретної програми, яку вони пропонують.
 - Сама програма повинна бути якісною, перевіреною підготовленими, компетентними, незалежними експертам і оцінюватися за ключовими критеріями для забезпечення тривалої узгодженості даних.
- Отримані від програми результати повинні регулярно перевірятися
- R3 Гарантувати пацієнтові, що освітня програма забезпечена необхідними ресурсами для підтримки педагогів, які мають належну підготовку і час для розвитку та підтримки їх навичок.
- R4 Пропонувати проведення групових освітніх програм в якості найкращого варіанта. Забезпечити вибір рівних стандартів для тих, хто не в змозі або не бажає брати участь у груповому навчанні.
- R5 Гарантувати, що наявні програми з навчання пацієнтів відповідають культурним, мовним, розумовим потребам і грамотності в межах місця проведення.
- R6 Переконатись, що всі члени команди лікування діабету знайомі з місцевими програмами навчання пацієнта, що ці програми поєднуються з рештою напрямків лікування, і що люди з діабетом і їх опікуни мають можливість зробити свій внесок у розробку і забезпечення місцевих програм.

Коментарі робочої групи:**Пам'ятка для пацієнтів**

З метою запобігання виникнення ускладнень всім пацієнтам необхідно постійно здійснювати самоконтроль ЦД 2 типу:

Дотримуватись дієти та контролювати вміст вуглеводів і жирів у раціоні харчування.

Здійснювати контроль рівня глюкози крові згідно з рекомендаціями лікаря

Відмовитись від куріння, зловживання алкоголем

Регулювати фізичні навантаження

Здійснювати належний догляд за ступнями

Здійснювати контроль за АТ.

Здійснювати контроль маси тіла і намагатися нормалізувати її

Глікозильований гемоглобін (HbA_{1c}) слід визначати щонайменш 2 рази на рік.

Щонайменш 1 раз на рік проходити наступне обстеження:

Визначення ліпідного профілю

Визначення аналізу сечі на мікроальбумінурію і протеїнурію

Визначення креатиніну сироватки крові визначати, САК у першій ранковій сечі і швидкість клубочкової фільтрації

Обстеження очного дна з приводу діабетичної ретинопатії

Обстеження нижніх кінцівок з приводу ішемії, нейропатії, загального стану нижніх кінцівок.

Консультації спеціалістів за наявності показань (офтальмолога, нефролога, ін.)

Визначення індексу маси тіла, обхвату талії

Визначення психологічного стану

Перевірка сексуального здоров'я

7. Контроль рівня глюкози

7.1 Клінічний моніторинг контролю рівня глюкози крові

7.1.1 Клінічна передмова

Як відомо ризик розвитку захворювань судин і мікросудинних ускладнень у хворих на цукровий діабет пов'язаний із прогресуванням гіперглікемії. І хоча спосіб життя, пероральні препарати та ін'єкційне лікування, які обговорюються в цій настанові, можуть поліпшити контроль глюкози в крові, їх ефективність обмежена, оскільки патогенез в основі діабету з часом погіршується. Симптоми не є надійним орієнтиром для контролю глюкози в крові у людей, що проходять лікування, для того, щоб прийняти привільне рішення, важливо мати точні засоби вимірювання рівню глюкози в крові.

У даному розділі розглядаються такі клінічні питання: які аналізи контролю глюкози крові найкраще прогнозують можливість майбутніх судинних ушкоджень від діабету; характер взаємозв'язку між результатами тестів і такими судинними ризиками; як такі тести повинні використовуватися у клінічній практиці, а також питання інтерпретації результатів.

7.1.2 Методологічна передмова

UKPDS це велике (N =3867) знакове дослідження з 10-річним спостереженням. Воно вивчало вплив більш інтенсивної терапії для досягнення жорсткого глікемічного контролю у осіб з нещодавно діагностованим цукровим діабетом 2 типу, чи може вона привести до значнішого зниження частоти мікросудинних і макросудинних ускладнень, у порівнянні з консервативною терапією. Через розмір і тривалість цього дослідження, інші дослідження за темою, опубліковані з 2001 року, розглядалися тільки якщо розмір їх вибірки становив щонайменше N =2000 осіб з діабетом 2 типу або змішаного 1 або 2 типу. Також дослідження не розглядалися, якщо вони просто встановлювали суттєвий зв'язок між рівнем HbA_{1c} та ускладненнями діабету, не надаючи при цьому додаткової інформації про такий взаємозв'язок.

Опубліковані результати UKPDS були включені в цей огляд, якщо вони спеціально повідомляли результати про зв'язок між HbA_{1c} і мікросудинними та/або макросудинними ускладненнями. Було визначене одне проспективне спостережне дослідження²⁸, що здійснювало аналіз результатів дослідження UKPDS щодо контролю рівня глюкози з точки зору макро- і мікросудинних ускладнень.

Також був визначений мета-аналіз²⁹, який розглядав зв'язок між гліколізованим гемоглобіном і серцево-судинними (СС) захворюваннями у осіб з діабетом. Він містить аналіз 10 досліджень осіб з діабетом саме 2 типу. Через те, що деякі з когорт, включених до цього аналізу були учасниками дослідження UKPDS, необхідно враховувати можливість подвійного підрахунку.

Інші визначені спостережні дослідження, які не входили до опублікованих результатів дослідження UKPDS або не були включені в мета-аналіз, розглядали взаємозв'язок між глікемічним контролем та ризиками розвитку серцево-судинних і ниркових ускладнень³⁰, а також між глікемічним контролем і серцевою недостатністю.³¹

7.1.3 Клінічно-економічна методологічна передмова

В одній визначеній науковій роботі, яку виключили з подальшого розгляду, через неможливість порівняння витрати на пацієнтів з суворим та недостатнім контролем, тому що контрольований рівень у пацієнта, ймовірно, був зафіксований на більш ранньому етапі

захворювання.³² В ході UKPDS було зроблено два висновки, значимість яких визнана.³³

7.1.4 Доказові свідчення

- На підставі оновленого середнього показника HbA_{1c}, ризик кожного з мікросудинних і макросудинних ускладнень діабету 2 типу та прояв катаракти був безпосередньо пов'язаний з гіперглікемією.
- Не існувало жодного граничного показника, після досягнення якого, ризик розвитку будь-якого ускладнення більше не знижувався, або рівень, досягнувши який, ризик розвитку ускладнень більше не збільшувався.

Таблиця 7.1 Дослідження UKPDS²⁸ N=3,642 пацієнтів, що включені в аналіз відносного ризику Рівень довідності 2++	
Мікросудинні /макросудинні ускладнення або смертність	1% зниження середнього рівня HbA_{1c} пов'язане із зменшенням ризику*
Будь-яка кінцева точка, пов'язана з діабетом (інфаркт міокарда, раптова смерть, стенокардія, інсульт, ниркова недостатність, ампутація ніг або смертність від захворювання периферичних судин, гіперглікемія або гіпоглікемія, серцева недостатність, крововилив в склоподібне тіло, фотокоагуляція сітківки і екстракція катаракти)	21%, 95% ДІ 17% до 24% (p<0.0001)
Смертність, пов'язана з діабетом (ІМ, раптова смерть, стенокардія, ампутація ніг або смертельні захворювання периферичних судин, захворювання нирок, гіперглікемія або гіпоглікемія)	21%, 95% ДІ 15% до 27% (p<0.0001)
Смертність від будь-яких причин	14%, 95% ДІ 9% до 19% (p<0.0001)
ІМ (ІМ зі смертельним результатом, інфаркт міокарда без летального результату і раптова смерть)	14%, 95% ДІ 8% до 21% (p<0.0001)
Інсульт (зі смертельним результатом і без летального кінця)	12%, 95% ДІ 1% до 21% (p=0.035)
Захворювання периферичних судин (ампутація ніг або смертність від захворювання периферичних судин)	43%, 95% ДІ 31% до 53% (p<0.0001)
Мікросудинні ускладнення (ретинопатія, при якій необхідно провести фотокоагуляцію, крововилив в склоподібне тіло і ниркова недостатність, смертельна або без летального кінця)	37%, 95% ДІ 33% до 41% (p<0.0001)
Серцева недостатність (без летального кінця, без ІМ)	16%, 95% ДІ 3% до 26% (p=0.016)
Видалення катаракти	19%, 95% ДІ 11% до 26%

	(p<0.0001)
Скориговані показники випадків, пов'язаних з цукровим діабетом, для будь-якої кінцевої точки збільшили кожен вищу категорію оновленого середнього рівня HbA _{1c} , що не має порогової величини і в три рази більш оновленого середнього рівня HbA _{1c} менш ніж 6%, до рівного або більше на 10%.	
*Дані скориговані з урахуванням віку під час постановки діагнозу цукрового діабету, статі, етнічної групи, куріння, наявності альбумінурії, систоличного артеріального тиску, холестерину ліпопротеїнів низької щільності та високої щільності і тригліцеридів.	

- У хворих на цукровий діабет 2 типу збільшення рівня гліколізованого гемоглобіну збільшувало ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

Таблиця 7.2 Мета-аналіз проспективних когортних досліджень²⁹
N=10 досліджень осіб з цукровим діабетом 2 типу
Рівень довідності 2+

Серцево-судинні ускладнення або смертність	Сумарний ВР за кожен 1 процентний пункт збільшення гліколізованого гемоглобіну*
Всього СС подій (об'єднано 10 досліджень ішемічної хвороби серця, інсульту і інсульту, що супроводжується ішемічною хворобою серця)	1.18 (95% ДІ 1.10 до 1.26)
Ішемічна хвороба серця (об'єднано п'ять досліджень ІМ, стенокардії і ІХС)	1.13 (95% ДІ 1.06 до 1.20)
Ішемічна хвороба серця зі смертельним результатом (об'єднано п'ять досліджень смертельних випадків ІМ, стенокардії і ІХС)	1.16 (95% ДІ 1.07 до 1.26)
Цереброваскулярні захворювання (об'єднано три дослідження смертельних випадків інсульту і інсультів без летального кінця)	1.17 (95% ДІ 1.09 до 1.25)
Захворювання периферичних артерій (об'єднано три дослідження захворювань периферичних артерій ніг, ампутації ніг і кульгавості)	1.28 (95% ДІ 1.18 до 1.39)
*Всі оцінки ВР в сумарному аналізі приведені з найбільш повно скоригованої багатоваріантної моделі ІХС, ішемічна хвороба серця; ВР, відносний ризик.	

- Існував незалежний прогресивний зв'язок між рівнем ГНв та випадками серцево-судинних ускладнень, захворювань нирок і смерті.

Таблиця 7.3 Проспективне спостережне дослідження учасників Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)³⁰
N=3,529
Рівень довідності 2+

Серцево-судинні ускладнення і ниркові ускладнення	1% абсолютного підвищення в оновленому рівні гліколізованого гемоглобіну пов'язане з відносним ризиком*
Майбутні серцево-судинні події (перше з наступного: ІМ без летального результату, інсульт або смерть від серцево-судинного захворювання)	1.07, 95% ДІ 1.01 до 1.13 (p=0.014)
Смерть	1.12, 95% ДІ 1.05 до 1.19 (p=0.0004)
Госпіталізація з приводу серцевої недостатності	1.20, 95% ДІ 1.08 до 1.33 (p=0.0008)
Явна нефропатія	1.26, 95% ДІ 1.17 до 1.36 (p=0.0001)

Спостерігалася послідовна і прогресивна залежність між рівнем ГНв (початковим і оновленим) і відносним ризиком вищезгаданих результатів, скоригованим з урахуванням віку та статі. Все це показало тенденцію до значущості сильного зв'язку з оновленим рівням ГНв

*Після регулювання з врахуванням віку та статі, тривалості діабету, артеріального тиску, індексу маси тіла, гіперліпідемії і прийому рампірилу.

- Існував незалежний диференційований зв'язок між глікемічним контролем і частотою госпіталізації та/або смерті в результаті серцевої недостатності.

Таблиця 7.4 Спостережне дослідження учасників програми Kaiser Permanente Medical Care Northern California diabetes registry³¹

N=48,858

Рівень довідності 2+

Серцево-судинні ускладнення	Відносний ризик пов'язаний з 1% підвищення рівня HbA _{1c} *
Госпіталізація з приводу серцевої недостатності або смертність по першопричині серцевої недостатності	1.08, 95% ДІ 1.05 до 1.12
10% концентрація HbA _{1c} або вище відносно HbA _{1c} менше за 7% пов'язана з 1,6 кратним підвищенням ризику серцевої недостатності (у госпіталізації або смертності)	
*Ця модель скоригована з урахуванням віку та статі, етнічної приналежності, рівня вчення, куріння, вживання алкоголю, гіпертонії, ожиріння, кардіозащитних препаратів на початковому етапі, типу діабету і лікування, тривалість діабету і випадків ІМ протягом періоду спостереження.	

7.1.5 Клінічно-економічні доказові свідчення

Дослідження UKPDS аналізувало інтенсивний контроль глюкози крові з використанням метформіну у пацієнтів з надлишковою вагою в порівнянні зі звичайним лікуванням переважно дієтою. У дослідження були включені 753 пацієнти з надмірною вагою (> 120% ідеальної маси тіла) з нещодавно діагнованим цукровим діабетом 2 типу з 15 клінічних відділень на базі стаціонарів в Англії, Шотландії і Північній Ірландії. 342 із цих пацієнтам було призначено курс інтенсивного контролю глюкози в крові з використанням метформіну, 411 пацієнтам було призначене традиційне лікування, в основному дієтою. Дослідження проводилося з 1977 по 1991 рік. Середній період спостереження становив 10,4 років.

Для групи традиційного лікування ставилася мета виключно за допомогою дієти отримати найнижчий рівень глюкози в плазмі натще (ГПН). Група інтенсивного лікування намагалася отримати рівень ГПН менше 6,0 ммоль/л за рахунок збільшення по мірі необхідності дози метформіну з 500 до 2550 мг на добу в залежності від випадку. Було встановлено, що порівняно з традиційним курсом лікування, використання метформіну, для інтенсивного контролю глюкози крові пацієнтів з надлишковою вагою, забезпечує 32% зниження ризику кінцевих точок, пов'язаних з цукровим діабетом і 42% зниження ризику смертей, пов'язаних з цукровим діабетом.

Згідно з аналізом економічної ефективності, проведеним в 2001 році, вартість інтенсивного лікування метформіном, що мало результатом збільшення тривалості життя на 0,4 років,³⁴ у середньому на 258 фунт. стерлінгів нижча, ніж вартість звичайного лікування.

Відповідно до аналізу корисності витрат у 2005 році, зведена вартість (дисконтна ставка 6%) курсу інтенсивного контролю глюкози в крові з використанням інсуліну або похідних сульфонілсечовини на одного пацієнта становила в середньому на 884 фунт. стерлінгів більше, а зведена отримана користь становила 0,15 років, стандартизованих за якістю (QALY), вартість кожного року склала 6028 фунт. стерлінгів.³³

Зведена вартість курсу інтенсивного контролю рівня глюкози крові метформіном у

пацієнтів з надмірною вагою в середньому була на 1021 фунт. стерлінгів менше, ніж вартість традиційного курсу лікування, курс мав вищу зведену тривалість життя - 0,55 років, стандартизованих на якість, що робить таку стратегію інтенсивного лікування одночасно більш ефективною та економічно вигідною.³⁴

7.1.6 Від доказів до рекомендацій

Ряд труднощів виник при узгодженні рівня, з якого необхідно починати або посилювати терапевтичні заходи. Було узгоджено, що особам з діабетом та їх фахівцям–консультантам для визначення оптимального контролю рівня глюкози є необхідний контрольний показник. Відзначалось, що дослідження з поставленими цілями досягали кращих результатів, ніж дослідження з менш чітко визначеною метою.

За винятком висновків епідеміологічного аналізу, дослідження UKPDS (що при HbA_{1c} в межах норми, ризик серцево-судинних захворювань послідовно знизився), з часу появи попередньої настанови, доказова база істотно не розвинулась. Єдиний цільовий показник не може використовуватись, оскільки може змінюватись у хворих, в залежності від:

- якості життя, від якої могли відмовитися заради досягнення цільового показника
- ступеню побічних ефектів
- ресурсів, доступних для лікування.

Особа, що потребує інсулін для оптимального контролю, та яка знаходиться в зоні ризику і схильна до гіпоглікемії, буде мати вищий особистий цільовий показник контролю рівня глюкози, ніж особа з нещодавно діагностованим захворюванням, яка істотно змінила спосіб життя.

Данні мікросудинних ризиків передбачають встановлення більш високих цільових рівнів контролю глюкози. Для тих, хто не має додаткового ризику макросудинних захворювань, настанова для діабету 1 типу Національного інституту здоров'я та якості медичної допомоги/Королівського медичного коледжу містить більш суворі рекомендації. Вважається, що через фенотип або вік більшість пацієнтів з ЦД 2 типу знаходяться в зоні макросудинного ризику.

Зниження HbA_{1c} на 1,0% може зменшити серцево-судинний ризик на 10-15%, це підтверджують і результати лікування і епідеміологічний аналіз дослідження UKPDS. В перші 5 років дослідження UKPDS середній досягнутий рівень склав близько 6,5% в групах активного лікування, як основного дослідження рівня глюкози, так і дослідження ожиріння (метформін). Дані епідеміологічного аналізу підтверджують послідовне зниження макросудинного ризику до 6,0% або нижче, що переважно відображає дані групи більш активного лікування.

Однак, більшості людей з діабетом для досягнення контролю рівня глюкози в межах норми необхідна дорога терапія або дуже інтенсивні заходи. Тому цільовий рівень HbA_{1c} для населення не повинен бути більшим, ніж 6,5%, встановлені раніше для осіб з макросудинним ризиком. Майже всі особи з діабетом 2 типу мають великий ризик розвитку серцево-судинних захворювань, зазвичай пов'язаний з нечутливістю до інсуліну або з віком. Крім того, в останній час викликає хвилювання (докази потребують огляду) дотримання дуже інтенсивного контролю глюкози (цільовий показник <6,0%) у людей з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань і тривалішим цукровим діабетом, які в основному знаходяться на багаторазових ін'єкціях інсуліну.³⁵

Групу з розробки настанови повідомили про проблему контролю постпрандіальної глюкози в плазмі крові, і що в деяких випадках і при використанні певних заходів ця проблема може вивчатися. В даній настанові з цього питання огляд літератури не виконувався. Тим не менш, Групу з розробки настанови поінформували, що після завершення проекту поточної настанови, Міжнародна діабетологічна федерація видала науково-доказову настанову, а також, що жодного рандомізованого клінічного дослідження, яке б вивчало це питання з надбанням достовірних медичних результатів в якості кінцевих точок визначено не було. Таким чином, погляди на лікування цього аспекту спиралися на слабкі докази. Відповідно, Група з розробки настанови обмежилась лише рекомендаціями щодо визначення препрандіальної та постпрандіальної гіперглікемії, а також рівнів для застосування лікувальних заходів.

Група з розробки настанови висловила занепокоєння тим, що рівні втручання для посилення терапії повинні відокремлюватися від стандартів аудиту або відшкодування ліків. При встановленні стандартів такого типу, їх виконанню приділяється набагато більша увага.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- R1** При встановленні цільового показника гліколізованого гемоглобіну HbA_{1c} :
- залучати хворого до прийняття рішень щодо їх індивідуального контрольного рівня HbA_{1c} , який може перевищувати 6,5%, встановлені для людей з діабетом 2 типу;
 - заохочувати хворого підтримувати його індивідуальні контрольні показники, але тільки, якщо це не призведе до побічних ефектів (у тому числі гіпоглікемії) або погіршення якості їхнього життя;
 - пропонувати лікування (спосіб життя і ліки), щоб допомогти досягти і підтримувати контрольний рівень HbA_{1c} ;
 - повідомляти пацієнту з підвищеним рівнем HbA_{1c} , що будь-яке скорочення рівня HbA_{1c} до узгодженого матиме сприятливі наслідки для здоров'я в майбутньому; уникати продовження надзвичайно інтенсивних лікувальних заходів, щоб досягти рівень, менше 6,5 %.
- R2** Вимірювати індивідуальний показник HbA_{1c} :
- через проміжки в 2-6 місяців (з урахуванням індивідуальних потреб), до стабілізації рівня глюкози крові при незмінній терапії; в якості показника напряму змін, краще використовувати виміри, зроблені з інтервалом менше 3 місяців, ніж показники нового стабільного стану; через 6-місяців, після стабілізації рівня глюкози в крові та лікування з метою зниження рівню глюкози в крові.
- R3** Якщо рівень HbA_{1c} все ще перевищує цільовий показник, але препрандіальні рівні самостійної перевірки залишаються добре контрольованими ($<7,0$ ммоль/л), використовувати самостійний контроль для виявлення постпрандіальної гіперглікемії ($> 8,5$ ммоль/л); в разі виявлення застосувати заходи для зниження цього рівня (див. глави 9-11).
- R4** Для вимірювання HbA_{1c} використовувати високоточні методи і фіксувати результати в одиницях, узгоджених з тими, що використовувались в дослідженні DCCT (або відповідно до рекомендацій загальнонаціональної угоди після опублікування цієї

настанови).²¹⁸

- R5** При неможливості контролю рівня HbA_{1c} (через порушення об'єму еритроцитів або аномальний тип гемоглобіну) оцінити тенденції рівня глюкози в крові за допомогою:
- визначення рівня фруктозаміну
 - якісно-контрольованих концентрацій глюкози в плазмі крові
- визначення сукупного рівня гліколізованого гемоглобіну (якщо гемоглобін аномальний).
- R6** Досліджувати нез'ясовані розбіжності між HbA_{1c} та іншими показниками глюкози. Звернутися за порадою до фахівця з досвідом в області діабету або клінічної біохімії

Коментарі робочої групи:

Відповідність даних пре- та постпрандіального рівня глюкози плазми цільовому значенню HbA_{1c}

<i>HbA_{1c}, %</i>	<i>Глюкоза плазми натще/перед прийомом їжі, ммоль/л</i>	<i>Глюкоза плазми через 2 години після прийому їжі (постпрандіальна глікемія), ммоль/л</i>
<6,5	<6,5	<8,0
<7,0	<7,0	<9,0
<7,5	<7,5	<10,0
<8,0	<8,0	<11,0

Відповідність HbA_{1c} середньодобовому рівню глюкози плазми (СДГП) за останні 3 місяці

<i>HbA_{1c} %</i>	<i>СДГП ммоль/л</i>	<i>HbA_{1c} %</i>	<i>СДГП ммоль/л</i>	<i>HbA_{1c} %</i>	<i>СДГП ммоль/л</i>	<i>HbA_{1c} %</i>	<i>СДГП ммоль/л</i>
4,0	3,8	8,0	10,2	12,0	16,5	16,0	22,9
4,5	4,6	8,5	11,0	12,5	17,3	16,5	23,7
5,0	5,4	9,0	11,8	13,0	18,1	17,0	24,5
5,5	6,2	9,5	12,6	13,5	18,9	17,5	25,3
6,0	7,0	10,0	13,4	14,0	19,7	18,0	26,1
6,5	7,8	10,5	14,2	14,5	20,5	18,5	26,9
7,0	8,6	11,0	14,9	15,0	21,3	19,0	27,7
7,5	9,4	11,5	15,7	15,5	22,1	19,5	28,5

8. Самостійний контроль рівня глюкози в плазмі крові

8.1.1 Клінічне введення

Самоконтроль є єдиним прямим методом, за допомогою якого пацієнт з діабетом може дізнатися свій рівень глюкози в крові. Це корисно в разі нестійкого ефекту терапії, коли необхідне значне коректування дози (особливо, інсуліну), і для тих, що піддаються ризику розвитку гіпоглікемії під час лікування. Крім хворих, які застосовують інсулін, більш спірним є самоконтроль для забезпечення зворотного зв'язку про вплив способу життя на контроль рівня глюкози в крові і як частина загального навчання, спрямованого на поліпшення самопомоги. Непрямий контроль за допомогою аналізу вмісту цукру в сечі дешевший, проте, надає менше інформації, ніж моніторинг рівня глюкози в крові.

В цьому розділі розглядається клінічне питання про роль самоконтролю рівня глюкози в крові у пацієнтів на різних стадіях захворювання і при різних методах лікування, і його поєднання з іншими важливими методами лікування, такими як навчання пацієнтів.

8.1.2 Методологічна передмова

Визначено три недавні систематичні огляди,³⁶⁻³⁸ які порівнюють самоконтроль рівня глюкози в крові (СРГК) зі звичайним лікуванням та/або із самоконтролем рівня глюкози в сечі (СРГМ) у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, що не застосовують інсулін. Одним з них був Кокранівський огляд³⁸ шести РКД без мета-аналізу. Ті ж автори також опублікували другий огляд³⁷ тих же досліджень, включаючи мета-аналіз. Третій огляд був мета-аналізом восьми РКД.³⁶

Хоча всі ці огляди представляли високу методологічну якість, це не стосувалося досліджень, які до них входили. У двох оглядах^{37,38} чотири дослідження з шести виявилися низької якості, а в іншому огляді³⁶ п'ять досліджень з восьми характеризувалися помірним ризиком відхилення і три - високим ризиком відхилення. Подальший систематичний огляд і мета-аналіз включав пацієнтів з діабетом 2 типу, які отримують інсулін і застосовував Байєсівський метод для порівняння комбінованого лікування.³⁹

Слід зазначити, що два Кокранівських огляди, опубліковані тими ж авторами,^{37,38} не представляють мета-аналіз, тому що розглядали дослідження, що мають "клінічну гетерогенність", з точки зору вихідних даних пацієнтів і типу лікування між дослідженнями. Що стосується лікування, автори дійшли висновку, що також існують розбіжності у кількості процедур моніторингу, тренінгу пацієнта техніці і навчання, як працювати з даними.

Мета-аналіз Янсена³⁹ оцінив включені дослідження через внутрішню загальнозначущість і відрегулював з урахуванням в аналізі чутливості. Це було також єдине нове дослідження, що порівнювало вплив самоконтролю крові і сечі на рівень глікемії, хоча і в непрямому порівнянні.

Вивчається протокол нового 4-річного дослідження, проведеного у Великобританії в цьому напрямку (Diabetes Glycaemic Education and Monitoring – DIGEM - Навчання та моніторинг глікемії при діабеті),⁴⁰ і як тільки з'являться його результати, вони повинні роз'яснити, чи використовується СРГК як частину програми самоконтролю і в якій мірі. З одного боку, група, яка проводить самоконтроль, отримує допомогу при розшифровці і застосуванні результатів аналізу крові для підвищення мотивації і дотримання дієти,

фізичної активності та схеми прийому лікарського препарату.

Також були вивчені чотири когортних дослідження.⁴³⁻⁴⁶ Як вже зазначалося в попередній настанові, можна оскаржити надійність результатів наглядового дослідження взаємозв'язку між контролем рівня глюкози в крові і самоконтролем, тому що пацієнти і медичні працівники, які рекомендують самоконтроль, можуть мати свої мотиви на поліпшення контролю.

Також були визначено одне перехресне дослідження⁴⁷ і одне послідовне дослідження серії випадків.⁴⁸

Для Групи з розробки настанови знадобилося окреме якісне дослідження на цю тему. Таке дослідження визначило дві роботи, що розглядають самоконтроль у перспективі для пацієнта.^{49,50} Документи відзначали результати такого ж якісного дослідження, проведеного в Шотландії, хоча роботи мали різні цілі. Одна робота⁴⁹ вивчала відповідні властивості аналізу сечі і СРГК з точки зору пацієнтів з нещодавно діагностованим діабетом 2 типу, а друга⁵⁰ вивчала плюси і мінуси самостійного контролю рівня глюкози в крові у перспективі для пацієнта.

8.1.3 Клінічно-економічна методологічна передмова

Дослідження визначило один аналіз ефективності витрат.⁵¹ Він не містив докладної інформації про витрати і послуги для адекватного інтерпретування результатів.

Аналіз витрат на реалізацію інтенсивного контролю концентрації глюкози в крові, проведений в Англії, визначив збільшення вживання тестів рівня глюкози в домашніх умовах в якості основного вкладу в загальну вартість інтенсивного контролю.⁵² Підраховано, що додаткові витрати з управління реалізацією інтенсивного контролю складуть 132 мільйонів фунтів стерлінгів на рік, з яких 42 200 фунтів складуть тести рівня глюкози в домашніх умовах. Результати аналізу чутливості показали, що зміни вартості тест-смужок для перевірки рівня глюкози в крові в домашніх умовах (базова вартість 0,27 фунтів стерлінгів, діапазон протестованих 0,16-0,40 фунтів стерлінгів) пропорційні частці пацієнтів, які застосовують інтенсивний контроль, і витрати на посилення лікування значною мірою впливають на вартість його здійснення.

8.1.4 Доказові свідчення

(Див. коментарі систематичного огляду РКД в методологічному введенні).

Хоча Кокранівський огляд^{37,38} не проводив мета-аналіз даних (через клінічні та методологічні гетерогенності), автори дійшли висновку, що СРГК може бути ефективним в плані поліпшення контролю глікемії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, що не застосовують інсулін. Автори також заявляють, що необхідне добре розроблене велике РКД, що оцінює переваги (у тому числі, результатів, пов'язаних з пацієнтом) СРГК поряд з навчанням пацієнтів. **Рівень 1 +**

Інші огляди³⁶ дійшли висновку, що "у короткостроковій перспективі включений в навчальні консультації самоконтроль рівня глюкози в крові в якості доповнення до стандартної терапії може сприяти поліпшенню глікемічного контролю у пацієнтів з інсулінонезалежним діабетом 2 типу." **Рівень 1 +**

У непрямому аналізі Янсен (Jansen)³⁹ виявив незначне зниження рівня HbA_{1c} на 0,3% при застосуванні самостійного контролю рівня глюкози в крові (СРГК) при порівнянні з рівнем глюкози в сечі.

Дослідження Янсена також зазначило, що СРГК виявився більш ефективним для

зниження рівня HbA_{1c}, ніж заходи без самоконтролю. Зниження рівня HbA_{1c} було статистично значимим і склало за оцінками близько 0,4%. Цей ефект збільшився при додаванні регулярного зворотного зв'язку в СРГК і зустрічався і в групі лікування діабету 2 типу інсуліном і в групі лікування пероральними препаратами. **Рівень 1 +**

РКД, зосереджуючись на ефективності настанови з навчання⁴¹ моніторингу рівня глюкози в крові, виявило, що найбільше зниження рівня HbA_{1c} було в навчальній групі (-0,13 ± 1,28%) порівняно з групами СРГК (-0,04 ± 1,31%) і стандартного лікування (0,04 ± 1,10%). Автори не повідомили, чи була різниця між групами значною. **Рівень 1 +**

Друге багатоцентрове РКД⁴² виявило значно більше зниження рівня HbA_{1c} при СРГК в порівнянні з групою, в якій не проводився СРГК (p = 0,0086). **Рівень 1 +**

Ретроспективне когортне дослідження, проведене в США (N = 976), виявило, що тривалість СРГК (0-3 року) не була важливим показником значення HbA_{1c} у хворих на цукровий діабет 2 типу, які приймають пероральні препарати⁴⁵. **Рівень 2 +**

У німецькому ретроспективному когортному дослідженні у 1609 пацієнтів з діабетом 2 типу шкала небезпеки показала, що СРГК був пов'язаний з 32% зниженням захворюваності для комбінованих макросудинних (ІМ та інсульт) і мікросудинних (ампутація стопи, сліпота або абсолютна ниркова недостатність) результатів без смертельних наслідків (СР = 0,68, 95% ДІ 0,51-0,91, p=0,009). І це незважаючи на збільшення випадків мікросудинних порушень і зниження смертності на 51% за період спостереження (СР = 0,49, 95% ДІ 0,31-0,78, p = 0,003), де середній наступний період спостереження склав 6,5 років. У пацієнтів, які не отримують інсулін, СРГК був пов'язаний зі зниженням на 28% комбінованих результатів без смертельних наслідків (СР = 0,72, 95% ДІ 0,52-0,99, p = 0,0496) і 42% зниження смертності за період спостереження (СР = 0,58, 95% ДІ 0,35-0,96, p = 0,035)⁴⁴. **Рівень 2 +**

Ретроспективне когортне дослідження хворих на діабет за американською програмою медичної допомоги⁴³ виявило, що нові пацієнти застосовують частіший СРГК, що було пов'язано з диференційованим зниженням рівня HbA_{1c} (щодо хворих, які не застосовують), незалежно від лікування діабету (p < 0,001). Зміни частоти застосування СРГК серед більшості користувачів були пов'язані із зворотною диференційованою зміною рівня HbA_{1c}, але тільки серед пацієнтів, що приймали фармакотерапію (p < 0,0001). **Рівень 2 +**

Дослідження, що включає пацієнтів з популяції дослідження діабету Фрімонтл (Fremantle Diabetes - FDS)⁴⁶, не виявило жодної різниці в рівні HbA_{1c} або рівні глюкози в плазмі натще протягом 5 років спостереження, ні в цілому, ні в групах пацієнтів, які застосовують СРГК, порівняно з тими, хто не проводив самоконтроль (p > 0,05). Також не виявлено жодних відмінностей у рівні HbA_{1c} або ГПН в групах між пацієнтами, які застосовують СРГК, і тими, хто не проводив самоконтроль (p > 0,09). **Рівень 2 +**

У якісному дослідженні пацієнтів з нещодавно діагностованим діабетом 2 типу, проведеному в Шотландії, "повідомлялося про негативне ставлення пацієнтів до аналізу сечі, особливо у порівнянні з самоконтролем рівня глюкози в крові. Пацієнти вважають аналіз сечі менш зручним, менш гігієнічним і неточним, ніж самоконтроль рівня глюкози в крові. Більшість пацієнтів припускали, що глюкометри видавалися тим, хто мав важку форму цукрового діабету. Пацієнти часто інтерпретують негативні результати аналізу сечі, як свідчення відсутності діабету.⁴⁹

Якісне дослідження в Шотландії вивчило плюси і мінуси СРГК у пацієнтів з нещодавно діагностованим діабетом 2 типу.

Переваги самоконтролю:

- забезпечує підвищену обізнаність і очевидність стану
- якщо показники знаходяться в межах норми, а коливання легко інтерпретуються, пацієнти підкреслюють позитивну роль моніторингу в їх лікуванні діабету. Низькі показники викликають особисту задоволеність
- надає незалежність від медичного обслуговування і підвищує самоконтроль.

Недоліки самоконтролю:

- самоконтроль може потенційно викликати занепокоєння з приводу показників
- для пацієнтів виявилися проблематичними параметри глюкози в крові, коли вони отримували суперечливу інформацію про верхні значення або не знали ідеальні параметри
- недостатня обізнаність про управління рівнем гіперглікемії
- підвищення власної відповідальності, що супроводжується підвищеним почуттям провини, і негативні емоції у випадку високих показників рівня глюкози
- суперечливі показники можуть засмучувати і викликати почуття тривоги, в деяких випадках негативно впливати на дотримання схеми лікування діабету, викликаючи нігілістичне ставлення
- медичні працівники не зацікавлені в читанні і інтерпритації показників.⁵⁰

8.1.5 Від доказів до рекомендацій

Нові мета-аналізи значно не змінили думки, висловленої в попередній настанові лікування діабету 2 типу. Результати дослідження ROSSO⁴⁴ і дані з великого когортного дослідження Кайзера⁴³ додали впевненості в думці, що СРГК є невід'ємною частиною ефективного навчання пацієнтів і дозволив ефективно використовувати багато інших методів лікування і дотримуватися здорового способу життя. Огляд попередньої настанови підтвердив, що самоконтроль рівня глюкози в плазмі крові не є автономним методом.

Була висловлена стурбованість з низки питань щодо успішного застосування самоконтролю, і визнано, що необхідно ефективно розширити витрати на нього. Їх необхідно тільки підтримати в рамках надання допомоги, включаючи структуроване навчання, починаючи з команди лікування первинного чи вторинного діабету. Початкове навчання має надаватися підготовленими та кваліфікованими професіоналами, які розуміють проблеми технології. Крім того, навички застосування технологій хворими на діабет повинні регулярно перевірятися на предмет дотримання якості (а також методики), можливо, в рамках регулярної щорічної процедури. Пристрої повинні калібруватися для свідчення рівня глюкози в крові відповідно до рекомендацій ВООЗ 2006р.

Важливість самоконтролю для ефективною інсулінової терапії і для людей, схильних до ризику розвитку гіпоглікемії під час відпочинку або діяльності (у тому числі, водіння) та на пероральні препарати не відзначена. Корисна частота моніторингових процедур для діабетиків дуже індивідуальна, і недоречно штучно їх обмежувати. Користь самоконтролю залежить від здатності користувачів і медичних фахівців розшифровувати дані, особливо на ранній стадії застосування, що має на увазі відповідне навчання та професійну підготовку з цих питань.

Якісні дослідження, проведені в Шотландії, припустили, що діабетики віддають перевагу самоконтролю рівня глюкози в плазмі крові в порівнянні з моніторингом сечі, який вони

не вважають корисним.

Гіперглікемічні ускладнення були викликані впливом високого рівня глюкози в плазмі крові, але великі дослідження з моніторингу рівня глюкози в сечі, такі як ROSSO і Kaiser, не проводилися.

Докази того, що моніторинг рівня глюкози в плазмі крові можна замінити моніторингом рівня глюкози в сечі непереконливі.

Хоча дослідження DIGEM було опубліковано після останньої дати обліку даних, воно вважається потенційно важливим та ґрунтоване на попередній інформації. Проте, при вивченні Група з розробки настанови розуміла, що дослідження, яке розглядає самоконтроль як автономний метод, а не елемент повної навчальної програми, не може належним чином інформувати про належний самоконтроль. Далі Група з розробки настанови відзначила, що пацієнти, можливо, вже переконалися в користі самоконтролю, але були виключені з участі.

Побічні ефекти самостійного контролю рівня глюкози (незручності, проколювання пальця) обмежували застосування та економічну рентабельність технології. Нав'язливі і психологічні проблеми, що пов'язані з використанням самоконтролю рідко зустрічалися в реальній клінічній практиці.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R22 Запропонувати пацієнтові, у якого нещодавно виявили цукровий діабет 2 типу, проводити самоконтроль рівня глюкози в плазмі крові тільки в якості елемента його навчання самомоніторингу. Обговорити мету і узгодити, як розшифровувати дані і як поводитися.

R23 Самоконтроль рівня глюкози в плазмі крові повинен бути доступний:

- для тих, що проходять лікування інсуліном
- для тих, що застосовують пероральні препарати для зниження рівня глюкози, щоб надати дані про гіпоглікемію
- для оцінки змін у контролі рівня глюкози в результаті застосування ліків і зміни способу життя
- для спостереження за змінами під час інтеркурентних захворювань
- для забезпечення безпеки під час діяльності, у тому числі водіння.

R24 Оцінка в структурованому вигляді, принаймні, щорічна:

- навичок самоконтролю
- якості та відповідної кількості аналізів
- застосування отриманих результатів
- впливу на якість життя
- безперервної користі
- обладнання, що використовується.

R25 Якщо самоконтроль доцільний, але контроль рівня глюкози в крові є для пацієнта неприйнятним, треба обговорити моніторинг рівня глюкози в сечі.

9. Пероральні препарати для контролю рівня глюкози (1): метформін, стимулятор секреції інсуліну і акарбоза

9.1 Клінічне введення

Забезпечення контролю рівня глюкози до цільового за допомогою дотримання здорового способу життя досягається лише у дуже незначній кількості людей з діабетом 2 типу на кілька місяців.^{53,54} Для цього призначаються пероральні цукрознижувальні препарати, і їх вибір, порядок і комбінація їх застосування будуть служити доказом для:

- запобігання мікросудинних і артеріальних порушень
- контролю рівня глюкози в крові
- оцінки незручності
- ризику виникнення побічних ефектів.

Контроль рівня глюкози постійно погіршується з часом у більшості осіб з діабетом 2 типу - це не хронічний стабільний стан.^{53,54} Він викликаний прогресивною недостатньою секрецією інсуліну⁵⁵. Відповідно необхідно розширити терапію, додавати один препарат до іншого до тих пір, поки буде достатньо тільки екзогенних замінників інсуліну.

Дані про ефективність та побічні ефекти препарату відрізняються між класами ліків, і в меншій мірі, між представниками одного і того ж класу. У деяких препаратів-дженериків, що з'явилися більше 40 років тому, вартість низька, тоді як на розробку нових препаратів неминуче витрачаються значні кошти, приводячи до їх відносно дорожчечі. Економічна рентабельність також важлива. Настанова пропонує давно вживані препарати бігуаніди (метформін) і похідні сульфонілсечовини як типовий вибір пероральних цукрознижувальних препаратів першого і другого ряду за наявності показань. В цьому розділі розглядаються ці та інші стимулятори секреції інсуліну, що діють за допомогою таких самих механізмів, як похідні сульфонілсечовини, а в наступному розділі - нові дорожчі цукрознижувальні препарати.

Клінічні питання стосуються порядку застосування пероральних цукрознижувальних препаратів і додавання їх один до одного в різних групах пацієнтів з діабетом 2 типу. Оскільки пацієнти розрізняються за ознаками (наприклад, вага), які можуть вплинути на вибір ліків, і тому що деякі побічні ефекти від препаратів можуть впливати на повсякденне життя (наприклад, на водіння автомобіля), тому загальні рекомендації не можуть бути дані для кожного хворого на діабет 2 типу.

9.2 Метформін

9.2.1 Методологічна передмова

У цьому напрямку було визначено значну кількість РКД; включені в огляд дослідження обмежувалися учасниками з діабетом 2 типу, дослідженнями тривалістю не менше 12 тижнів і розміром вибірки в 300 або більше. Дослідження з меншим обсягом вибірки включалися, тільки якщо не було інших великих досліджень для певного порівняння. Було визначено два Кокранівських огляди.^{56,57} Один розглядав ефективність монотерапії метформіном порівняно з плацебо або активною комбінацією.⁵⁶ Інший огляд включав

дослідження метформіну окремо або в комбінації з іншими методами лікування порівняно з плацебо або іншими методами лікування, з метою звітності про смертність через лактоацидоз і випадки лактоацидоза без летального результату.⁵⁷ Аналогічно, було визначено РКД, в якому порівнювалися серйозні побічні ефекти і рівень лактату в плазмі між групою метформіну і групою лікування без нього.⁵⁸

Ми визначили ще п'ять РКД, в яких порівнювали монотерапію метформіном з піоглітазоном,⁵⁹ глімепіридом,⁶⁰ метформіном та розиглітазоном,⁶¹ метформіном та розиглітазоном у вигляді комбінації фіксованої дози⁶² і метформіном і натеглінідом.⁶³ Два таких дослідження мали методологічні обмеження і далі не враховувалися.^{60,61}

Одне РКД порівнювало метформін і двофазний інсулін з одним двофазним інсуліном.⁶⁴

Було визначено додаткове РКД, в якому порівнювався метформін негайного вивільнення (MIR) з метформіном пролонгованої дії (MXR).⁶⁵ Група з розробки настанови згодом дізналася, що інформація про існування НЯ цих двох препаратів, що не була виявлена під час нашого пошуку, може бути суттєвою і важливою. Таким чином, сфокусований доказ необхідний всім зацікавленим сторонам. Після цього Група з розробки настанови розглянула два РКД (опубліковані в тій же роботі), які порівнюють MXR з плацебо⁶⁶ і ретроспективний огляд схеми порівняння формул негайного і пролонгованого вивільнення.⁶⁷ Також розглянуто чотири дослідження, проте їх корисність обмежується невеликою кількістю включених пацієнтів і недоліком деталей, гальмуючих оцінку якості дослідження.⁶⁸⁻⁷¹

Слід зазначити, що різні дози і схеми титрування і різні популяції, що включені в усі дослідження, можуть обмежувати пряме порівняння між дослідженнями.

9.2.2 Клінічно-економічна методологічна передмова

Визначені п'ять робіт у літературі, три з них порівнювали монотерапію метформіном з метформіном у комбінації і, таким чином, вважалися більш відповідними доказами з інших питань.⁷²⁻⁷⁴ Одна робота включала аналіз підгрупи монотерапії метформіном порівняно з монотерапією натеглінідом, хоча результати такого аналізу не повідомлялися.⁷⁵

На основі дослідження UKPDS визначені дві оцінки хорошої якості.³³

9.2.3 Доказові твердження

➤ Смертність і захворюваність

З точки зору смертності і захворюваності, Кокранівський огляд⁵⁶ вивчив події, що перераховані в клінічному аналізі результатів UKPDS* (UKPDS-34 1998 р.). Систематичний огляд виявив п'ять досліджень, що надають дані про смертність і/або захворюваність (чотири РКД на додаток до UKPDS).

У дослідженні UKPDS (середній період спостереження 10,7 років) серед пацієнтів з надмірною вагою (54% з ожирінням), включеним для інтенсивного контролю рівня глюкози в крові, метформін (N = 342) показав більше користі, ніж хлорпропамід, глібенкламід або інсулін (N = 951) для будь-яких пов'язаних з діабетом результатів і для показників смертності з будь-яких причин. Для інших результатів, включаючи смертність

* Згідно з Кокранівським оглядом, дослідження UKPDS єдине, спеціально розроблене для визначення, чи зменшує суворий контроль глікемії ускладнення, пов'язані з діабетом, і чи підвищує він середню тривалість життя.

внаслідок діабету, інфаркт міокарда, інсульт, захворювання периферичних судин і капілярів, не було жодних істотних відмінностей між двома порівняннями.

Рівень 1 ++

У тому ж джерелі, дослідження UKPDS показало, що учасники з надмірною вагою, яким був призначений інтенсивний контроль рівня глюкози в крові за допомогою метформіну (N =342), показали більш кращі результати, ніж пацієнтам з надмірною вагою на звичайному лікуванні (без строгого контролю рівня глюкози в крові, в основному за допомогою дієти), (N =411), в будь-яких пов'язаних з діабетом результатах, в показниках смертності внаслідок діабету, у показниках смертності з будь-яких причин та ІМ. Для інших результатів, таких як інсульт, захворювання периферичних судин і капілярів, не було жодних значних відмінностей між двома порівняннями. Рівень 1 ++

Після об'єднання даних з чотирьох досліджень, що не відносяться до UKPDS, Кокранівський огляд не знайшов важливих відмінностей серед порівнянь ні в смертності з будь-яких причин, ні в ішемічній хворобі серця (дослідження тривало від 24 тижнів до 2 років). Рівень 1 ++

Таблиця 9.1 Дослідження смертності і захворюваності при прийомі метформіну

Дослідження /Порівняння	Результат	Розмір ефекту (BP)
UKPDS: метформін проти похідних сульфонілсечовини або інсуліну	Будь-який результат, пов'язаний з діабетом	0.78 (95% ДІ 0.65 до 0.94) p=0.009
	Смертність від будь-яких причин	0.73 (95% ДІ 0.55 до 0.97) p=0.03
	Смертність, пов'язана з діабетом	НЗ
	Інфаркт міокарда	НЗ
	Інсульт	НЗ
	Захворювання периферичних судин	НЗ
	Мікросудинні ускладнення	НЗ
UKPDS: метформін проти стандартного лікування (без інтенсивного контролю рівня глюкози в крові, в основному за допомогою дієти)	Будь-який результат, пов'язаний з діабетом	0.74 (95% ДІ 0.60 до 0.90) p=0.004
	Смертність, пов'язана з діабетом	0.61 (95% ДІ 0.40 до 0.94) p=0.03
	Смертність від будь-яких причин	0.68 (95% ДІ 0.49 до 0.93) p=0.01
	Інфаркт міокарда	0.64 (95% ДІ 0.45 до 0.92) p=0.02

	Інсульт	НЗ
	Захворювання периферичних судин	НЗ
	Мікросудинні ускладнення	НЗ
Дослідження, що не відносяться до UKPDS: метформін проти порівняння	Смертність від будь-яких причин	НЗ
	Ішемічна хвороба серця	НЗ

➤ Контроль рівня глюкози

В цілому, очікуваний доказ показує, що монотерапія метформіном значно покращує глікемічний контроль (тобто HbA_{1c} та рівень або концентрацію глюкози у крові натще (ГКН)) в порівнянні з плацебо, дотриманням дієти і вживанням похідних сульфонісечовини. Безпосереднє порівняння з іншими протидіабетичними препаратами (інгібітори альфа-глюкозидази, тіазолідиндіони, меглітиніди та інсулін) і з метформіном пролонгованої дії не показало більшої ефективності контролю глікемії в порівнянні зі стандартним лікуванням метформіном. Крім того, метформін, який використовується з різними дозами натеглініду, допомагає досягти більш низьких глікемічних значень, ніж монотерапія метформіном.

➤ Вага /індекс маси тіла

У цілому, дані показали значну різницю в зниженні ваги тіла /ЛМТ на користь монотерапії метформіном порівняно з лікуванням похідними сульфонілсечовини, глітазоном та інсуліном. Незначні відмінності були виявлені при безпосередньому порівнянні метформіну з плацебо, дієтою, інгібіторами альфа-глюкозидази, меглітинідами і лікуванням метформіном пролонгованої дії. Комбінація метформіну і різних доз натеглініду значно знижує масу тіла в порівнянні з монотерапією метформіном. **Рівень 1 +**

➤ Ліпідний профіль

Незначні відмінності з точки зору ліпідного профілю виявлені при порівнянні метформіну з плацебо або меглітинідами. **Рівень 1 ++**

Дослідження, що оцінюють інші порівняння, виявили розходження в певних параметрах ліпідного профілю. Метформін значно знижує рівень загального холестерину в порівнянні з дієтою, проте значно збільшує його в порівнянні з інгібітором альфа-глюкозидази.⁵⁶ **Рівень 1 ++**

Мета-аналіз досліджень, які порівнюють метформін з похідними сульфонілсечовини, виявив значні переваги метформіну з точки зору холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і тригліцеридів.⁵⁶ **Рівень 1 ++**

Порівняння метформіну та інсуліну виявило значні переваги метформіну щодо рівня загального холестерину і ЛПНЩ, але не холестерину та ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ).⁵⁶ **Рівень 1 ++**

У порівнянні метформіну з піоглітазоном,⁵⁹ піоглітазон значно більш корисний з точки зору тригліцеридів і ЛПВЩ, однак метформін більш корисний для рівня ЛПНЩ.

Співвідношення загального холестерину/ЛПВЩ не відрізнялося між групами. **Рівень 1 + +**

Дослідження, що порівнює монотерапію метформіном з лікуванням метформіном і натеглінідом⁶³, не виявило відмінностей у ліпідному профілі між цими двома групами, за винятком тригліцеридів, значно знижених в групі метформіну і натеглініду (таблетки натеглініду по 120 мг три рази на добу). **Рівень 1 +**

У порівнянні лікування метформіном негайного вивільнення та пролонгованої дії, ліпідний профіль не відрізнявся між групами (статистична достовірність не повідомляється), за винятком групи тригліцеридів, де середня зміна в порівнянні з базовим у групі препаратів з негайним вивільненням склала 1 мг /дл, але була 34 mg/dl в групі пролонгованої дії 1000 мг і 42 mg/dl в групі пролонгованої дії 1500 мг.⁶⁵ **Рівень 1 +**

Таблиця 9.2 Порівняльне дослідження метформіну										
Порівняння	Дослідження	Зміна HbA _{1c} (%)	ГПН	Глюкоза за після їжі/ PPVG/ PPGE	ІМТ (кг/м ²)	Вага (кг)	Заг.хол.	ЛПНЩ	ТГ	ЛПВЩ
Безпосереднє порівняння										
Метформін проти плацебо	Систематичний Кокранівський огляд ⁵⁶ 12 дослідж. N=1,587	SMD -0.97 (95% ДІ – 1.25 до -0.69)	SMD -0.87 (95% ДІ -1.13 до -0.61)	НО	НЗ	–	НЗ 4 дослідження N=906	НЗ 4 дослідження N=418	НЗ 3 дослідження N=374	НЗ 4 дослідження N=418
Метформін проти дієти	Систематичний Кокранівський огляд ⁵⁶ 3 дослідження N=914	SMD -1.06 (95% ДІ – 1.89 до -0.22)	НЗ	НО	НЗ	–	SMD -0.59 (95% ДІ -0.90 до – 0.27) 2 дослідження N=161	НЗ 1 дослідження N=61	НЗ 2 дослідження N=161	НЗ 1 дослідження N=61
Метформін проти інгібіторів альфа- глюкозидази	Систематичний Кокранівський огляд ⁵⁶ 2 дослідження N=223	НЗ	НЗ	НО	НЗ	–	1.32 (95% ДІ 0.77 до 1.87) 1 дослідження N=62	SMD 1 дослідження N=62	НЗ 1 дослідж. N=62	НЗ 1 дослідження N=62
Метформін проти сульфонілмоч евіни	Систематичний Кокранівський огляд ⁵⁶	SMD -0.14 (95% ДІ – 0.28 до	SMD -0.16 (95% ДІ -0.27 до	НО	SMD -0.45 (95% ДІ	–	НЗ 10 дослідж. N=1,150	SMD -0.29 (95% ДІ -0.52 до–	SMD -0.22 (95% ДІ -0.43 до -0.02)	НЗ 8 досліджень N=1,069

	12 дослідження N=2,376	-0.01)	-0.05)		-0.80 до -0.10)			0.07) 6 досліджень N=793	10 дослідж N=1,150	
Метформін проти Меглітинідів	Систематичний Кокранівський огляд ⁵⁶ 2 дослідження N=413	НЗ	SMD -0.31 (95% ДІ -0.51 до -0.12)	НО	НЗ	-	НЗ 1 дослідження N=56	НЗ 1 дослідження N=56	НЗ 1 дослідж N=56	НЗ 1 досліджень N=56
далі										

Таблиця 9.2 Порівняльне дослідження метформіну – продовження

Порівняння	Дослідження	Зміна HbA _{1c} (%)	ГПН	Глюкоза після їжі / PPBG/ PPGE	ІМТ (кг/м ²)	Вага (кг)	Заг.хол.	ЛПНЩ	ТГ	ЛПВЩ
Безпосереднє порівняння – продовження										
Метформін проти глітазону	Систематичний Кокранівський огляд ⁵⁶ 3 дослідження N=260	SMD -0.28 (95% ДІ -0.52 до -0.03)	НЗ	НО	НЗ	-	НО	НО	НО	НО
	Метформін	НЗ	-0.3	НО	НО	Середня	НЗ	+0.27	-0.61	+0.16

	проти піоглітазону 1 дослідження ⁵ 9 N=1,199		ммоль/л, p=0.016 на користь піоглітазо ну			вага збільшувал ася на 1.9 кг порівнююч и зі зменшення м на 2.5 кг. з метформін ом*	(заг.х/ЛП ВЩ)з вихідн рівнем	ммоль/л порівняно порівняно з піоглітазо ну проти – 0.12 ммоль/л метформі ну p=0.001	ммоль/л вихідн.рівн ем вихідн.рівн ем піоглітазон у проти –0.3 ммоль/л метформін у p=0.001	ммоль/л порівняно з піоглітазон у проти +0.08 ммоль/л метформін у p=0.001
Метформін проти інсуліну	Кокранівськи й Систематичн ий огляд ⁵⁶ 2 дослідження N=811	НЗ	НЗ	НО	SMD –0.91 (95% ДІ – 1.44 до –0.37)	–	SMD –0.77 (95% ДІ –1.29 до –0.24) 1 досліджен ня N=60	SMD –0.83 (95% ДІ –1.35 до –0.30) 1 дослідж. N=60	SMD NS 1 дослідженн я N=60	SMD 0.65 (95% ДІ 0.13 до 1.17) 1 дослідженн я N=60
далі										

Таблиця 9.2 Порівняльне дослідження метформіну – продовження

		Зміни		Глюкоза після їжі	ІМТ	Вага				
--	--	-------	--	----------------------	-----	------	--	--	--	--

Порівняння	Дослідження	HbA _{1c} (%)	ГПН	/ PPBG/ PPGE	(кг/м ²)	(кг)	Заг.хол.	ЛПНЩ	ТГ	ЛПВЩ
Безпосереднє порівняння – продовження										
MIR проти MXR (MXR – 1,000 мг і 1,500 мг)	1 дослідження ⁶⁵ N=217	НЗ	Концентрація середнього ГПН збільшилася у всіх трьох групах лікування через 24 тижнів в середньому, збільшення було менше у групі MXR в порівнянні з групою MIR (статистичні значення не повідомляються)	НО	НО	НЗ	зміна з вихідним рівнем MIR –1 мг/дл, MXR 1,000 +2 мг/дл і –3 мг/дл MXR 1,500*	зміна з вихідним рівнем MIR і –6 мг/дл в обох групах MXR *	зміна з вихідним рівнем MIR +1 мг/дл, MXR 1,000 + 34 мг/дл та +42 мг/дл MXR 1,500*	зміна з вихідним рівнем MIR +2 мг/дл, MXR 1,000 мг/дл і –1 мг/дл MXR 1,500*
Розиглітазон / Метформін (ГПН) проти метформіну	1 дослідж ⁶² N=569	Різниця лікування –0.22% (95% ДІ –0.36 до –0.09%, p=0.001)	–18.3 мг/дл 95% ДІ –23.5 до –13.2; p<0.0001 на користь розиглітазону / метформіну	НО	НО	середній розмір збільшення з вихідним рівнем ваги RSG/MET групі (1.3 (0.22) кг) і середнє	0.1% зміна з вихідним рівнем MET проти 10.7% RSG/MET*	3.4% зміна з вихідним рівнем MET проти 14.5% RSG/MET*	–8.5% зміна з вихідним рівнем MET проти 1.2% RSG/MET*	–1.3% зміна з вихідним рівнем MET проти 4.1% RSG/MET*

						зменшув ня у групі МЕТ (-0.9 (0.26) кг)*				
далі										

Таблиця 9.2 Порівняльне дослідження метформіну – продовження										
Порівняння	Дослідження	Зміни HbA _{1c} (%)	ГПН	Глюкоза після їжі / PPBG/ PPGE	ІМТ (кг/м ²)	Вага (кг)	Заг.хол.	ЛПНЩ	ТГ	ЛПВЩ
Безпосереднє порівняння – продовження										
Метформін проти метформін + натеглілід (60 мг і 120 мг)	1 дослідження ⁶³ N=467	Натеглілід 60 мг -0.36%, p=0.003 натеглілід 120 мг -0.51%, p<0.001	-0.8 ммоль/л (p< 0.01) на користь метформін у + натеглілід 120 мг	НО	НО	Збільшуванн я на 0.9 кг у групі натегліліду 120 мг (ніж у групі метформіну) (p<0.001)	НЗ	НЗ	Метформін плюс натеглілід 120 мг проти метформіну (середня різниця -0.2 p=0.042)	НЗ
Комбіноване лікування										
Метформін + Інсулін двофазний проти інсулін двофазний	1 дослідження ⁶⁴ N=341	0.39%, p=0.007	НО	PPBG НЗ	НО	НЗ	НО	НО	НЗ	НЗ
<p>МЕТ, Метформін ; НО, не оцінювалося; НЗ, незначно; РВГ, рівень глюкози в крові після їжі; РРGE, постпрандіальний рівень глюкози; RSG, розиглітазон;</p> <p>SMD, стандартизована середня різниця; ТГ, тригліцериди</p> <p>*Статистично значущі аналізи не відзначені / проводилися</p>										

➤ Побічні ефекти

Основні відмінності між усіма групами лікування:

- Високий показник скарг на шлунково-кишковий тракт (ШКТ) з боку пацієнтів, що приймають метформін
- Високий показник випадків гіпоглікемії у пацієнтів, що приймають похідні сульфонілсечовини
- Високий показник випадків набряків у пацієнтів, що приймають глітазон
- Високий показник випадків інфекції верхніх дихальних шляхів у пацієнтів, що приймають меглітиніди

У єдиному РКД⁶⁵, що безпосередньо порівнювало метформін негайного вивільнення та пролонгованої дії, група, що приймає препарат пролонгованої дії, частіше відчувала діарею, метеоризм і болі в животі, у той час як еквівалентна кількість пацієнтів чи більше в групі, що приймає препарат негайної дії, відчувала нудоту/блювоту, головний біль і диспепсію /печію (критерії значимості не визначалися). У плацебо-контрольованих дослідженнях пацієнти групи метформіну пролонгованої дії частіше відчують побічні ефекти з боку ШКТ, ніж з плацебо.⁶⁶ **Рівень 1 +**

Ретроспективна схема⁶⁷ показує значне зниження частоти побічних ефектів з боку ШКТ в популяції пацієнтів, коли вони були переведені з метформіну негайного вивільнення на метформін пролонгованої дії. Група пацієнтів, що приймають метформін в перший раз, також відчують менше побічних ефектів з боку ШКТ, якщо вони починають з метформіну пролонгованої дії, а не з форми негайного вивільнення. **Рівень 2 +**

Таблиця 9.3 Побічні ефекти від метформіну		
Порівняння	Дослідження	Розмір ефекту
Безпосереднє порівняння		
Метформін проти плацебо	Систематичний Кокранівський огляд ⁵⁶	Гіпоглікемія НЗ Дискомфорт з боку ШКТ Діарея 2 дослідження N=639 3.09 (95% ДІ 1.58 до 6.07)
Метформін проти дієти	Систематичний Кокранівський огляд ⁵⁶	Гіпоглікемія 1 дослідження N=811 4.21 (95% ДІ 1.40 до 12.66)
Метформін проти альфа-глюкозидази	Систематичний Кокранівський огляд ⁵⁶	Дискомфорт з боку ШКТ інгібіторів 2 дослідження N=223 0.26 (95% 0.07 до 0.91)
Метформін проти Глітазону	Систематичний Кокранівський огляд ⁵⁶	НО
Метформін проти піоглітазону	1 дослідження ⁵⁹ N=1,199	Діарея* Метформін 11.1% Піоглітазон 3.2% Набряк* Метформін 1.7% Піоглітазон 4.5%
		далі

Таблиця 9.3 Побічні ефекти від метформіну – продовження		
Порівняння	Дослідження	Розмір ефекту
Безпосереднє порівняння – продовження		
MIR проти MXR (MXR – 1,000 мг і 1,500 мг)	1 дослідження ⁶⁵ N=217	Гіпоглікемія* Метформін MIR 1.4% Метформін MXR 1,000 мг 1.3% Щодо інших НЯ* (Метформін IR 500 мг 2 рази на добу проти метформіну XR 1,000 мг од) Діарея 3% проти 5% Метеоризм 1% проти 4% Болі в животі 1% проти 4% Нудота/блювота 4% проти 3% Головний біль 4% проти 4% Диспепсія/ печія 6% проти 3%
MXR 1,000 мг (протокол 1) або 500–2,000 мг (протокол 2) проти плацебо	2 дослідження ⁶⁶	Протокол 1 Побічні ефекти з будь яких причин відзначено у 59.5% пацієнтів, які приймали плацебо і у 63.5% пацієнтів, які приймали MXR Побічні ефекти з боку ШК (плацебо проти MXR) Болі в животі 5.1% проти 7.5% Діарея 5.1% проти 6.9% Нудота/блювота 3.8% проти 9.4% Протокол 2 Побічні ефекти з будь-яких причин відзначено у 59.5% пацієнтів, які приймали плацебо і у 65.85% пацієнтів, які приймали MXR Побічні ефекти з боку ШК (плацебо проти MXR) Болі в животі 2.6% проти 5.1% Діарея 3.4% проти 12.9% Нудота/блювота 1.7% проти 8.2%
MIR (середня доза 1,282 мг) проти (середня доза 1,258 мг)	1 когортне дослідження ⁶⁷	Взагалі групи MXR проти MXR MIR: будь-які побічні ефекти з боку ШК протягом першого року лікування НЗ. Пацієнти, які перейшли з MIR на MXR: Усі побічні ефекти з боку ШК 26.45% MIR проти 11.71% після переходу на MXR; p=0.0006) Діарея 18.05% проти 8.29%; p=0.0084) Порівняння пацієнтів, що почали

		лікування метформіном MIR або MXR % пацієнтів, що відмічали побічні ефекти з боку ШК протягом першого року лікування MIR 19.83% проти 9.23% MXR (p=0.04) Діарея (13.5% проти 3.08, p=0.0169)
		далі

Таблиця 9.3 Побічні ефекти від метформіну – продовження

Порівняння	Дослідження	Розмір ефекту
Безпосереднє порівняння – продовження		
Розиглітазон/метформін (фіксір) проти метформіну	1 дослідження ⁶² N=569	Гіпоглікемія* Метформін 0.4% Розиглітазон /метформін 1% Діарея* Метформін 14% Розиглітазон /метформін 6% Набряки* Метформін 1% Розиглітазон /метформін 3%
Метформін проти метформін + натеглілід (60 мг і 120 мг)	1 дослідження ⁶³ N=467	Гіпоглікемія* Плацебо 3.9% Натеглілід 60 мг 8.4% Натеглілід 120 мг 15.6% Діарея* Плацебо 7.9% Натеглілід 60 мг 5.8% Натеглілід 120 мг 5.6% Інфекції верхніх дихальних шляхів* Плацебо 4.6% Натеглілід 60 мг 9.7% Натеглілід 120 мг 8.1%
*Статистично значущі аналізи не відзначені / проводилися		

➤ Лактоацидоз

Кокранівський огляд⁵⁷ розглянув ризик лактоацидозу у пацієнтів, які отримували метформін. Не було зареєстровано жодного випадку лактоацидоза зі смертельним результатом або без нього. **Рівень 1 +**

Крім того, жодне РКД⁵⁸ не виявило значних відмінностей у рівні лактату в плазмі крові між пацієнтами, які приймали метформін, і пацієнтами, які приймають інші антидіабетичні препарати. **Рівень 1 +**

9.2.4 Клінічно-економічні доказові свідчення

Дослідження UKPDS включало аналіз інтенсивного контролю рівня глюкози в крові за допомогою метформіну у пацієнтів з надмірною вагою в порівнянні зі стандартним лікуванням на основі дієти. У дослідження були включені 753 пацієнта з надлишковою вагою (більше 120% від нормальної ваги) з нещодавно діагностованим цукровим діабетом 2 типу в 15 поліклініках в Англії, Шотландії і Північній Ірландії. 342 пацієнта з них були видібрані для інтенсивного контролю рівня глюкози в крові за допомогою метформіну і 411 для традиційного лікування, в першу чергу, за допомогою дієти. Дослідження проводилося з 1977 по 1991 роки. Середній період спостереження становив 10,4 років.

Для групи традиційного лікування ставилася мета виключно за допомогою дієти отримати найнижчий рівень глюкози в плазмі натще (ГПН). Група інтенсивного лікування намагалася отримати рівень ГПН менше 6,0 ммоль/л через збільшення дози метформіну з 500 до 2550 мг на добу в залежності від випадку. Було встановлено, що порівняно з традиційним курсом лікування, використання метформіну для інтенсивного контролю глюкози крові пацієнтів з надлишковою вагою забезпечує 32% зниження ризику кінцевих критичних точок, пов'язаних з цукровим діабетом і 42% зниження ризику смертей, пов'язаних з цукровим діабетом. Використання ресурсів аналізувалося в рамках дослідження. Дані про використання нестационарних ресурсів зібрані за допомогою опитувальника в період з січня 1996 року по вересень 1997 року. Не враховувалися додаткові витрати з ведення протоколу дослідження, про які повідомлялося в аналізі. Вони були замінені відвідуванням клініки, відображаючи думку лікарів загальної практики і фахівців про здійснення інтенсивної політики.

Якщо пацієнт був живий в кінці спостереження, для оцінки часу від кінця спостереження до смерті використовувалася імітаційна модель. Передбачалося, що в обох оцінках користь терапії не зберігається після дослідження.

Дані використовувалися в аналізі економічної ефективності³⁴ і корисності витрат.³³ Обидві оцінки показали, що інтенсивний контроль рівня глюкози в крові за допомогою метформіну у пацієнтів з надмірною вагою буде більш економічним у порівнянні зі стандартним лікуванням.

Аналіз корисності витрат включав витрати по дослідженню і передбачувані витрати в рамках дослідження. В аналіз економічної ефективності були включені тільки фактичні витрати під час дослідження.

Таблиця 9.4 Результат: Clarke (2001 р)³⁴			
	Середня вартість на пацієнта (вартість за 1997 р.)		Середня вартість (95% ДІ) на пацієнта
	Стандартна	Метформін	
Загальна ціна, 3% річна знижка	£6,878	£6,607	-£271 (-£1,345, £801)
Загальна ціна, 6% річна знижка	£5,893	£5,635	-£258 (-£1,171, £655)

Таблиця 9.5 Результат: Clarke (2001 р)³⁴
--

	Середня (95% ДІ) тривалість життя(роки) на пацієнта		Середня вартість (95% ДІ) на пацієнта
	Стандартна	Метформін	Різниця
Без знижки	21.3	22.3	1.0 (-0.0,2.1)
3% річна знижка	15.1	15.7	0.6 (0.0,1.2)
6% річна знижка	11.3	11.7	0.4 (0.0, 0.8)

Таблиця 9.6 Результат: Clarke (2005)³³

	Середня вартість на пацієнта (2004 ціна за рік)		Середня різниця вартості (95% ДІ) на пацієнта
	Стандартна	Метформін	
Загальна ціна лікування (3.5%)	£16,941	£15,290	-£1,021 (-£4,291, £2,249)
Загальна ціна лікування (6%)	£12,798	£11,792	-£1,006 (-£3,251, £1,239)

Таблиця 9.7 Результат: Clarke (2005)³³

	Середня (95% ДІ) QALY на пацієнта		Середня різниця (95% ДІ) на пацієнта
	Стандартна	Метформін	
Середня QALY на пацієнта (без знижки)	16.44	17.32	0.88 (-0.54, 2.29)
3.5% знижка	-	-	0.55 (-0.10, 1.20)
6% знижка	-	-	0.40 (-0.01, 0.80)

У моделі економічної ефективності зі зменшенням витрат і результатів на 6%, ймовірність того, що метформін виявиться економічніше в порівнянні зі стандартним лікуванням, становила 71%.³⁴

Якщо додаткові витрати на інтенсивний контроль за допомогою метформіну перевищували на 50% передбачувані в базових розцінках, то витрати на рік життя становлять £ 948.

Ймовірність того, що метформін виявиться економічніше в порівнянні зі стандартним лікуванням, становила 77% у моделі корисності витрат.³³ Проводився аналіз чутливості для вартості антидіабетичної терапії ($\pm 50\%$); витрат стандартної практики ($\pm 50\%$), витрат у зв'язку з ускладненнями ($\pm 50\%$); корисності лікування без ускладнень; відсутності користі лікування та триваюча користь після клінічного дослідження. Метформін стабільно показав скорочення витрат на лікування.

9.3 Стимулятори секреції інсуліну

9.3.1 Методологічна передмова

Визначено великий обсяг РКД в цьому напрямку, клас ліків як похідні сульфонілсечовини і меглітиніди включали дев'ять різних препаратів (хлорпропамід, глібенкламід, гліклазид, глімепірид, гліпізид, гліквідон, толбутамід, натеглінід і репаглінід). Безпосереднє порівняння з метформіном виключене, так як він розглядався в попередньому пункті. Порівняння з тiazолідиндіонами (глітазони) також були виключені, оскільки вони будуть розглянуті в рамках окремого огляду доказів (див. розділ 10.2).

Коментарі робочої групи:

Станом на 01.10.2012р. лікарський засіб хлорпропамід, толбутамід, натеглінід не зареєстровані в Україні, лікарський засіб гліпізид зареєстрований лише у комбінації з метформіном

Визначено двадцять одне дослідження, чотири з яких були виключені через методологічні обмеження.⁷⁶⁻⁷⁹

Таблиця 9.8 Різні порівняння у включених РКД	
	Посилання
Натеглілід проти плацебо	80, 81
Репаглілід проти плацебо	82
Репаглілід проти натегліліду	83
Репаглілід проти глімепіриду	84
Репаглілід проти гліпізиду	85
Репаглілід проти глібенкламіду	8
Репаглілід + НПХ перед сном проти гліклазиду + НПХ перед сном	87
Натеглілід + Метформін проти репагліліду + метформін	88
Натеглілід + Метформін проти глібенкламід + метформін	89
Натеглілід + Метформін проти гліклазид + метформін	90
Натеглілід + Метформін проти натегліліду проти метформіну	91
Натеглілід + Інсулін гларгін проти плацебо + Інсулін гларгін	92
Гліклазид модифікованого вивільнення проти глімепіриду	93
Гліклазид модифікованого вивільнення проти гліклазиду негайного вивільнення	94
Глімепірид проти метформіну проти глімепірид + метформін	95
Глібенкламід проти Інсуліну ліспро	96

Одне когортне дослідження даних UKPDS порівнювало пацієнтів, що дотримувалися лише дієти проти монотерапії похідними сульфонілсечовини проти метформіну і проти інсуліну.⁹⁷

Для деяких порівнянь проведено мало досліджень, наприклад, немає безпосередніх досліджень між собою похідних сульфонілсечовини (за винятком досліджень гліклазиду модифікованого вивільнення) і лише одне дослідження порівнює меглітиніди з похідними сульфонілсечовини.⁸⁴

Різні популяції, дози та схеми титрування в дослідженні можуть обмежувати пряме порівняння між дослідженнями.

9.3.2 Клінічно-економічна методологічна передмова

У літературі визначено тринадцять робіт. Три з них визнані доброї якості і суттєвими. Визначено дві роботи UKPDS; аналіз корисності витрат³³ і економічної ефективності⁹⁸ інтенсивного контролю рівня глюкози в крові.

У Великобританії порівняли монотерапію метформіном з натеглілідом плюс метформін.⁷⁴

9.3.3 Доказові свідчення

- Меглітиніди (репаглілід і натеглілід) в порівнянні з плацебо

В цілому, меглітиніди показали значно кращий глікемічний контроль і високу частоту випадків гіпоглікемії порівняно з плацебо. Не було виявлено відмінностей щодо ваги та ліпідного профілю.

Таблиця 9.9 Натеглінід (120 мг) проти плацебо 1 дослідження⁸¹ N=47 Рівень довідності 1+				
HbA _{1c}	Натеглінід -3.6% Плацебо +5.6% p=0.02			
ГПН	НЗ			
Глюкоза після їжі /PPVG	НО			
Ліпід профіль	Заг.хол. НЗ	ЛПНЩ НЗ	ТГ НЗ	ЛПВЩ НЗ
Вага/ІМТ	ІМТ НО	Вага НО		
Побічні ефекти	побічні ефекти не відзначені			

Таблиця 9.10 Натеглінід (30, 60, 120 мг) проти плацебо 1 дослідження⁸⁰ N=675 Рівень довідності 1+				
HbA _{1c}	Натеглінід проти плацебо (-0.26±0.05, -0.31±0.04, -0.39±0.05 для 30 мг, 60 мг і 120 мг) були значущі (p<0.001)			
ГПН	Помірне але статистично значуще і дозозалежне зменшення ГПН відносно плацебо (p<0.001 проти плацебо для усіх доз)			
Глюкоза після їжі /PPVG	НО			
Ліпідний профіль	Заг.хол. НО	ЛПНЩ НО	ТГ НО	ЛПВЩ НО
ІМТ/Вага	ІМТ НО	Вага НЗ		
Побічні ефекти	Гіпоглікемія У симптоматичної гіпоглікемії спостерігалось дозозалежне збільшення, але у пацієнтів, які проходили лікування натеглінідом, випадки підтвердженої гіпоглікемії були нижчі, ніж симптоматичної			
	Плацебо 30 мг натеглініду 60 мг натеглініду 120 мг натеглініду	Симптоми 4.9% 12% 11.4% 22.8%	Стверджено (1.2%) (2.4%) (4.0%) (5.3%)	

Таблиця 9.11 Репаглінід проти плацебо 1 дослідження⁸² N=408 Рівень довідності 1+				
НbA _{1c}	Остаточний рівень НbA _{1c} був значно вищий в групі монотерапії репаглінідом, ніж натеглінідом (-1.57 проти -1.04%, p=0.002)			
ГПН	Значно вищий ефект репаглініду, ніж натеглініду (-57 проти -18 мг/дл, p<0.001)			
Глюкоза після їжі /PPVG	НЗ			
Ліпідний профіль	Заг.хол. НО	ЛПНЩ НО	ТГ НО	ЛПВЩ НО
ІМТ/Вага	ІМТ НО	Вага Середнє збільшення ваги від базових показників напрокінці дослідження було +1.8 кг у групі репаглініду і +0.7 кг натеглініду, p = 0.04		
Побічні ефекти	Типові побічні ефекти (3-10% пацієнтів в обох групах): інфекції верхніх дихальних шляхів, синусит, запор, артралгія, головний біль і нудота, але жодної істотної відмінності між двома групами не спостерігалось Гіпоглікемія 7% пацієнтів, що проходять лікування репаглінідом, спостерігали незначні епізоди гіпоглікемії і 0% у групі натеглініду (це 0.016 випадків на пацієнта за місяць, репаглінід проти 0 натеглініду, p = 0.3, НЗ)			

➤ Репаглінід порівняно з натеглінідом

При порівнянні репаглініду з натеглінідом у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які раніше отримували лікування у вигляді дієти і фізичних вправ:

- репаглінід і натеглінід забезпечували схожий ефект глікемії після прийому їжі. Однак, репаглінід був більш ефективним, ніж натеглінід у зниженні показників НbA_{1c} і ГКН.
- спостерігалася значна прибавка ваги (p = 0,04) у пацієнтів, які приймають репаглінід, у порівнянні з пацієнтами, які приймають натеглінід
- пацієнти, які приймають репаглінід, частіше повідомляли про епізоди гіпоглікемії (без значної різниці між цими двома групами).

Таблиця 9.12 Репаглінід проти натеглініду 1 дослідження⁸³ N=150 Рівень довідності 1+				
HbA _{1c}	Остаточний рівень HbA _{1c} був 0.99% нижче в групі репаглініду, ніж плацебо (p<0.001)			
ГПН	Середнє збільшення 1.44 ммоль/л в групі репаглініду порівняно з групою плацебо (p<0.001)			
Глюкоза після їжі /PPVG	НО			
Ліпідний профіль	Заг.хол. НО	ЛПНЩ НО	ТГ НО	ЛПВЩ НО
ІМТ/Вага	ІМТ НО	Вага НЗ		
Побічні ефекти	Загальна переносимість репаглініду була як в групі плацебо, крім епізодів гіпоклемії Гіпоглікемія 17% пацієнтів в групі репаглініду і 3% в групі плацебо відзначали незначні епізоди гіпоклемії 3 пацієнта з групи репаглініду відзначали 4 значних епізода гіпоклемії			

➤ Меглітиніди проти похідних сульфонілсечовини

Безпосереднє порівняння похідних сульфонілсечовини і меглітинідів не продемонструвало кращий контроль рівня глюкози і показало таку ж кількість випадків гіпоглікемії. Щодо результатів контролю ліпідного профілю у крові і зниження маси тіла, значних відмінностей між групами в ході дослідження не спостерігалось.

Таблиця 9.13 Репаглінід проти глімепіриду 1 дослідження⁸⁴ N=132 Рівень довідності 1+				
HbA _{1c}	НЗ			
ГПН	НЗ			
Глюкоза після їжі /PPVG	Рівень PPVG був значно нижче в групі репаглініду порівняно з глімепіридом (p<0.01)			
Ліпідний профіль	Заг.хол. НЗ	ЛПНЩ НЗ	ТГ НЗ	ЛПВЩ НЗ
ІМТ/Вага	ІМТ НЗ	Вага НЗ		
Побічні ефекти	Побічні ефекти не відзначалися			

Таблиця 9.14 Репаглінід проти гліпізиду 1 дослідження⁸⁵ N=256 Рівень довідності 1+				
НbA _{1c}	Статистично значуща різниця між змінами НbA _{1c} порівнянно з базовим рівнем в обох групах лікування на користь репаглініду (0.19% проти 0.78%, різниця–0.59%, p<0.05)			
ГПН	Статистично значуща різниця між змінами ГПН в обох групах лікування на користь репаглініду (0.5 ммоль/1.3 ммоль/л, різниця–0.9 ммоль/л, p<0.05)			
Глюкоза після їжі /PPVG	НО			
Ліпідний профіль	ЗАГ.ХОЛ. НЗ	ЛПНЩ НЗ	ТГ НЗ	ЛПВЩ НЗ
ІМТ/Вага	ІМТ НО	Вага НЗ		
Побічні ефекти	Всього 20 пацієнтів в групі репаглініду і 9 в групі гліпізиду відзначали побічні ефекти, крім гіпоклемії. Частіше були нудота і втома Гіпоглікемія Кількість пацієнтів, які відчували незначні епізоди гіпоглікемії, була однаковою в групах гліпізиду і репаглініду (15% проти 19%, відповідно)			

Таблиця 9.15 Репаглінід проти глібенкламіду 1 дослідження⁸⁶ N=175 Рівень довідності 1+				
НbA _{1c}	НЗ			
Рівень глюкози натще	Глібенкламід викликав значне зменшення порівняно з репаглінідом (p<0.001)			
Пік PPG і рівень PPG через 2 години після їжі	Репаглінід викликав значне зменшення піку глюкози, ніж глібенкламід (p<0.001) AUC 0–2 години значно зменшилася серед пацієнтів, що приймають репаглінід (p=0.01)			
Ліпідний профіль	Заг.хол. НЗ	ЛПНЩ НО	ТГ НЗ	ЛПВЩ НЗ
ІМТ/Вага	ІМТ НО	Вага НО		
Побічні ефекти	Епізоди гіпоклемії; репаглінід (9%) і глібенкламід (13%)			
СІМТ	Спостерігалась регресія СІМТ у 52% пацієнтів з групи репаглініду і у 18% з групи глібенкламіду (p<0.01)			
Маркери запалення	ІЛ-6 і реактивний С-протеїн більше зменшено у групі репаглініду,			

IL-6 і реактивний С- протеїн	ніж у групі глібенкламиду ($p=0.04$ і $p=0.02$, відповідно)
AUC, площа під кривою; СІМТ, Товщина комплексу інтіма-медіа внутрішньої сонної артерії	

➤ Гліклазид модифікованого вивільнення порівняно з гліклазидом

При порівнянні гліклазиду модифікованого вивільнення з гліклазидом негайного вивільнення у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, що знаходяться на дієті або на лікуванні пероральними гіпоглікемічними препаратами:

- обидва типи були пов'язані зі значним скороченням рівня HbA_{1c} (без важливої різниці між цими двома групами). ГКН значно зменшився у групі гліклазиду модифікованого вивільнення, але не гліклазиду (незначна різниця між цими двома групами)
- не були помічені клінічно значущі зміни в ліпідному профілі (незначна різниця між двома групами)
- про епізоди гіпоглікемії повідомляли тільки пацієнти, які отримують гліклазид модифікованого вивільнення (9%) (незначна різниця між двома групами).

Таблиця 9.16 Гліклазид MR проти гліклазиду 1 дослідження⁹⁴ N=63 Рівень довідності 1+				
HbA_{1c}	НЗ			
ГПН	НЗ			
Глюкоза після їжі /PPVG	НО			
Ліпідний профіль	Заг.хол. НО	ЛПНЩ НО	ТГ НО	ЛПВЩ НО
ІМТ/Вага	ІМТ НО	Вага НЗ		
Побічні ефекти	У групі гліклазиду MR, типові побічні ефекти у пацієнтів були абдомінальний біль (9%) і фарингіт (9%), а в групі гліклазиду типовим побічний ефекти була невропатія (14%) Гіпоглікемія Три пацієнта (9.3%) спостерігали 5 помірних епізодів гіпоглікемії в групі лікування гліклазидом MR. У групі лікування гліклазидом епізодів гіпоглікемії не спостерігалося.			

➤ Гліклазид модифікованого вивільнення в порівнянні з глімепіридом

При порівнянні гліклазиду модифікованого вивільнення з глімепіридом у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які раніше отримували лікування у вигляді дієти або метформіну або інгібіторів альфа-глюкозидази:

- обидва методи були однаково ефективні з точки зору контролю глікемії (окремо або в комбінації з метформіном або інгібіторами альфа-глюкозидази)
- гліклазид модифікованого вивільнення показав кращий профіль безпеки, ніж глімепірид.

Аналізи між групами не проводилися/про них не повідомлялося.

Таблиця 9.17 Гліклазид MR проти глімепіриду 1 дослідження⁹³ Рівень довідності 1+				
НbA _{1c}	НЗ			
ГПН	НЗ			
Глюкоза після їжі /PPVG	НО			
Ліпідний профіль	Заг.хол. НЗ	ЛПНЩ НЗ	ТГ НЗ	ЛПВЩ НЗ
ІМТ/Вага	ІМТ НО	Вага гліклазид MR: 83.1 до 83.6 кг глімепірид: 83.7 до 84.3 кг*		
Побічні ефекти	Гіпоглікемія Гіпоглікемія з рівнем глюкози <3 ммоль/л спостерігалася рідше (p=0.003) у групі гліклазиду MR (3.7%) порівняно з групою глімепіриду (8.9%), коефіцієнт 2.5 (95% ДІ, 1.4 до 4.7)			
*Статистично значущі аналізи не відзначені / проводилися				

➤ Інсулін лізпро у порівнянні з глібенкламідом

При порівнянні застосування інсуліну лізпро з глібенкламідом у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, що лікувалися пероральними антидіабетичними препаратами (ПАД), а не інсуліном:

- обидва режими показали схожі результати в контролі глікемії щодо НbA_{1c}. Однак, лікування інсуліном лізпро показало менше відхилень у рівні глюкози в крові після прийому їжі в порівнянні з пероральним глібенкламідом
- не спостерігалася значна різниця між групами лікування щодо епізодів гіпоглікемії і інших побічних ефектів.

Таблиця 9.18 Інсулін лізпро проти глібенкламідом 1 дослідження⁹⁶ N=143 Рівень довідності 1+				
НbA _{1c}	НЗ			
ГПН	НО			
Глюкоза після їжі /PPVG	Зміни середнього рівня загальної глюкози в крові порівнянно з вихідним рівнем в групі лікування інсуліном лізпро були – 1.0±1.5 ммоль/л і –0.3±1.5 ммоль/л у групі глібенкламідом (p=0.013)			
Ліпідний профіль	Заг.хол.	ЛПНЩ	ТГ	ЛПВЩ

	НО	НО	НО	НО
ІМТ/Вага	ІМТ НО	Вага НЗ		
Побічні ефекти	Побічні ефекти Різниця між групами не значна Гіпоглікемія Різниця між групами не значна			

➤ НПХ, прийнятий перед сном + репаглінід проти НПХ, прийнятий перед сном + гліклазид

При порівнянні репаглініду з гліклазидом (обидва препарати в комбінації з НПХ, прийнятим перед сном) у пацієнтів з діабетом 2 типу, які неадекватно контролювали рівень гіпоглікемії пероральними препаратами:

- обидва методи були пов'язані зі значним скороченням HbA_{1c} і ГПН (незначна різниця між двома групами)
- однакове збільшення ваги під час лікування в обох групах
- між групами лікування не спостерігалася значна різниця між епізодами гіпоглікемії і іншими побічними ефектами.

**Таблиця 9.19 НПХ, прийнятий перед сном + репаглінід проти НПХ, прийнятий перед сном + гліклазид
1 дослідження⁸⁷ N=80
Рівень довідності 1++**

HbA _{1c}	НЗ			
ГПН	НЗ			
Глюкоза після їжі /PPVG	Н			
Ліпідний профіль	Заг.хол. НО	ЛПНЩ НО	ТГ НО	ЛПВЩ НО
ІМТ/Вага	ІМТ НО	Вага НЗ		
Побічні ефекти	Побічні ефекти Всього в дослідженнях були відзначені 70 НЯ, 38 в групі інсуліну /гліклазиду і 32 і в групі інсуліну/репаглініду. Гіпоглікемія Різниця між групами не значна			

➤ Натеглінід + метформін проти гліклазиду + метформін

Натеглінід в поєднанні з метформіном порівняли з гліклазидом і метформіном на предмет впливу на глікемічний контроль у пацієнтів з діабетом 2 типу:

- не відмічено значної різниці між групами з точки зору рівня HbA_{1c}
- група натеглініду продемонструвала кращий контроль рівня глюкози в крові після прийому їжі.

Таблиця 9.20 Натеглінід + метформін проти гліклазид + метформін				
1 дослідження⁹¹ N=262				
Рівень довідності 1+				
HbA _{1c}	НЗ			
ГПН	НЗ			
Глюкоза після їжі /PPVG		Натеглінід + метформін	Гліклазид + метформін	р-значення
	Макс. рівень PPVG (ммоль/л)	-0.71±0.22	-0.10±0.23	p=0.037
	через 30 хвилин після їжі інсулін (пмоль/л)	98.9±12.1	32.5±12.56	p<0.001
	через 2 години після їжі інсулін (пмоль/л)	83.9±16.6	39.6±17.8	p=0.047
	через 2 години після їжі інсулін (пмоль/л)	75.5±16.0	30.2±16.6	p=0.033
Ліпідний профіль	Заг.хол. НО	ЛПНЩ НО	ТГ НО	ЛПВЩ НО
ІМТ/Вага	ІМТ НО	Вага НЗ		
Побічні ефекти	Побічні ефекти, пов'язані з препаратами Група натеглініду 6.9% Група гліклазиду 7.1% НЗ			

➤ Глімепірид + метформін проти глімепіриду проти метформіну

При порівнянні глімепіриду в комбінації з метформіном та монотерапії з кожним препаратом у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які неадекватно контролювали рівень гіпоглікемії за допомогою монотерапії метформіном:

- з точки зору контролю глікемії комбіноване лікування було більш ефективним, ніж монотерапія будь-яким препаратом

- в зниженні рівня загального холестерину комбінована терапія була більш ефективна, ніж кожний препарат окремо
- монотерапія метформіном показала значно нижчий індекс маси тіла, ніж монотерапія гліметіридом або комбіноване лікування
- частота епізодів гіпоглікемії була значно вище в групі комбінованого лікування, ніж в будь-якій з груп монотерапії.

Таблиця 9.21 Гліметірид проти метформін проти гліметірид + метформін				
1 дослідження⁹⁵ N=372				
Рівень довідності 1++				
HbA _{1c}	Комбіноване лікування (гліметірид + метформін) було значно ефективніше в зменшенні HbA _{1c} ніж: гліметірид (різниця середньої зміни 1.04% 95% ДІ 0.81 до 1.27%; p<0.001) Метформін (різниця середньої зміни 0.92% 95% ДІ 0.63 до 1.21%; p<0.001) Щодо HbA _{1c} різниця між групами монотерапії метформіном або гліметіридом незначна			
ГПН	Комбіноване лікування було значно ефективніше в зменшенні ГПН у групі монотерапії (p<0.001) Щодо ГПН різниця між групами монотерапії метформіном або гліметіридом незначна			
Глюкоза після їжі /PPVG	Комбіноване лікування було значно ефективніше в зменшенні PPVG у групі монотерапії (p<0.001) В зменшенні PPVG лікування гліметіридом було значно ефективніше, ніж у групі метформіну (p<0.001)			
Ліпідний профіль	Заг.хол. Комбіноване лікування було значно ефективніше в зменшенні заг.хол, ніж гліметірид (p<0.001), хоч різниця між групами монотерапії метформіном та комбінованого лікування незначна	ЛПНЩ НЗ	ТГ НЗ	ЛПВЩ НЗ
ІМТ/Вага	ІМТ Лікування метформіном значно зменшило ІМТ, ніж гліметірид (p<0.001) або комбіноване лікування (p<0.002);	Вага НО		

	однак, різниця між глімепіридом і групи комбінованого лікування незначна												
Побічні ефекти	<p>105 пацієнтів зазнали побічних ефектів</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>N</th> <th>(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Метформін</td> <td>22</td> <td>(29%)</td> </tr> <tr> <td>Глімепірид</td> <td>38</td> <td>(25%)</td> </tr> <tr> <td>Г + М</td> <td>45</td> <td>(31%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Гіпоглікемія Епізоди симптоматичної гіпоглікемії були значно вище в групі комбінованого лікування, ніж в групі монотерапії (22% пацієнтів проти 11% пацієнтів групи метформіну і 13% пацієнтів групи глімепіриду, $p=0.039$) Частіше відзначалась діарея в групі метформіну, ніж в інших двох групах лікування (7% пацієнтів проти 1% пацієнтів групи глімепіриду і 3% пацієнтів групи комбінованого лікування)</p>		N	(%)	Метформін	22	(29%)	Глімепірид	38	(25%)	Г + М	45	(31%)
	N	(%)											
Метформін	22	(29%)											
Глімепірид	38	(25%)											
Г + М	45	(31%)											

➤ Натеглілід + метформін проти натеглілід проти метформіну проти плацебо

При порівнянні натегліліду в поєднанні з метформіном і монотерапії кожним препаратом і плацебо у наївних пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу:

- натеглілід, метформін і комбінована терапія (натеглілід + метформін) були пов'язані зі значним скороченням рівня HbA_{1c} , ГПН і рівень глюкози в крові після прийому їжі (адитивний ефект був помічений при комбінованій терапії)
- Побічні ефекти з боку ШК були частіше у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію і метформін, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо і натеглілід
- епізоди гіпоглікемії траплялися частіше в групі комбінованого лікування, ніж в будь-якій з груп монотерапії.

Таблиця 9.22 Натеглілід проти метформін проти натеглілід + метформін 1 дослідження⁹¹ N=401
Рівень довідності 1+

HbA_{1c}	Зміни порівняно з базовими показниками Плацебо Натеглілід Метформін Комбіноване лікування	($\Delta = +0.3 \pm 0.1\%$) ($\Delta = -0.8 \pm 0.1\%$) ($\Delta = -0.8 \pm 0.1\%$) ($\Delta = -1.6 \pm 0.1\%$)
ГПН	Зміни порівняно з базовими показниками Плацебо	не змінювалось ($\Delta = -1.1 \pm 0.3$ ммоль/л)

	Натеглілід Метформін Комбіноване лікування	($\Delta = -1.2 \pm 0.3$ ммоль/л) ($\Delta = -2.3 \pm 0.3$ ммоль/л)		
Глюкоза після їжі /PPBG	Зміни порівняно з базовими показниками Плацебо Метформін Натеглілід Комбіноване лікування	($\Delta = -0.5 \pm 0.2$ ммоль/л) ($\Delta = -1.0 \pm 0.2$ ммоль/л) ($\Delta = -1.9 \pm 0.2$ ммоль/л) ($\Delta = -2.3 \pm 0.2$ ммоль/л)		
Ліпідний профіль	Заг.хол. НО	ЛПНЩ НО	ТГ НО	ЛПВЩ НО
ІМТ/Вага	ІМТ НО	Вага Незначні зміни порівняно з базовими показниками комбіноване лікування ($\Delta = +0.2 \pm 0.4$ кг) плацебо ($\Delta = -0.2 \pm 0.4$ кг)		
Побічні ефекти	Жодних серйозних побічних ефектів, пов'язаних з дослідженням, не спостерігалось ШК Відсоток пацієнтів, рандомізованих в групу комбінованої терапії, що скаржилися на одно або декілька НЯ з боку ШК (27%), по суті ідентичний з групою монотерапії метформіном (27,9%) і приблизно в два рази перевищував групу плацебо і монотерапії натеглілідом (14,4% і 16,3%, відповідно) Епізоди симптоматичної гіпоглікемії в групі комбінованої терапії = 29% Епізоди підтвердженої гіпоглікемії помічені у наївних пацієнтів, що проходили комбіновану терапію = 3,4% (усі визнані несерйозними)			

➤ Натеглілід + інсулін гларгін у порівнянні з плацебо + інсулін гларгін

Ефект від додавання натегліліду до терапії інсуліном гларгін у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які раніше отримували інсулін і зі слабким контролем рівня глюкози в крові.

- Додавання натегліліду поліпшило контроль рівня глюкози в крові в першій половині дня після сніданку та обіду.
- Додавання натегліліду не поліпшило контроль рівня глюкози в крові в цілому.

Таблиця 9.23 Натеглілід + Інсулін проти плацебо + Інсулін гларгін

1 дослідження⁹¹ N=55

Рівень довідності 1+

HbA _{1c}	НЗ
Глюкоза після їжі /PPBG	Концентрація глюкози в крові при самоконтролі (ммоль/л)

	була значно нижче в групі натеглініду тільки декілька разів на день.			
	Time після сніданку перед обідом після обіду	Різниця, ммоль/л (95% ДІ) -2.3 (-4.4, 0.2) -2.5 (-4.6, - 0.3) -2.3 (-4.6, - 0.4)	p-value 0.030 0.029 0.021	
Ліпідний профіль	Заг.хол. НО	ЛПНЩ НО	ТГ НО	ЛПВЩ НО
ІМТ/Вага	ІМТ НО	Вага НЗ		
Побічні ефекти	НЗ			

➤ Дієта проти похідних сульфонілсечовини проти інсуліну

Це когортне дослідження вивчало частоту гіпоглікемії у хворих, які отримували лікування у вигляді тільки дієти, монотерапії похідними сульфонілсечовиною, метформіном або інсуліном. Результати по метформіну тут не наводяться, оскільки вони розглядаються окремо.

**Таблиця 9.24 Дієта проти похідних сульфонілсечовини проти інсуліну
1 дослідження⁹⁷ N=5,063
Рівень довідності 2+**

НbA _{1c}	НО			
ГПН	НО			
Глюкоза після їжі /PPVG	НО			
Ліпідний профіль	ЗАГ.ХОЛ. НО	ЛПНЩ НО	ТГ НО	ЛПВЩ НО
ІМТ/Вага	ІМТ НО	Вага НО		
Побічні ефекти	Щорічний відсоток (95% ДІ) пацієнтів, що відмічали, принаймні, один епізод, пов'язаний з терапією			
	Терапія дієта сульфонілсечовина	ступінь 1–4 гіпоглікемія 0.8 (0.6 до 1.0) 7.9 (5.1 до 11.9)	ступінь 2–4 гіпоглікемія 0.1 (0.1 до 0.2) 1.2 (0.4 до 3.4)	

	базальний інсулін	21.2 (14.6 до	3.8 (1.2 до 11.1)
	базальний + прандіальний	29.8)	5.5 (2.0 до 14.0)
	інсулін	32.6 (21.8 до	
		45.6)	
Гіпоглікемія визначається за наступною шкалою: 1) перехідні симптоми, що не впливають на нормальну діяльність 2) обмеження фізичного або тимчасового характеру, але пацієнт в змозі контролювати симптоми без допомоги 3) обмеження вимагають допомоги щодо самостійного контролю симптомів 4) потрібна медична допомога або ін'єкції глюкагону			

9.3.4 Клінічно-економічні доказові свідчення

➤ Монотерапія похідними сульфонілсечовини

Дослідження UKPDS порівняло звичайний контроль рівня глюкози, в основному, за допомогою дієти, з більш інтенсивним контролем рівня глюкози в крові за допомогою інсуліну або похідними сульфонілсечовини. Інтенсивне лікування було економічно рентабельним з використанням ресурсів відповідно до протоколу дослідження. При використанні стандартних клінічних ресурсів коефіцієнт приросту ефективності витрат (ICER) інтенсивного лікування був £1166 за кожен рік, отриманого в рамках випробувального терміну (облікова ставка 6%, вартість в 1997 році).⁹⁸

У подальшому аналізі економічної ефективності, опублікованому в 2005 році, інтенсивний контроль рівня глюкози в крові за допомогою інсуліну або похідних сульфонілсечовини мав коефіцієнт приросту ефективності витрат £ 6028 за роки життя, стандартизовані за якістю QALY порівняно зі звичайним контролем рівня глюкози (вартість в 2004 році, 3,5%).³³

➤ Комбінована терапія

У Великобританії порівняли монотерапію метформіном (1500 мг /добу) з натеглінідом (360 мг /добу) у поєднанні з метформіном (1500 мг /добу). Використовували гіпотетичну популяцію на основі даних по США. Середній базовий рівень HbA_{1c} був 8,4%. Тривалість діабету не встановлювалася, хоча включала попередню семирічну модель. В результаті вартість QALY склала £ 8058 (вартість в 1999 році, облікова ставка 3%).⁷⁴

9.4 Акарбоза

9.4.1 Методологічна передмова

Кокранівський огляд⁹⁹ і вісім РКД¹⁰⁰⁻¹⁰⁷ порівняли монотерапію акарбозою або комбінацію інших пероральних препаратів для контролю рівня глюкози (ППКРГ) з іншими схемами прийому лікарського засобу або плацебо. Дослідження виключалися, якщо вони були менше 12 тижнів. Два РКД^{100,107} були виключені через методологічні обмеження.

Кокранівський огляд⁹⁹ визначив РКД³⁰, проведене в квітні 2003 року, яке порівняло монотерапію акарбозою з плацебо, похідними сульфонілсечовини, метформіном або натеглінідом. Ще шість РКД, включених в цей аналіз, порівняли акарбозу з плацебо, коли групи також отримували метформін¹⁰⁴ з похідними сульфонілсечовини^{105,106} або з інсуліном¹⁰³, і також порівняли акарбозу і піоглітазон¹⁰¹ і акарбозу і похідні сульфонілсечовини.¹⁰²

Хоча в цьому напрямку було знайдено значну кількість доказів, пряме порівняння між дослідженнями обмежувалося кількома комбінаціями різних препаратів і порівнянь, різних доз і титрування схем і різних популяцій, включених в дослідження. Крім того,

неможливо зробити висновок про деякі результати дослідження стосовно популяції пацієнтів з діабетом 2 типу у Великобританії. Наприклад, дослідження Lin¹⁰⁶ було проведено серед китайського населення із середнім ІМТ 25 кг/м².

9.4.2 Клінічно-економічна методологічна передмова

Три доповіді були відібрані з пошуку літератури. Всі троє були виключені. Один з них був аналіз дотримання прийому пероральних гіпоглікемічних препаратів, проведений в США. Це був не економічний аналіз, а порівняння витрат на хворих цукровим діабетом в порівнянні з пацієнтами з діабетом і серцево-судинним захворюванням.¹⁰⁸

Одна доповідь представляла собою аналіз економічної ефективності з результатом запобігання прогресуванню діабету 2 типу, що виходить за рамки цієї Наставови.¹⁰⁹

Остання доповідь визначила аналіз економічної ефективності. Увага була сфокусована на якості життя у літніх пацієнтів. Лікування було описано недостатньо, посилання були зроблені тільки на пероральні препарати без подальших подробиць.¹¹⁰

9.4.3 Доказові свідчення

Докази припускали, що акарбоза (в якості монотерапії або в комбінації) не змогла продемонструвати найкращий контроль рівня глікемії в порівнянні з іншими пероральними препаратами. При оцінці ліпідного профілю і маси тіла лікування акарбозою не виявилось кращим у порівнянні з іншими пероральними препаратами.

Таблиця 9.25 HbA _{1c}		
Порівняння	Дослідження	Зміни HbA _{1c} (%)
Акарбоза проти плацебо	Систематичний Кокранівський огляд ⁹⁹ 28 досліджень N=2,831	-0.77, 95% ДІ -0.90 до -0.64
Акарбоза проти метформіну	Систематичний Кокранівський огляд ⁹⁹ 1 дослідження N=62	НЗ
Акарбоза проти похідних сульфонілсечовини	Систематичний Кокранівський огляд ⁹⁹ 4 дослідження N=596	НЗ
	1 дослідження ¹⁰² N=219	В групі гімепіриду зниження рівня HbA _{1c} вище (2,5±2,2%), ніж в групі акарбози (1.8±2.2%, p=0.014)
Акарбоза проти піоглітазону	1 дослідження ¹⁰¹ N=271	Більш зниження у пацієнтів після лікування піоглітазоном порівняно з групою акарбози (p<0.001)
Акарбоза проти натеглініду	Систематичний Кокранівський огляд ⁹⁹ 1 дослідження N=179	НЗ
Акарбоза + метформін проти Метформін + плацебо	1 дослідження ¹⁰⁴ N=83	LSM* різниця між двома групами лікування 1.02%, 95% ДІ 0.543 до 1.497%, p=0.0001

Акарбоза + сульфонилмочевина проти плацебо + сульфонилмочевина	1 дослідження ¹⁰⁶ N=69	Різниця між середніми кінцевими точками між двома групами лікування була -1.05%, 95% ДІ -1.69 до -0.41, p=0.0018
	1 дослідження ¹⁰⁵ N=373	LSM різниця -0-0.54%, ДІ -0.86 до -0.22; p=0.001)
Інсулін + акарбоза проти Інсулін +плацебо	1 дослідження ¹⁰³ N=112	Порівняння між групами лікування показало різницю -0.69%, 95% ДІ -1.18 до -0.20; p=0.008
*Скоректоване найменше значення квадрата LSM - найменше значення квадрата, НЗ - незначне; PP, після їжі		

Таблиця 9.26 Рівень глюкози у крові натще

Порівняння	Дослідження	Зміна ГКН (ммоль/л)
Акарбоза проти плацебо	Систематичний Кокранівський огляд ⁹⁹ 28 досліджень N=2,838	-1.09, 95% ДІ -1.36 до -0.83
Акарбоза проти метформіну	Систематичний Кокранівський огляд ⁹⁹ 1 дослідження N=62	НЗ
Акарбоза проти похідних сульфонілсечовини	Систематичний Кокранівський огляд ⁹⁹ 8 досліджень N=596	0.69, 95% ДІ 0.16 до 1.23
	1 дослідження ¹⁰² N=219	В групі гімепіриду зниження рівня вище (2.6±2.6 ммоль/л), ніж в групі акарбози (1.4±2.8 ммоль/л, p=0.004)
Акарбоза проти піоглітазону	1 дослідження ¹⁰¹ N=271	Зниження після лікування піоглітазоном більш, ніж в групі акарбози (-56.41±73.6 p=0.001 проти -22.54±65.86, p=0.001)*
Акарбоза проти натеглініду	Систематичний Кокранівський огляд ⁹⁹ 1 дослідження N=175	НЗ
Акарбоза + метформін проти Метформін + плацебо	1 дослідження ¹⁰⁴ N=83	LSM** 1,132, 95% ДІ 0.056 до 2.208; p=0.0395. В обох групах було підвищення у кінцевих точках: 0.34±0.42 у групі акарбози порівнянно з 1.48±0.39 у групі плацебо
Акарбоза +	1 дослідження ¹⁰⁶ N=69	НЗ

сульфонилмочевина проти плацебо + сульфонілсечовини	1 дослідження ¹⁰⁵ N=373	Різниця LSM** -14.8 мг/дл, 95% ДІ -27.3 до -2.4, p=0.0195
Інсулін + акарбоза проти Інсулін +плацебо	1 дослідження ¹⁰³ N=112	НЗ
*Це дослідження оцінювало ГПН **Скоректоване найменше значення квадрата		

Таблиця 9.27 Рівень глюкози у крові після їжі		
Порівняння	Дослідження	Зміни рівні глюкози у крові після їжі (ммоль/л)
Акарбоза проти плацебо	Систематичний Кокранівський огляд ⁹⁹ 22 дослідження N=2,838	-2.32, 95% ДІ -2.73 до -1.92.
Акарбоза проти метформіну	Систематичний Кокранівський огляд ⁹⁹ 1 дослідження N=62	-0.42 95% ДІ -0.79 до -0.05
Акарбоза проти похідних сульфонілсечовини	Систематичний Кокранівський огляд ⁹⁹ 8 досліджень N=596	НЗ
	1 дослідження ¹⁰² N=219	В групі гімепіриду 3.1±3.1 ммоль/л проти 1.7±3.5 ммоль/л в групі акарбози (зниження рівня глюкози після сніданку)
Акарбоза проти піоглітазону	1 дослідження ¹⁰¹ N=271	НО
Акарбоза проти натеглініду	Систематичний Кокранівський огляд ⁹⁹	НО
Акарбоза + метформін проти плацебо + метформін	1 дослідження ¹⁰⁴ N=83	НО
Акарбоза + сульфонілмочевина проти плацебо + сульфонілмочевина	1 дослідження ¹⁰⁶ N=69	-2.49 ммоль/л 95% ДІ -4.01 до -0.96, p=0.002
	1 дослідження ¹⁰⁵ N=373	LSM -33.4 мг/дл, 95% ДІ -49.2 до -17.7, p<0.0001
Інсулін + акарбоза проти Інсулін +плацебо	1 дослідження ¹⁰³ N=112	-34 мг/дл 95% ДІ -63 до -5, p=0.029) Зміни PP через 2 години = НЗ

Таблиця 9.28 Індекс маси тіла/Вага			
Порівняння	Дослідження	ІМТ (кг/м ²)	Вага (кг)
Акарбоза проти плацебо	Систематичний Кокранівський огляд ⁹⁹	14 досліджень N=1,430 -0.17, 95% ДІ -0.25 до -0.08	НЗ
Акарбоза проти метформіну	Систематичний Кокранівський огляд ⁹⁹	НО	1 дослідження N=62 НЗ
Акарбоза проти сульфонілсечовини	Систематичний Кокранівський огляд ⁹⁹	4 дослідження N=230 НЗ	5 досліджень N=397 НЗ

	1 дослідження ¹⁰² N=219	НО	Акарбоза змінює рівень від базових показників: 1.9 ± 3.9 ($p=0.001$) Гліметірид змінює рівень від базових показників: 0.4 ± 5.2 (НЗ)
Акарбоза проти піоглітазону	1 дослідження ¹⁰¹ N=271	НО	Збільшення за допомогою лікування піоглітазоном (1.23 ± 5.42) і зменшення акарбозою ($2.09 \pm 3.58, p < 0.001$)

далі

Таблиця 9.28 Індекс маси тіла /Вага – продовження

Порівняння	Дослідження	ІМТ (кг/м ²)	Вага (кг)
Акарбоза проти натеглініду	Кокранівський огляд ⁹⁹	НО	1 дослідження N=169 -0.68 95% -1.30 до -0.06
Акарбоза + метформін проти плацебо + метформін	1 дослідження ¹⁰⁴ N=83	НО	НЗ
Акарбоза + сульфонілсечовини	1 дослідження ¹⁰⁶ N=69	НО	НЗ
проти плацебо + сульфонілсечовини	1 дослідження ¹⁰⁵ N=373	НО	НО
Інсулін+ акарбоза проти Інсулін+ плацебо	1 дослідження ¹⁰³ N=112	НО	НЗ

Таблиця 9.29 Ліпідний профіль

Порівняння	Дослідження	Заг.хол.	ЛПНЩ	ТГ	ЛПВЩ	ЛПДНЩ
Акарбоза проти плацебо	Систематичний Кокранівський огляд ⁹⁹	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НО
Акарбоза проти метформіну	Систематичний Кокранівський	1 дослідж N=62 -0.94,	1 дослідж N=62	НЗ	НЗ	НО

	й огляд ⁹⁹	95% ДІ – 1.66 до 0.22	-0.94 95% – 1.52 до 0.36			
Акарбоза проти сульфонілсечовини	Систематичний Кокранівський огляд ⁹⁹	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НО
	1 дослідж. ¹⁰² N=219	НО	НО	НО	НО	НО
Акарбоза проти піоглітазону	1 дослідж. ¹⁰¹ N=271	НЗ	НЗ	Середнє зменшування у групі піоглітазону (p<0.001)	Середнє збільшення у групі піоглітазону (p<0.001)	Середнє зменшування у групі піоглітазону (p=0.037)
Акарбоза проти натеглініду	Кокранівський Систематичний огляд ⁹⁹	НО	НО	НО	НО	НО
Акарбоза + Метформін проти плацебо + метформін	1 дослідж. ¹⁰⁴ N=83	НО	НО	НО	НО	НО
Акарбоза + сульфонілсечовини плацебо + сульфонілсечовини	1 дослідж. ¹⁰⁶ N=69	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
	1 дослідж. ¹⁰⁵ N=373	НЗ	НО	НЗ	НЗ	НО
Інсулін+ акарбоза проти інсулін + плацебо	1 дослідж. ¹⁰³ N=112	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НО

Таблиця 9.30 Побічні ефекти		
Порівняння	Дослідження	Розмір ефекту
Акарбоза проти плацебо	Систематичний Кокранівський огляд ⁹⁹ 4 дослідження N=1,442	НЯ: ВР=3.37, 95% ДІ 2.6 до 4.36 НЯ з боку ШК: ВР=3.30, 95% ДІ 2.31 до 4.71
Акарбоза проти метформіну	Систематичний Кокранівський огляд ⁹⁹ 1 дослідження N=62	ВР =15.00, 95% ДІ 3.06, 73.58
Акарбоза проти сульфонілсечовини	Систематичний Кокранівський огляд ⁹⁹ 1 дослідження N=145	НЯ: ВР =3.95, 95% ДІ 2.00 до 7.80 НЯ з боку ШК: ВР =7.70, 95% ДІ 3.64 до 16.31
	1 дослідження N=219	Гліметірид 52% проти акарбоза 81%, p=0.001.* Глікемічні випадки спостерігалися у 18% в групі гліметіриду і 1.9% в групі акарбози (суворих випадків, коли потрібна допомога, не відмічено)
Акарбоза проти піоглітазону	1 дослідження ¹⁰¹ N=271	НЯ спостерігалися у 10.1% пацієнтів, що приймали піоглітазон, і у 39.7% пацієнтів, що приймали акарбозу**
Акарбоза проти натеглініду	Систематичний Кокранівський огляд ⁹⁹ 1 дослідження N=179	НЯ: 1.92, 95% ДІ 1.05 до 3.5 НЯ з боку ШК: ВР =3.22, 95% ДІ 1.66 до 6.24
Акарбоза + метформін проти плацебо + метформін	1 дослідження ¹⁰⁴ N=83	75% пацієнтів у групі акарбози відзначали НЯ порівнянно з 55.8% групи плацебо. Основна різниця між групами лікування була у частоті скарг на ШК (Метеоризм: Акарбоза = 57.5% Плацебо=27.9%)
Акарбоза + сульфонілсечовини проти плацебо + сульфонілмочевина	1 дослідження ¹⁰⁶ N=69	48.5% пацієнтів з групи акарбози відзначали, принаймні, один побічний ефект, порівняно з 12.5% з групи плацебо. Епізоди НЯ з боку ШК були особливо вище в групі акарбози (метеоризм 33% проти 6.3%, абдомінальний біль 9.1% проти 0.0)
	1 дослідження ¹⁰⁵ N=373	33.3% пацієнтів у групі акарбози (що відзначали НЯ) проти 16% у групі плацебо. Метеоризм відзначений у 26.2% у групі акарбози порівняно з 10.6% плацебо.

Інсулін+ акарбоза проти Інсулін+ плацебо	1 дослідження ¹⁰³ N=112	44.6% пацієнтів у групі акарбози відзначали 46 НЯ, пов'язаних з препаратом і 36.4% пацієнтів з групи плацебо мали 40 НЯ, пов'язаних з препаратом. Кількість НЯ в обох групах лікування однакова, крім випадків метеоризму (акарбоза 28.6% плацебо 16.4%)
<p>* У групі глімепіриду, головним образом, спостерігались НЯ як гипоклемічні епізоди, тоді як у групі акарбози частіше були НЯ з боку ШК</p> <p>** Піоглітазон: у тому числі шість випадків набряку (у п'яти жінок і у одного чоловіка). Акарбоза: у 46 пацієнтів, головним образом, були відзначені вздуття живота/метеоризм.</p>		

9.5 Пероральні препарати для контролю рівня глюкози; від доказів до рекомендацій

9.5.1 Метформін

Жодний новий доказ не змінив переваги метформіну, наведені у попередній настанові. І хоча деякі останні дослідження оскаржували певні кардіозахисні впливи метформіну, наведені в дослідженні UKPDS, вони не мали вагомого підґрунтя. Значні спостережні дослідження в Канаді і Шотландії,^{111,112} підтримали широкі визнані переваги метформіну перед похідними сульфонілсечовини, але дослідження результатів прогресії діабету (ADOPT) не підтвердило цього. Кардіозахисні переваги, відображені в UKPDS і в шотландському дослідженні, набагато переважають стурбованість з приводу лактоацидозу (за умовами належного функціонування нирок) у осіб з легкими і помірними печінковими і серцевими захворюваннями. Майже всі дані відносяться до пацієнтів з надлишковою вагою і незначно вказують на застосування метформіну у пацієнтів з нормальною вагою без екстраполяції доказів. Проте, переважна більшість хворих з діабетом 2 типу мають надлишкову вагу, однак, в даному судженні необхідно приділити увагу відмінності між етнічними групами.

Дослідження підтвердили цукрознижувальні переваги метформіну в комбінації зі всіма іншими доступними цукрознижувальними препаратами. Визнали широке використання попередніх рекомендацій щодо рівня креатиніну сироватки крові для скорочення та припинення терапії. Повна заміна оціненої швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) на креатинін сироватки не представляється можливою через невизначеність, пов'язану з методами розрахунку ШКФ у багатьох пацієнтів з ЦД 2 типу.

Пошук підтвердження використання метформіну пролонгованого вивільнення не виявив, що у невідібраних пацієнтів вони знижують ризик побічних ефектів з боку ШКТ. Різниця у вартості, а також відсутність інших зареєстрованих переваг приводить до висновку, що ці методи повинні використовуватися тільки в разі зареєстрованої непереносимості препаратів негайного вивільнення.

9.5.2 Стимулятори секреції інсуліну

Стимулятори секреції інсуліну включають похідні сульфонілсечовини і стимулятори секреції інсуліну швидкої дії (натеглілід і репаглілід).

Доказова база для стимуляторів секреції інсуліну виявилась більшою, ніж встановлено для першої настанови. Однак, у багатьох роботах, які порівнюють їх з іншими препаратами, вони використовувалися як порівняльна терапія, а не досліджувальна терапія. Нові дані не призвели до нових висновків про роль таких препаратів у клінічному лікуванні або з точки зору ефективності і безпеки. В якості порівнювальної терапії похідні сульфонілсечовини визнані ефективними у зменшенні змінних результатів (в основному, HbA_{1c}), і до цих пір відіграють важливу роль в сучасному лікуванні цукрового діабету 2 типу. У дослідженні ADOPT⁵⁴ HbA_{1c}, контролювався сульфонілсечовиною глібенкламідом так само ефективно, як монотерапією розиглітазоном або метформіном протягом перших 3 років, але згодом підтримання контролю рівня глюкози погіршується. Серцево-судинні результати були кращими при лікуванні похідними сульфонілсечовини.

Існує невелика кількість нових доказів порівняльної гіпоглікемії в середині класу, хоча більш жорсткі цілі рівня глюкози в крові, досягнуті в сучасній практиці, ведуть до загального збільшення ризику. Для відносного припинення застосування глібенкламіду у Великобританії, більшість не розглядає гіпоглікемію як проблему, хоча для деяких

професій (наприклад, професійні водії) похідні сульфонілсечовини вважаються проблемою.

У разі сумнівів щодо дотримання схеми лікування, підтримувалося загальне застосування раз на добу або препарати похідні сульфонілсечовини тривалої дії.

Стимулятори секреції інсуліну швидкої дії (меглітиніди) також виявилися ефективними у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, хоча докази порівнянності натеглініду з похідними сульфонілсечовини були менш визначеними. У той час, як гнучке використання цих препаратів у схемі прийому їжі здавалося привабливим для деяких діабетиків, вимоги багаторазового дозування сповільнювали застосування їх в клінічній практиці. Кошують ці препарати дорожче похідних сульфонілсечовини. Відповідно, Група з розробки настанови не бачить причин робити загальні рекомендації щодо їх застосування замість похідних сульфонілсечовини або змінювати попередні рекомендації.

9.5.3 Інгібітори альфа-глюкозидази

Жоден новий доказ істотно не змінив розуміння ролі інгібіторів альфа -глюкозидази в лікуванні діабету 2 типу, крім припущення про схожість проблем ефективності і непереносимості в східних етнічних і європеїдних групах. Були відзначені більш низька ефективність цукрознижувальних препаратів, більш високий рівень непереносимості і виключення з лікування і відносно дорогі витрати в порівнянні з дженериками метформіну та похідними сульфонілсечовини. Однак, гіпоглікемія не є проблемою, якщо препарат використовується в якості монотерапії, хоч і через зниження глюкози може підвищити гіпоглікемічний потенціал інших препаратів.

Пероральні препарати для контролю рівня глюкози; рекомендації

Подробиці пероральної комбінованої терапії з інсуліном у розділі 11.

Метформін

R26 Почати лікування метформіном у пацієнта з надлишковою вагою або ожирінням (враховуючи оцінку ризику, пов'язаного з вагою в залежності від етнічної групи^{**}) і чий рівень глюкози в крові недостатньо контролюється (див. рекомендацію 16) шляхом зміни способу життя (харчування і фізичні вправи).

R27 Розглянути метформін як варіант для цукрознижувальної терапії першої лінії для пацієнта з нормальною вагою.

R28 Продовжити приймати метформін, якщо контроль рівня глюкози в крові зберігається або стає недостатнім (див. рекомендацію 16), і додається інший пероральний цукрознижувальний препарат (зазвичай, похідні сульфонілсечовини).

R29 Поступово підвищувати терапію метформіном протягом тижня, щоб мінімізувати ризик побічних ефектів з боку ШКТ. Спробувати метформін пролонгованого вивільнення, якщо переносимість шлунково-кишкового тракту перешкоджає продовженню терапії метформіном.

R30 Переглянути дозу метформіну, якщо рівень креатиніну перевищує 130 мкмоль /л або ШКФ нижче 45 мл/хвилина/1.73 м².

* Див. Настанову NICE щодо ожиріння (CG43) www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&id=11000

- Припинити лікування метформіном, якщо рівень креатиніну перевищує 150 мкмоль/л або ШКФ нижче 30 мл /хвилина /1.73 м².

- Вжити заходів обережності при призначенні метформіну пацієнтам, схильним до ризику раптового погіршення функції нирок і ризику різкого зниження ШКФ нижче 45 мл /хвилина/1.73 м².

R31 Обговорити переваги терапії метформіном з пацієнтом з м'якою та помірною печінковою або серцевою недостатністю так, щоб:

- приділити належну увагу серцево-захисному ефекту препаратів
- прийняти обгрунтоване рішення про продовження або припинення лікування метформіном.

Стимулятори секреції інсуліну

R32 Розглянути похідні сульфонілсечовини як варіант для цукрознижувальної терапії першої лінії, якщо:

- пацієнт з нормальною вагою
- у пацієнта непереносимість або протипоказання
- потрібне швидке реагування на лікування через симптоми гіперглікемії.

R33 Додати похідні сульфонілсечовини в якості терапії другої лінії, якщо зберігається або стає недостатнім контроль рівня глюкози в крові (див. рекомендацію 16) при лікуванні метформіном.

R34 Продовжити прийом похідних сульфонілсечовини, якщо контроль рівня глюкози в крові зберігається або стає недостатнім (див. рекомендацію 16), і додається інший пероральний цукрознижувальний препарат.

R35 Призначити похідні сульфонілсечовини з низькою вартістю (але не глібенкламід), якщо призначені стимулятори секреції інсуліну (див. рекомендацію 32 і 33).

R36 Якщо дотримання режиму прийому препаратів є проблемою, запропонувати похідні сульфонілсечовини тривалої дії один раз на добу.

R37 Проінформувати хворого, що застосовує стимулятори секреції інсуліну, особливо, у випадку порушення функції нирок, про ризик розвитку гіпоглікемії.

Стимулятори секреції інсуліну швидкої дії

R38 Розглянути питання про надання стимуляторів секреції інсуліну швидкої дії пацієнту з невідповідним способом життя.

Акарбоза

R39 Розглянути акарбозу для пацієнтів, які не можуть застосовувати інші пероральні цукрознижувальні препарати

10. Пероральні препарати для контролю рівня глюкози (2): інші пероральні препарати і ексенатид

10.1.1 Введення

Група з розробки настанови розглянула чотири класи препаратів:

- пероральні інгібітори ДПП-4, ситагліптин, вілдагліптин
- пероральні тiazолідиндіони, піоглітазон і розиглітазон, враховуючи безпеку, а також клінічну ефективність
- ін'єкції агоністу ГПП-1 ексенатиду двічі на день
- аналоги ін'єкційного інсуліну пролонгованої дії, інсулін детемір та інсулін гларгін.

Ця настанова дає рекомендації щодо використання цих нових препаратів і їх позицій в рамках контролю рівня глюкози в крові у людей з діабетом 2 типу.

Ці рекомендації охоплюють тільки ліцензовані призначення препаратів. Група з розробки настанови визнала ймовірні зміни ліцензованих призначень в майбутньому. Таким чином, настійно рекомендується ознайомитися з останніми характеристиками ліків.

10.1.2 Огляд використаних методів

Огляд доказів як систематичний розгляд клінічної та економічної ефективності з додатковим клінічно-економічним моделюванням був розроблений Національним інститутом здоров'я та якості медичної допомоги NICE з Групи оцінки технологій на базі Абердінського Університету, див. розділ 4.2.3.

Група з розробки настанови використала огляд доказів для розробки рекомендації, виходячи з найкращих наявних фактичних доказів після обробки документів NICE. Повний опис огляду доказів і процес розробки настанови наведений у розділі 4 'Методи'.

10.2 Інгібітори ДПП-4 (ситагліптин, вілдагліптин)

Рекомендація 1.1.1

Розглянути додавання інгібітору ДПП-4 (ситагліптин, вілдагліптин) замість похідних сульфонілсечовини в якості ліків другої лінії до метформіну першої лінії, коли контроль рівня глюкози в крові залишається або стає неадекватним (рівень HbA_{1c} >6,5% або вище, як узгоджено з пацієнтом), якщо:

- людина знаходиться під значним ризиком розвитку гіпоглікемії або її наслідків (Наприклад, літні люди і люди на певних видах робіт [наприклад, ті, хто працює на висоті або з важкою технікою] або люди у певних соціальних обставинах [наприклад, самотні]), або
- людина не переносить похідні сульфонілсечовини або має протипоказання до них.

Рекомендація 1.1.2

Розглянути додавання інгібіторів ДПП-4 (ситагліптин, вілдагліптин) в якості ліків другої лінії до монотерапії похідних сульфонілсечовини першої лінії, коли контроль рівня глюкози в крові залишається або стає неадекватним (рівень HbA_{1c} >7,5% або вище, як узгоджено з пацієнтом), якщо:

- людина не переносить метформін, або має протипоказання до нього.

Рекомендація 1.1.3

Розглянути додавання ситагліптину⁹ в якості ліків третьої лінії до метформіну першої лінії та похідних сульфонілсечовини другої лінії, коли контроль рівня глюкози в крові залишається або стає неадекватним (рівень HbA_{1c} >7,5% або вище, як узгоджено з пацієнтом), та прийом інсуліну є неприйнятний або недоречний¹⁰.

Рекомендація 1.1.4

Продовжувати прийом інгібіторів ДПП-4 (ситагліптин, вілдагліптин), тільки, якщо людина має ефективну метаболічну реакцію (зниження рівня HbA_{1c} мінімум на 0,5 процентних пунктів за 6 місяців).

Рекомендація 1.1.5

Обговорити потенційну користь і ризику лікування інгібіторами ДПП-4 (ситагліптин, вілдагліптин) з пацієнтом для прийняття обґрунтованого рішення.

Інгібітори ДПП-4 (ситагліптин, вілдагліптин) можуть бути краще тіазолідиндіонів (піоглітазон, розиглітазон), якщо:

- подальше збільшення ваги може викликати або посилити значні проблеми, пов'язані з високою масою тіла, або
- тіазолідиндіони (піоглітазон, розиглітазон) протипоказані, або
- раніше у пацієнта спостерігалася слабка реакція або непереносимість тіазолідиндіонів (піоглітазон, розиглітазон).

Також деяким особам можуть підходити інгібітори ДПП-4 (ситагліптин, вілдагліптин) або тіазолідиндіони (піоглітазон, розиглітазон), і в цьому випадку, вибір лікування має ґрунтуватися на виборі пацієнта.

Коментарі робочої групи:

ЛЗ Розиглітазон не зареєстрований в Україні.

10.2.1 Введення

Людський ГПП-1 має дуже короткий період напіврозпаду в організмі. Дипептидилпептидаза-4 руйнує ГПП-1, таким чином, гальмуючи дію цього ферменту, вона подовжує активність ГПП-1. Інгібітори ДПП-4 приймаються перорально і, загалом, не пов'язані з втратою ваги.

10.2.2 Огляд доказів

⁹ На момент публікації, ситагліптин був єдиним інгібітором DDP-4 з торговельною ліцензією Великобританії для використання в цією комбінації.

¹⁰ Через зайнятість, соціальні чи рекреаційні питання, пов'язані з передбачуваною гіпоглікемією, через тривогу, інші особисті питання або ожиріння.

Огляд доказів заснований на резюме доповіді щодо оцінки технології. Для більш детальної інформації, див додаток 6.2.

Рецензенти відзначили випробування, в яких інгібітори ДПП-4 (ситагліптин, вілдагліптин) були використані у комбінованій терапії.

Лише чотири опубліковані дослідження відповідали критеріям включення (Болл і співавт. 2008р.; Хермансен і співавт. 2007р.; Нок і співавт. 2007р; Скотт і співавт., 2008р). Два порівнювали подвійну терапію інгібіторами ДПП-4 плюс метформін проти тiazолідиндіонів плюс метформін (Боллі і співавт. 2008р.; Скотт і співавт., 2008р). В одному дослідженні вивчався вплив додавання ситагліптину до подвійної терапії метформіном плюс похідних сульфонілсечовини (глімепірид) (Хермансен і співавт. 2007р), а друге оцінювало додавання ситагліптину з метформіном порівняно з похідними сульфонілсечовини (Нок і співавт. 2007р).

10.2.3 Доказові ствердження

Кокранівський огляд (Ріхтер та співавт. 2008р) забезпечив дані про Побічні ефекти і включив всі дослідження, що розглядаються в даному огляді.

Основне клінічне питання

*Який додатковий ефект додавання інгібітору ДПП-4 до подвійної терапії в порівнянні з плацебо?*¹¹

HbA_{1c}

При додаванні ситагліптину¹² до метформіну та похідних сульфонілсечовини (глімепірид)¹³, рівень HbA_{1c} знизився на 0,59%¹⁴ у групі, що приймала ситагліптин 100 мг один раз на добу (середній вихідний рівень HbA_{1c} 8,27%) у порівнянні з підвищенням рівня на 0,30% у групі плацебо (середній вихідний рівень HbA_{1c} 8,27%, різниця між групами 0,89%, 95% довірчий інтервал [ДІ] -1,10 до -0,68, p<0,001) через 24 тижні (Хермансен і співавт. 2007р).

Група з розробки настанови також розглянула ефект від додавання інгібітору ДПП-4 до подвійної терапії метформіном або похідних сульфонілсечовини плюс тiazолідиндіони. Жодних досліджень не було визначено.

Гіпоглікемія

При додаванні ситагліптину до метформіну та похідних сульфонілсечовини (глімепіриду), гіпоглікемія спостерігалася через 24 тижні у 16,4% пацієнтів у групі, що приймала ситагліптин 100 мг один раз на добу, в порівнянні з 0,9% у групі плацебо (різниця між групами 15,5%, довірчий інтервал не повідомлявся, p <0,001) (Хермансен і співавт. 2007 р).

¹¹ Порівняння 1e у розділі про інгібітори ДПП-4 в доповіді оцінки технології, стор. 64-80.

¹² На момент публікації, ситагліптин був єдиним інгібітором DDP-4 з торговельною ліцензією Великобританії для використання в цію комбінації.

¹³ Оцінений як помірна якість, n=441, спостереження 24 тижні.

¹⁴ В ції настанови зміни гемоглобіну вказані у процентних пунктах, якщо не вказано інше.

Вага

При додаванні ситагліптину до метформіну та похідних сульфонілсечовини (глімепіриду), маса тіла збільшувалася на 0,4 кг через 24 тижні у групі, що приймала ситагліптин 100 мг один раз на добу (середній вихідний показник 87,2 кг) в порівнянні зі зниженням на 0,7 кг у групі плацебо (середній вихідний показник 86,7 кг, різниця між групами 1,1 кг, 95% ДІ 0,1 до 1,4, значення p не повідомлялося) (Хермансен і співавт. 2007р).

Якість життя

Включене дослідження не відзначило жодних результатів, пов'язаних з якістю життя.

Основне клінічне питання

*Який ефект використання інгібіторів ДПП-4 у комбінації з метформіном порівняно з похідними сульфонілсечовини доданими до метформіну?*¹⁵

HbA_{1c}

Через 52 тижні, рівень HbA_{1c} знизився на 0,67% в групі, що була рандомізована для прийому ситагліптину 100 мг один раз на день на додаток до метформіну (середній вихідний рівень HbA_{1c} 7,52%), у порівнянні зі зниженням в 0,67% в групі, що була рандомізована для прийому гліпізиду (похідного сульфонілсечовини), як ліків другої лінії (максимальна доза 20 мг/добу; середній вихідний рівень HbA_{1c} 7,48%, різниця між групами -0,01%, 95% ДІ 0,09 до 0,08, p = незначне) (Нок і співавт. 2007р.).¹⁶

Гіпоглікемія

Через 52 тижні, 4,9% в групі, що приймала ситагліптин 100 мг один раз на день на додаток до метформіну, відзначали один або кілька епізодів гіпоглікемії (50 епізодів у 29 учасників) у порівнянні з 32,0% в групі гліпізиду (похідного сульфонілсечовини) і метформіну (657 епізодів у 187 учасників) (різниця між групами -27,1%, ДІ або значення p не повідомлялися) (Нок і співавт. 2007р).

Вага

Через 52 тижні у групі, що приймала ситагліптин 100 мг один раз на день на додаток до метформіну (середній базовий 89,5 кг), маса тіла знизилася в середньому на 1,5 кг в порівнянні зі збільшенням на 1,1 кг у групі, що приймала гліпізид (похідні сульфонілсечовини) на додаток до метформіну (середній вихідний рівень 89,7 кг, різниця між групами від -2,5 кг, 95% ДІ -3,1 до -2,0, $p < 0,001$) (Нок і співавт. 2007р).

Якість життя

Включене в огляд дослідження не відзначило жодних результатів, пов'язаних з якістю життя.

Основне клінічне питання

¹⁵ Порівняння 1а у розділі про інгібітори ДПП-4 в доповіді оцінки технології, стор. 64-80.

¹⁶ Оцінений як помірна якість, $n=1172$, спостереження 52 тижні.

*Який ефект від використання інгібіторів ДПП-4 у комбінації з похідними сульфонілсечовини в порівнянні з тіазолідиндіонами у комбінації з похідними сульфонілсечовини?*¹⁷

Жодних досліджень не було визначено.

Основне клінічне питання

*Який ефект використання інгібіторів ДПП-4 у комбінації з тіазолідиндіонами в порівнянні з похідними сульфонілсечовини у комбінації з тіазолідиндіонами?*¹⁸

Жодних досліджень не було визначено.

Основне клінічне питання

*Який ефект використання інгібіторів ДПП-4 у комбінації з метформіном порівняно з тіазолідиндіонами у комбінації з метформіном?*¹⁹

HbA_{1c}

Два рандомізованих контрольованих дослідження не виявили суттєвої різниці відносно HbA_{1c} між прийомом інгібіторів ДПП-4 і тіазолідиндіонів, коли будь-який з цих препаратів додавався до метформіну.

Боллі і його співавтори²⁰ повідомили про зниження рівня HbA_{1c} на 0,88%, коли віддагліптин 50 мг двічі на день додавався до метформіну (середній вихідний рівень HbA_{1c} 8,4%), порівняно з 0,98% в групі піоглітазону 30 мг/добу (середній вихідний рівень HbA_{1c} 8,4%, різниця між групами 0,10%, 95% ДІ -0,05 до 0,26, p = незначне) через 24 тижнів (Боллі і співавт. 2008р).

Скотт і його колеги²¹ повідомили про зниження рівня HbA_{1c} на 0,73%, коли ситагліптин 100 мг один раз на добу додавався до метформіну (середній вихідний рівень HbA_{1c} 7,8%) у порівнянні зі зниженням 0,79% в групі розиглітазону 8 мг один раз на день, який додавався до метформіну (середній вихідний HbA_{1c} 7,7%, різниця між групами 0,06%, 95% ДІ -0,14 до 0,25, значення p не повідомлялося) через 18 тижнів (Скотт та співавт. 2008р).

Гіпоглікемія

Боллі і його колеги повідомили тільки про одного учасника з легкою гіпоглікемією в групі віддагліптину і метформіну (n=295) (Боллі і співавт. 2008р).

Скотт і його колеги повідомили про відсутність різниці між групами серед учасників з гіпоглікемією (1% в обох групах) (Скотт та співавт. 2008р).

Вага

¹⁷ Порівняння 1b у розділі про інгібітори ДПП-4 в доповіді оцінки технології, стор. 64-80.

¹⁸ Порівняння 1c у розділі про інгібітори ДПП-4 в доповіді оцінки технології, стор. 64-80.

¹⁹ Порівняння 1d у розділі про інгібітори DDP-4 в доповіді оцінки технології, стор. 64-80.

²⁰ Оцінений як помірна якість, n=576, спостереження 24 тижні.

²¹ Оцінений як помірна якість, n=273, спостереження 18 тижнів. Слід зазначити, що група розиглітазону розглядалась для оцінки, а не для порівняння.

Обидва рандомізовані контрольовані дослідження виявили статистично значущі відмінності між групами у пацієнтів в групі тіазолідиндіону, які набирають вагу, в порівнянні з невеликими змінами (набір або втрата) в групі інгібіторів ДПП-4, коли ці препарати були додані до метформіну.

Боллі і його колеги повідомили про збільшення ваги на 0,3 кг серед учасників, коли вілдагліптин 50 мг двічі на день додавався до метформіну (середній вихідний показник 91,8 кг) в порівнянні з 1,9 кг, коли піоглітазон 30 мг/добу додавався до метформіну (середній вихідний показник 91,2 кг, різниця між групами -1,6 кг, 95% ДІ -2,2 до -1,0²², $p < 0,001$) через 24 тижні (Боллі і співавт. 2008р).

Скотт і його колеги повідомили про зниження ваги через 18 тижнів на 0,4 кг, коли ситагліптин 100 мг один раз на день додавався до метформіну (середній вихідний показник 83,1 кг) порівняно із середнім збільшенням на 1,5 кг у групі, що приймала розиглітазон 8 мг один раз на день (середній вихідний показник 84,9 кг, різниця між групами -1,9 кг, 95% ДІ -2,5 до -1,3) (Скотт та співавт. 2008р).

Якість життя

Дослідження не відзначило жодних результатів, пов'язаних з якістю життя.

Основне клінічне питання

Який ефект додавання інгібіторів ДПП-4 до подвійної пероральної терапії в порівнянні з додаванням інсуліну до подвійної пероральної терапії?

На практиці, розпочавши лікування інсуліном, медичні працівники, як правило, продовжують призначати метформін і/або похідні сульфонілсечовини і припиняють призначати інші пероральні препарати, але це залежить від клінічної ситуації.

Хоча в даний час тільки ситагліптин має ліцензію на цю комбінацію, було здійснено пошук відповідних досліджень, які оцінюють вплив додавання ситагліптину або вілдагліптину, але жодного не було відзначено.

Основне клінічне питання

Який ефект додавання інгібіторів ДПП-4 до подвійної пероральної терапії в порівнянні з додаванням тіазолідиндіонів до подвійної пероральної терапії?

Шукали відповідні дослідження, які оцінюють вплив додавання ситагліптину або вілдагліптину до подвійної пероральної терапії. Жодне дослідження не було відзначено.

Основне клінічне питання

Який ефект додавання інгібіторів ДПП-4 до потрійної пероральної терапії в порівнянні з інсуліном плюс метформін?

Хоча в даний час інгібітори ДПП-4 не ліцензовані для цієї комбінації, шукали відповідні дослідження, але жодне дослідження не було відзначено.

Загальні результати

*Побічні ефекти*²³

²² Розраховано на дані про середні значення та стандартні помилки.

²³ Це результати з Кокранівського огляду на основі усіх включених досліджень.

Як правило, ситагліптин і вілдагліптин добре переносяться.

Припинення через побічні ефекти значно не відрізнялося між учасниками, що були рандомізовані для прийому ситагліптину або вілдагліптину (діапазон 1.7-3.1%, чотири дослідження), і групою контролю (діапазон 0-3.6%, чотири дослідження). Коефіцієнт ризику для групи інгібіторів ДПП-4 і контрольної групи щодо серйозних побічних ефектів статистично значуще не відрізнявся (відносний ризик 0,44 [Боллі і співавт. 2008р]; 0,76 [Хермансен і співавт. 2007р]; 0,97 [Нок і співавт. 2007р]; 0,97 [Скотт і співавт. 2007р]; загальний коефіцієнт ризику 0,97 [95% ДІ 0,75 до 1,27] для ситагліптину, і 0,64 [95% ДІ 0,64 до 1,17] для вілдагліптину) (Ріхтер і співавт. 2008р).

Хоча дослідження, що включені в даний огляд, не рівномірно доповідали про показники поширення інфекції, в одному дослідженні (Скотт та співавт. 2008р) повідомили про вісім інфекцій в цілому в групі ситагліптину (n = 94). Дані Кокрановського огляду (Ріхтер та співавт. 2008р) показали невелике, але значне збільшення швидкості інфекції після лікування ситагліптином (відносний ризик [ВР] 1,29, 95% ДІ 1,09 до 1,52, p=0,003), але після терапії вілдагліптином він не зріс (ВР 1,04, 95% ДІ 0,87 до 1,24, p = 0,7).

Жодні подальші значущі результати не були визначені.

10.3 Тіазолідиндіони (піоглітазон, розиглітазон)

Рекомендація 1.1.6

Розглянути додавання тіазолідиндіонів (піоглітазон, розиглітазон) замість похідних сульфонілсечовини в якості ліків другої лінії до метформіну першої лінії, коли контроль рівня глюкози в крові залишається або стає неадекватним (рівень HbA_{1c} >6,5% або вище, як узгоджено з пацієнтом), якщо:

- людина знаходиться під значним ризиком розвитку гіпоглікемії або її наслідків (наприклад, літні люди і люди на певних видах робіт [наприклад, ті, хто працює на висоті або з важкою технікою] або люди у певних соціальних обставинах [наприклад, самотні]), або
- людина не переносить похідні сульфонілсечовини або має протипоказання до них.

Рекомендація 1.1.7

Розглянути додавання тіазолідиндіонів (піоглітазон, розиглітазон) в якості ліків другої лінії до монотерапії похідних сульфонілсечовини першої лінії, коли контроль рівня глюкози в крові залишається або стає неадекватним (рівень HbA_{1c} >6,5% або вище, як узгоджено з пацієнтом), якщо:

- Людина не переносить метформін або має протипоказання до нього.

Рекомендація 1.1.8

Розглянути додавання тіазолідиндіонів (піоглітазон, розиглітазон) в якості ліків третьої лінії до метформіну першої лінії та похідні сульфонілсечовини другої лінії, коли контроль рівня глюкози в крові залишається або стає неадекватним (рівень HbA_{1c} >7,5% або вище, як узгоджено з пацієнтом), а прийом інсуліну є неприйнятний або недоречний²⁴.

²⁴ Через зайнятість, соціальні чи рекреаційні питання, пов'язані з передбачуваною гіпоглікемією, через тривогу, інші особисті питання або ожиріння

Рекомендація 1.1.9

Не починати і не продовжувати прийом тiazолідиндіонів (піоглітазон, розиглітазон) особам з серцевою недостатністю, або тим, хто знаходиться під високим ризиком переломів.

Рекомендація 1.1.10

При виборі тiazолідиндіонів (піоглітазон, розиглітазон) необхідно брати до уваги останні рекомендації відповідних регуляторних органів (Європейське Агентство з лікарських засобів та Регуляторне агентство з лікарських засобів та виробів медичного призначення), вартість, безпеку та питання призначення (див. 1.1.13).

Рекомендація 1.1.11

Продовжувати прийом тiazолідиндіонів (піоглітазон, розиглітазон), тільки, якщо людина має ефективну метаболічну реакцію (зниження рівня HbA_{1c} мінімум на 0,5 процентних пунктів за 6 місяців).

Рекомендація 1.1.12

Розглянути питання про об'єднання піоглітазону з інсуліновою терапією²⁵ для особи:

- у якої раніше спостерігалася реакція на лікування тiazолідиндіонами (піоглітазон, розиглітазон) у вигляді знижування цукру, або
- яка приймає високі дози інсуліну і недостатньо контролює рівень глюкози в крові.

Рекомендація 1.1.13

Обговорити потенційну користь і ризику лікування тiazолідиндіонів (піоглітазон, розиглітазон) з пацієнтом для прийняття обґрунтованого рішення.

Тiazолідиндіони (піоглітазон, розиглітазон) можуть бути краще інгібіторів ДПП-4 (ситагліптин, вілдагліптин), якщо:

- У особи відзначена нечутливість до інсуліну або
- Інгібітор ДПП-4 (ситагліптин, вілдагліптин) протипоказаний, або
- Раніше вже спостерігалася слабка реакція або непереносимість інгібіторів ДПП-4 (ситагліптин, вілдагліптин).

Також деяким особам можуть підходити тiazолідиндіони (піоглітазон, розиглітазон) або інгібітори ДПП-4 (ситагліптин, вілдагліптин), і в цьому випадку, вибір лікування має ґрунтуватися на виборі пацієнта.

10.3.1 Введення

Тiazолідиндіони включають піоглітазон і розиглітазон. Ці пероральні препарати можуть прийматися в комбінації з іншими пероральними препаратами або, у випадку піоглітазону, з інсуліном. Вони діють на збільшення чутливості організму до інсуліну. Ці препарати рідко викликають гіпоглікемію, але зазвичай викликають збільшення ваги. Вони пов'язані

²⁵ На момент публікації, піоглітазон був єдиним тiazолідиндіоном з торговельною ліцензією Великобританії для використання в комбінації з інсуліном.

із затримкою рідини (включаючи периферичні набряки) і дистальними переломами кісток (тільки у жінок).

10.3.2 Огляд доказів

Група з розробки настанови вивчала питання безпеки тiazолідиндіонів, зокрема, ризику серцево-судинних подій. Крім того, Група з розробки настанови вивчала фактичні дані про використання додавання піоглітазону до інсуліну.

10.3.3 Доказові ствердження

Клінічна ефективність тiazолідиндіонів була раніше оцінена NICE. Інформацію про доказові ствердження можна знайти в настанові «Цукровий діабет 2 типу. Національна клінічна настанова надання первинної та вторинної медичної допомоги (оновлення)" (див. www.nice.org.uk/CG66FullGuideline).

Основне клінічне питання

Який додатковий ефект додавання піоглітазону до інсуліну?

HbA_{1c}

Мета-аналіз показав статистично і клінічно значуще зниження рівня HbA_{1c} в групі інсуліну плюс піоглітазон (вісім досліджень) у порівнянні з групою інсуліну без піоглітазону (зважена середня різниця -0,5%, 95% ДІ -0,73 до - 0,28) (Асані і співавт. 2006р;. Берхан і співавт. 2007р;. Фернадес і співавт. 2008р;. Матту і співавт. 2005р;. Раз і співавт. 2005р;. Розенсток і співавт. 2002р;. Шин і Шарбоннел 2006 р; Шах і співавт. 2007р).

Гіпоглікемія

В групах, які отримували інсулін плюс піоглітазон, спостерігалось значно більше епізодів гіпоглікемії, ніж у групах, які отримували інсулін без піоглітазону (ВР 1,30, 95% ДІ від 1,04 до 1,63, p = 0,02).

Вага

Відзначено, що учасники з групи піоглітазону і інсуліну, як правило, схильні до набору ваги (середнє збільшення від 2,3 до 4,9 кг), ніж в групі інсуліну (середній показник від 0,04 кг зменшення до 2,4 кг збільшення).

Вибування через побічні ефекти не відрізнялося між групами інсуліну плюс піоглітазон та інсуліну без піоглітазону.

Єдиний відзначений побічний ефект (за винятком набору ваги), що частіше зустрічався в групі інсуліну плюс піоглітазон були периферичні набряки, які, як правило, класифікуються від слабких до помірних. Однак, значення p, як правило, не повідомляється.

У включених дослідженнях немає даних про застійну серцеву недостатність. Більш детальне обміркування про побічні явища, що пов'язані з використанням тiazолідиндіонів, наведено нижче.

Доза інсуліну коливалася між 42 і 64 од/добу (0,5-1 од/кг на добу) в групі інсуліну плюс піоглітазон і між 55 і 70 од/добу (0,7-1,2 од/кг на добу) в групі інсуліну без піоглітазону.

Параметри рівня ліпідів у крові

В цілому, мета-аналіз не виявив значне зниження рівня тригліцеридів в групі інсуліну плюс піоглітазон (зважена середня різниця $-0,34$ ммоль/л, 95% ДІ $-0,74$ до $0,06$, p =незначне) у порівнянні з групою інсуліну без піоглітазону.

У чотирьох дослідженнях відзначали показники загального сироваткового холестерину. Жодне не відзначило значущої різниці у рівні загального холестерину між групами інсуліну плюс піоглітазон та інсуліну без піоглітазону.

У чотирьох дослідженнях відзначали холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), і у всіх були значно підвищені значення в групі інсуліну плюс піоглітазон. В цілому, рівень холестерину ЛПВЩ був збільшений на зважену середню різницю $0,14$ ммоль/л²⁶ (95% ДІ $0,09$ до $0,19$) в групі інсуліну плюс піоглітазон.

У чотирьох дослідженнях відзначали рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Жодне не відзначило значущої різниці між групами інсуліну плюс піоглітазон та інсуліну без піоглітазону.

Основне клінічне питання

Наскільки безпечні розиглітазон і піоглітазон, і чи відрізняються їх профілі безпеки?

Клінічна ефективність тiazолідиндіонів була раніше оцінена NICE. Інформацію про доказові ствердження можна знайти в настанові «Цукровий діабет 2 типу. «Цукровий діабет 2 типу. Національна клінічна настанова надання первинної та вторинної медичної допомоги (оновлення)" (див. www.nice.org.uk/CG66FullGuideline). Мета даного оновленого огляду розглянути будь-які докази щодо безпеки, що нещодавно були опубліковані. Більш детальна інформація наведена у додатку 6.2.

Короткострокові ризики, що пов'язані з прийомом розиглітазону і піоглітазону, включають збільшення ваги, затримку рідини, набряки, збільшення обсягу плазми (приводить до ризику анемії і серцевої недостатності) і вплив на ліпідний профіль.

Довгострокові ризики, що пов'язані з прийомом розиглітазону і піоглітазону, включають підвищений ризик переломів кісток у жінок. Щодо розиглітазону, є потенційно підвищений ризик розвитку ішемії міокарда на основі мета-аналізу інтервенційних досліджень (Дайамонд і співавт. 2007р.; Лаго і співавт. 2007р.; Ніссен і Вольські 2007 р; Псатий і Фурберг 2007р; Сингх і співавт. 2007 р); фармакоепідеміологічні дослідження показують суперечливі результати. Ризик ішемії міокарда і серцевої недостатності збільшується при супутньому лікуванні інсуліном; розиглітазон не ліцензований для використання в комбінації з інсуліном. Дослідження піоглітазону, у тому числі опубліковані мета-аналізи лікувань (Джаггер і співавт., 2003р; Лінкофф і співавт. 2007р) і завершене довгострокове дослідження PROactive (Дорманді і співавт. 2005р) не викликають аналогічне занепокоєння про підвищений ризик розвитку інфаркту міокарда у зв'язку з лікуванням піоглітазоном. Оглядові дослідження різняться у висновках про зв'язок між використанням тiazолідиндіонів і інфарктом міокарда або коронарними ревазуляризаціями.

Ця настанова повністю відповідає чинним нормативам Регуляторного агентства з лікарських засобів та виробів медичного призначення для цих препаратів, яке несе відповідальність за безпеку ліків у Великобританії.

²⁶ Повідомлялося як середня різниця 5.43 мг/дл (95% ДІ 3.40 до 7.47) в доповіді оцінки технології. Конвертація з діленням на 39.

10. 4. Агоністи ГПП-1 (ексенатид)

Рекомендація 1.1.14

Розглянути додавання агоністів ГПП-1 (ексенатид) в якості ліків третьої лінії до метформіну першої лінії та похідних сульфонілсечовини другої лінії, коли контроль рівня глюкози в крові залишається або стає неадекватним (рівень $HbA_{1c} >7,5\%$ або вище, як узгоджено з пацієнтом), і пацієнт має:

- індекс маси тіла (ІМТ) $> 35,0$ кг/м² у осіб європейського походження (з відповідною поправкою на інші етнічні групи) і специфічні психологічні або медичні проблеми, пов'язані з високою масою тіла, або
- ІМТ $<35,0$ кг/м², і лікування інсуліном може мати значні професійні наслідки або втрата ваги покращить стан інших серйозних захворювань, пов'язаних з ожирінням.

Рекомендація 1.1.15

Продовжувати прийом агоністів ГПП-1 (ексенатид), тільки, якщо людина має ефективну метаболічну реакцію (зниження рівня HbA_{1c} мінімум на 1,0 процентних пунктів за 6 місяців і втрату ваги не менше 3% від вихідної ваги через 6 місяців).

Рекомендація 1.1.16

Обговорити потенційні вигоди і ризики лікування агоністами ГПП-1 (ексенатид) для прийняття пацієнтом обґрунтованого рішення.

10.4.1 Введення

Ексенатид є агоністом ГПП-1 (також описаний як міметик інкретина), він збільшує секрецію інсуліну, пригнічує секрецію глюкагону і уповільнює спорожнення шлунку. Пацієнти повинні вводити ексенатид двічі на день.

10.4.2 Огляд доказів

Огляд доказів заснований на резюме доповіді щодо оцінки технології. Для більш детальної інформації, див додаток 6.2.

Група оцінки технології вивчала дослідження, в яких до подвійної терапії метформіном та похідних сульфонілсечовини додавався ексенатид, коли ця комбінація не допомогла добитися адекватного контролю глікемії.

Група з розробки настанови розглянула п'ять рандомізованих контрольованих досліджень (Девіс і співавт. 2007р;. Гейне і співавт., 2005р;. Кендалл і співавт. 2005р; Нок і співавт. 2007р;. Зінман і співавт. 2007р), які були актуальними і якісними. Основні проблеми якості включали недостатню звітність щодо методів і нездатність оптимізувати порівняння лікування. В одному дослідженні учасники, які приймали інсулін, були рандомізовані в групи ексенатиду або продовжили приймати інсулін (Девіс і співавт. 2007р). Група з розробки настанови вивчала інше дослідження (Барнетт і співавт. 2007р;. ДеФронзо і співавт. 2005 р), яке, хоч і не відповідало базовим критеріям, надає дані про монотерапію метформіном порівняно з лікуванням метформіном плюс ексенатид. Це дослідження було включено на прохання Групи з розробки настанови для вирішення питання щодо лікування осіб зі значною вагою і у яких додавання похідних

сульфонілсечовини або тiazолідиндіонів може привести до небажаного подальшого збільшення ваги.

Група з розробки настанови вважає, що дослідження, яке було відзначено в доповіді щодо оцінки технології, не має відношення до будь-якого клінічного питання (Барнетт і співавт. 2007р). Воно не було включено в докази та будь-які подальші судження Групи з розробки настанови.

10.4.3 Доказові ствердження

Основне клінічне питання

*Який додатковий ефект додавання агоністів ГПП-1 (ексенатид) до подвійної терапії в порівнянні з плацебо?*²⁷

HbA_{1c}

Два рандомізованих контрольованих дослідження²⁸ показали статистично і клінічно значуще зниження рівня HbA_{1c} при додаванні ексенатиду до подвійної терапії.

Кендалл і його колеги відзначили зниження на 0,6% рівня HbA_{1c} через 30 тижнів, коли до метформіну та похідних сульфонілсечовини додавався ексенатид 5 мкг двічі на день (середній вихідний рівень HbA_{1c} 8,5%)²⁹, порівняно з 0,8% у групі ексенатиду 10 мкг двічі на день (середній вихідний рівень HbA_{1c} 8,5%) та збільшення на 0,23% у групі плацебо (середній вихідний рівень HbA_{1c} 8,5%, різниця між групами -0,78% і -1,0% в порівнянні з плацебо, ДІ не повідомлявся, $p < 0,0001$ для кожної групи) (Кендалл і співавт. 2005р).

Зінман і його колеги відзначили зниження рівня HbA_{1c} 0.9% через 16 тижнів, коли до метформіну і тiazолідиндіонам добавляли ексенатид 10 мкг два рази на день (середній вихідний рівень HbA_{1c} 7.9%) у порівнянні зі збільшенням на 0,1% у групі плацебо (середній вихідний рівень HbA_{1c} 7,91%, різниця між групами -0,98%, 95% ДІ -1,21 до 0,74, $p < 0,001$) (Зінман і співавт. 2007р).

Гіпоглікемія

Кендалл і його колеги відзначили більш часті епізоди гіпоглікемії в групі ексенатиду з метформіном та похідних сульфонілсечовини (19,2% - ексенатид 5 мікрограм два рази на день, 27,8% -ексенатид 10 мікрограмів двічі на день) в порівнянні з плацебо (12,6%, різниця між групами по 6,6% і 15,2% відповідно, в порівнянні з плацебо, ДІ або значення p не повідомлялися).

Зінман і його колеги відзначили відсутність значущої різниці у частоті епізодів гіпоглікемії між групою ексенатиду з метформіном і тiazолідиндіонами і групою плацебо (10,7% в порівнянні з 7,1%, різниця між групами в 3,6%, 95% ДІ -4,6 до 11,8, $p =$ незначно) (Зінман і співавт. 2007р).

Вага

²⁷ Порівняння 1 у розділі про агоністи ГПП-1 в доповіді оцінки технології, стор. 36-63.

²⁸ Кендалл і його співавт. 2005р. – оцінювали як помірної якості, $n=773$, спостереження 30 тижнів.

Зінман і його співавт. 2007р. – оцінювали як належної якості, $n=233$, спостереження 16 тижнів.

²⁹ Близько 20% учасників приймали метформін як монотерапію.

Обидва рандомізовані контрольовані дослідження показали невелике статистично значуще зниження ваги при додаванні ексенатиду до подвійної терапії.

Кендалл і його колеги відзначили зменшення маси тіла на 1,6 кг через 30 тижнів, коли до метформіну та похідних сульфонілсечовини був доданий ексенатид 10 мікрограмів на день (середній вихідний показник 97 кг) і на 1,6 кг при додаванні ексенатиду 20 мікрограмів на добу (середній вихідний показник 98 кг), в порівнянні з 0,9 кг у групі плацебо (середній вихідний показник 99 кг, різниця між групами -0,7 кг для обох груп у порівнянні з плацебо, ДІ не повідомлявся, $p < 0,01$ для кожної групи) (Кендалл і співавт. 2005р.).

Зінман і його співавтори відзначили зниження ваги на 1,8 кг через 16 тижнів, коли ексенатид 20 мікрограмів на день додавався до метформіну і тіазолідиндіонам (середній вихідний показник 97,5 кг) в порівнянні з 0,2 кг³⁰ у групі плацебо (середній вихідний показник 96,9 кг, різниця між групами -1,51 кг, 95% ДІ -2,15 до -0,88, $p < 0,001$) (Зінман і співавт. 2007р).

Якість життя

Включені дослідження не відзначили жодних результатів, пов'язаних з якістю життя.

Повідомлення про інші результати

Зінман і його колеги повідомили про відсутність клінічно значущої різниці (подробіці не наводяться) в рівні ліпідів у крові і артеріального тиску (Зінман і співавт. 2007р). Кендалл і його колеги не повідомляли про будь-які інші результати (Кендалл і співавт. 2005р).

Основне клінічне питання

*Який додатковий ефект додавання аноністу ГПП-1 (ексенатид) до метформіну в порівнянні з плацебо?*³¹

HbA_{1c}

ДеФронзо і його колеги³² в 2005 році відзначили зменшення рівня HbA_{1c} на 0,4% через 30 тижнів, коли ексенатид 5 мкг двічі на день додавався до метформіну (середній вихідний рівень HbA_{1c} 8,3%) і 0,78% при додаванні ексенатиду 10 мкг два рази на добу (середній вихідний рівень HbA_{1c} 8,2%), в порівнянні з підвищенням на 0,08% в групі монотерапії метформіном (середній вихідний рівень HbA_{1c} 8,2%, різниця між групами -0,48% і -0,88%, відповідно, в порівнянні з плацебо, ДІ не повідомлявся, $p < 0,002$ для кожної групи) (ДеФронзо і співавт. 2005р).

Гіпоглікемія

ДеФронзо і його колеги відзначили загальні показники гіпоглікемії від легкої до помірної як 4,5% протягом 30 тижнів у групі, що приймала ексенатид 5 мкг двічі на день з метформіном, і 5,3% в групі, що приймала ексенатид 10 мкг два рази на день з метформіном, та в групі монотерапії метформіном (різниця між групами -0,8% і 0%,

³⁰ Як вказано на рисунку 3 в опублікованій роботі. Різниця між групами і довірчий інтервал як повідомляються.

³¹ Порівняння 5 у розділі про агоністи ГПП-1 в доповіді оцінки технології, стор. 36-63.

³² Оцінений як помірна якість, n=733, спостереження 30 тижнів.

відповідно, в порівнянні з плацебо, ДІ або значення p не повідомлялися) (ДеФронзо і співавт. 2005р).

Вага

ДеФронзо і його колеги відзначили зменшення маси тіла на 1,6 кг через 30 тижнів у групі, що приймала ексенатид 5 мкг двічі на день з метформіном (середній вихідний показник 100 кг) і 2,8 кг у групі, що приймала ексенатид 10 мкг два рази на день з метформіном (середній вихідний показник 101 кг), у порівнянні з 0,3 кг в групі монотерапії метформіном (середній вихідний показник 101 кг, різниця між групами -1,3 кг і -2,5 кг, відповідно, в порівнянні з плацебо, ДІ не повідомлявся, $p < 0,001$ для кожної групи) (ДеФронзо і співавт. 2005р).

Якість життя

Включені дослідження не відзначили жодних результатів, пов'язаних з якістю життя.

Повідомлення про інші результати

ДеФронзо і його колеги відзначили, що лікування ексенатидом не було пов'язано зі збільшенням або зменшенням частоти побічних ефектів з боку серцево-судинних епізодів, печінки або нирок, але визнали, що дослідження були короткостроковими. Крім того, між групами не спостерігалися жодні відмінності у рівні ліпідів у плазмі, лабораторних параметрах безпеки або артеріального тиску. Жодних додаткових подробиць про ці результати не повідомлялося (ДеФронзо і співавт. 2005р).

Основне клінічне питання

*Який додатковий ефект додавання агоністу ГПП-1 (ексенатид) до тiazолідиндіонів і похідних сульфонілсечовини в порівнянні з плацебо?*³³

Жодних досліджень не було визначено.

Основне клінічне питання

Який ефект додавання агоністу ГПП-1 (ексенатид) в порівнянні з подвійною терапією інсуліном (метформін і похідні сульфонілсечовини)?

Який додатковий ефект додавання агоністу ГПП-1 (ексенатид) до подвійної терапії (метформін і похідні сульфонілсечовини) в порівнянні з тiazолідиндіонами?³⁴

Коли подвійна терапія метформіном та похідними сульфонілсечовини не забезпечує адекватний контроль рівня глюкози, клінічна настанова NICE 66 рекомендує додавання тiazолідиндіонів або інсуліну. Ці питання мають відповідати, чи повинні медичні працівники пропонувати агоністи ГПП-1 замість інсуліну або тiazолідиндіонів.

HbA_{1c} - порівняння агоністу ГПП-1 з інсуліном

Два рандомізованих контрольованих дослідження³⁵ не виявили жодної значущої різниці у рівні HbA_{1c}, коли ексенатид додавався замість інсуліну гларгін (Гейне і співавт. 2005р) або

³³ Порівняння 2 у розділі про агоністи ГПП-1 в доповіді оцінки технології, стор. 36-63.

³⁴ Порівняння 3 у розділі про агоністи ГПП-1 в доповіді оцінки технології, стор. 36-63.

замість попередньо змішаного інсуліну з інсуліном аспарт (Нок і співавт. 2007р) до метформіну та похідних сульфонілсечовини.

Гейне і його колеги повідомили, що рівень HbA_{1c} знизився на 1,11% через 26 тижнів, коли ексенатид 10 мкг два рази на день додавався до метформіну і похідних сульфонілсечовини (середній вихідний рівень HbA_{1c} 8,18%). Аналогічне зниження спостерігалось, коли інсулін гларгін додавався до метформіну та похідних сульфонілсечовини (середній вихідний рівень HbA_{1c} 8,23%, різниця між групами 0,017%, 95% ДІ -0,123 до 0,157, p =незначно) (Гейне і співавт. 2005р).

Нок і його колеги повідомили, що рівень HbA_{1c} знизився на 1,04%, коли ексенатид 10 мкг два рази на день додавався до метформіну та похідних сульфонілсечовини (середній вихідний рівень HbA_{1c} 8,6%) порівняно з 0,89% у групі прийому попередньо змішаного інсуліну з інсуліном аспарт (середній вихідний рівень HbA_{1c} 8,6% , різниця між групами - 0,15%, 95% ДІ -0,32 до 0,01, p =0,067) через 52 тижні (Нок і співавт. 2007р).

Жодних важливих досліджень, які порівнювали ексенатид з іншими видами інсуліну, крім інсуліну гларгін та премікс інсуліну з інсуліном аспарт, не було визначено.

HbA_{1c} - порівняння агоністу ГПП-1 з тіазолідиндіоном

Жодних важливих досліджень, які порівнювали ефективність додавання тіазолідиндіону або агоністу ГПП-1 (ексенатид) до метформіну та похідних сульфонілсечовини, не було визначено.

Гіпоглікемія

Гейне і його співавтори повідомили, що загальний показник епізодів гіпоглікемії був однаковим в обох групах (7,3 епізодів на один пацієнто-рік у групі ексенатиду 10 мкг два рази на день з метформіном та похідними сульфонілсечовини, порівняно з 6,3 епізодами в групі інсуліну гларгін з метформіном і похідними сульфонілсечовини, різниця між групами 1,1 епізодів на один пацієнто-рік, 95% ДІ -1,3 до 3,4, p =незначно). Нічні епізоди гіпоглікемії не були частими (0,9 порівняно з 2,4 епізодами на один пацієнто-рік, різниця між групами -1,6, 95% ДІ -2,3 до -0,9), але вдень гіпоглікемія була більш частою (6,6 порівняно з 3,9 епізодами на один пацієнто-рік, різниця між групами в 2,7, 95% ДІ 0,4 до 4,9) (Гейне і співавт. 2005р).

Нок і його співавтори повідомили про зменшення загального рівня (4,7 епізоду на один пацієнто-рік у групі ексенатиду 10 мкг два рази на день з метформіном та похідними сульфонілсечовини, порівняно з 5,6 епізодами в групі попередньо змішаного інсуліну з інсуліном аспарт плюс метформін та похідні сульфонілсечовини, різниця між групами - 0,9, ДІ або значення p не повідомлялись). Рівень гіпоглікемії вночі був значно нижче в групі ексенатиду з метформіном та похідними сульфонілсечовини в порівнянні з групою попередньо змішаного інсуліну з інсуліном аспарт плюс метформін та похідні сульфонілсечовини (17% проти 25%, ДІ не повідомлявся, p <0,038). Різниця в епізодах нічної гіпоглікемії не була значною з поправкою на середній вихідний рівень HbA_{1c} (Нок і співавт. 2007р).

³⁵ Гейне, 2005 р., оцінював як помірну якість, $n=551$, спостереження 26 тижні; Нок, 2007 р., оцінював як помірну якість, $n=505$, спостереження 52 тижні.

На основі двох рандомізованих контрольованих досліджень, загальні показники були змішані, але, як правило, в групі ексенатиду були нижче. Нічні епізоди гіпоглікемії відзначені рідше в групі ексенатиду. Показники епізодів вдень були змішані.

Вага

Обидва дослідження показали статистично значуще схуднення в групі ексенатиду у порівнянні з групою інсуліну.

Гейне і його співавтори відзначили зменшення маси тіла на 2,3 кг, коли ексенатид 10 мкг два рази на день додавався до метформіну та похідних сульфонілсечовини (середній вихідний показник 87,5 кг) в порівнянні зі збільшенням на 1,8 кг у групі інсуліну гларгін (середній вихідний показник 88,3 кг, різниця між групами -4,1 кг, 95% ДІ -4,6 до -3,5, $p < 0,0001$) через 26 тижнів (Гейне і співавт. 2005р).

Нок і його співавтори відзначили зменшення маси тіла на 2,5 кг, коли ексенатид 10 мкг два рази на день додавався до метформіну та похідних сульфонілсечовини (середній вихідний показник 83,5 кг) в порівнянні зі збільшенням на 2,9 кг в групі попередньо змішаного інсуліну з інсуліном аспарт (середній вихідний показник 83,4 кг, різниця між групами -5,4 кг, 95% ДІ -5,9 до -5,0, $p < 0,001$) через 52 тижні (Нок і співавт. 2007р).

Якість життя

Наступні публікації з цих двох включених досліджень відзначали результати, пов'язані з якістю життя, і вони наведені нижче (Секнік і співавт. 2006р).

Повідомлення про інші результати

Нок і його колеги повідомили про збільшення рівня холестерину ЛВПЩ і коли до метформіну та похідних сульфонілсечовини додавався ексенатид 10 мкг два рази на день, і коли попередньо змішаний інсулін з інсуліном аспарт додавався до метформіну та похідних сульфонілсечовини (різниця між групами -0,04 ммоль/л, 95% ДІ 0,06 до 0,02, $p = 0,003$).

Артеріальний тиск знизився (систоличний на 5 мм рт.ст., діастолічний на 2 мм рт.ст.) в групі ексенатиду, але істотно не змінився при використанні попередньо змішаного інсуліну з інсуліном аспарт (зміна 1 мм рт.ст. для систолічного і діастолічного, різниця між групами -4 мм рт.ст. і -3 мм рт.ст., відповідно, ДІ або значення p не повідомлялися) (Нок і співавт. 2007р).

Основне клінічне питання

Який буде ефект при заміні інсуліну на агоніст ГПП-1 (ексенатидом)?³⁶

Для деяких осіб з цукровим діабетом 2 типу, які використовують інсулін, може доцільно припинити прийом інсуліну і спробувати агоніст ГПП-1. Слід зазначити, що ексенатид не ліцензований для використання у комбінуванні з інсуліном.

В одному з досліджень було встановлено, що метою вивчення безпеки заміни ексенатиду замість інсуліну у людей з цукровим діабетом 2 типу застосовують інсулін в поєднанні з пероральними цукрознижувальними препаратами (Девіс і співавт. 2007р).

HbA_{1c}

³⁶ Порівняння 4 у розділі про агоністи ГПП-1 в доповіді оцінки технології, стор. 36-63.

Девіс і його співавтори³⁷ відзначили відсутність значущої різниці у рівні HbA_{1c}, коли ексенатид 10 мкг два рази на день був замінений поточними режимами (різні) прийому інсуліну (збільшення рівня HbA_{1c} на 0,3% в групі ексенатиду [середній вихідний рівень HbA_{1c} 8,0%] у порівнянні зі зниженням на 0,1% в групі інсуліну [середній вихідний рівень HbA_{1c} 8,3%], різниця між групами в 0,4%, ДІ не повідомлявся, р=незначно) через 16 тижнів (Девіс і співавт. 2007р).

Гіпоглікемія

Девіс і його співавтори повідомили про зростання загального рівня розвитку гіпоглікемії (1,72 порівняно з 0,97 епізодів на один пацієнто-рік у групі ексенатиду і групі інсуліну, відповідно; різниця між групами 0,75 епізодів на один пацієнто-рік, ДІ або значення р не повідомлялися), при цьому більшість епізодів відбуваються вдень. З 13 людей, які приймали ексенатид і повідомили про епізоди гіпоглікемії, 10 також приймали похідні сульфонілсечовини (Девіс і співавт. 2007р).

Вага

Девіс і його співавтори повідомили про статистично значуще схуднення через 16 тижнів у групі ексенатиду 10 мікрограмів двічі на день в порівнянні з групою інсуліну (схуднення на 4,2 кг в групі ексенатиду від середньої вихідної ваги 95 кг, у порівнянні зі збільшенням на 0,5 кг у групі інсуліну від середньої вихідної ваги 102 кг, різниця між групами в 4,7 кг, ДІ не повідомлявся, р < 0,001) (Девіс і співавт. 2007р).

Якість життя

Включене дослідження не відзначило жодних результатів, пов'язаних з якістю життя.

Загальні результати

Нудота і блювання

Всі рандомізовані контрольовані дослідження відзначили високу частоту епізодів нудоти при прийомі ексенатиду (діапазон 33.2-57.1%, сім досліджень) з незвичайною блювотою³⁸ (діапазон 9.6-17.4%, шість досліджень). Кількість учасників, які повинні були зупинити прийом ексенатиду через побічні ефекти, була нижчою (діапазон 5.7-16%, чотири дослідження).

Більшість епізодів нудоти були несерйозними, і з плином часу частота знижувалася. ДеФронзо і його співавтори відзначали епізоди нудоти як 25-30% протягом перших 8 тижнів у групі, що приймала ексенатид 10 мкг два рази на день з метформіном, зі зниженням приблизно на 12% через 28 тижнів (ДеФронзо і співавт. 2005р). Також було відзначено зниження кількості учасників, у яких спостерігалася нудота, в групі, що приймала ексенатид 5 мкг двічі на день з метформіном, з первинного показника 15-25% зі зниженням через 28 тижнів на 10% (ДеФронзо і співавт. 2005р). Гейне і його колеги відзначали, що 55% осіб відзначали нудоту протягом перших 8 тижнів у порівнянні з 13% через 18-26 тижнів (Гейне і співавт. 2005р). Кендалл і його колеги відзначали близько 30% протягом перших 8 тижнів в порівнянні з менш ніж 10% через 24-28 тижнів (Кендалл і співавт. 2005р). Зінман і співавтори відзначали 41 епізод нудоти через 8 тижнів в порівнянні з 19 епізодами через 16 тижнів (передбачається, що в групі ексенатиду з

³⁷ Оцінений як помірна якість, n=49, спостереження 16 тижнів.

³⁸ "Нудота всіх типів" не вказана.

тіазолідиндіонами, n=121, розраховані¹³⁴ показники були 34% і 16%, відповідно). Нудота була описана як слабка у 44% учасників і як помірна у 40% (Зінман і співавт. 2007р).

Панкреатит

В жодному дослідженні не повідомлялося про розвиток панкреатиту або вимірювання рівня амілази.

Якість життя

Наступні доповіді з двох досліджень заявили про:

- Відсутність статистично значущої різниці щодо EQ-5D, життєздатності відповідно SF-36, контрольному опитувані про симптоми діабету та лікування діабету між групою ексенатиду і групою, що приймала інсулін гларгін (Секнік і співавт. 2006р).
- Відповідно EQ-5D та SF-36, учасники групи ексенатиду показали поліпшення якості життя, тоді як у групі, що приймала попередньо змішаний інсулін з інсуліном аспарт, не відзначали жодних змін (Юрджін і співавт. 2006р).

11. Контроль рівня глюкози: інсулінотерапія

11.1 Лікування пероральними препаратами у комбінуванні з інсуліном

11.1.1 Клінічне введення

Люди з цукровим діабетом 2 типу з недостатнім контролем рівня глюкози крові, що приймають пероральні препарати, мають деякі патогенетичні проблеми, що привели до цукрового діабету, але до сих пір у них зберігають свої функції бета-клітини острівців. Залишається можливість того, що ліки, розроблені для підвищення секреції інсуліну, зниження нечутливості до інсуліну, або поліпшення іншим чином контролю рівня глюкози в крові, можуть бути корисним в комбінуванні з інсуліновою терапією, в поліпшенні контролю рівня глюкози в крові, в зниженні потреби у дозі інсуліну або в пом'якшенні небажаних явищ, пов'язаних з інсулінотерапією.

Клінічне питання: прийом яких пероральних препаратів, окремо або в комбінуванні, необхідно продовжити, розпочавши інсулінотерапію.

11.1.2 Методологічне введення

Були визначені дослідження, що порівнювали інсулін в комбінуванні з пероральними гіпоглікемічними препаратами (ППП) з монотерапією інсуліном серед наївних пацієнтів з діабетом 2 типу. Кокранівський огляд¹⁷⁰, визначений в березні 2004 року, включав 20 РКД. Десять додаткових РКД були визначені, п'ять з яких були виключені через методологічні обмеження.¹⁷¹⁻¹⁷⁵

П'ять інших РКД порівнювали лікування:

- інсулін і метформін проти інсуліну і плацебо (більшість пацієнтів в кожній групі на режимі попередньо змішаного інсуліну два рази на день)¹⁷⁶
- нейтральний інсулін протамін Хагедорн (НПХ) (перед сном) і похідні сульфонілсечовини і метформін проти інсуліну НПХ 30/70 (два рази на день)¹⁷⁷
- інсулін гларгін (один раз на день) і глімепірид і метформін проти інсуліну НПХ 30/70 (два рази на день)¹⁷⁸
- двофазний інсулін аспарт 30/70 (два рази на день) і піоглітазон проти двофазного інсуліну аспарт 30/70 (два рази на день)¹⁴⁷
- інсулін НПХ (перед сном) і глімепірид проти інсуліну НПХ (два рази на день) у порівнянні з інсуліном НПХ 30/70 (два рази на день)¹⁷⁹
- двофазний інсулін проти двофазного інсуліну і метформіну проти глібенкламіду і метформіну (хоча розглядатися буде тільки порівняння двофазного інсуліну проти двофазного інсуліну та метформіну).⁶⁴

Слід зазначити, що кількість різних комбінувань препаратів і порівнянь, режимів дозування та титрування обмежує прямі порівняння між дослідженнями. Крім того, всі дослідження, за винятком одного,¹⁷⁶ були відкритими.

Відносно п'яти представлених вище досліджень можна зазначити, що тільки два включали групу двофазного інсуліну з метформіном або похідними сульфонілсечовини.^{64,176} Більш детальна інформація про п'ять досліджень представлена в Кокранівському огляді, який включав режими двофазного інсуліну в комбінуванні з ППП (всі опубліковані в період між 1987 і 1998 роками, до цього оновлення), ці дані були доступні в Кокранівському огляді на запит Групи з розробки настанови. Ці дослідження порівнювали:

- змішаний інсулін (25% стандартний, 75% інсулін протамін) плюс глібенкламід проти змішаного інсуліну (25% стандартний, 75% інсулін протамін) і плацебо (n=140, Кокранівська методологічна оцінка якості 2/ 7) (Бахман 1988р)
- змішаний інсулін (НПХ проміжної дії плюс інсулін) двічі на день і глібенкламід проти змішаного інсуліну (НПХ проміжної дії плюс інсулін) двічі на день і плацебо (n=20, Кокранівська методологічна оцінка якості 2 / 7) (Гутняк 1987р)
- інсулін (комбінування інсуліну короткої і проміжної дії) раз або два рази на день плюс глібенкламід проти тільки інсуліну (комбінування інсуліну короткої і проміжної дії) раз або два рази на день (n=27, Кокранівська методологічна оцінка якості 2/7) (Равнік- Хмари 1995р)
- змішаний інсулін (70% НПХ, 30% розчинний) з вечерею плюс глібенкламід проти змішаного інсуліну (70% НПХ, 30% розчинний) і плацебо (n=21, Кокранівська методологічна оцінка якості 7/7) (Ріддл 1992р)
- змішаний інсулін (70% НПХ, 30% стандартного людського інсуліну) з вечерею плюс гліметірид проти змішаного інсуліну (70% НПХ, 30% стандартного людського інсуліну) і плацебо (n=145, Кокранівська методологічна оцінка якості 6 / 7) (Ріддл 1998р).

Слід зазначити, що деякі з цих досліджень мали вибірки маленьких розмірів та/або низьку методологічну оцінку якості.

11.1.3 Клінічно-економічне методологічне введення

Була визначена тільки одна економічна оцінка.¹⁸⁰ Аналіз проводився протягом короткого часу (4 місяці) і не повідомляв про проміжні результати. Для економічного аналізу, щоб інформувати про розподіл ресурсів, важливо враховувати їх вплив на кінцеві клінічні результати, такі як смертність і захворювання.¹⁸¹ Про додаткові витрати і вигоди від використання інсуліну гларгін в порівнянні зі звичайним лікуванням інсуліном не повідомлялося.

Економічна модель була заснована на моделі результатів UKPDS, щоб повідомити Групу з розробки настанови щодо вибору між глітазоном або ексенатидом в якості терапії третьої лінії в порівнянні з іншим видами третьої лінії. Це представлено в додатку С, доступному на: www.rcplondon.ac.uk/pubs/brochure.aspx?e=247

11.1.4 Доказові ствердження

Контроль глікемії

Загальні дані передбачали, що у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію інсуліном (НПХ або попередньо змішаний) і метформіном або похідними сульфонілсечовини, спостерігався значно нижчий рівень HbA_{1c} у порівнянні з пацієнтами, що отримували монотерапію інсуліном. Значення рівня концентрації глюкози плазми натще (ГПН) в більшості досліджень не оцінювалися послідовно.

Таблиця 11.1 HbA_{1c}		
Порівняння	Дослідження	Зміна рівня HbA_{1c} %
Інсулін НПХ + ПГП (SU або SU +метформін) проти монотерапії інсуліном Інсулін (ін'єкції два рази на день або більш)	Кокранівський огляд ¹⁷⁰ 1++	НЗ
Інсулін НПХ (один раз на день) + SU проти інсуліну НПХ (один раз на день)	Кокранівський огляд ¹⁷⁰ 1++	Рівень HbA _{1c} значно нижче у групі комбінування. Різниця 0.3% (95%ДІ 0.0 до 0.6, p=0.03)
НПХ or змішаний інсулін (один раз на день) + ПГП проти інсуліну (два рази на день)	Кокранівський огляд ¹⁷⁰ 1++	Значно нижче рівень HbA _{1c} при монотерапії інсуліном (середня різниця 0.4% (95% ДІ 0.1 до 0.8, p=0.03))
Інсулін НПХ (перед сном) + SU проти інсуліну НПХ (два рази на день) проти інсуліну НПХ 30 (два рази на день)	1 дослідження ¹⁷⁹ 1+	Значно нижче рівень HbA _{1c} у групі комбінування (p<0.001)
Інсулін (попередньо змішаний, щодня) + метформін проти інсуліну (попередньо змішаний щодня)	1 дослідження ¹⁷⁶ 1++	Значно нижче рівень HbA _{1c} у групі комбінування (відрегульована різниця 0.5% 95% ДІ p=0.02)0.1 до 0.9, p=0.002)
Інсулін аспарт (два рази на день) + метформін проти інсулін аспарт (два рази на день)	1 дослідження ⁶⁴ 1+	Значно нижче рівень HbA _{1c} у групі комбінування (середня різниця 39±0.15% (p=0.007))
Інсулін гларгін (один раз на день) + ПГП (SU або метформін) проти інсуліну НПХ 30/70 (два рази на день)	1 дослідження ¹⁷⁸ 1+	Значно нижче рівень HbA _{1c} у групі комбінуванн (-1.64 проти -1.31%, p=0.0003)
Інсулін аспарт 30/70 (два рази на день) + піоглітазон проти двофазного інсуліну аспарт 30/70 (два рази на день)	1 дослідження ¹⁴⁷ 1+	Значно нижче рівень HbA _{1c} у групі комбінування (середня різниця -0.60% SD 0.22%, p=0.008)
SD, стандартне відхилення; SU, похідні сульфонілсечовини		

➤ Доза інсуліну

Кокранівський огляд¹⁷⁰ повідомив, що комбінована терапія інсуліном + ПГП потребує меншу дозу інсуліну в порівнянні з монотерапією інсуліном. РКД176 повідомило про таку ж тенденцію для комбінації інсуліну та метформіну.

Здоров'я і якість життя

Кілька досліджень, що об'єктивно оцінювали здоров'я, якість життя або задоволення лікуванням не повідомили достовірної різниці між комбінованим інсуліном ПГП і

монотерапією інсуліном. Однак, спостерігалася тенденція до більш високого рівня задоволеності пацієнтів у групі комбінованого лікування (особливо серед тих, хто отримує метформін).

Гіпоглікемія

В більшій частині досліджень зареєстрована незначна різниця у частоті події гіпоглікемії між інсуліном + ПГП та монотерапією інсуліном. Однак, більша кількість подій гіпоглікемії спостерігалася у пацієнтів на режимі монотерапії двофазного інсуліну (наприклад, НПХ 30/70).

Таблиця 11.2 Гіпоглікемічні епізоди		
Порівняння	Випадки	Статистична значимість
Інсулін і метформін проти інсуліну і плацебо (більшість пацієнтів у кожній групі на режимі попередньо змішаного інсуліну два рази на день)176	Інсулін і метформін 82%, принаймні, з одним епізодом проти інсуліну і плацебо 66% Серйозна гіпоглікемія метформін (13%) проти плацебо (1%)	BP = 1,24, 95% ДІ від 1,02 до 1,52, p = 0,027 BR =9.48, 95% ДІ 1.24 до 72.2, p=0.009
Інсулін НПХ (перед сном) і похідні сульфонілсечовини і метформін проти інсуліну НПХ 30/70 (два рази на день)177	Середнє значення гіпоглікемічних епізодів у групі інсуліну ПГП 2.7 проти монотерапії інсуліном 4.3	p=0.02
Інсулін гларгін (один раз на день) і глімепірид і метформін проти інсуліну НПХ 30/70 (два рази на день) 178	Гларгін плюс ПГП середня кількість підтверджених НЯ 4.07 проти інсуліну 9.87 (усі гіпоглікемічні епізоди) Гларгін плюс ПГП 2.62 проти інсуліну 5.73 (симптоматичні епізоди) Гларгін плюс ПГП 0.51 проти інсуліну 1.04 (нічні випадки)	p<0.0001 p <0.0009 p<0.0449
Двофазний інсулін аспарт 30/70 (два рази на день) і піоглітазон проти двофазного інсуліну аспарт 30/70 (два рази на день)147	Незначні гіпоглікемічні епізоди % пацієнтів: VAsp 30, 15% проти VAsp 30+PIO 12% Кількість епізодів: VAsp 30, 47 і VAsp 30 + PIO, 15 Симптоми у % пацієнтів: VAsp 30, 40% проти VAsp 30 + PIO 34% Кількість епізодів: VAsp 30, 171 і VAsp 30 + PIO, 115 Випадки (на одного пацієнта на тиждень для всіх епізодів) VAsp 30 = 0,132 проти	Не повідомляється

	ВІАсп 30 + РІО = 0,083	
Інсулін НПХ (перед сном) і гліметірид проти інсуліну НПХ (два рази на день) проти інсуліну НПХ 30/70 (два рази на день)179	Кількість пацієнтів, принаймні, з одним гіпоглікемічним епізодом: інсулін НПХ (перед сном) і гліметірид 61.6% інсулін НПХ (два рази на день), 71.6% інсулін НПХ 30/70 (два рази на день), 72,4%	Не повідомляється
Двофазний інсулін аспарт 30 (два рази на день) і метформін проти двофазного інсуліну аспарт 30 (два рази на день)64	Жодних серйозних гіпоглікемічних епізодів у дослідженні не спостерігалося, незначні гіпоглікемічні епізоди однакові у всіх групах лікування	НЗ

Збільшення ваги

В більшій частині досліджень відзначено, що лікування інсуліном та іншими ПГП (особливо, метформін) пов'язане зі значно меншим набором ваги в порівнянні з монотерапією інсуліном.

Тільки в одному дослідженні¹⁴⁷ що порівнювало комбінування ВІАсп 30 плюс піоглітазон з монотерапією ВІАсп, спостерігалося більше збільшення ваги у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію.

Інші побічні ефекти

Взагалі, не виявлено жодної значущої різниці у частоті і важкості побічних ефектів серед пацієнтів, які отримували тільки інсулін або комбіновану терапію. Проте, одне дослідження¹⁴⁷ виявило, що більш пацієнтів зазнало побічні ефекти, пов'язані з препаратами у групі двофазного аспарту 30/70 плюс піоглітазон (28%) у порівнянні з пацієнтами, які приймали двофазний інсулін аспарт 30/70 (20%). У групі комбінування також спостерігалася більша пропорція пацієнтів з периферичними набряками (6%) в порівнянні з монотерапією аспартом (0%).

11.1.5 Від доказів до рекомендацій

Нові докази продовжують підтримувати думку про необхідність продовжити прийом метформіну, розпочавши інсулінотерапію. Докази були серйозними, ніж раніше для похідних сульфонілсечовини, для акарбози, якщо використовується, а також для тіазолідиндіонів. Для похідних сульфонілсечовини ситуація ускладнюється через багато нових даних щодо використання режимів базального інсуліну, більше невпевненості і занепокоєння, ніж при використанні двофазного інсуліну (попередньо змішаний) через ризик розвитку гіпоглікемії і ризик, що може погіршити досягнутий контроль рівня глюкози в крові. Крім позитивної думки, також існує занепокоєння, що комбінування може викликати збільшення ваги, і не можливо зробити висновок, чи має це клінічне значення або іншим чином важливо для людини з цукровим діабетом 2 типу.

Під час огляду клінічно-економічного моделювання були розглянуті питання ціни і економічної ефективності продовження прийому тіазолідиндіонів, хоча моделювання спеціально не розглядало це питання. Було неясно, чи можуть, маючи високу ціну, тіазолідиндіони забезпечити клінічно-економічну ефективність при продовженні прийому, розпочавши лікування інсуліном. Однак, у деяких пацієнтів (часто з помітним ожирінням) відзначили комбінацію зниження дози інсуліну з високими та помітно поліпшення контролю рівня глюкози крові, коли до інсулінотерапії були додані тіазолідиндіони.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R47 Розпочавши терапію базального інсуліну:

- продовжити прийом метформіну та похідних сульфонілсечовини, похідних сульфонілсечовини (і акарбози, якщо використовується)
- розглянути питання про використання похідних сульфонілсечовини, якщо виникає гіпоглікемія.

R48 Розпочавши прийом попередньо змішаного інсуліну (або режим прийому їжі плюс базальний інсулін):

- продовжувати з метформіном
- продовжувати прийом похідних сульфонілсечовини на початковому етапі, але спостерігати і припинити, якщо виникає гіпоглікемія.

R49 Розглянути питання про комбінування піоглітазону з інсулінотерапією для:

- пацієнта, у якого раніше було відзначено зниження рівня глюкози після терапії тіазолідиндіонами

- пацієнта, що отримує високі дози інсуліну, і у якого недостатньо контролюється рівень глюкози в крові. Попередити пацієнта про припинення піоглітазону у випадку клінічно значущої затримки рідини.

11.2. Терапія інсуліном.

Рекомендація 1.1.17

Обговорити потенційну користь і ризику інсулінотерапії, коли контроль рівня глюкози в крові залишається або стає неадекватним ($\text{HbA}_{1c} >7,5\%$ або вище, як узгоджено з пацієнтом) при прийомі інших заходів. Розпочати лікування інсуліном, якщо пацієнт згоден.

Рекомендація 1.1.18

Для пацієнтів з явною гіперглікемією, що знаходяться на подвійній терапії, розглянути інсулінотерапію замість додавання інших лікарських засобів для контролю рівня глюкози в крові, якщо вони не мають серйозних протипоказань³⁹.

Рекомендація 1.1.19

На початку інсулінової терапії використовувати структуровану програму з активним титруванням дози інсуліну, включаючи:

- структуроване навчання
- продовжувану підтримку по телефону
- частий самоконтроль
- титрування дози до цільової
- розуміння дієтотерапії
- лікування гіпоглікемії
- лікування гострих змін у контролі рівня глюкози в плазмі крові
- підтримка досвідченого і належним чином підготовленого фахівця⁴⁰.

Рекомендація 1.1.20

Розпочати інсулінотерапію, вибрав тип інсуліну і режим прийому.

- Розпочати з людського інсуліну НПХ перед сном або два рази на день за необхідністю.
- Розглянути, як альтернативу, аналог інсуліну пролонгованої дії (інсулін детемір, інсулін гларгін), якщо:

³⁹ Через зайнятість, соціальні чи рекреаційні питання, пов'язані з передбачуваною гіпоглікемією, через тривогу, інші особисті питання або ожиріння.

⁴⁰ Ця рекомендація отримана з клінічної настанови 66 NICE.

- людина потребує допомоги опікуна або лікаря для введення інсуліну, а використання аналога інсуліну пролонгованої дії (інсулін детемір, інсулін гларгін) могло б зменшити частоту ін'єкцій з двох до одного разу на день, або
- спосіб життя людини обмежений регулярними симптоматичними епізодами гіпоглікемії, або
- пацієнту буде необхідно два рази на день приймати ін'єкції інсуліну НПХ у комбінуванні з пероральними цукрознижувальними препаратами, або
- особа не може використовувати пристрій для введення інсуліну НПХ.
- Розглянути прийом два рази на день попередньо змішаного (двофазного) людського інсуліну (особливо якщо рівень $\text{HbA}_{1c} >9,0\%$). Варіантом може бути режим прийому один раз на день.

- Розглянути попередньо змішані препарати, які включають аналоги інсуліну короткої дії, ніж попередньо змішані препарати, які включають людський інсулін короткої дії, якщо:
 - пацієнт віддає перевагу введенню інсуліну безпосередньо перед їжею, або
 - гіпоглікемія є проблемою, або
 - рівень глюкози в крові помітно підвищується після прийому їжі.

Рекомендація 1.1.21

Розглянути перехід на аналог інсуліну пролонгованої дії (інсулін детемір, інсулін гларгін) з інсуліну НПХ у осіб:

- хто не досягає свого цільового рівня HbA_{1c} через значну гіпоглікемію, або
- хто відчуває значну гіпоглікемію при прийомі інсуліну НПХ незалежно від досягнутого рівня HbA_{1c}, або
- хто не може використовувати пристрій для введення інсуліну НПХ, але може вводити інсулін безпечно і точно, якщо перейде на аналог інсуліну пролонгованої дії, або
- хто потребує допомоги від доглядача або медичного працівника для введення ін'єкції інсуліну, і для яких перехід на аналог інсуліну пролонгованої дії дозволить зменшити кількість щоденних ін'єкцій.

⁴¹ Дивись клінічну настанову 87 NICE.

Рекомендація 1.1.22

Спостерігати за пацієнтом, який знаходиться на режимі базального інсуліну (інсулін НПХ або аналог інсуліну пролонгованої дії [інсулін детемір, інсулін гларгін]) щодо необхідності прийому інсуліну короткої дії перед їжею (або попередньо змішаний інсулін).

Рекомендація 1.1.23

Спостерігати за пацієнтом, який використовує попередньо змішаний інсулін один або два рази на день щодо необхідності подальших ін'єкцій інсуліну короткої дії перед їжею або для зміни режиму прийому їжі плюс базальний інсулін на основі інсуліну НПХ або аналога інсуліну пролонгованої дії (інсулін детемір, інсулін гларгін), якщо контроль глюкози в крові залишається недостатнім.

Коментарі робочої групи:

Характеристика препаратів інсуліну

Вид інсуліну	Міжнародна непатентована назва	Дія		
		Початок	Пік	Тривалість
Інсуліни ультракороткої дії (аналоги інсуліну)	Інсулін лізпро	Через 5-15 хв.	Через 1-2 год.	5-6 год.
	Інсулін аспарт			
	Інсулін глулізін			
Інсулін короткої дії	Інсулін людський генно-інженерний	Через 20-30 хв.	Через 2-4 год.	5-6 год
Інсулін середньої тривалості дії*	Ізофан-інсулін людський генно-	Через 2 год.	Через 6-10 год.	12-16 год.

	<i>інженерний (НПХ-інсулін)</i>			
<i>Інсуліни тривалої дії (аналоги інсуліну)</i>	<i>Інсулін гларгін</i>	<i>Через 1-2 год.</i>	<i>Не виражен</i>	<i>До 24 год.</i>
	<i>Інсулін детемір</i>			
<i>Суміш інсулінів короткої дії і НПХ-інсуліну*</i>	<i>Інсулін двофазний людський генно-інженерний</i>	<i>Такі ж самі, як у інсулінів короткої дії і НПХ-інсулінів, тобто в суміші вони діють окремо</i>		
<i>Суміш інсулінів ультракороткої дії і протамінізованих інсулінів ультракороткої дії*</i>	<i>Двофазний інсулін лізпро</i>	<i>Такі ж самі, як у інсулінів ультракороткої дії і НПХ-інсулінів, тобто в суміші вони діють окремо</i>		
	<i>Двофазний інсулін аспарт</i>			

* Перед використанням необхідно перемішати.

11.2.1 Введення

Інсулін детемір та інсулін гларгін це аналоги людського інсуліну пролонгованої дії. Вони готуються шляхом модифікації людського інсуліну для зміни його розчинності. Це дозволяє повільне вивільнення в кров з підшкірної клітковини і більш тривалу дію, яка точніше імітує природну секрецію базального інсуліну.

Обидва інсулін детемір і інсулін гларгін вводяться за допомогою підшкірних ін'єкцій та ліцензовані для використання у комбінуванні з пероральними цукрознижувальними препаратами.

11.2.2 Огляд доказів

Огляд доказів заснований на резюме доповіді щодо оцінки технології. Для більш детальної інформації, див додаток 6.2.

Було виявлено декілька опублікованих систематичних оглядів, і були додані дані з нових опублікованих досліджень. Три огляди (Хорват і співавт. 2007р; Тран і співавт. 2007р; Уоррен і співавт. 2004р) було оцінені як хорошої якості і були включені в огляд; огляд включив 14 досліджень інсуліну гларгін і два - інсуліну детемір. Три нових дослідження (Монтанана і співавт. 2007р; Пан і співавт. 2007р; Філіс-Цімікас і співавт. 2006р) (одне інсуліну гларгін і два - інсуліну детемір) були об'єднані з відповідними старими в оновленому мета-аналізі. Також було включене одне дослідження інсуліну гларгін у порівнянні з інсуліном детемір (Розенсток і співавт. 2008р).

11.2.3 Доказові ствердження

Основне клінічне питання

Чи відрізняється ефективність між інсуліном НПХ і аналогом інсуліну пролонгованої дії (інсулін гларгін, інсулін детемір), коли призначений базальний інсулін?⁴²

⁴² Порівняння 1-4 у розділі про інсулін пролонгованої дії в доповіді оцінки технології, стор. 81-146.

При цукровому діабеті 2 типу, медичні працівники пропонують лікування інсуліном, коли комбінування пероральних препаратів, дієти й фізична активність не контролюють в повній мірі рівень глюкози в крові. Звичайна практика полягає в додаванні базального інсуліну до метформіну і інших пероральних ліків за необхідністю.

HbA_{1c}

Мета-аналіз не показав статистично значущої різниці у рівні HbA_{1c} між інсуліном гларгін (десять досліджень) або інсуліном детемір (чотири дослідження) в порівнянні з інсуліном НПХ.

Взагалі, інсулін гларгін та інсулін НПХ ефективно знижують рівень HbA_{1c}: жодної значущої різниці між інсулінами не відзначено (середня різниця 0,00% HbA_{1c}, 95% ДІ -0,11 до 0,10).

Взагалі, інсулін детемір та інсулін НПХ ефективно знижують рівень HbA_{1c}: жодної значущої різниці між інсулінами не відзначено (середня різниця 0,07% HbA_{1c}, 95% ДІ -0,03 до 0,18).

Гіпоглікемія

Мета-аналіз показав статистично значущі нижчі показники гіпоглікемії при прийомі інсуліну гларгін (сім досліджень) або інсуліну детемір (чотири дослідження) в порівнянні з інсуліном НПХ.

Взагалі, менше учасників відзначили будь-які епізоди гіпоглікемії у групах інсуліну гларгін (діапазон 23.8-62.3%), ніж у групах інсуліну НПХ (діапазон 32,4-74,6%, відносний ризик [ВР] 0,89; 95% ДІ 0,83 до 0,96).

Взагалі, менше учасників відзначили будь-які епізоди гіпоглікемії в групах інсуліну детемір (діапазон 16.0-63.7%), ніж у групах інсуліну НПХ (діапазон від 32,3 – 80,3%, ВР = 0,68; 95% ДІ 0,54 до 0,86).

Взагалі (чотири дослідження), менша кількість учасників відзначила епізоди симптоматичної гіпоглікемії у групах інсуліну гларгін (діапазон 27.2-61.4%), ніж у групах інсуліну НПХ (діапазон 48.5-66.8%, ВР = 0,80; 95% ДІ 0,68 до 0,93).

Мета-аналіз не показав статистично значущої різниці показників важкої гіпоглікемії між інсуліном гларгін (шість досліджень) та інсуліном детемір (чотири дослідження) в порівнянні з інсуліном НПХ.

Взагалі, кількість учасників з важкою гіпоглікемією була однаковою в групах інсуліну гларгін (діапазон 0-2.6%) і інсуліну НПХ (діапазон 0-4.4%, ВР = 0,82; 95% ДІ 0,45 до 1,49).

Взагалі, кількість учасників з важкою гіпоглікемією була однаковою в групах інсуліну детемір (діапазон 0,4-1,8%) та інсуліну НПХ (діапазон 0-2,5%, ВР = 0,59 95% ДІ 0,15 до 2,24).

Мета-аналіз показав статистично значущі нижчі показники нічної гіпоглікемії в групі інсуліну гларгін (сім досліджень) або інсуліну детемір (чотири дослідження) в порівнянні з інсуліном НПХ.

Взагалі, кількість учасників з нічними епізодами гіпоглікемії була нижче в групах інсуліну гларгін (діапазон 7.4-31.3%), ніж у групах інсуліну НПХ (діапазон 23.8-40.2%, ВР 0,54, 95% ДІ 0,43 до 0,69).

Взагалі, кількість учасників з нічними епізодами гіпоглікемії була нижче в групах терапії інсуліном детемір (діапазон 4.7-30.0%), ніж у групах інсуліну НПХ (діапазон 13.4-47.1%, ВР 0,54, 95% ДІ 0,42 до 0,68).

Вага

Діапазон зміни ваги для учасників у групі інсуліну гларгін в порівнянні з групою НПХ був від втрати ваги на 1,1 кг, до збільшення на 0,3 кг (середня втрата ваги 0,1 кг), а також для учасників групи детеміру в порівнянні з групою НПХ діапазон був від втрати ваги на від 1,6 кг до 0,8 кг (середня втрата ваги 1,2 кг). Мета-аналіз не може бути здійснений через відсутність даних.

Якість життя

Включені дослідження не відзначили жодних результатів, пов'язаних з якістю життя, для отримання значущих висновків.

Загальні результати

Побічні ефекти

У трьох дослідженнях повідомлялось про побічні ефекти:

В одному дослідженні повідомлялося про 66 побічні ефекти (у 45 учасників), які, можливо, були пов'язані з лікуванням (22 учасників у групі інсуліну гларгін, 23 у групі інсуліну НПХ). Більшість явищ була як реакція в місці ін'єкції і, хоча значення *p* не повідомлялося, жодної значущої різниці між групами не визначено. Жодної значущої різниці між групами серед серйозних побічних ефектів не визначено, а також жоден ефект не був пов'язане з лікуванням (Пан і співавт. 2007р).

У дослідженні IMT PREDICTIVE-BMI визначено 91 побічних ефектів у групі інсуліну детемір і 73 у групі інсуліну НПХ, шість з них у групі інсуліну детемір і чотири в групі інсуліну НПХ були серйозними (але навряд пов'язаними з базальним інсуліном). Були три вибування з групи інсуліну детемір через побічні ефекти і жодне з групи інсуліну НПХ. (Монтанана і співавт. 2007р)

У третьому дослідженні не було відзначено статистично значущої різниці у частоті виникнення побічних ефектів між порівняльними групами (150 подій у 70 учасників, які приймали ввечері інсулін детемір, 144 подій у 82 учасників, які приймали інсулін НПХ). Жоден побічний ефект не був пов'язаний з інсулінами. Не було відзначено жодної значущої різниці між групами серед потенційних алергічних реакцій⁴³ (п'ять подій у п'яти учасників, які приймали інсулін детемір ввечері, одна подія у одного учасника, який приймав інсулін НПХ) або реакцій в місці ін'єкції (сім подій у шести учасників, які приймали інсулін детемір ввечері, дві події у двох учасників, які приймали інсулін НПХ) (Філіс-Цімікас і співавт. 2006р).

⁴³ Як описано у роботі – жодних деталей не повідомляється.

Однак, не було отримано жодних даних щодо довгострокової безпеки аналогів інсуліну. Не було інформації про ускладнення діабету, а також дослідження були недостатні для надійної оцінки цих результатів.

Загальна добова доза інсуліну

В двох дослідженнях не визначено жодної значущої різниці між групами лікування у середніх добових дозах інсуліну (Пан і співавт. 2007р; Філіс-Цімікас і співавт. 2006р).

Основне клінічне питання

Який ефект використання інсуліну гларгін в порівнянні з інсуліном детемір?⁴⁴

HbA_{1c}

Розенсток і його колеги⁴⁵ повідомили, що не було жодної значущої різниці у рівні HbA_{1c} між інсуліном детемір і інсуліном гларгін; обидва знизили рівень HbA_{1c} приблизно на 1,5% через 52 тижні (середній вихідний рівень HbA_{1c} 8,62% і 8,64% в групах інсуліну детемір і інсуліну гларгін, відповідно, різниця між групами 0,05%, 95% ДІ -0,11 до 0,21) (Розенсток і співавт. 2008р).

Гіпоглікемія

Загальні повідомлені показники епізодів гіпоглікемії або нічної гіпоглікемії були однаковими в обох групах (загальні показники на один пацієнто-рік 6,2 і 5,8 у групі інсуліну детемір і інсулін гларгін, відповідно, ВР 0,94, 95% ДІ 0,71 до 1,25; нічні епізоди на один пацієнто-рік як 1,3 в обох групах інсуліну детемір і інсуліну гларгін, ВР 1,05, 95% 0,69 до 1,58) (Розенсток і співавт. 2008р).

Вага

Учасники, що були рандомізовані до групи інсуліну детемір, через 52 тижні набрали менш ваги (2,7 кг збільшення від середньої вихідної ваги 87,4 кг), ніж ті, що приймали інсулін гларгін (3,5 кг збільшення від середньої вихідної ваги 87,4 кг) (різниця між групами -0,8 кг, ДІ не повідомлявся, р=0,03) (Розенсток і співавт. 2008р).

Учасники, яким вводили інсулін детемір один раз на день, набрали через 52 тижні менш ваги (у середньому 2,3 кг), ніж учасники, яким вводили інсулін детемір два рази на день (у середньому 3,7 кг, аналогічно групі інсуліну гларгін) (Розенсток і співавт. 2008р).

Якість життя

Включене дослідження не відзначило жодних результатів, пов'язаних з якістю життя.

Інші результати

Середня добова доза була вище в групі інсуліну детемір (0,52 од /кг з раз на добу; 1,00 од/ кг два рази на день), ніж для інсуліну гларгін (0,44 од/ кг раз на добу).

Реакції в місці ін'єкції були більш пов'язані з інсуліном детемір в порівнянні з інсуліном гларгін (4,5% проти 1,4%, різниця між групами в 3,1%, ДІ або значення р не повідомлялися).

11.3 Пристрої введення інсуліну

В цьому документі не розглядаються інсулінові насоси; вони були предметом судження в недавньої технологічної оцінки NICE, і у пацієнтів з діабетом 2 типу широко не застосовуються.²¹⁷

11.3.1 Клінічне введення

Раніше інсулін зазвичай вводився за допомогою шприцу, що вимагало точного вимірювання дози інсуліну з флаконів з інсуліном у відповідних санітарно-гігієнічних умовах. Сучасна шприц-ручка вирішила більшу частину проблем вимірювання дози, уникаючи при цьому більшість гігієнічних проблем, і пропонує зручний і безпечний засіб введення ін'єкцій. Однак, існує кілька моделей інжекторів, в тому числі, деякі призначені для осіб з візуальними та фізичними вадами.

⁴⁴ Порівняння 5 у розділі про інсулін пролонгованої дії в доповіді оцінки технології, стор. 81-146.

⁴⁵ Оцінений як помірна якість, n=582, спостереження 52 тижні.

В цьому документі розглядається клінічне питання чи має певна шприц-ручка доказову перевагу перед будь-якою іншою, в тому числі у групи людей, які мають труднощі з використанням таких пристроїв.

11.3.2 Методологічне введення

Були визначені шість перехресних РКД, які порівнювали шприц-ручки або інші системи введення зі звичайними шприцами.²¹⁹⁻²²⁴ Одно дослідження було виключено через методологічні обмеження.²²⁴ Також були виявлені два перехресних РКД, в яких порівнювалися різні види шприц-ручок.^{220, 225}

Попередня настанова не охоплювала докладно цю галузь, і дослідження шукались тільки, починаючи з 1995 року для уникнення розгляду застарілих пристроїв.

Жодне дослідження не було особливої високої методологічної якості з декількома подробицями, що повідомляли про рандомізацію, приховування або аналіз силу дослідження. Лише в небагатьох дослідженнях враховували методи введення інсуліну, що пацієнти використовували раніше. Більшість досліджень оцінювали переваги пацієнтів за допомогою використання власних, спеціально розроблених для цієї мети опитувальників; було примітно, що деякі з них містили «директивні» питання.

11.3.3 Клінічно-економічне методологічне введення

Роботи за клінічно-економічною методологією не визначені

11.3.4 Доказові ствердження: шприци проти інших систем введення інсуліну

Контроль глікемії

Одне дослідження виявило, що значення рівня глюкози в крові перед обідом були нижче, протягом лікування за допомогою шприц-ручок ($p < 0,01$), але жодної іншої істотної відмінності між ручками та шприцами щодо рівня глюкози в крові або HbA_{1c} не було знайдено.²¹⁹ Три інші дослідження не виявили жодної різниці між шприцами та іншими пристроями введення щодо глікемічного контролю.²²¹⁻²²³ Рівень 1 +

Гіпоглікемічні епізоди і небажані явища

Два дослідження не відзначили жодної важливої відмінності між шприц-ручками і шприцами у частоті епізодів гіпоглікемії.^{219,221} В інших дослідженнях побічні ефекти, пов'язані з лікуванням,²²³ не вивчалися або профілі безпеки для шприц-ручок і ампул/шприців були однаковими.²²² Рівень 1 +

Основні прийняті результати пацієнтів

Операційне використання

В одному дослідженні пацієнти, починаючи прийом інсуліну за допомогою шприц-ручок визнали ін'єкції інсуліну легкими (63%) або дуже легкими (33%) к кінцю 12 тижня, у той час як ті, хто почав прийом інсуліну зі звичайними шприцами, визнали його більш важким і тільки 24% знайшли його дуже легким к кінцю 12 тижня, а 51% легким ($p = 0,0005$).²²¹ Рівень 1 +

Інші дослідження (які не представили значення) виявили, що процедури введення інсуліну з шприц-ручок у порівнянні зі шприцом були швидше (88%)²¹⁹, і що шприц-ручки виявилися простішими у використанні в загальному порівнянні із шприцами (74% проти 21%, відповідно).²²² Рівень 1 +

У дослідженні пацієнтів з моторною дисфункцією і/або проблемами із зором, пристрої для ін'єкцій інсуліну з великим циферблатом, легким для читання, великими кнопками для ін'єкцій і чутним клацанням для кожної одиниці ін'єкції, виявилися простішими у використанні в порівнянні з ампулами і шприцами у 82% пацієнтів з оцінкою практичних аспектів ін'єкційних пристроїв (дозування та ін'єкції) як дуже простими або легкими у 86%.²²³ Рівень 1 +

Дослідження слабозорих пацієнтів показало, що 80% були в змозі після вивчення письмових інструкцій вводити три дози інсуліну за допомогою пристрою ін'єкції інсуліну з легким для читання циферблатом, великими кнопками для ін'єкцій і чутним клацанням для одиниці введення. Це було значно більше, ніж серед тих, хто використовував шприци (27%, $p < 0,001$) або шприц-ручки (61%, $p < 0,001$).²²⁰ Рівень 1 +

Попередній відбір дози

Дослідження, що порівнювали ручку зі звичайними шприцами і ампулами, виявили, що підготовка і введення дози інсуліну були значно легше для пацієнтів, хто використовував шприц-ручки ($p = 0,0490$).²²¹ Рівень 1 +

Інші дослідження (які не представили значення) повідомили, що 86% опитаних зазначили, що підготовка дози інсуліну за допомогою шприц-ручки була легше, ніж з ампули інсуліну із звичайним шприцом²¹⁹ і, що 85% пацієнтів повідомили, що для них легше читати масштаб дози інсуліну у шприц-ручки, ніж в ампулі/ шприці (10% опитаних визначали читання дози інсуліну легше в ампулі/ шприці).²²² Рівень 1 +

Біль

Дослідження показало, що біль при ін'єкції була значно нижче за допомогою шприц-ручок, ніж шприців і ампул ($p = 0,0018$). Пацієнти, що почали зі шприців, повідомили про значно менший біль при ін'єкції після переходу на шприц-ручки ($p = 0,0003$).²²¹ Інше дослідження показало, що 55% учасників визначили ін'єкції інсуліну за допомогою ручок менш болючими, в порівнянні зі звичайним шприцом, хоча 43% не помітили жодної різниці.²¹⁹ Рівень 1 +

Перевага пристроїв

У дослідженні пацієнтів з моторної дисфункцією і /або проблемами із зором, пристрої для ін'єкцій інсуліну з легким для читання циферблатом, великими кнопками для ін'єкцій і чутним клацанням для одиниць внутрішнього введення були значно краще ампул та шприців (82% проти 10%, $p < 0,001$).²²³ Рівень 1 +

У всіх дослідженнях, які порівнюють ручки зі звичайними шприцами, більше пацієнтів відзначили перевагу ручок в порівнянні зі звичайними шприцами і ампулами.²¹⁹⁻²²² Рівень 1 +

Пристрої введення інсуліну проти інших пристроїв введення інсуліну

НовоПен® 3 проти ХьюмаПен Ерго® проти ХьюмалогПен® проти ІнноЛет® проти ФлексПен®

Слухове підтвердження введення дози чутно 100% учасників дослідження з НовоПен® 3, 98% з ФлексПен®, 90% з ІнноЛет®, 75% для ХьюмаПен Ерго® та 63% для ХьюмалогПен®. Відзначена значна різниця між НовоПен® 3 та ХьюмалогПен® ($p < 0,001$), ХьюмаПен Ерго® ($p < 0,001$) і ІнноЛет® ($p < 0,01$), ФлексПен® і ХьюмалогПен® ($p < 0,001$), і ХьюмаПен Ерго® ($p < 0,01$).²²⁵ Рівень 1 +

Для тактильного почуття (частка пацієнтів, фізично відчувала правильний набір дози) це було 100% з ФлексПен®, 92% з НовоПен® 3, 81% ІнноЛет®, 67% ХьюмаПен Ерго® і 50% з ХьюмалогПен®. Значно більша кількість пацієнтів повідомили, що вони набрали правильну дозу з ФлексПен® в порівнянні з ХьюмалогПен® ($p < 0,001$), ХьюмаПен Ерго® ($p < 0,001$) і ІнноЛет® ($p < 0,01$). Також були відзначені суттєві відмінності між НовоПен® 3 та ХьюмалогПен® ($p < 0,001$) і ХьюмаПен Ерго® ($p < 0,01$).225 Рівень 1 +

Пацієнти відчували найбільш впевненість у встановленні правильної дози з НовоПен® 3 та ФлексПен®. Оцінка НовоПен® 3 була значно вище, ніж ІнноЛет® ($p < 0,001$), ХьюмаПен Ерго® ($p < 0,001$) і ХьюмалогПен® ($p < 0,001$), тоді як FlexPen® значно вище, ніж ХьюмалогПен® ($p < 0,01$).225 Рівень 1 +

ІнноЛет® проти ХьюмалінПен®

У групі пацієнтів з порушеннями зору, пристрої інсуліну ІнноЛет® (легкий для читання циферблат, великі кнопки для ін'єкцій і чутне клацання для одиниць внутрішнього введення) виявилися значно ефективнішими, ніж ХьюмалінПен® з точки зору візуальної точності при читанні розміру дози (92% проти 45%, $p < 0,001$). Крім того, значно більше пацієнтів, які використовують ІнноЛет®, змогли інтуїтивно встановлювати і обійтися дозою інсуліну 20 од. (84% проти 41%, $p < 0,001$) і ІнноЛет® був значно краще ХьюмалінПен® (87% проти 13%, $p < 0,001$).220

11.3.5 Від доказів до рекомендацій

Існує немає сильних доказів того, що ручки-інжектори інсуліну кращий варіант для інсулінотерапії, але в клінічній практиці це було безсумнівним. Дослідження, які порівнюють пристрої, не оцінювали всі пристрої, більшість були відкритими, одноцентровими, проводилися за фінансуванням спонсору. Питання похилення було актуальним. Вважалося, що деякі пристрої попередньо краще, ніж інші, однак широко відомо про їх регулярне призначення. При призначенні необхідно повністю ознайомитися з рекомендованими пристроями, це буде важко для всіх доступних пристроїв.

Один пристрій для введення ін'єкції, ІнноЛет®, був не шприц-ручка, але спрямований більш на людей з обмеженими фізичними можливостями в маніпулюванні систем. Дослідження узгоджуються з клінічним досвідом, припускаючи, що цей пристрій був успішним в забезпеченні самостійного введення у деяких пацієнтів, які не могли б без них зробити це легко і надійно.

Будь ласка, зверніться до настанови щодо діабету у Великобританії з питань утилізації пристроїв / голок.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R56 Пропонувати пацієнту, який потребує інсулін, процедуру навчання використанню ін'єкційних пристроїв (як правило, шприц-ручка і картридж або одноразові шприци-ручки), щоб для них та/або їх доглядачів їх використання було простим.

R57 Організувати місця утилізації голок.

R58 Якщо людини страждає обмеженням в активності рук або має проблеми і потребує інсулін, пропонувати пристрої або пристосування, що:

беруть до уваги його індивідуальні потреби, щоб успішно їх використовувати.

11.4. Економічна ефективність: Пероральні препарати для контролю рівня глюкози (інші пероральні препарати і ексенатид) та інсуліни.

11.4.1 Опубліковані дослідження

Група оцінки технології провела систематичний аналіз відповідних витрат і ефективності досліджень. Огляд також вивчав докази, що були опубліковані в тезах. Більшість досліджень, що були визначені Групою оцінки, проводилися не в Великобританії, і багато з них проводилися виробниками ліків. Якщо не вказано інше, наступний огляд фокусується на повній економічній оцінці за умовами Великобританії. Більш детальна інформація щодо інших визначених досліджень наведена в доповіді щодо оцінки технологій, додаток 6.2. Слід зазначити, що Група оцінки також включала в свою роботу розгляд деяких важливих оцінок, які були проведені Шотландським Консорціумом лікарських засобів.

Ексенатид проти гларгіну

У дослідженні, яке проводилося спонсором-виробником, Рей і його колеги порівняли ексенатид з інсуліном гларгін на основі моделі діабету, що була розроблена Центром дослідження результатів - моделі CORE (Рей і співавт. 2007р)⁴⁶. Вартість ексенатиду на основі випадків склала ціна у США за чинним обмінним курсом, тому що ціна у Великобританії під час аналізу була недоступна. Рік ціни аналізу - 2004. Користь від втрати ваги була застосована в перші 2 роки моделювання; значення були взяті з даних щодо ціни витрат на діабет типу 2 в Європі (CODE-2), які спільно проаналізували нудоту і ІМТ⁴⁷. Через 2 роки було застосовано 0,0061 втрати ваги на одиницю ІМТ вище 25 кг/м² (дані щодо часу зміни CODE-2 аналізуються у дослідженні Багусту і Біла 2005р). Витрати і вигоди були дисконтовані на 3,5% щороку.

У рамках базового сценарію, модель показувала очікувані вигоди і витрати за 35-річний період. Ексенатид був більш ефективним й дорогим, ніж інсулін гларгін; коефіцієнт приросту ефективності витрат (ICER) склав £22420 за рік якісного життя (QALY). Ці результати були чутливі до передбачуваної користі від втрати ваги: за допомогою CODE-2 користь, що була отримана використанням часу для збільшення ваги, збільшила ICER до £39763.

Було визначено друге дослідження, що порівнювало ексенатид з інсуліном гларгін в умовах Великобританії. Аналіз (Воель і співавт. 2008р) (проведений виробником інсуліну гларгін) був заснований на дискретній моделі випадків у осіб з діабетом 2 типу, використовуючи дані про ризик, що були отримані з Проспективного Дослідження Діабету у Великобританії (UKPDS) щодо розвитку судинних ускладнень і для зменшення багатоваріантної регресії, пов'язаних з гіпоглікемією. Модель показувала групу в 1000 чоловік за 40 років. Пацієнти мали характеристики, схожі з вихідними показниками у дослідженні Рея і його колег 2007 року (Рей і співавт. 2007р). Результати показують, що ексенатид нерентабельний: інсулін гларгін виявився і менш дорогим і більш ефективним, ніж ексенатид у всіх змодельованих сценаріях.

Різниця між цими двома дослідженнями пов'язана, зокрема, з певними ресурсами, що були використані в моделі. Наприклад, дослідження Воеля і його співробітників (Воель і співавт. 2008р) не включало жодної потенційної шкоди, пов'язаної зі збільшенням ваги.

Інсулін гларгін і інсулін детермір

Дослідження Мак'юен і його колег (яке фінансувалося виробником інсуліну гларгін) порівнювало інсулін гларгін з інсуліном НПХ (Мак'юен і співавт. 2007р). У дослідженні була використана дискретна модель випадків для прогнозування витрат і результатів, що пов'язаних зі здоров'ям, в групі 1000 осіб за 40 років. Ціни вказані в фунтах стерлінгів по

ціні 2005 року. Витрати і вигоди дисконтовані на 3,5% на рік. Це дослідження показало, що інсулін гларгін економічно ефективніше в двох сценаріях моделювання: в сценарії на основі відмінності в показниках тільки гіпоглікемії, ICER був близько £ 10,000 за QALY, в сценарії на основі відмінності в показниках тільки HbA_{1c}, ICER був близько £ 14000 за QALY. Група оцінки технології відзначила, що відносно зниження гіпоглікемії в моделі склало 40% на основі мета-аналізу виробника. Тим не менш, базовий рівень розвитку гіпоглікемії був частково заснований на дослідженнях цукрового діабету 1 типу, і тому не мають відношення до осіб з цукровим діабетом 2 типу, які мають нижчі показники розвитку гіпоглікемії.

Група оцінки технології визначила одну повну роботу, що оцінювала економічну ефективність інсуліну детемір (Валентин і співавт. 2007р). Виробник препарату фінансував дослідження, яке було перспективою для система охорони здоров'я США. Ця оцінка була заснована на базовій моделі CORE і порівнювала інсулін детемір з пероральними цукрознижувальними препаратами, інсуліном НПХ та інсуліном гларгін. Дані були введені за результатами оглядового дослідження PREDICTIVE. За 35-річний період інсулін детемір був високо рентабельним порівняно з альтернативами: ICER на основі випадків був менш, ніж \$7500, однак Група оцінки технології мала сумніви, чи не перебільшувала у моделі оцінка клінічну ефективність інсуліну детемір, тому що передбачалося, що рівень HbA_{1c} складає на 0,6% нижче при прийомі детеміру ніж гларгіну або НПХ. Була визначена інша повна робота, що вивчала економічну ефективність інсуліну детемір. Цей аналіз Валентина і його колеги (2008р) взяв за перспективу німецьку систему охорони здоров'я. Він був націлен на оцінку довгострокової економічної ефективності переходу осіб з цукровим діабетом 2 типу на режим інсуліну детемір, коли пероральні антидіабетичні препарати не забезпечують достатній контроль ні в монотерапії, ні в комбінуванні з інсуліном НПХ або з інсуліном гларгін. Як і в попередньому дослідженні (Валентин та співавт. 2007р), моделювання ґрунтувалося на висновках німецького субаналізу дослідження PREDICTIVE і було організовано виробником інсуліну детемір. Автори дійшли до висновку, що перехід осіб з неадекватним контролем при прийомі пероральних препаратів окремо або в комбінуванні з інсуліном НПХ або інсуліном гларгін на інсулін детемір з пероральними протидіабетичними засобами або без них, був пов'язаний з покращенням якості життя з поправкою на тривалість життя і рентабельність в трьох сценаріях, що були оцінені.

Був визначений аналіз ефективності інсуліну детемір NHS у Великобританії, але доступна була тільки анотація. Використання моделі CORE, Сміт і його колеги оцінили економічну ефективність інсуліну детемір в порівнянні з базально-болусним інсуліном НПХ у осіб з діабетом 2 типу. Моделювання оцінювало ICER як £19218 за QALY для інсуліну детемір відносно до інсуліну НПХ (Сміт і співавт. 2004р).

Ситагліптин і влдагліптин проти розиглітазону і піоглітазону

Моделююче дослідження Шварца і його колеги спрямовано на оцінку ефективності витрат на ситагліптин в контексті шести європейських країн: Австрії, Фінляндії, Португалії, Шотландії, Іспанії та Швеції (Шварц і співавт. 2008р). Аналіз, використаний у моделі Januvia Diabetes Economic (JADE), широко полягає на рівнянні ризику моделі UKPDS.

Шварц і його колеги вивчили ефективність витрат на додавання ситагліптину другої лінії для людей з неконтрольованою гіперглікемією (визначається як підвищення HbA_{1c} більше 6,5%) до режиму метформіну. Для моделювання Великобританії на основі шотландського даних, оцінений ICER ситагліптин проти розиглітазону був 1567 £ за QALY. Для порівняння з

похідними сульфонілсечовини, з якої пацієнти без реакції прогресували до інсуліну, оцінений ICER був £ 8045 за QALY.

Для порівняння з похідними сульфонілсечовини, з якої пацієнти без реакції прогресували до розиглітазону з метформіном перед інсуліном, ICER склав £ 7502.

У всіх аналізів чутливості, ситагліптин залишався економічно ефективним (ICER був значно нижче порога в розмірі £ 20,000 в QALY).

Група оцінки технологій зазначила обмеження цього дослідження в тому, що воно вважало ситагліптин як препарат другої лінії, а не додавання як препарату третьої лінії до метформіну та похідних сульфонілсечовини.

Група оцінки технологій не виявила будь-які роботи, які вивчали економічну ефективність віддагліптину з перспективи NHS Великобританії. Були виявлені дві анотації (Фон і співавт. 2007р) і (Селея і співавт. 2007р), що порівнювали відносну ефективність витрат ситагліптину, віддагліптину, розиглітазону і піоглітазону з точки зору Мексиканської системи охорони здоров'я. Показники результатів у цих дослідженнях були неясні, але, здавалися просто питомим зниженням HbA_{1c}. Обидві тези зробили висновок, що віддагліптин краще інших видів лікування.

Новий аналіз в настанові "Цукровий діабет 2 типу. Національна клінічна настанова надання первинної та вторинної медичної допомоги (оновлення)"

Новий аналіз ефективності витрат на режими лікування третьої лінії засновані на моделі UKPDS Результати були представлені в настанові «Цукровий діабет 2 типу. Національна клінічна настанова надання первинної та вторинної медичної допомоги (оновлення)» (Див. www.nice.org.uk/CG66FullGuideline).

Модель UKPDS це - комп'ютеризоване моделювання, призначене для оцінки тривалості життя, регулювання тривалості якісного життя і витрат на ускладнення у людей з діабетом 2 типу. Вона використовує рівняння і алгоритми опублікованих в UKPDS.

Аналіз, проведений для клінічної настанови NICE 66, порівнював наступні варіанти лікування: інсулін НПХ, попередньо змішані аналоги інсуліну, інсулін гларгін, піоглітазон і розиглітазон і ексенатид. Встановлено, що людський інсулін НПХ найбільш економічний варіант в базовому випадку. Він залишався найбільш економічним варіантом у різних підгрупах, коли характеристики групи змінювалися с часом. Він також залишився найбільш ефективним варіантом, якщо припустити, що ефект лікування препаратами тривав протягом 10 років замість 3-х років.

Важливо зазначити, що клінічна настанова NICE 66 також вивчала докази рентабельності, пов'язаних з використанням піоглітазону та розиглітазону в якості терапії другої лінії.

11.4.2 Новий аналіз ефективності витрат для цієї рекомендації щодо нових препаратів

Група оцінки технології також зробила новий аналіз економічної ефективності різних режимів з використанням моделі UKPDS. В моделюванні використані вихідні характеристики, на основі тих, що використовуються в роботі «Цукровий діабет 2 типу. Національна клінічна настанова надання первинної та вторинної медичної допомоги (оновлення)» (див. www.nice.org.uk/CG66FullGuideline). Тому базовий випадок передбачав, наприклад, вихідний вік 58 років і ІМТ 30 кг/м². Чоловіки і жінки моделювалися окремо. Тому що жінки, в середньому, нижче чоловіків, для даного ІМТ середня вага пацієнток дещо менше. Базова вага для чоловіка в моделі була 87 кг, для жінок - 82 кг.

Аналізи були проведені зі включенням поширеності різних ускладнень або без них на основі дослідження THIN (RTI Health Solutions, 2006р). Аналіз "з ускладненнями" передбачав, що люди з одним ускладненням не мали одночасно іншого. Група оцінки технології представила

результати економічної ефективності парних порівнянь на основі доказів безпосередніх порівняних клінічних досліджень, як це визначено в клінічному огляді ефективності. У першому моделюванні була зроблена спроба розглянути економічну ефективність порівняння, для яких немає прямих безпосередніх даних. Ці дані не представлені в остаточній редакції доповіді Групи з оцінки або цієї настанови через стурбованість щодо доцільності проведення непрямих аналізів лікування в даному випадку.

Парні порівняння були наступними:

- ексенатид в порівнянні з інсуліном гларгін
- ситагліптин в порівнянні з розиглітазоном відагліптин в порівнянні з піоглітазоном
- інсулін гларгін порівняно з інсуліном НПХ
- інсуліном детемір в порівнянні з інсуліном НПХ.

Група оцінки технології зазначила, що оскільки модель UKPDS показувала моделювання рівнів пацієнта, необхідно виконати кілька ітерацій моделі для того, щоб зменшити різницю в оцінках отриманої економічної ефективності. З цієї причини, а також з урахуванням розрахункових обмежень Група оцінки технології зробила 250000 ітерацій моделі для кожної оцінки очікуваної економічної ефективності. Група оцінки технології не використовувала здібність моделі UKPDS характеризувати невизначеність другого порядку, тобто невизначеність пов'язана з точністю середніх значень параметрів. Причини цього наведені в доповіді щодо оцінки технологій (додаток 6.2).

Перспектива отримана з NHS і соціальних служб Великобританії, аналіз тривав 40 років. При оцінці витрат на лікування, аналіз взяв до уваги той факт, що дози інсуліну залежить від ваги. Крім того, аналіз намагався врахувати вартість ручок, голок і час роботи кваліфікованої медсестри, необхідної для підтримки людей з діабетом, які починають інсулінотерапію. Втрати і вигоди були дисконтовані на 3,5% щороку. Витрати на придбання препаратів були отримані з "Британського національного формуляра 56" (БНФ) (вересень 2008 року).

В якості початкової терапії був застосований абсолютний вплив лікування на рівень HbA_{1c}, вагу, рівень холестерину і систолічний артеріальний тиск, що були розглянуті в аналізі, а модель UKPDS була використана, щоб передбачити зміни HbA_{1c}. Аналіз передбачав, що лікування буде посилено при досягненні 7,5% порогу HbA_{1c}. Модель UKPDS передбачає прогресуючу зміну рівня HbA_{1c}, незважаючи на будь-які вихідні зниження в результаті лікування. Хоча режим лікування без інсуліну відклав потребу в інсуліні, але це не заважає цьому. У зв'язку з цим передбачається, що потреба в подальших цукрознижуючих ліках включає підготовку до прийому інсуліну.

Для аналізу безпосереднього впливу корисності збільшення/втрати ваги і важкої гіпоглікемії були використані криві виживання моделі UKPDS для додавання цих ефектів для оцінки витрат і QALY.

Передбачалося, що якість життя збільшується близько на 0,006 при 3% втраті/збільшенні ваги і на 0,010 при 5% втрати /збільшенні ваги. Втрата QALY від нудоти, пов'язаної з використанням ексенатиду складала 0,012.

Аналіз базового випадку передбачав збільшення користі на 0,01 від зниження страху в зв'язку зі скороченням епізодів важкої гіпоглікемії. Вихідний показник епізодів важкої гіпоглікемії вважався 0,35 на пацієнто-рік. Для порівняння гларгіну проти інсуліну НПХ, передбачалося, що гларгін призведе до зменшення кількості важких гіпоглікемічних епізодів з відносним ризиком 0,82. У разі порівняння між інсуліном детемір і НПХ, передбачалося

також, що детемір призведе до зменшення кількості епізодів гіпоглікемії, відносний ризик в даному випадку був 0,59. Відмінності в стані важкої гіпоглікемії, на яких засновані ці відносні оцінки ризику, не були статистично значущими (див. розділ 2.5.3).

Через відсутність відповідних даних, можливий вплив лікування на нічні епізоди гіпоглікемії безпосередньо не моделювався. Однак Група оцінки технології стверджує, що частка впливу нічної гіпоглікемії на якість життя, що пов'язана зі здоров'ям, буде залежати від скорочення епізодів важкої гіпоглікемії.

Порівняння засноване на парних безпосередніх доказах

Ексенатид в порівнянні з інсуліном гларгін

У порівнянні ексенатиду з інсуліном гларгін передбачалося, що інсулін гларгін був економічно ефективний. Тому аналіз припустив, що коли необхідна інсулінотерапія, можна застосувати інсулін гларгін. Хоча докази показують невеликий ризик розвитку панкреатиту в результаті лікування ексенатидом, в моделюванні це не вивчалось.

В аналізі порівнювали ексенатид в комбінуванні з метформіном та похідними сульфонілсечовини з інсуліном гларгін в комбінації з метформіном та похідними сульфонілсечовини.

Модель включала первинний ефект втрати ваги від лікування ексенатидом на 2,3 кг і первинний ефект збільшення ваги через гларгін на 1,8 кг. (Гейне і співавт. 2005р).

Були змодельовані два сценарії. У першому сценарії передбачалося, що зміна рівня HbA_{1c} через терапію інсуліном гларгін може бути менш швидкою, ніж при лікуванні ексенатидом. Це тому, що ексенатид вводять як фіксовану дозу, тоді як дозу інсуліну гларгін необхідно титрувати. У другому сценарії передбачалося, що зміна рівня HbA_{1c} за довгий час іде на користь ексенатиду.

У першому випадку, для чоловіків з вихідним ІМТ 30 кг/м², ексенатид був пов'язаний з очікуваною більшою користю з точки зору QALY в порівнянні з інсуліном гларгін, хоча ексенатид був дорожче. При відсутності ускладнень ICER на початку дослідження складав £ 19 854, з ускладненнями він збільшився до £ 19995. Аналогічні результати були отримані в аналізі групи жінок: за оцінками ICER був менш ніж £ 18410.

Відмінності QALY між ексенатидом і гларгіном були незначними і дуже чутливими до включення оцінки прямого впливу зміни ваги на якість життя. Коли виключили оцінку прямої користі зміни ваги для якості життя, ICER помітно зріс серед чоловіків (додаткові витрати на оцінки QALY склали більше £ 263000). При моделюванні групи жінок за такими обставинами, ексенатид не був більш корисним, ніж інсулін гларгін, і був пов'язаний з більш високими витратами.

У моделі UKPDS не можуть бути відзначені зміни ваги пацієнта, так що по суті вага залишається визначеною як при вихідному рівні. В іншому аналізі чутливості вага була рівною для обох режимів лікування на початку дослідження, але зберігся вплив зміни ваги на клінічну якість життя. Економічна ефективність ексенатиду погіршується від базової оцінки: у чоловіків з початковим ІМТ 30 кг/м² аналіз показав, що ексенатид як і раніше був більш ефективним, ніж гларгін, але ICER коливався від £ 28226 до J28 509.

В аналізі чутливості, в якому вихідний ІМТ був збільшений до 35 кг/м², рентабельність ексенатиду помітно покращилася, ICER близько J1600 у чоловіків і J7000 у жінок.

У сценарії, в якому зміна рівня HbA_{1c} протягом довгого часу була дещо на користь ексенатиду, аналіз показав, що ексенатид був високо рентабельним навіть при виключенні

прямого впливу зміни ваги на якість життя. У цих умовах ICER погіршувався, але був між £ 11130 і £ 12300 для чоловіків з вихідним ІМТ 30 кг/м².

Коли вихідний ІМТ був підвищений до 35 кг/м², ексенатид виявився водночас більш ефективним і менш дорогим, ніж гларгін у чоловіків. У жінок аналіз показав ICER близько £ 1000 за QALY від прийому ексенатиду перед інсуліном гларгін у порівнянні з переходом на інсулін гларгін.

Ситагліптин проти розиглітазону

Для цього аналізу Група оцінки технології в порівнянні розиглітазону з метформіном та похідних сульфонілсечовини з ситагліптином плюс метформін. В аналізі використовувалася вартість придбання комбінування розиглітазону / метформіну.

Група оцінки технології зазначила, що порівняння ситагліптину і розиглітазону, а також порівняння відагліптину і піоглітазону не враховують побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням тіазолідиндіонів. Група оцінки технології не вважає використання ситагліптину або відагліптину як подвійну терапію в комбінуванні з тіазолідиндіонами.

З часу проведення аналізу витрати на тіазолідиндіони зменшилися, зокрема, на розиглітазон.

Було встановлено, що лікування ситагліптином було переважним (більш ефективним і менш дорогим, ніж розиглітазон) в базовому випадку для чоловіків і жінок, з врахуванням ускладнень або без них на початку дослідження. Однак, різниця в QALY тривалості життя між цими двома варіантами була невеликою: у чоловіків з вихідним ІМТ 30 кг/м² ця різниця складає від 0,005 до 0,017 за оцінками моделі UKPDS у відсутності переваги пов'язаної з різним набором ваги, пов'язаної з кожним варіантом. У тому числі ці ефекти якості життя збільшують цю різницю приблизно 0,02 до 0,03 QALY. Різниця в витратах на життя між двома варіантами коливалася від близько £150 до £200 на пацієнта, для чоловіків і жінок.

Ситагліптин, як і раніше, кращий варіант у чоловіків і жінок, якщо вихідний ІМТ був підвищений більше 35 кг/м².

Відагліптин проти піоглітазону

Для цього аналізу Група оцінки технології порівняла піоглітазон плюс метформін і похідні сульфонілсечовини з відагліптином плюс метформін. Передбачалося, що піоглітазон і метформін будуть надані у вигляді окремих препаратів (тобто, комбінування не буде використовуватися). Це тому, що доза передбачалася для піоглітазону 30 мг/добу і метформіну 2 г/добу. Використання комбінованого препарату означало б, що доза метформіну зменшилася менше, ніж було необхідно.

Група оцінки технології спробувала розглянути витрати на аналізи функції печінки при прийомі відагліптину, враховуючи як J80 на рік.

У базовому аналізі тільки чоловіків, відагліптин був дещо менш ефективним, ніж піоглітазон: очікувана різниця QALY була 0,011 без ускладнень на початку дослідження і 0,007 з ускладненнями. Однак, очікувані витрати були нижчими при прийомі відагліптину, ніж піоглітазону. В результаті, ICER для піоглітазону відносно відагліптину склав £ 39846 за QALY при відсутності ускладнень і £ 66799 за QALY зі модельованими ускладненнями.

Для групи жінок, відагліптин виявився як більш ефективний (чисте збільшення QALY життя склало від 0,017 до 0,019) і менш дорогий (чиста економічна ефективність на одного пацієнта складала від £531 до £543) в порівнянні з піоглітазоном. Група оцінки технології стверджує, що це розходження між жінками та чоловіками може бути пов'язано з більшою середньою тривалістю життя жінок.

Аналогічні результати були отримані на основі моделювання групи з вихідним ІМТ 35 кг/м², хоча в аналізі чоловіків була дуже невелика перевага QALY перед піоглітазоном лише 0,004 QALY, в результаті чого воно є переважним варіантом.

Інсулін гларгін у порівнянні з інсуліном НПХ

Результати базового порівняння інсуліну гларгін проти інсуліну НПХ свідчать, що інсулін гларгін більш ефективний і більш дорогий. У групі чоловіків з вихідним ІМТ 30 кг/м², ICER склав £ 281349 за QALY (без ускладнень на початку дослідження) і £ 320029 за QALY (з ускладненнями). Важливо відзначити, що цей аналіз включає в себе очікувану якість життя, пов'язану зі зниженим страхом епізодів важкої гіпоглікемії, але чисте збільшення QALY було лише 0,007 в аналізі "без ускладнень" і 0,006 в аналізі "з ускладненнями". У групі жінок з вихідним ІМТ 30 кг/м², ICER нижче, але як і раніше за діапазоном стандартних показників рентабельності: £ 177940 за QALY без жодних ускладнень на початку дослідження і £ 179074 за QALY з ускладненнями. З вихідним ІМТ 35 кг/м², економічна ефективність інсуліну гларгін в порівнянні з інсуліном НПХ покращена у чоловіків, але ICER залишився за діапазоном стандартних показників економічної ефективності (більше £ 189 000 за QALY). У жінок, ICER погіршилася.

Група оцінки технології зазначила, що ці оцінки не враховують різницю у смертності, яка може виникнути від важкої гіпоглікемії. Частково це було через відсутність даних для моделі.

Інсулін детемер в порівнянні з інсуліном НПХ

Результати базового порівняння інсуліну детемер з інсуліном НПХ свідчать, що інсулін детемер більш ефективний і більш дорогий. У групі чоловіків з вихідним ІМТ 30 кг/м², ICER склав £ 187726 за QALY без жодних ускладнень на початку дослідження і £ 417625 за QALY з ускладненнями. Чисте збільшення QALY модельоване як 0,015 без жодних ускладнень на початку дослідження і 0,006 з ускладненнями. Як і в порівнянні інсуліну гларгін та інсуліну НПХ, ICER нижче, якщо аналіз проводиться у групі жінок з вихідним ІМТ 30 кг/м², але все ще далеко за діапазоном стандартних показників економічної ефективності: £ 102007 за QALY без жодних ускладнень на початку дослідження і £ 113988 за QALY з ускладненнями. Збільшення вихідного індексу маси тіла до 35 кг/м² підвищує економічну ефективність інсуліну детемер в порівнянні з інсуліном НПХ у чоловіків, але отриманий ICER було більше £ 146 000. У жінок ICER незначно погіршився.

11.4.3. Інтерпретація доказів для винесення рекомендацій

Як і будь-яке рішення щодо лікування, рішення розпочати, продовжити чи припинити специфічну терапію повинне бути прийнято в ході обговорення з пацієнтом на основі всіх потенційних шкод і переваг. Рекомендації щодо використання нових препаратів для зниження рівня глюкози в крові слід розглядати в цьому контексті.

Клінічна ефективність

Інгібітори ДПП-4 (ситагліптин, відагліптин)

Група з розробки настанови дає рекомендації, як використовувати інгібітори ДПП-4 (ситагліптин, відагліптин) при лікуванні і як визначити людей чи групи людей, що мають найбільший потенціал для отримання користі.

В цілому, Група з розробки настанови погодилася, що інгібітори ДПП-4 (ситагліптин, відагліптин) були найкращим варіантом для використання в подвійній терапії. (Див. також думки щодо ефективності витрат в розділі 2.7.2.). Були також сформульовані рекомендації щодо ситагліптину інгібітору ДПП-4 в потрійній терапії, особливо, коли прийом інсуліну є

неприйнятний або недоречний для людини з діабетом. Група з розробки настанови вважала доцільним визначити корисну метаболічну реакцію на продовження прийому цих препаратів⁴⁸

На момент публікації, ситагліптин був єдиним інгібітором ДПП-4 з торговельною ліцензією Великобританії для використання в комбінації з інсуліном. Зниження рівня HbA_{1c} через 6 місяців, щонайменше, на 0,5 процентів, хоча не засноване на доказах, було визначено як клінічно значуща реакція від вихідного рівня HbA_{1c} 7,5% або менше, але Група з розробки настанови визнала, що багато пацієнтів почнуть прийом інгібіторів ДПП-4 при більш високому рівні HbA_{1c}. При призначенні необхідно знати, що існує вимірювання мінливості як з будь-якими біохімічними результатами, і результати аналізів повинні тлумачитися в цьому світлі. Існує також необхідність забезпечення при відсутності даних щодо довгострокової безпеки, щоб люди не приймали ліки, які не дають очікуваної користі. Це також гарантує, що рівень HbA_{1c} не залишається неадекватно контрольованим протягом тривалого часу.

HbA_{1c}

Група з розробки настанови зробила висновок, що інгібітори ДПП-4 були ефективними при зниженні рівня HbA_{1c}. Однак, було проведено мало відповідних досліджень, як правило, короткострокових (максимальне спостереження 52 тижні).

Гіпоглікемія

Група з розробки настанови зробила висновок, що інгібітори ДПП-4 не викликали більш високу частоту розвитку гіпоглікемії у порівнянні з іншими новими препаратами. Більш високі показники розвитку гіпоглікемії були помічені лише, коли інгібітори ДПП-4 були використані з похідними сульфонілсечовини. Більш того, кількість епізодів гіпоглікемії була менше, коли до метформіну додавалися інгібітори ДПП-4, ніж похідні сульфонілсечовини. Тому рекомендації щодо використання інгібітору ДПП-4 були підготовлені для певних груп хворих на діабет, для яких гіпоглікемія була серйозною проблемою. Однак Група з розробки настанови визнала відсутність прямих доказів у деяких групах, наприклад, серед літніх людей.

Вага

Випробування показали, що, в цілому, інгібітори ДПП-4 не були пов'язані з суттєвою втратою або збільшенням ваги. Проте, була помічена незначна різниця, і хоча вона не мала клінічного значення (максимальне збільшення ваги на 0,4 кг), вона стала важливою в порівнянні зі значним збільшенням ваги при прийомі інших препаратів, таких як похідні сульфонілсечовини, тіазолідиндіони або інсулін. Група з розробки настанови рекомендує, щоб рішення про прийом інгібіторів ДПП-4 як подвійна або потрійна терапія (тільки ситагліптин) враховувало необхідність недопущення значного збільшення ваги.

Побічні ефекти

Знову ж таки, Група з розробки настанови відзначила відсутність даних щодо довгострокової безпеки.

Один негативний вплив, який може бути указаний в даних, є зв'язок з підвищеними показниками інфекції. При призначенні необхідно знати про нові дані щодо будь-яких інших можливих ризиків, документованих в постмаркетинговому спостереженні і останніх характеристиках препаратів і контролювати за необхідністю.

Перспектива пацієнтів

Включене в огляд дослідження не відзначило жодних результатів, пов'язаних з якістю життя або важливих доказів переваг пацієнта.

Тіазолідиндіони (піоглітазон, розиглітазон)

Слід зазначити, що в центрі уваги цієї настанови щодо тіазолідиндіонів були нові дані з безпеки; тому Група з розробки настанови не проводила новий огляд даних щодо клінічної ефективності, що була вивчена для клінічної рекомендації 66 NICE. Однак, Група з розробки настанови погодилася, що розиглітазон і піоглітазон при додаванні до існуючих методів лікування ефективно знижують рівень HbA_{1c} і надають додаткові переваги з точки зору контролю глікемії.

Група з розробки настанови дає рекомендації, як слід використовувати тіазолідиндіони при лікуванні і як визначити людей чи групи людей, що мають найбільший потенціал для отримання користі.

В цілому, Група з розробки настанови погодилася, що тіазолідиндіони (піоглітазон і розиглітазон) були найкращим варіантом для використання в подвійній терапії. Були також сформульовані рекомендації щодо піоглітазону з інсуліном та тіазолідиндіонів в потрійній терапії, особливо, коли прийом інсуліну є неприйнятний або недоречний для людини з діабетом. Як і для інгібіторів ДПП-4, Група з розробки настанови вважала доцільним визначити корисну метаболічну реакцію на продовження прийому цих препаратів. Таке обґрунтування також застосовується для визначення метаболічної реакції (тобто, зниження рівня HbA_{1c} через 6 місяців, принаймні, на 0,5 процентів при вихідному рівні 6,5%, або 7,5% - вище може бути узгоджено з пацієнтом).

Група з розробки настанови визнала, що даних про безпеку тіазолідиндіонів (піоглітазон і розиглітазон) було більше, ніж про інгібітори ДПП-4 (ситагліптин, відагліптин), з доказами ризиків, пов'язаних з розиглітазоном і піоглітазоном. Метою було забезпечити, щоб пацієнти не залишалися надовго на лікуванні препаратами, які неефективні при контролі рівня HbA_{1c}.

Побічні ефекти

У короткостроковій перспективі ризику, пов'язані з розиглітазоном і піоглітазоном включають збільшення ваги, затримку рідини, набряки, збільшення обсягу плазми (приводить до ризику анемії і серцевої недостатності) і вплив на ліпідний профіль.

Довгострокові ризику, що пов'язані з прийомом розиглітазону і піоглітазону, включають підвищений ризик переломів кісток у жінок. Щодо розиглітазону, існує потенційно підвищений ризик розвитку ішемії міокарда на основі мета-аналізу інтервенційних досліджень (Дайамонд і співавт. 2007р; Лаго і співавт. 2007р; Ніссен і Вольські 2007 р; Псатий і Фурберг 2007р; Сингх і співавт. 2007 р); фармакоепідеміологічні дослідження показують суперечливі результати. Ризик ішемії міокарда і серцевої недостатності збільшується при супутньому лікуванні інсуліном; розиглітазон не ліцензований для використання в комбінації з інсуліном. Дослідження піоглітазону, у тому числі опубліковані мета-аналізи лікувань (Джаггер і співавт. 2003р; Лінкофф і співавт. 2007р) і завершене довгострокове дослідження PROactive (Дорманді і співавт. 2005р) не викликають аналогічне занепокоєння про підвищений ризик розвитку інфаркту міокарда у зв'язку з лікуванням піоглітазоном. Оглядові дослідження різняться у висновках про зв'язок між використанням тіазолідиндіонів і інфарктом міокарда або коронарними реваскуляризаціями.

Хоча існує кілька безпосередніх досліджень розиглітазону і піоглітазону, враховуючи наявні докази, розиглітазон не має очевидної переваги над піоглітазоном. Більш того, піоглітазон ліцензований для використання з інсуліном.

Перспектива пацієнтів

Як вже зазначалося, безпека тіазолідиндіонів була в центрі уваги цієї настанови. При будь-яких сумнівах з приводу безпеки медичного лікування, необхідно обговорити це в повній мірі з пацієнтом. Обговорення повинне включати всі потенційні переваги і недоліки для прийняття обґрунтованого рішення. Медичні працівники повинні бути інформованими щодо останніх даних і настанов відповідного агентства безпеки (в даному випадку, Європейського агентства з лікарських засобів та регуляторного агентства з лікарських засобів та виробів медичного призначення). Слід зазначити, що узгоджені рекомендації повністю відповідають нормативам станом на березень 2009 року.

Агоністи ГПП-1 (ексенатид)

Група з розробки настанови дає рекомендації, як використовувати агоністи ГПП-1 (ексенатид) при лікуванні і як визначити людей чи групи людей, що мають найбільший потенціал для отримання користі.

В цілому, Група з розробки настанови погодилася, що агоністи ГПП-1 (ексенатид) не підходящий варіант для використання в лікуванні другої лінії. (Див. також думки щодо ефективності витрат в розділі 2.7.2). Проте, були висловлені рекомендації щодо застосування ексенатиду як препарату третьої лінії, зокрема, якщо втрата ваги важливий клінічний фактор.

HbA_{1c}

Ексенатид, окремо або в комбінуванні з іншими пероральними цукрознижувальними препаратами, показав свою ефективність у зниженні рівня HbA_{1c}. Однак, Група з розробки настанови висловила занепокоєння з приводу узагальненості деяких досліджень, включених в огляд. Основні проблеми були:

- використання препарату порівняння на менш оптимальному рівні, наприклад, якщо не титрують інсулін до оптимальної дози
- використання препаратів порівняння (інсулін гларгін і попередньо змішаний інсулін з інсуліном аспарт), які не вважаються стандартами клінічної практики (стандартною практикою є інсулін НПХ)
- деякі дослідження не відображають реальну клінічну практику, наприклад, дослідження не оцінювали ефект переходу від інсуліну на ексенатид.

На основі обмеженого впливу ексенатиду на рівень HbA_{1c}, але з визнанням корисності будь-якого зменшення, Група з розробки настанови рекомендувала його використання як альтернативу в деяких випадках для груп людей, що мають найбільший потенціал для отримання користі (наприклад, пацієнти з ІМТ >35 кг/м² або пацієнти, для яких інсулін має значні професійні наслідки).

Гіпоглікемія

Показники гіпоглікемії важко інтерпретувати через різні використані визначення в різних дослідженнях. Однак, Група з розробки настанови дійшла до висновку, що ексенатид в комбінуванні з метформіном та похідними сульфонілсечовини не викликає більш високого рівня розвитку гіпоглікемії, ніж інсулінотерапія.

Вага

Первинна дія ексенатиду є контроль рівня глюкози в крові, а не втрата ваги, але препарат пов'язаний зі значною втратою ваги. Таким чином, Група з розробки настанови вважає ексенатид корисним для осіб, які страждають ожирінням. Однак, ексенатид не рентабельний, якщо не супроводжується втратою ваги, тому що в цілому він дорожче, але не більш

ефективний, ніж альтернативні методи лікування. Група з розробки настанови рекомендує досягнення 3% втрати ваги через 6 місяців від вихідного показника маси тіла (на основі клінічного та економічного моделювання [див нижче] і припущення, що це призведе до клінічно значимої втрати ваги 5% від вихідного показника ваги через 12 місяців) і адекватного контролю глюкози (мінімальне зниження рівня HbA_{1c} на 1 процентний пункт за 6 місяців) для продовжування його використання. Група з розробки настанови визнала, що поліпшення рівня HbA_{1c} при відсутності втрати ваги може бути економічно ефективним, але немає економічного моделювання для підтвердження цього. Нарешті, якщо втрата ваги відбувається без поліпшення контролю рівня глюкози в крові, то ексенатид не є відповідним та ефективним заходом лікування діабету 2 типу.

Побічні ефекти

Група з розробки настанови визнала обмеженість даних щодо довгострокової безпеки про застосування ексенатиду. Як і для всіх препаратів, особливо відносно нових, рекомендації були засновані на припущенні, що при призначенні відомо про можливість ризиків і за необхідністю потрібно забезпечити моніторинг.

Слід зазначити, що в ході розробки цієї настанови було виражено занепокоєння щодо можливості підвищеного ризику розвитку некротичного панкреатиту при прийомі ексенатиду. Це рідке захворювання, і жодних випадків під час спостереження не було представлено (хоча Група з розробки настанови вважала, що зазвичай дослідження мають обмежений період спостереження). Група з розробки настанови була інформована щодо останніх даних і настанов відповідних агентств безпеки, таких як Європейського агентства з лікарських засобів, регуляторного агентства з лікарських засобів та виробів медичного призначення і Управління з контролю за продуктами і ліками США.

Перспектива пацієнтів

Група з розробки настанови визнала обмеженість даних щодо задоволеності пацієнтів і якості життя. Обговорювався баланс між користю для ваги пацієнта і необхідністю ін'єкцій ексенатиду.

Аналоги інсуліну пролонгованої дії

Група з розробки настанови обговорювала, як використовувати аналоги інсуліну пролонгованої дії при лікуванні і як визначити людей чи групи людей, що мають найбільший потенціал для отримання користі.

У клінічній настанові 66 NICE інсулін НПХ був рекомендований як "переважний" вибір для першого прийому інсуліну, однак на основі нового моделювання ефективності витрат, Група з розробки настанови вважає, що слід уточнити цю рекомендацію і рекомендувати інсулін НПХ в якості першого прийому інсуліну. (Див. також думки щодо ефективності витрат в розділі 2.7.2). Група з розробки настанови також вважає, що в деяких ситуаціях використання інсуліну гларгін або детемір можна рекомендувати тільки після інсуліну НПХ; були висловлені рекомендації щодо їх використання в підгрупах з найбільшим потенціалом для отримання користі на основі клінічної оцінки.

HbA_{1c}

Група з розробки настанови зробила висновок, що аналоги інсуліну пролонгованої дії ефективні при зниженні рівня HbA_{1c}.

Гіпоглікемія

Група з розробки настанови зробила висновок, що аналоги інсуліну пролонгованої дії пов'язані з більш низьким рівнем розвитку гіпоглікемії, ніж інсулін НПХ, хоча гіпоглікемія може відбуватися при прийомі будь-якого інсуліну. Група з розробки настанови зазначила,

що навчання хворих належному використанню інсулінів важливо, тому що використовується певний інсулін.

Були дані рекомендації щодо використання аналогів інсуліну пролонгованої дії серед осіб, для яких гіпоглікемії особливо проблематична.

Вага

Випробування показали, що зміна маси тіла при прийомі інсуліну гларгін була аналогічна, як при прийомі інсуліном НПХ. Інсулін детемір пов'язаний з меншим збільшенням ваги, ніж інсулін НПХ, хоча цей ефект зник, коли інсулін детемір був використаний двічі, а не раз на добу. Крім того, хоча безпосереднє порівняльне дослідження (Розенсток і співавт. 2008р) показало статистично значущий менший показник збільшення ваги при прийомі інсуліну детемір в порівнянні з інсуліном гларгін, Група з розробки настанови не вважає різницю клінічно значущою. Група з розробки настанови вирішила, що немає жодних переконливих доказів для рекомендації одного аналогу інсуліну пролонгованої дії замість іншого.

Побічні ефекти

Знову ж таки, Група з розробки настанови відзначила відсутність даних щодо довгострокової безпеки і рекомендувала використання цих препаратів для конкретних випадків контролю глюкози в крові.

Одне питання щодо безпеки, що указано в даних, є підвищений показник випадків реакції в місці ін'єкції при використуванні інсуліну детемір. Це можна вважати важливим, якщо використовується двічі на день. Медичні працівники повинні знати про нові дані щодо будь-яких можливих ризиків, документованих в огляді постмаркетингового спостереження і останніх характеристиках препаратів і контролювати за необхідністю.

Перспектива пацієнтів

Включене в огляд дослідження не відзначило жодних результатів, пов'язаних з якістю життя або важливих доказів переваг пацієнта. Проте, Група з розробки настанови вважала, що аналоги інсуліну пролонгованої дії можуть грати певну роль для осіб, у яких введення інсуліну двічі на день проблематично, наприклад, люди, які потребують спеціалістів для введення ін'єкцій.

Економічна ефективність Група з розробки настанови визнала багато сильних сторін, але і обмежень використання моделі Проспективного Дослідження Діабету (UKPDS) в якості основи для моделювання, оскільки вона дає лише перший захід у будь-якої категорії пов'язаних з діабетом ускладнень. Крім того, не всі відповідні ускладнення включені в модель (наприклад, виключена периферична нейропатія). Більше того, існувало занепокоєння, що UKPDS може не охопити вплив зміни ваги на клінічну якість життя, або діабетичні ускладнення, які виникають нечасто. Група з розробки настанови визнала, що заходи щодо ожиріння не можуть самостійно збільшити ризик розвитку деяких ускладнень діабету. Враховуючи ці обмеження, аналіз групи з оцінки спробував врахувати потенційні безпосередні вигоди якості життя пов'язані зі зміною ваги і зниженням страху гіпоглікемічних епізодів. Група оцінки технології також намагалася вивчити вплив зміни показників ускладнень.

Група з розробки настанови визнала, що наявні прямі докази не включають всі порівняння інтересів. Один підхід до прийняття обґрунтованих рішень у цих умовах включає проведення аналізу непрямих методів лікування. Група з розробки настанови зрозуміла, що при проведенні непрямих або комбінованих порівнянь (останнє відноситься до аналізу, який

поєднує в собі непрямі і прямі докази) необхідно дотримуватися принципів належної практики для стандартних мета-аналізів. Крім того, рандомізація дуже важлива.

У рамках першого моделювання Групи з оцінки провела простий непрямий аналіз лікування. Тим не менш, Група з розробки настанови стурбована тим, що ступінь гетерогенності у відповідних дослідженнях заважає зробити такий аналіз і інтерпретувати. Група оцінки технології була також стурбована з приводу обґрунтованості цих аналізів. В результаті, Група з розробки настанови зосередила свою увагу на попарному аналізі представленому Групою оцінки технології з урахуванням опублікованих клінічних економічних доказів.

Група з розробки настанови зазначила, що Група оцінки технології представила оцінку економічної ефективності окремо для чоловіків і жінок. Хоча причини цього зрозумілі, Група з розробки настанови вважає, що немає жодних чітких доказів для розробки рекомендацій окремо для чоловіків і жінок.

Група з розробки настанови зазначила, що оцінка економічної ефективності Групи ОМТ може бути особливо чутлива до включення прямої користі для якості життя від зміни маси тіла або зниження страху епізодів гіпоглікемії. Крім того, Група з розробки настанови зазначила, що оцінка різниці між альтернативними режимами з точки зору витрат і вигод, може бути незначною, особливо щодо користі. Групи з розробки настанови вважає, що важко розлічити деякі альтернативні варіанти.

Тіазолідиндіони (піоглітазон, розиглітазон) і інгібітори ДПП-4 (ситагліптин, відагліптин)

Групі з розробки настанови було відомо, що в аналізах ефективності витрат тіазолідиндіони (піоглітазон і розиглітазон) не порівнювалися один з одним, вони не порівнювалися з комбінуванням метформіну та похідних сульфонілсечовини, коли тіазолідиндіон можна замінити або метформіном, або похідними сульфонілсечовини і використовувати в якості терапії другої лінії. Група оцінки технології дала оцінку економічної ефективності цих препаратів тільки для ситагліптину і відагліптину в якості терапії третьої лінії. У центрі уваги Групи оцінки технології була остання інформація щодо безпеки цих препаратів. Отже Група з розробки настанови не тільки взяла до уваги економічний аналіз, розроблений Групою оцінки технології, щоб представити інформацію для настанови але і вивчала економічний огляд для клінічної настанови 66 NICE, яка також вивчала використання тіазолідиндіонів в якості терапії третьої лінії. На цій підставі Група з розробки настанови вважала тіазолідиндіони варіантом для використання в подвійній терапії. Група з розробки настанови також вважала, що ці препарати придатні для використання в потрійній терапії, особливо коли прийом інсуліну є неприйнятний або недоречний.

Група з розробки настанови визнала, що нове моделювання для настанови не брало до уваги потенційно значущі побічні ефекти, які можуть бути пов'язані з тіазолідиндіонами. Однак, Група з розробки настанови відзначила відсутність довгострокових даних щодо безпеки інгібіторів ДПП-4.

Нова модель виявила, що інгібітори ДПП-4 були більш рентабельними, ніж тіазолідиндіони. Однак, як вже зазначалося, різниця виявилася незначною. З точки зору вартості, Група з розробки настанови знала, що витрати на придбання тіазолідиндіонів були нижчі, ніж у моделюванні Групи оцінки технології і, ймовірно, і зменшуються в найближчі кілька років, коли патент на ці препарати закінчиться. Тому Група з розробки настанови переконана, що не було можливості розрізнити тіазолідиндіони і інгібітори ДПП-4 з точки зору економічної ефективності.

Група з розробки настанови вважає, що інгібітори ДПП-4 можуть бути економічно ефективними варіантами для використання в подвійній терапії (тобто в комбінуванні або з метформіном, або з препаратами похідних сульфонілсечовини). Жодних доказів про клінічну та економічну ефективність, що обумовлювала би істотні відмінності між інгібіторами ДПП-4, не існує. Група з розробки настанови вважала, що ці препарати, ймовірно, будуть надзвичайно економічними альтернативами відносно порівняльних препаратів. Група з розробки настанови також вважала, що ситагліптин є підходящим варіантом у потрібній терапії, зокрема, якщо прийом інсуліну є неприйнятний або недоречний.

Агоністи ГПП-1 (ексенатид)

Відносно інсуліну гларгін, новий економічний аналіз показав, що ексенатид був потенційно економічним варіантом при вихідному ІМТ 30 кг/м². Однак, Група з розробки настанови зазначила, що ці результати можуть бути особливо чутливі до певних важливих припущень, наприклад, у зв'язку з впливом на вагу хворого. Дійсно, визначено, що ексенатид надзвичайно економічно неефективний відносно інсуліну гларгін, коли прямий вплив зміни ваги на якість життя був виключений з аналізу, за сценарієм, в якому зростання HbA_{1c} було повільніше при прийомі інсуліну гларгін, ніж ексенатиду. Група з розробки настанови також зазначила результати попарного порівняння інсуліну гларгін та інсуліном НПХ, які відзначили, що інсулін гларгін був вельми економічно неефективним в порівнянні з інсуліном НПХ. Інсулін НПХ представляє більш відповідний препарат порівняння для ексенатиду. Для порівняння ексенатиду та інсуліну НПХ необхідне непряме моделювання, яке не проводилося.

Враховуючи ці дані, Група з розробки настанови не вважає, що необхідно регулярно використовувати ексенатид при вихідному ІМТ менше 35 кг/м². Група з розробки настанови тим не менше, допускає можливість ситуації, коли отримані вигоди забезпечать економічну ефективність ексенатиду. Група з розробки настанови рекомендує, щоб ексенатид розглядався як варіант тільки для осіб, що мають найбільший потенціал для отримання користі, особливо у зв'язку з втратою ваги. Тому Група з розробки настанови вважає, що до розгляду питання щодо лікування ексенатидом вихідний ІМТ повинен бути 35 кг/м². Якщо вихідний ІМТ менше 35,0 кг/м², Група з розробки настанови вважає, що ексенатид слід розглядати тільки для тих пацієнтів, у яких інсулінотерапія буде мати значні професійні наслідки або втрата ваги піде на користь інших важливих супутніх захворювань, пов'язаних з ожирінням. Група з розробки настанови вважала важливим розглянути правила припинення при зниженні рівня HbA_{1c} і маси тіла. У зв'язку з цим Група з розробки настанови гадала, що лікування ексенатидом повинно бути продовжено тільки, якщо людина має ефективний обмін речовин (мінімальне зниження рівня HbA_{1c} на 1,0 процентний пункт протягом 6 місяців і втрату ваги не менше 3% від вихідної маси тіла через 6 місяців).

Аналоги інсуліну пролонгованої дії (інсулін гларгін та інсулін детемір)

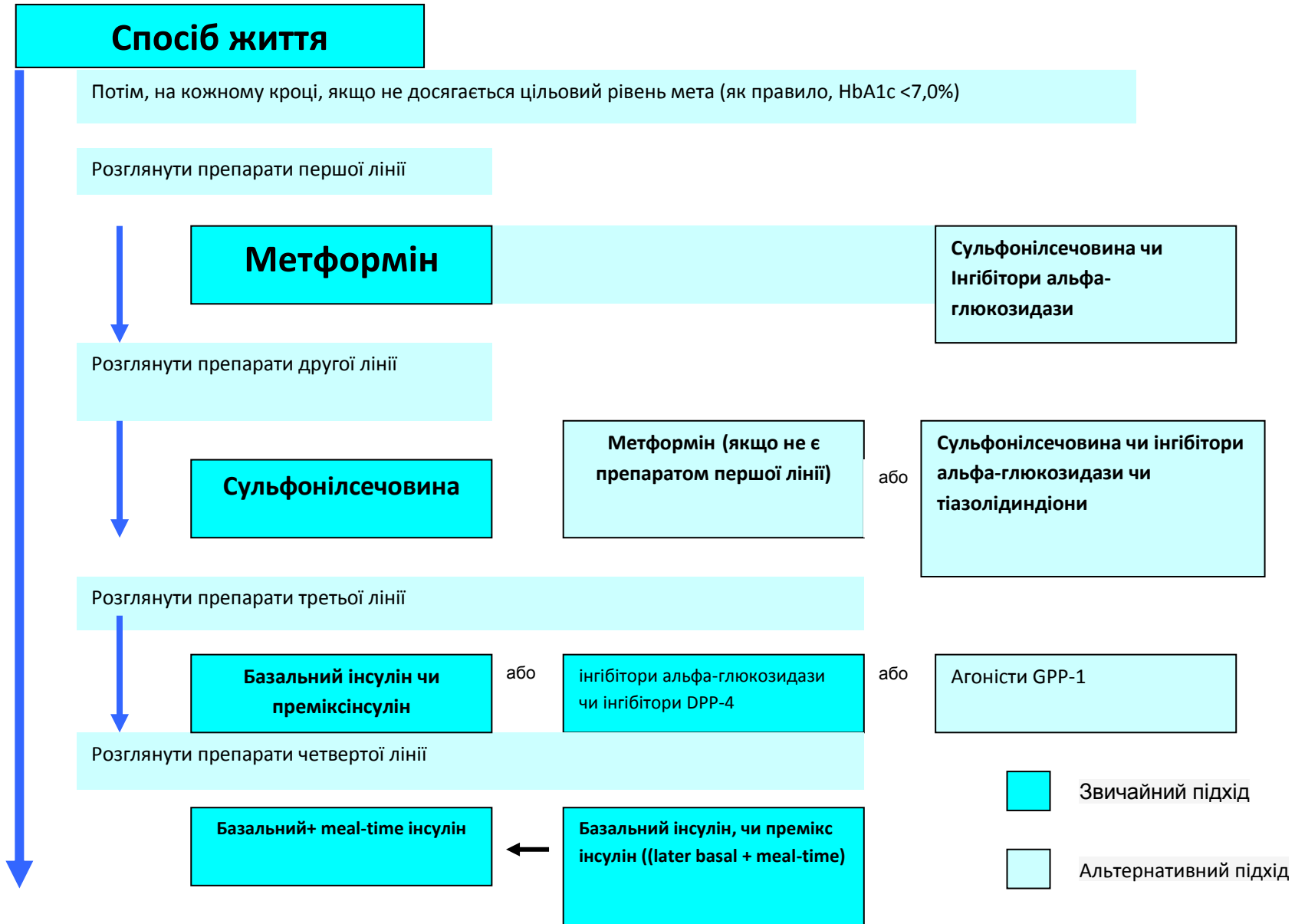
Аналоги інсуліну пролонгованої дії (гларгін і детемір) не здаються економічно ефективним варіантом у порівнянні з інсуліном НПХ в аналізі Групи оцінки технології. Однак, Група з розробки настанови вважала, що епізоди гіпоглікемії можуть має негативний вплив на якість життя. Це частково через страх епізодів симптоматичної гіпоглікемії. Група оцінки технології спробувала при моделюванні взяти цей аспект до уваги. Крім того, на клінічну якість життя впливає підвищення інформованості та невизначеність свого рівня глюкози в крові щодня та визнання необхідності досягнення балансу між ризиком розвитку гіпоглікемії і перевагами довгострокового глікемічного контролю.

Беручи до уваги ці думки, Група з розробки настанови вважала, що розпочав терапію базальним інсуліном, слід віддати перевагу інсуліну НПХ через його економічну

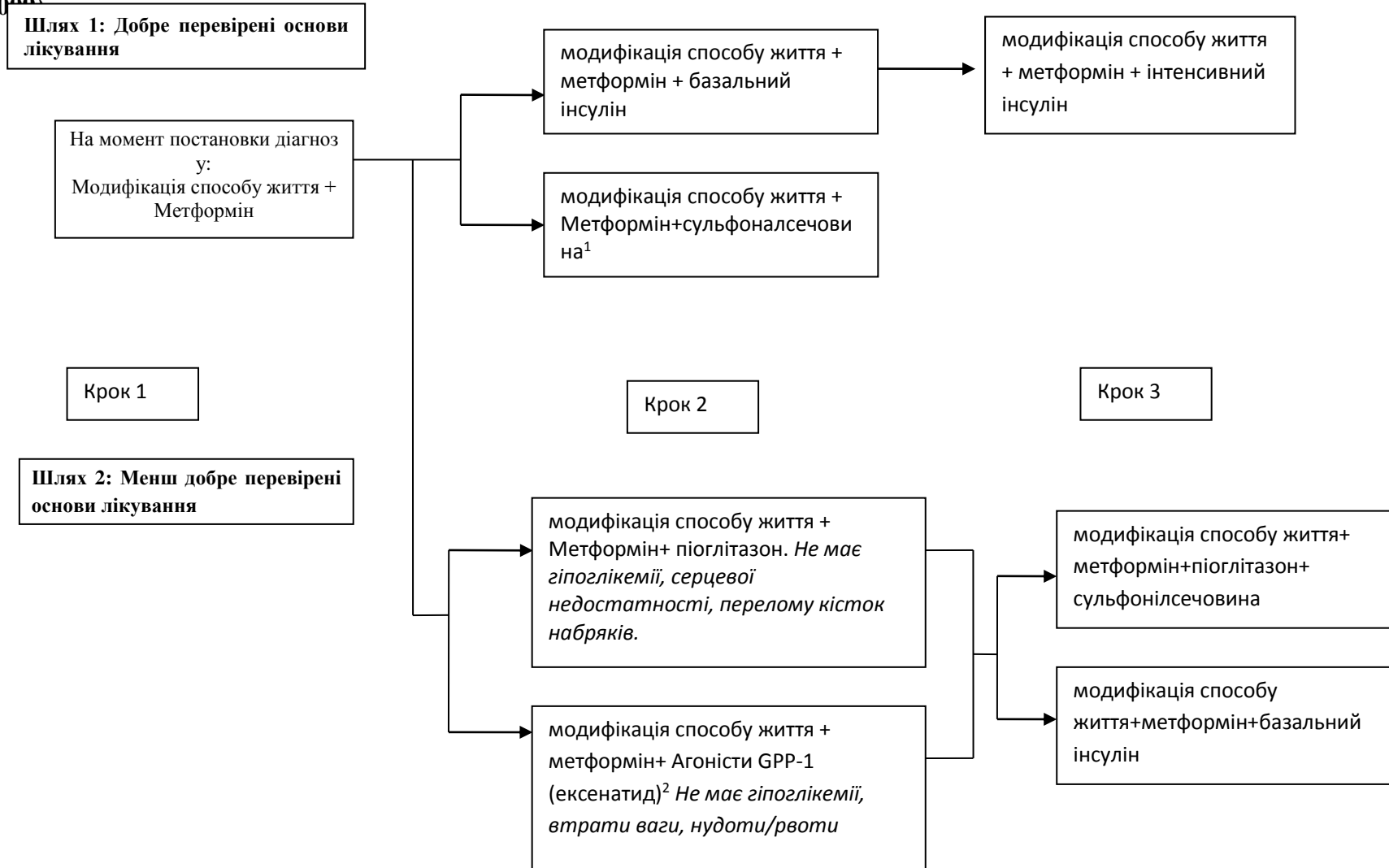
ефективність і відомий профіль безпеки. Група з розробки настанови дійшла до висновку, що цільове використання аналогів інсуліну пролонгованої дії було б більш економічно ефективним серед осіб з діабетом 2 типу, які отримують найбільшу користь, особливо, коли спосіб життя істотно обмежений через епізоди симптоматичної гіпоглікемії. Група з розробки настанови вважала, що немає жодних переконливих доказів, щоб рекомендувати при таких обставинах один аналог інсуліну пролонгованої дії замість іншого. Крім того, Група з розробки настанови вважає, що, можливо значно знизити медичні ресурси, витрачені на забезпечування допомоги людям щодо ін'єкції інсуліну (в основному з точки зору часу медичними працівниками на введення ін'єкцій) до ступені економічної ефективності використання аналогів інсуліну в цій групі.

Коментарі робочої групи:

Алгоритм медикаментозного лікування пацієнтів з ЦД 2 типу для досягнення глікемічного контролю (IDF 2011).



Алгоритм медикаментозного лікування пацієнтів з ЦД 2 типу для досягнення глікемічного контролю (ADA/EASD 2008)



Підтримка способу життя при кожному візиті, перевіряти HbA1c кожні три місяці до зниження рівня <7% та згодом кожні 6 місяців.

1 сульфонілсечовина крім глібенкламід (глібірід) чи хлорпропамід

2 недостатнє клінічне застосування, щоб бути впевненими у безпеці

Алгоритми ААСЕ/АСЕ 2009 РІК

Цільовий рівень
HbA1c <6,5 %*

Модифікація способу життя

HbA1c 6,5-7,5 %**

Монотерапія

MET +	DPP-4 ¹	GLP -1 [†]	TZD (тіазолідинд іони) ²	AGI (акарбоза) ³
-------	--------------------	------------------------	---	--------------------------------

2-3 місяці

Подвійна терапія

MET	+	GLP-1 чи DPP4 ¹
		TZD ²
TZD	†	Glinide чи SU ⁵
		GLP-1 чи DPP4 ¹

2-3 місяці*** Потрійна терапія

MET	+	TZD ²
GLP-1 чи DPP4 ¹		Glinide чи SU ^{4,7}

2-3 місяці***

HbA1c 7,6-9,0 %

Подвійна терапія⁸

MET	+	GLP-1 чи DPP ¹
		чи TZD ²

2-3 місяці*** Потрійна терапія⁹

MET	+	GLP-1 чи DPP4 ¹	+ TZD ²
		GLP-1 чи DPP4 ¹	+ SU ⁷
		TZD ²	

Інсулін ± Інші ЛЗ ⁶

HbA1c >9%

раніше не проходили
лікування

проходили лікування

без симптомів

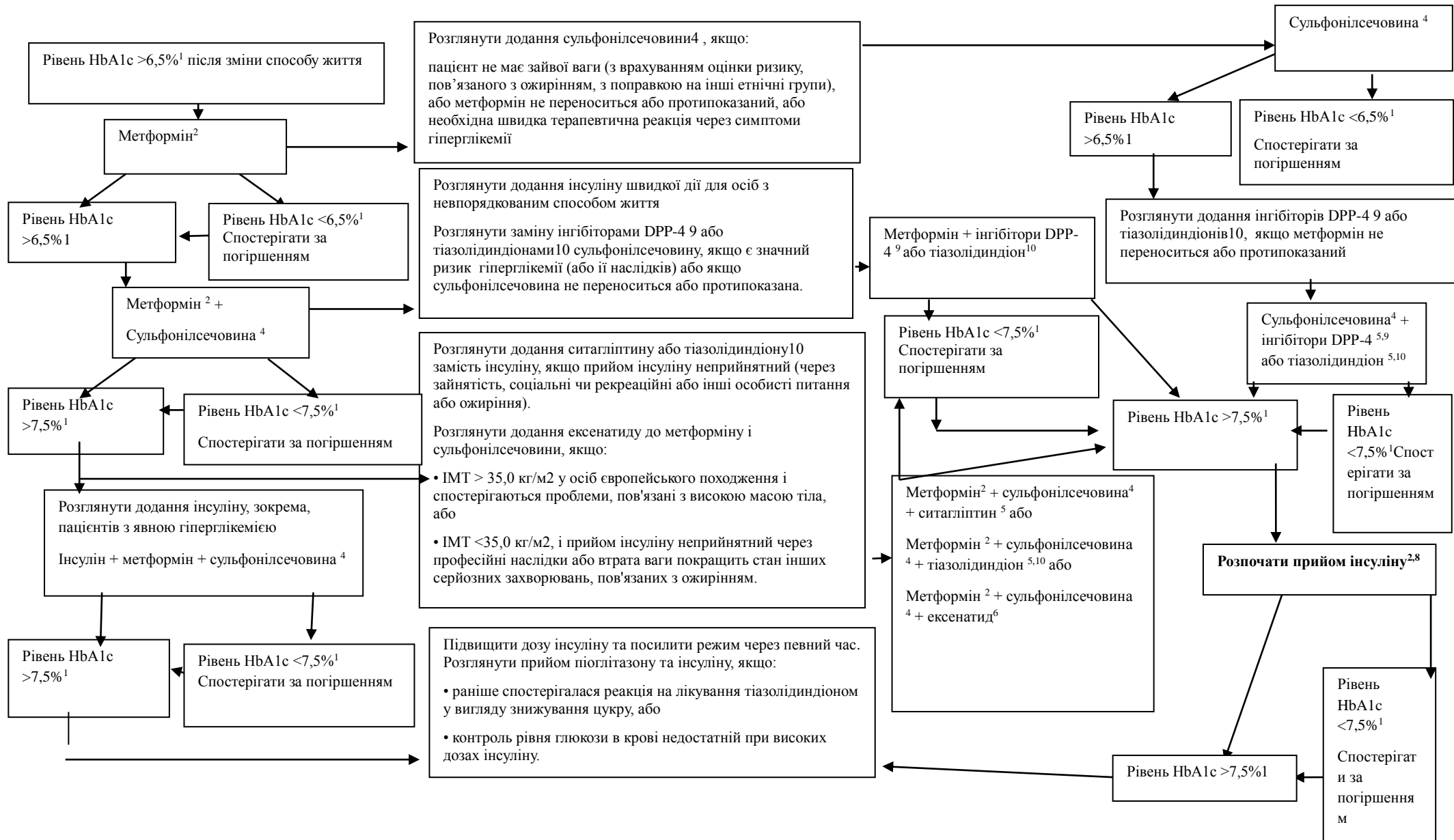
з симптомами

MET	+	GLP-1 чи DPP4 ¹	± SU ⁷
		TZD ²	
		GLP-1 чи DPP4 ¹	± TZD ²

Інсулін ± Інші ЛЗ ⁶

- * Може не підходити для всіх пацієнтів
- ** Для пацієнтів з цукровим діабетом і HbA1c <6,5%, може бути розглянуто фармакотерапія
- *** If A1C goal not achieved safely
- † Перевага при початку лікування
- 1 DPP4 якщо ↑ постпранд. глікемія та ↑ глюкози в плазмі натще чи GLP-1 якщо ↑↑ постпранд. глікемія
- 2 TZD якщо метаболічний синдромом та / або безалкогольні жирова інфільтрація печінки
- 3 AGI якщо ↑ постпранд. глікемія
- 4 Глініди якщо ↑ постпранд. глікемія чи SU якщо ↑ глюкози в плазмі натще
- 5 рекомендовано низькі дози ЛЗ, що підвищує секрецію інсуліну
- 6 а) припинити ЛЗ, що підвищує секрецію інсуліну з багатодозовим інсуліном
б) можна використати pramlintide разом з прандіальним інсуліном
- 7 знизити дозу ЛЗ, що підвищує секрецію інсуліну на 50% при додаванні до GLP-1 або DPP-4
- 8 Якщо глікованого гемоглобіну HbA1c <8,5%, поєднання ЛЗ, які викликають гіпоглікемію слід використовувати з обережністю
- 9 якщо HbA1C > 8.5% у пацієнтів на подвійній терапії слід розглянути використання інсуліну.

Алгоритм медикаментозного лікування пацієнтів з ЦД 2 типу для досягнення глікемічного контролю (NICE 2008).



- 1 або як узгоджено з пацієнтом;
- 2 з титруванням активного дозування;
- 4 пропонувати похідні сульфонілсечовини пролонгованої дії 1 раз вдень, якщо комплаєнс є проблемним.
- 5 Продовжувати прийом тiazолідиндіонів та інгібіторів DPP-4 тільки, якщо пацієнт має зниження рівня HbA_{1c} мінімум на 0,5 процентних пунктів за 6 місяців).
- 6 Продовжувати прийом ексенатиду, тільки, якщо буде зниження рівня HbA_{1c} мінімум на 1 процентних пунктів і зменшення ваги тіла від початкового на 3% за останні 6 місяців;
- 8 продовжуючи приймати метформін і сульфонілсечовину (і акарбозу, якщо використовується), але обов'язково з тими зареєстрованими препаратами у яких в інструкції дозволені комбінації з інсуліном. Переглянути призначення сульфонілсечовини, якщо випадки гіпоглікемії трапляються;
- 9 до інгібіторів DPP-4 відносять ситагліптин, вілдагліптин;
- 10 до тiazолідиндіонів відноситься піоглітазон

Більш детально див. рекомендації щодо цільових показників зниження рівня глюкози, клінічного спостереження, застосування пероральних препаратів або інсуліну

* або індивідуально узгоджений рівнів

12 Контроль артеріального тиску

12.1 Клінічне введення

Особи з цукровим діабетом 2 типу мають високий ризик серцево-судинних (СС) ускладнень, ураження очей і захворювання нирок. Ці шкідливі результати можна зменшити, поліпшивши контроль артеріального тиску (АТ) для зниження ризику розвитку інсульту, інфаркту міокарда, сліпоты і ниркової недостатності.²²⁶ Деякі інші форми діабетичних мікросудинних ушкоджень, в тому числі периферичне ушкодження нервів, пов'язані з більш високим АТ.²²⁷ Зниження АТ, швидше за все, буде мати більшу економічну ефективність у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, ніж у загальній групі.

Клінічні питання, з якими може зустрітися пацієнт з діабетом, включають:

- на якому рівні почати лікування АТ
- чи впливають на цей рівень і якою мірою окремі фактори ризику (зокрема, ниркова хвороба)
- до якого рівня наблизитися і що змінити при захворюваннях нирок, очей або пошкодженнях великих судин
- які заходи здорового способу життя є ефективними і економічно ефективними у зниженні АТ
- які фармакологічні методи зниження АТ є ефективними в тому числі і з точки зору економіки
- як можна вибрати препарат при ураженні ніг.

Заходи коригування способу життя (вивчалися в іншому місці) і монотерапія ліками, як відомо, мають обмежену ефективність у зниженні АТ. Додаткові клінічні питання виникають у зв'язку з:

- комбінацією препаратів, які будуть використовуватися після терапії першої лінії
- обставинами, включаючи синергізм дії, побічні ефекти деяких комбінацій і вартість.

12.2 Зниження артеріального тиску - цільові показники і рівні втручання

12.2.1 Методологічна передмова

Визначено вісім досліджень, що мають відношення до цього питання. Серед них чотири аналізи даних з великих РКД; дві роботи аналізували дані, отримані в дослідженні діабетичної нефропатії Irbesartan (IDNT), N = 1590, із середнім періодом спостереження 2,6 роки,²²⁸ і 2,9 роки.²²⁹ Одне дослідження аналізувало дані дослідження UKPDS,²³⁰ N=1148, і друге дослідження вивчало дані NIDDM щодо скорочення кінцевих точок у дослідженні блокатора рецепторів ангіотензин II лозартана (RENAAL), N=1513, із середнім періодом спостереження 3,4 роки.²³¹

Два РКД вивчали ефект інтенсивної терапії в порівнянні з помірною, одне - ефект інтенсивної терапії (валсартан) з помірною (плацебо) для контролю артеріального тиску, середній період спостереження <1-4 роки (у середньому, 1,9 роки), N =129²³² та інше дослідження належного контролю артеріального тиску при цукровому діабеті (ABCD)

вивчало інтенсивне лікування еналаприлом або нізолдіпіном порівняно з помірним лікуванням (плацебо) протягом 5 років, N = 480.²³³

Систематичний огляд декількох РКД вивчав вплив різних схем зниження АТ на події, пов'язані з серйозними серцево-судинними захворюваннями у пацієнтів з діабетом і без нього.²³⁴

Останнє 10-річне спостережне дослідження вивчало граничний рівень АТ при нирковій недостатності, але без макросудинних ускладнень, N = 385.²³⁵

Як і в роботах, розглянутих при гіпертонії, дослідження контролю АТ характеризуються гнучким дизайном для застосування додаткової гіпотензивної терапії в ході дослідження, при необхідності.

12.2.2 Клінічно-економічна методологічна передмова

Роботи за клінічно-економічною методологією не визначені

12.2.3 Доказові свідчення

В цілому, у трьох дослідженнях з чотирьох, дивлячись на відношення між рівнями АТ і випадками, пов'язаними з серцево-судинними захворюваннями, можна встановити зв'язок між низьким артеріальним тиском і низькими показниками серцево-судинних результатів.^{229,232,233,235} Однак, немає чіткого порога АТ в якості потенційної терапевтичної мішені.

РКД²³³ з подальшим 5-річним спостереженням дійшло до висновку, що інтенсивний контроль АТ (середній АТ=128 ± 0,8/75±0,3) у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і нормальним артеріальним тиском був пов'язаний з значно нижчим рівнем випадків, пов'язаних з серцево-судинними захворюваннями порівняно з контрольною групою з помірним АТ (середній АТ=137± 0.7/81±0,3). **Рівень 1**

Інше РКД, проведене у пацієнтів з діабетом 2 типу з нормальним артеріальним тиском²³² показало незначну різницю в випадках, пов'язаних з серцево-судинними захворюваннями, між групами інтенсивного контролю крові (середній АТ=118±10,9/75±5,7) і помірного (середній АТ=124 ±10,9/+80±6,5). **Рівень 1 +**

Аналіз по даним дослідження IDNT²²⁹ визначив зниження ризику смертності через СС і застійну серцеву недостатність (ЗСН) в групі, де систолічний артеріальний тиск (САТ) знизився з >170 до 120-130 мм рт.ст., на 20 мм рт. ст. нижче САТ, тобто на 39% зниженням в обох. Досягнутий рівень САТ <120 мм рт.ст. в порівнянні з > 120 мм рт.ст. показав більш високий ризик смертності СС і ЗСН (див. таблицю 12.1). **Рівень 1+**

Таблиця 12.1 Постфакт аналіз дослідження IDNT– Berl²²⁹ N=1,590	
Результати що пов'язані з СС	Розмір ефекту
Смертність, що пов'язана з СС	Зниження ризику спостерігалось при досягненні САТ від >170 до 120–130 мм рт. ст. 39% У цьому діапазоні нижче 20 мм рт.ст САТ був пов'язаний з 39% скороченням смертності від СС, $p < 0,002$ Досягнутий САТ ≤ 120 показав значно більший ризик смертності, що пов'язаний з СС, в порівнянні з тими, хто досяг САТ > 120 мм рт.ст., ВР 4,06 (2,11 до 7,80), $p < 0,0001$
Серцева недостатність	Спостерігалось зниження ризику, коли досягнутий САТ знизився з >170 до 120-130 мм рт. ст. У цьому діапазоні САТ нижче на 20 мм рт.ст. був пов'язаний з 39% скорочення серцевої недостатності, $p = 0,001$ Пацієнти з досягнутим САТ ≤ 120 мали значно більше ризик серцевої недостатності, ніж ті, хто досяг САТ > 120 мм рт.ст., ВР 1,80 (від 1,17 до 2,86), $p = 0,008$
ІМ	Середнє зменшення досягнутого ДАТ на 10 мм рт.ст. було пов'язано зі значно більшим високим ризиком ІМ, ВР 1,61 (1,28 до 2,02), $p < 0,0001$
Інсульт	Середнє зменшення досягнутого ДАТ на 10 мм рт.ст. було пов'язано зі значно більшим низьким ризиком інсульту, ВР 0.65 (0.48 to 0.88), $p=0.005$
ДАТ, діастолічний артеріальний тиск	

Систематичний огляд²³⁴ визначив 27 досліджень, що включають 33 395 осіб з діабетом і 125 314 без нього. В цілому аналіз відзначив, що пацієнти з діабетом досягли значного зменшення ризику випадків і смертності, пов'язаних з основними серцево-судинними захворюваннями при лікуванні, направленому на зниження АТ, в порівнянні з пацієнтами без діабету (див. таблицю 12.2). **Рівень 1+**

Таблиця 12.2 Систематичний огляд – Співпраця дослідників лікування зниження артеріального тиску (BPLTTC)²³⁴

Інсульт					
Більш проти менш інтенсивний	Більш інтенсивний	Менш інтенсивний	Δ АТ мм рг.ст	ВР 95% ДІ	Діабет проти відсутності діабету
Діабет	63/1,731	86/1,868	-6.0/-4.6	0.64 (0.46 до 0.89)	НЗ різниця
Без діабету	103/6,303	204/12,080	-3.7/-3.3	0.89 (0.70 до 1.13)	НЗ різниця
Ішемічна хвороба серця					
Більш проти менш інтенсивний	Більш інтенсивний	Менш інтенсивний	Δ АТ мм рг.ст	ВР 95% ДІ	Діабет проти відсутності діабету
Діабет	36/1,731	44/1,868	-6.0/-4.6	0.69 (0.38 до 1.25)	НЗ різниця
Без діабету	27/6,303	31/12,080	-2.9/-3.0	1.10 (0.60 до 2.01)	НЗ різниця
Серцева недостатність					
Більш проти менш інтенсивний	Більш інтенсивний	Менш інтенсивний	Δ АТ мм рг.ст	ВР 95% ДІ	Діабет проти відсутності діабету
Діабет	36/1,731	44/1,868	-6.0/-4.6	0.69 (0.38 до 1.25)	НЗ різниця
Без діабету	27/6,303	31/12,080	-3.7/-3.3	1.10 (0.60 до 2.01)	НЗ різниця

Спостережне дослідження²³⁵ підтвердило, що базові показники САТ були нижчі (141 ± 19 мм рт.ст.) у пацієнтів без ускладнень в порівнянні з пацієнтами з ІМ (154 ± 20 мм рт.ст.), $p < 0,01$. САТ був також нижче протягом періоду спостереження у пацієнтів без ускладнень (145 ± 16 мм рт.ст.) в порівнянні з пацієнтами з ІМ (152 ± 15 мм рт.ст.), $p < 0,05$, а також, які перенесли інсульт (153 ± 15 мм рт.ст.), $p < 0,001$. Це дослідження також зазначило, що ДАТ був нижче на початку дослідження для пацієнтів без ускладнень (84 ± 9) в порівнянні з тими, у кого був ІМ (87 ± 9 мм рт.ст.), $p < 0,05$. **Рівень 2 +**

*Проводилось п'ять досліджень, які порівнювали більш і менш інтенсивні режими. Цільовий рівень АТ (мм рт.ст.) для цих досліджень був: середній АТ 92 проти £102-107; ДАТ 75 проти £90; ДАТ 10 мм рт.ст. нижче вихідного проти £80-89; ДАТ £80 проти £85 або £90 і ДАТ <85 проти <105.

➤ Результати, що пов'язані з нирковими захворюваннями

Було визначено п'ять досліджень,^{228,231-233,235} зосереджених на декількох результатах, пов'язаних з захворюваннями нирок і їх відношення з контролем АТ. В цілому, можна встановити, що високі рівні артеріального тиску (САТ і /або ДАТ) у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу були пов'язані з більш швидким зниженням ниркової функції, ніж у осіб з низьким АТ.

Дослідження RENAAL

Дослідження RENAAL²³¹ показало, що для САТ вихідний рівень 160-179 мм рт.ст. або >180 мм рт.ст. в порівнянні з тиском менше 130 мм рт.ст. мав значно вищий ризик досягнення первинної кінцевої точки (час подвоєння рівня креатиніну сироватки, термінальна стадія ниркової недостатності (ТСНН) або смерть), ризик ТСНН або ризик смерті та ТСНН. Крива Каплана-Мейера також показала, що для пацієнтів з базовим САТ > 140 в порівнянні з показниками <140 мм рт.ст. ризик досягнення первинної кінцевої точки і ризик ТСНН був значно вище. Щодо досягнутих показників САТ, пацієнти з САТ від 140 до >180 мм рт.ст. в порівнянні з пацієнтами з показниками менш ніж 130 мм рт.ст. мали значно вищий ризик досягнення первинної кінцевої точки; а для тих, що досягли показників САТ 140-159 мм рт.ст. в порівнянні з пацієнтами з показниками менш ніж 130 мм рт.ст. значно вище ризик ТСНН або смерть і ТСНН.

Щодо досягнутих показників ДАТ пацієнти з ДАТ від 90 до >100 мм рт.ст. в порівнянні з пацієнтами з показниками ДАТ <70 мм рт.ст. мали значно вищий ризик досягнення первинної кінцевої точки (час подвоєння рівня креатиніну сироватки, ТСНН або смерть), ризик ТСНН або смертність через ТСНН.²³¹ (Див. таблицю 12.3.1). **Рівень 1+**

Таблиця 12.3.1 Дослідження RENAAL – систолічний артеріальний тиск на початку дослідження			
САТ на початку дослідження (мм р.ст.)	Ризик подвоєння SCr, ОСНХ або смерть (первинна кінцева точка)	Ризик ОСНХ або смерть	Ризик ОСНХ
160–179 проти <130	ВР 1.28 (0.97 до 1.69) p<0.001	ВР 1.96 (1.40 до 2.74) p<0.001	ВР 2.13 (1.39 до 3.27) p<0.001
≥180 проти <130	ВР 1.85 (1.33 до 2.57) p<0.01*	ВР 2.10 (1.44 до 3.06) p<0.01**	ВР 2.02 (1.24 до 3.29) p=0.005***
<p>* Крива Каплана-Мейера для базового САТ <140 проти ≥ 140 мм рт.ст., значне більш високий ризик при ≥ 140 мм рт.ст. (ВР 1,66, p <0,001)</p> <p>** Кожні 10 мм рт.ст. збільшення базового САТ збільшили ризик ОСНХ або смерть на 6,7%, p = 0,007 (багатоваріантна модель з поправкою на сечовий АСР (згідно з лог-рангом), креатинін, альбумін, гемоглобін)</p> <p>*** Крива Каплана-Мейера для базового САТ <140 проти ≥ 140 мм рт.ст., значне більш високий ризик при ≥ 140 мм рт.ст. (ВР 1,72, p <0,001)</p> <p>SCr, співвідношення креатиніну і сироватки</p>			

Таблиця 12.3.2 Дослідження RENAAL– досягнутий систолічний артеріальний тиск			
Досягнутий САТ (мм р.ст.)	Ризик подвоєння SCr, ОСНХ або смерть (кінцева точка)	Ризик ОСНХ або смерть	Ризик ОСНХ
140–159 проти <130	BP 1.49 (1.18 до 1.90) p<0.001	BP 1.33 (1.02 до 1.72) p=0.03	BP 1.52 (1.07 до 2.15) p=0.02

Таблиця 12.3.3 Дослідження RENAAL– досягнутий діастолічний артеріальний тиск			
Досягнутий САТ (мм р.ст.)	Ризик подвоєння SCr, ОСНХ або смерть (кінцева точка)	Ризик ОСНХ або смерть*	Ризик ОСНХ
90–99 проти <70	ВР 1.72 (1.32 до 2.23) p<0.001	ВР 1.55 (1.16 до 2.08) p=0.003	ВР 1.67 (1.15 до 2.44) p=0.008
≥100 проти <70	ВР 2.54 (1.70 до 3.80) p<0.001	ВР 2.74 (1.78 до 4.24) p<0.001	ВР 3.26 (1.90 до 5.58) p<0.001
* Кожні 10 мм рт.ст. збільшення базового ДАТ побільшили ризик ОСНХ або смерть на 10,9%, p = 0,007 (багатоваріантна модель з поправкою на сечовий АСР (згідно з лог-рангом), креатинін, альбумін, гемоглобін)			

Інші звіти досліджень результатів, що пов'язані з нирковими захворюваннями

Два дослідження груп інтенсивного і помірного контролю показали значні відмінності між групами тільки для регулювання показників виділення білка з сечею (UAER).^{232,233}

Рівень 1 +

Подальший аналіз дослідження IDNT виявив, що базовий показник АТ значно пов'язаний з подвоєнням співвідношення креатиніну в сироватці або ТСНН і що 36% вихідних показників САТ >170 мм рт.ст. порівняно з 18% з вихідного САТ <145 мм рт.ст. досягли кінцевої точки в нирковій функції.

Після регулювання оціненої швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і співвідношення альбумін: креатинін (САК) кожне зниження САТ на 20 мм рт.ст. спричиняло 30% зниження ризику подій, пов'язаних з нирковими захворюваннями. Хоча необхідно зазначити, що поки спостерігався підвищений ризик досягнення кінцевої точки в ниркових захворюваннях під час виміру САТ сидячи, пацієнти з САТ <120 мм рт.ст. не відчували себе значно краще, ніж з показниками між 120-130 мм рт.ст.²²⁸ **Рівень 1 +**

10-літнє спостережливе дослідження виявило, що базові показники САТ і ДАТ були значно нижче для пацієнтів без ускладнень, ніж з нирковою недостатністю, САТ у них також був нижче під час періоду спостереження. АТ >140 мм рт.ст. показав незначне збільшення ризику ниркової недостатності незначна різниця (НЗ) 38.5.²³⁵ **Рівень 2 +**

➤ **Результати, що пов'язані з ретинопатією**

Групи інтенсивного (118±10.9/75±5,7) і помірного (124±10.9/80±6,5) контролю виявили незначну різницю в прогресії або регресії ретинопатії між групами.²³² **Рівень 1 +**

Інше дослідження, що вивчало інтенсивні (128±0.8/75±0,3) і помірні (137± 0.7/81±0,3) групи, визначило менше прогресування ретинопатії в інтенсивній групі в порівнянні з помірною у дворічному спостереженні (13 проти 21%, p=0,046) і п'ятирічному (34 проти 46%, p = 0,019).²³³ **Рівень 1 +**

Проведений аналіз даних дослідження UKPDS по ретинопатії приводиться в таблиці 12.4.²³⁰ Він вивчав вплив жорсткого контролю артеріального тиску (ТВР) з метою досягти АТ менше 150/85 і менш жорсткий контроль артеріального тиску (ЛТВР) з метою досягти АТ 180/105 або менше. У групі ТВР значно менше спостерігалися мікроаневризми, тверді ексудати і ватоподібні плями, ніж у групі ЛТВР. У групі ТВР також спостерігалось менше випадків ретинопатії згідно з дослідженням раннього лікування діабетичної ретинопатії (ETDRS) і низький абсолютний ризик подій на 1000 пацієнто-років фотокоагуляції і сліпоти на одне око. **Рівень 1+**

Таблиця 12.4 Результати, що пов'язані з ретинопатією – дослідження Matthews²³⁰	
Прогрес ретинопатії, оцінюваний за специфічними порушеннями	
МА % з ≥ 5 МА	<ul style="list-style-type: none"> через 4.5 років; ТВР проти ЛТВР (23.3% проти 33.5%) ВР 0.7 (99% ДІ 0.51 до 0.95), p=0.003 через 7.5 років; ТВР проти ЛТВР (29.3% проти 44.8%) ВР 0.66 (99% ДІ 0.48 до 0.90), p<0.001
Тверді ексудати	Загальне збільшення 11.2% до 18.3% <ul style="list-style-type: none"> через 4.5 років; ТВР проти ЛТВР (12.5% проти 21.2%) ВР 0.59 (99% ДІ 0.38 м 0.92), p=0.002 через 7.5 років; ТВР проти ЛТВР (14.1% проти 26.6%) ВР 0.53 (99% ДІ 0.33 до 0.85), p<0.001
Ватоподібні плями	Загальне збільшення 14.0% до 22.4% <ul style="list-style-type: none"> через 4.5 років; ТВР проти ЛТВР (16.6% проти 17.4%) ВР 0.69 (99% ДІ 0.47 до 1.02), p=0.02 через 7.5 років; ТВР проти ЛТВР (17.4% проти 32.5%) ВР 0.53 (99% ДІ 0.35 до 0.81), p<0.001
Кінцеві точки, що пов'язані з очами	
Фотокоагуляція	<ul style="list-style-type: none"> ТВР проти ЛТВР має нижче абсолютний ризик подій на 1,000 пацієнто-років (11.0 проти 17.0) ВР 0.63 (99% ДІ 0.39 до 1.07), p=0.03 через макулоатію, 7.6 проти 13.0 (ТВР проти ЛТВР) ВР 0.58 (99% ДІ 0.32 до 1.04), p=0.02
Втрата зору	
Сліпота на одне око	<ul style="list-style-type: none"> група ТВР має нижче абсолютний ризик подій на 1,000 пацієнто-років ніж група ЛТВР (3.1 проти 4.1) ВР 0.76 (98% ДІ 0.29 до 1.99), p=0.046
Прогрес ретинопатії	<ul style="list-style-type: none"> через 4.5 років двокрокове або більш погіршення;

щодо класифікації ETDRS	ТВР проти ЛТВР (27.5% проти 36.7%) ВР 0.75 (99% ДІ 0.50 до 0.89), $p=0.02$ • через 7.5 років двокрокове або більш погіршення; ТВР проти ЛТВР (34.0% проти 51.3%) ВР 0.66 (99% ДІ 0.50 до 0.89), $p=0.001$ • більш ніж 1/3 (ТВР) не змінювалося порівняно з 1/5 (ЛТВР)
МА, мікроаневризми	

➤ Результати, пов'язані з нефропатією

Інтенсивна ($118 \pm 10.9/75 \pm 5.7$) і помірна ($124 \pm 10.9/80 \pm 6.5$) групи виявили незначну різницю між групами в прогресії або регресії нефропатії.²³² **Рівень 1 +**

Інше дослідження, що вивчало групи інтенсивного ($128 \pm 0.8/75 \pm 0.3$) і помірного контролю ($137 \pm 0.7/81 \pm 0.3$), визначило незначну різницю між групами в прогресуванні нефропатії.²³³ **Рівень 1 +**

12.2.4 Від доказів до рекомендацій

Група з розробки настанови зазначила проблеми з постановкою мети знизити АТ і, зокрема:

- проблему зниження тиску, де доказ вважає "чим нижче артеріальний тиск, тим краще (без побічних ефектів)"
- труднощі досягнення будь-якої обґрунтованої мети деякими людьми
- індивідуальні цілі, які повинні логічно змінюватися залежно від індивідуального ризику
- дихотомія, що виникає безпосередньо при рівні вище і нижче цільового.

Результати деяких РКД припустили, що нормальне значень рівня САТ (нижче стандартних цільових) є досяжним і приносить користь пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу відповідно до епідеміологічних даних інших досліджень. У деяких інших дослідженнях жорсткий контроль артеріального тиску здавався важкодосяжним згідно клінічного досвіду групи. Це змусило групу прийняти простий метод оцінки ризику, зосереджений на цільовому рівні $<140/80$ мм рт.ст. для більшості пацієнтів з ЦД 2 типу і $<130/80$ мм рт.ст. для тих, хто під специфічним ризиком. Остання група включала пацієнтів з підвищеним рівнем білка в сечі (САК) (мікроальбумінурія або гірше), ШКФ <60 мл/хвил./ 1.73 м^2 , пацієнтів з ретинопатією і пацієнтів, які зазнали інсульту або транзиторну ішемічну атаку (ТІА). Виникла стурбованість тим, що більш активна профілактика орієнтована на тих, у кого вже розвинулися ураження органів-мішеней, але відмічено те, що у випадку мікроальбумінурії (розділ 16) і ранньої ретинопатії (розділ 17) рекомендації щодо щорічного спостереження означають, що ознаки порушень будуть спостерігатися за багато років до хвороби.

Коментар робочої групи:

На момент завершення підготовки даної адаптованої КН з'явилися нові науково обґрунтовані рекомендації щодо цільового рівня АТ у хворих на ЦД 2 типу, опубліковані у Європейській настанові з попередження серцево-судинних захворювань Європейського товариства кардіологів (серпень 2012 року) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012), The Fifth Joint Task Force of the European Society

of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, European Heart Journal (2012) 33, 1635–170, що підготовлені за участю дев'яти асоціацій та спеціально запрошених експертів, у тому числі Європейської асоціації з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes (EASD)) та Європейського відділення Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe)). Нові дані з досліджень змінюють рекомендації Клінічної настанови з ведення артеріальної гіпертензії 2007 року (2007 Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal (2007) 28, 1462–1536) та уточнюють рекомендації, викладені Європейським товариством кардіологів та Європейським товариством з гіпертензії у Переглянутій клінічній настанові з ведення артеріальної гіпертензії 2009 року (Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document, Journal of Hypertension 2009, 27:000–000).

Фрагмент настанови ESC 2012 року наводиться у перекладі Департаменту стандартизації медичних послуг.

Цілі лікування у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу Артеріальний тиск

Артеріальна гіпертензія (АТ) частіше зустрічається у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу в порівнянні з населенням в цілому. Ефект зниження АТ на ризик розвитку серцево-судинних захворювань вивчався в дослідженнях, що включали діабетиків, та пацієнтів без ЦД, велика частина існуючих доказів заснована на аналізі підгруп цих комбінованих випробувань. Наприклад, у дослідженнях Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) і Systolic Hypertension in Europ (Syst-Eur), ефект лікування, як правило, був кращий у хворих з цукровим діабетом, ніж у групах пацієнтів, які не страждають діабетом. Дослідження Hypertension Optimal Study (HOT), яке порівнювало різні цілі діастолічного АТ, показали користь від більш агресивного лікування АТ (ціль ДАТ: 80 мм рт.ст.), що призводить до зниження ризику серцево-судинних подій у хворих на цукровий діабет у порівнянні з тими, хто не має ЦД (Hansson L et al., 1998).

У субдослідженні UKPDS, пацієнти з гіпертензією, були рандомізовані щодо інтенсивного (середній АТ 144/82 мм рт.ст.) або менше інтенсивного антигіпертензивного лікування (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998). Відмічено помітне і значуще зниження ризику розвитку інсульту (на 44%) та незначуще зниження ризику (на 21%) для інфаркту міокарда, пов'язане зі зниженням САД на 10 мм рт.ст. і ДАТ на 5 мм рт.ст. Моніторинг після випробування у субдослідженні UKPDS не показав «успадкування» ефекту (тобто, необхідно було дотримуватися інтенсивного контролю АТ для тривалої користі) (Holman RR, 2008). Дослідження ADVANCE BP показало, що зниження АТ в середньому до рівня 135/75 мм рт.ст. додатково скорочує ризик серцево-судинних подій та загальну смертність (Patel A, 2007).

У хворих на діабет антигіпертензивне лікування повинно починатися при цільовому АТ $\geq 140/80$ мм рт.ст. Цілі САД, які традиційно рекомендується при цукровому діабеті (тобто <130 мм рт.ст.) базуються на епідеміологічних доказах, а не на даних рандомізованих клінічних випробувань. Крім того, такі цілі було дуже важко досягти у більшості пацієнтів. В нещодавньому дослідженні ACCORD BP (Cushman WC, 2010) було перевірено гіпотезу щодо додаткової користі у зменшенні кількості серцево-судинних подій у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу при цільовому САД <120 мм рт.ст. Не було

виявлено ніякого покращення в первинній кінцевій точці, з невеликим скороченням інсультів у вторинній кінцевій точці та зростанням побічних ефектів лікування¹.

Мета-аналізи наявних випробувань показують, що при цукровому діабеті всі основні класи антигіпертензивних препаратів захищають від серцево-судинних ускладнень, ймовірно, через захисний ефект зниження АТ *per se*. Таким чином, всі ці препарати можуть бути розглянуті в даній групі населення.

Для ефективного зниження АТ при ЦД зазвичай необхідне комбіноване лікування. Інгібітори АПФ або антагоністи рецепторів ангіотензину мають бути завжди включені, тому що доведено їх чудовий захисний ефект проти виникнення або прогресування нефропатії.

1. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755–1762.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703–713.
3. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359: 1565–1576.
5. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–1585

На підставі наведених даних робоча група рекомендує визначити цільовий рівень АТ:

1. у пацієнтів з ЦД 2 типу < 140/80;
2. у пацієнтів з ЦД 2 типу з порушеннями функції нирок (мікро- або макроальбумінурія, ШКФ < 60 мл/хвил./1.73 м² тощо), ретинопатією, кардіоваскулярними та цереброваскулярними захворюваннями < 130/80.

12.3 Препарати, що знижують артеріальний тиск

12.3.1 Методологічна передмова

¹ Первинним результатом (первинною кінцевою точкою) в дослідженні ACCORD BP було перше виникнення важких серцево-судинних подій, які були визначені як комбінація нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту або смерті від серцево-судинних захворювань. Вторинні результати включали поєднання первинних результатів плюс ревазуляризація або госпіталізація з приводу застійної серцевої недостатності; комбінація фатальних коронарних подій, нефатального інфаркту міокарда, загальна кількість інсультів та нефатального інсульту, смерті від будь-якої причини, смерть від серцево-судинних причин, смерть в результаті серцевої недостатності. (Прим. перекладача)

Пошук визначив систематичний огляд декількох рандомізованих контрольованих досліджень, які вивчають ефективність декількох різних методів зниження артеріального тиску (тобто інгібітори ангіотензінперетворюючого ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II, блокатори кальцієвих каналів (БКК), бета-блокатори і діуретики) в серйозних випадках, пов'язаних з серцево-судинними захворюваннями у пацієнтів з діабетом і без нього.²³⁴

іАПФ

Були визначені 14 статей з цього питання, включаючи два Кокранівські огляди гіпотензивних препаратів для профілактики ниркових захворювань при діабеті,²³⁶ враховуючи іАПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II для запобігання прогресування ниркових захворювань при діабеті.²³⁷ Також існує мета-аналіз впливу інгібіторів на ренін-ангіотензинову систему (РАС) та інших гіпотензивних препаратів на результати, що пов'язані з нирковими захворюваннями.²³⁸

іАПФ порівняно з плацебо

Три дослідження порівняли раміприл і плацебо, вони входили в 5-річне дослідження оцінки профілактики випадків, пов'язаних з серцево-судинними захворюваннями Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) і враховували діабетичну підгрупу, N=3,577 (загальна популяція дослідження, N=9297)^{239,240} і розширення фази на 2,6 року, N=4,528.²⁴¹

іАПФ порівняно з блокаторами рецепторів ангіотензину II

Дослідження діабетиків, які приймали телмісартан і еналаприл, DETAIL вивчало телмісартан порівняно з еналаприлом протягом 5 років, N=250.²⁴² Відкрите дослідження вивчало лізиноприл в порівнянні з телмісартаном і з комбінацією двох методів лікування протягом 52 тижнів, N=219.²⁴³

іАПФ порівняно з БКК

Три дослідження вивчали іАПФ і БКК. Одне дослідження порівнювало лерканідипін і раміприл протягом 36-52 тижнів, N = 180.²⁴⁴ Відкрите дослідження вивчало амлодипін в порівнянні з фозиноприлом і в порівнянні комбінації обох препаратів протягом 4 років, N=309.²⁴⁵ Був проведений аналіз отриманих результатів дослідження нефрологічних ускладнень при діабеті в Бергамо (Bergamo Nephrologic Diabetic Complications Trial - BENDICT), воно вивчало верапаміл в порівнянні з трандоприлом порівняно з комбінацією обох препаратів протягом 3,6 років, N = 1 204.²⁴⁶

Коментарі робочої групи:

Станом на 01.10.2012р. лікарський засіб трандоприл не зареєстрований в Україні.

іАПФ проти БКК проти діуретиків

Одне дослідження вивчало лізиноприл та порівняло амлодипін і хлорталідон* з аналізом групи ЦД 2 типу, середній період спостереження 4,9 роки, N=12 063 (загальна досліджувана

* Дослідження ALLHAT рандомізувало пацієнтів у групі хлорталідону 12,5-25,0 мг /добу, амлодипіну 2,5-10 мг /добу або лізиноприлу 10-40 мг /добу. Дози цих препаратів збільшувалися до досягнення цільових показників АТ <140/90 мм рт.ст. Крім того, в базові процедури можуть включатися інші препарати, такі як атенолол (25-100 мг /добу), резерпін (0,1-0,2 мг /добу) або клонідин (0,1-0,3 мг двічі на добу), на розсуд дослідника. Крім того, можна додати гідралазін 25-100 мг двічі на добу як препарат третьої фази лікування.

популяція N=31512), дослідження гіпотензивних і гіполіпідемічних препаратів для запобігання серцевих нападів (Antihypertensive and Lipid-Lowering to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT)²⁴⁷

Коментарі робочої групи:

Станом на 01.10.2012р лікарський засіб хлорталідон зареєстрований в Україні лише у комбінації з атенололом та хлорталідон+атенолол+ніфедипін.

іАПФ + БКК проти іАПФ + діуретик

Одне дослідження верапамілу + трандоприл порівнювало препарати з еналаприлом + гідрохлортіазид протягом 6 місяців, N = 103.²⁴⁸

іАПФ + БКК в порівнянні з бета-блокатором + діуретик

Інше дослідження вивчало N=463 учасників, які приймали верапаміл SR + іАПФ трандоприл в порівнянні з атенололом + хлорталідон протягом 20 тижнів.²⁴⁹

Усі дослідження були або РКД чи аналізували підгрупи РКД, більшість з яких були подвійні сліпі (два відкритих дослідження).^{243,245} Усі дослідження включали учасників з діабетом 2 типу або вивчали діабетичну підгрупу з більш широкого дослідження. Багато досліджень використовували цільові рівні АТ, якщо вони не досягалися при початковій дозі препарату, то дозволялося або підвищення дози, або призначення інших гіпотензивних препаратів для відповідного забезпечення підтримки цільового АТ.

Блокатори рецепторів ангіотензин II

У загальній складності було виявлено 10 досліджень, що мають відношення до проблеми.^{237,250-258}

Відібрані дослідження були РКД з подальшим спостереженням не менше 6 місяців і розміром вибірки більш ніж 100. Всі дослідження включали учасників з діабетом 2 типу або вивчали діабетичну підгрупу з більш широкого дослідження. Багато досліджень використовували цільові рівні АТ, якщо вони не досягалися при початковій дозі препарату, то дозволялося або підвищення дози, або призначення інших гіпотензивних препаратів для забезпечення підтримки цільового АТ відповідним чином.

Ці 10 РКД оглядали фактичні дані про ефективність і безпеку блокаторів рецепторів ангіотензин II в декількох порівняннях.

Блокатори рецепторів ангіотензин II в порівнянні з плацебо

Визначений один Кокранівський огляд,²³⁷ аналізує дані п'яти плацебо-контрольованих досліджень, а саме Бреннер і співавт. 2001 р. (RENAAL), Льюїс та ін. 2001 р. (дані про ниркові захворювання - IDNT), Парвінг і співавт. 2001 р. (IRMA), Тан і співавт. 2002 і Берл і співавт. 2003 р. (дані про СС - IDNT).

Також були визначені три аналізи отриманих результатів великих плацебо-контрольованих випробувань: два аналізи отриманих результатів дослідження RENAAL^{253, 254} і один аналіз отриманих результатів дослідження²⁵⁵ IRMA.

Один постфакт аналіз отриманих результатів²⁵⁴ вивчав вплив функції нирок на початку прогресування захворювання і відповідь на лікування у 1513 пацієнтів у дослідженні RENAAL.

Інший постфакт аналіз отриманих результатів серед 1513 пацієнтів, включених у дослідження RENAAL,²⁵³ проаналізував ефект лозартану порівняно з плацебо на довгостроковий контроль глікемії та рівень калію, сечової кислоти і ліпідів, а також зв'язок між цими базовими метаболічними факторами і композиційною кінцевою точкою (подвоєння креатиніну сироватки, ТСНН або смерть) або ТСНН.

Один постфакт аналіз дослідження IRMA²⁵⁵ оцінив оборотність змін функції нирок після відміни дворічної гіпотензивної терапії ірбесартаном¹³³ у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Блокатори рецепторів ангіотензин II порівняно з БКК

Чотири дослідження порівняли блокатори рецепторів ангіотензин II і БКК. Ірбесартан проти амлодипіну²⁵⁷, валсартан проти амлодипіну^{252,258} і телмісартан проти ніфедипіну²⁵¹. Слід зазначити, що дослідження Льюїса²⁵⁷ було включено в Кокранівський огляд, але даних про порівняння блокаторів рецепторів ангіотензин II і БКК ще немає.

Блокатори рецепторів ангіотензин II порівняно з симпатолітичними препаратами

Одне дослідження²⁵⁶ вивчало блокатор рецепторів ангіотензин II (лозартан) порівняно з бета-блокаторами (атенолол), а інше дослідження²⁵⁰ порівнювало блокатор рецепторів ангіотензин II (ірбесартан) з альфа-блокаторами (доксазозин).

Дослідження, що порівнювали ІАПФ і блокатор рецепторів ангіотензин II проаналізовані в розділі про ІАПФ.

Слід зазначити, що різні дози і схеми титрування і різні популяції, що включені в усі дослідження, можуть обмежувати пряме порівняння між дослідженнями.

Бета-блокатори

Були визначені чотири роботи з цього питання, що не були охоплені в інших гіпотензивних питаннях. Ці роботи включали порівняння бета-адреноблокаторів з іншими бета-блокаторами або бета-блокатори з БКК (дослідження, які вивчали бета-блокатори і ІАПФ або блокатори рецепторів ангіотензин II охоплені у вивченні АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензин II). Всі включені роботи були РКД, три були подвійні сліпі, і одне було відкритим.²⁵⁹

Бета-блокатори порівняно з бета-блокаторами

Визначена робота, яка вивчала карведилол і метопролол серед учасників N=1 235 протягом 5 місяців.²⁶⁰

Бета-блокатори порівняно з БКК

Визначено три роботи з цього питання. Одна робота була суб-аналізом контрольованого дослідження верапамілу щодо кінцевих серцево-судинних значень (Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE)), який вивчав верапаміл контрольованої пролонгованої дії (control-onset extended-release - COER) з атенололом або гідрохлортіазидом у популяції N=16 476 (N=3239 ЦД 2 типу) протягом 3 років.²⁶¹ Наступна робота вивчала підгрупу англо-скандинавського дослідження серцевих результатів: зниження артеріального тиску (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Blood Pressure Lowering Arm - ASCOT:BPPLA), з учасниками N=19,257 (N=5,145 з цукровим діабетом), яке було достроково припинено через 5,5 років.²⁶² Третя робота повідомляла про міжнародне дослідження верапамілу і трандолапрілу (International Verapamil-Trandolapril Study - INVEST), що вивчало верапаміл SR з атенололом серед учасників N=22 576 (N=6400 ЦД 2 типу) протягом 24 місяців.²⁵⁹

12.3.2 Клінічно-економічне методологічна передмова

ІАПФ

Визначено три дослідження, два у Великобританії і одне в Німеччині.

Беард та співавт. (2001 р.)²⁶³ і Шадлич та співавт. (2004 р.)²⁶⁴ використовували дані дослідження HOPE і мікро-досліджень HOPE, які порівняли іАПФ, раміприл і плацебо. В обох аналізах ефект лікування не тривав довше п'ятирічного дослідження і вивчалася тривалість виживання хворих.

Дослідження Грей та співавт. (2001 р.)²⁶⁵ ґрунтувалося на даних UKPDS, порівнюючи ІАПФ, каптоприл з бета-блокаторами, атенололом.

У цьому дослідженні було встановлено жорстке цільове АТ <150/<85 мм рт.ст. і для досягнення цієї мети могли додаватися інші гіпотензивні терапії. Після дослідження було визнано, що за час дослідження обидві групи мали однакові критерії небезпеки.

У всіх трьох дослідженнях результатом були випадки, що пов'язані з серцево-судинними захворюваннями.

➤ *блокатори рецепторів ангіотензин II*

Певні дослідження вивчали ефект захисту нирок рецепторами ангіотензину II (AR2B).

Три дослідження базувались на IDNT. Ірбесартан 300 мг, амлодипін 10 мг і контроль. Всі учасники могли проходити стандартні гіпотензивні терапії іАПФ, що виключають AR2B і БКК. Дослідження включало пацієнтів з діабетом 2 типу з протеїнурією. Статистично важливих відмінностей між ірбесартаном і амлодипіном у зниженні АТ не виявлено. Контроль показував середнє підвищення АТ на 3,3 мм рт.ст.

Комбінованою кінцевою точкою дослідження служило подвоєння концентрації креатиніну в сироватці крові, ТСНН або смерті від будь-якої причини. Ірбесартан знизив такий показник на 23% порівняно з амлодипіном і на 20% порівняно з контролем.

Палмер та співавт. (2004 р.)²⁶⁶ провів дослідження у Великобританії, Родбі та співавт. (2003 р.)²⁶⁷ в США, і Койл та співавт. (2004 р.)²⁶⁸ в Канаді. У цих дослідженнях використовувалися різні часові горизонти з базовим варіантом в 10 років, 25-річне дослідження було проведено для аналізу чутливості.

Вора та співавт. (2005 р.)²⁶⁹ ґрунтувалися на дослідженні RENAAL, що порівнювало Лозартан у дозі 50-100 мг з режимом звичайного гіпотензивного лікування (БКК, діуретики, альфа-адреноблокатори, бета-блокатори і препарати центральної дії). У пацієнтів спостерігався діабет 2 типу та нефропатія. Використовувалися такі ж комбіновані кінцеві точки, як в IDNT. Лозартан зменшив її на 25% порівняно з контролем. Цей аналіз був проведений у Великобританії, і використовувався часовий горизонт тривалістю всього життя.

Вчення Сміт та співавт. (2004 р.)²⁷⁰ ґрунтувалось на дослідженні скорочення мікроальбумінурії за допомогою валсартану (Microalbuminuria Reduction with Valsartan - MARVAL), яке порівняло AR2B з амлодипіном БКК. Були включені пацієнти з діабетом 2 типу та мікроальбумінурією. Дослідження показало, що валсартан значно знижує рівень сечовиділення в порівнянні з амлодипіном. Було виявлено також зниження АТ. Цей аналіз був проведений в США. Використовувався 8-річний часовий період.

12.3.3 Доказові свідчення

Систематичний огляд показав, що для результату щодо інсульту не доведено відмінності в ефективності схеми лікування пацієнтів з діабетом і без, за винятком порівняння, яке включало схему на основі блокаторів рецепторів ангіотензин II. У даному порівнянні, блокатор рецепторів ангіотензин II володів меншим захистом для пацієнтів з цукровим діабетом в порівнянні з пацієнтами без діабету (див. таблицю 12.5.1).²³⁴

Для результатів ішемічної хвороби серця (ІХС) та серцевої недостатності, огляд ні в одному порівнянні не виявив відмінностей між пацієнтами з діабетом і без нього, знову ж таки, за винятком порівняння, яке включало блокатори рецепторів ангіотензин II. Діабетики, які одержували блокатори рецепторів ангіотензин II, були більш надійно захищені в порівнянні з пацієнтами без діабету, щодо результату, пов'язаному з серцевою недостатністю.²³⁴

Згідно з їх огляду, були деякі свідчення різниці між двома групами пацієнтів у захисті від смерті, викликаній серцево-судинними захворюваннями і від загальної смертності на користь хворих на цукровий діабет зі схемою лікування на основі іАПФ в порівнянні з плацебо (див. таблицю 12.5.1).

Таблиця 12.5.1 Інсульт – Систематичний огляд VPLTTC²³⁴					
ІАПФ	АПФ	Плацебо	Δ АТ мм р.ст	ВР 95% ДІ	Діабет проти відсутності діабету
Діабет	125/2,378	174/2,336	-3.6/-1.9	0.69 (0.55 до 0.86)	НЗ різниця
Без діабету	347/6,733	485/6,782	-5.8/-2.7	0.73 (0.62 до 0.85)	
БКК	БКК	Плацебо	Δ АТ мм р.ст	ВР 95% ДІ	Діабет проти відсутності діабету
Діабет	21/911	45/900	-6.3/-3.0	0.47 (0.28 до 0.78)	НЗ різниця
Без діабету	52/2,883	72/2,788	-9.2/-3.7	0.70 (0.49 до 0.99)	
AR2B	Режим ARB	Режим контролю	Δ АТ мм р.ст	ВР 95% ДІ	Діабет проти відсутності діабету
Діабет	143/2,226	173/2,793	-2.1/-0.9	0.96 (0.77 до 1.19)	p=0.05 на X ² тест однорідності
Без діабету	253/6,186	342/6,153	-1.4/-0.6	0.74 (0.63 до 0.86)	

Таблиця 12.5.2 Ішемічна хвороба серця – систематичний огляд VPLTTC²³⁴					
ІАПФ	АПФ	Плацебо	Δ АТ мм р.ст	ВР 95% ДІ	Діабет проти відсутності діабету
Діабет	96/2,378	105/2,336	-3.6/-1.9	0.88 (0.67 до 1.16)	НЗ різниця
Без діабету	123/6,733	164/6,782	-5.8/-2.7	0.78 (0.62 до 0.98)	
БКК	БКК	Плацебо	Δ АТ мм р.ст	ВР 95% ДІ	Діабет проти відсутності діабету
Діабет	94/868	75/858	-6.3/-3.0	1.29 (0.97 до 1.72)	НЗ різниця
Без діабету	10/2,514	13/2,416	-9.2/-3.7	1.07 (0.43 до 2.62)	
ARB	Режим ARB	Режим контролю	Δ АТ мм р.ст	ВР 95% ДІ	Діабет проти відсутності діабету
Діабет	150/2,226	208/2,793	-2.1/-0.9	0.92 (0.72 до 1.17)	НЗ різниця
Без діабету	285/6,186	269/6,153	-1.4/-0.6	1.05 (0.89 до 1.24)	

Таблиця 12.5.3 Серцева недостатність – Систематичний огляд VPLTTC²³⁴					
ІАПФ	АПФ	Плацебо	Δ АТ мм р.ст	ВР 95% ДІ	Діабет проти відсутності діабету
Діабет	96/2,378	105/2,336	-3.6/-1.9	0.88 (0.67 до 1.16)	НЗ різниця
Без діабету	123/6,733	164/6,782	-5.8/-2.7	0.78 (0.62 до 0.98)	
БКК	БКК	Плацебо	Δ АТ мм р.ст	ВР 95% ДІ	Діабет проти відсутності діабету
Діабет	94/868	75/858	-5.9/-3	1 1.29 (0.97 до 1.72)	НЗ різниця
Без діабету	10/2,514	13/2,416	-9.3/-3.9	1.07 (0.43 до 2.62)	
ARB	Режим ARB	Режим	Δ АТ мм	ВР 95% ДІ	Діабет проти

		контроля	р.ст		відсутності діабету
Діабет	181/1,916	346/2,507	-2.0/-0.9	0.70 (0.59 до 0.83)	p=0.002 на X ² тест однорідності
Без діабету	121/4,019	106/3,979	-0.8/-0.0	1.13 (0.87 до 1.46)	

Таблиця 12.5.4 Смерть від СС – Систематичний огляд – ВРЛТТС ²³⁴					
ІАПФ	АПФ	Плацебо	Δ АТ мм р.ст	ВР 95% ДІ	Діабет проти відсутності діабету
Діабет	145/2,378	211/2,336	-3.6/-1.9	0.67 (0.55 до 0.82)	p=0.05 на X ² тест однорідності
Без діабету	330/6,733	389/6,782	-5.8/-2.7	0.86 (0.75 до 0.99)	
БКК	БКК	Плацебо	Δ АТ мм р.ст	ВР 95% ДІ	Діабет проти відсутності діабету
Діабет	42/868	62/858	-5.9/-3.1	0.54 (0.21 до 1.42)	НЗ різниця
Без діабету	61/2,514	73/2,416	-9.3/-3.9	0.64 (0.24 до 1.68)	

Нарешті, огляд не відзначив суттєві відмінності між різними схемами зниження артеріального тиску (тобто безпосередні порівняння між собою) з точки зору розвитку інсульту, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом. Виняток становлять БКК, пов'язані з високим ризиком розвитку серцевої недостатності, у порівнянні з діуретиками або бета-блокаторами²³⁴ (див. результати в таблицях 12.6.1-12.6.3). Таким же чином, не були помічені відмінності в безпосередні порівняння між собою загальних основних випадків, пов'язаних з серцево-судинними захворюваннями, смертності, викликаного серцево-судинними захворюваннями і загальної смертності у хворих на цукровий діабет.

Таблиця 12.6.1 Безпосереднє порівняння. Інсульт – Систематичний огляд ВРЛТТС ²³⁴				
АПФ проти Д/ББ	АПФ	Д/ББ	Δ АТ мм р.ст	ВР 95% ДІ
5 досліджень	282/4,385	405/6,614	2.2/0.3	1.02 (0.88 до 1.19)
БКК проти Д/ББ	БКК	Д/ББ	Δ АТ мм р.ст	ВР 95% ДІ
8 досліджень	279/6,276	427/8,550	0.7/-0.8	0.94

				(0.81 до 1.09)
АПФ проти БКК	АПФ	БКК	Δ АТ мм р.ст	ВР 95% ДІ
5 досліджень	246/4,101	227/4,222	1.6/1.2	1.09 (0.88 до 1.36)
ББ, бета-блокатори; Д, діуретик				

Таблиця 12.6.2 Безпосереднє порівняння. ІХС – Систематичний огляд ВРЛТТС²³⁴				
АПФ проти Д/ББ	АПФ	Д/ББ	Δ АТ мм р.ст	ВР 95% ДІ
5 досліджень	402/4,385	623/6,614	2.2/0	3 0.83 (0.62 до 1.12)
БКК проти Д/ББ	БКК	Д/ББ	Δ АТ мм р.ст	ВР 95% ДІ
8 досліджень	431/6,276	638/8,550	0.7/-0.8	1.00 (0.89 до 1.13)
АПФ проти БКК	АПФ	БКК	Δ АТ мм р.ст	ВР 95% ДІ
5 досліджень	358/4,101	407/4,222	1.6/1.2	0.76 (0.51 до 1.12)

Таблиця 12.6.3 Безпосереднє порівняння. Серцева недостатність – систематичний огляд ВРЛТТС²³⁴				
АПФ проти Д/ББ	АПФ	Д/ББ	Δ АТ мм р.ст	ВР 95% ДІ
4 дослідження	251/4,076	384/6,351	2.5/0.4	0.94 (0.55 до 1.59)
БКК проти Д/ББ	БКК	Д/ББ	Δ АТ мм р.ст	ВР 95% ДІ
6 досліджень	337/5,276	399/7,521	0.5/-0.8	1.27 (1.01 до 1.61)
АПФ проти БКК	АПФ	БКК	Δ АТ мм р.ст	ВР 95% ДІ
5 досліджень	263/4,101	325/4,222	1.6/1.2	0.92 (0.67 до 1.27)

іАПФ

В цілому, оцінка доказів не показало суттєвих відмінностей з точки зору результатів, пов'язаних з серцево-судинними захворюваннями при лікуванні за допомогою іАПФ в порівнянні з іншими гіпотензивними препаратами або з плацебо. іАПФ також не вдалося продемонструвати свою перевагу над іншими препаратами для зниження артеріального тиску (за винятком випадків комбінованої терапії в порівнянні з монотерапією). Однак, було зроблено припущення, що лікування за допомогою іАПФ пов'язано з більшою користю у досягнення результатів, пов'язаних з нирковими захворюваннями у пацієнтів з діабетом 2 типу в порівнянні з іншими препаратами для зниження артеріального тиску.

➤ Результати, що пов'язані з серцево-судинними захворюваннями

Загальні причини смертності

Кокранівський огляд гіпотензивних засобів для профілактики діабетичної нефропатії виявив незначну різницю в лікуванні за допомогою іАПФ порівняно з плацебо (три дослідження,

N=2683) і іАПФ проти БКК (шість досліджень, N=1286).²³⁶ Кокранівський огляд підтримав висновки щодо іАПФ і блокаторів рецепторів ангіотензин II для запобігання прогресування діабетичної нефропатії, іАПФ порівняно з плацебо (21 досліджень, N=7295)* і іАПФ проти блокаторів рецепторів ангіотензин II (п'ять досліджень, N=3409).²³⁷ **Рівень 1++**

* Хоча аналіз підгруп, які використовували АПФ при максимально переносимій дозі, виявив значне зниження порівняно з плацебо (п'ять досліджень, N=2034, ВР 0,78, від 0,61 до 0,98).

іАПФ проти БКК проти діуретиків

Аналіз дослідження діабету ALLHAT показав незначну різницю між лікуванням захворюваності від загального числа смертності.²⁴⁷ **Рівень 1 +**

➤ Основні випадки, що пов'язані з серцево-судинними захворюваннями

іАПФ / плацебо

Розширена фаза дослідження HOPE показала незначну тенденцію до скорочення основних серцево-судинних подій і ризику ІМ, інсульту та смертності з причин серцево-судинних захворювань при використанні раміприлу. Під час подальшого спостереження ризик летального результату через ІМ, інсульт і серцево-судинні захворювання значно знизився при застосуванні раміприлу.²⁴¹ **Рівень 1 +**

ІАПФ проти БКК проти сечогінних засобів

Аналіз діабету ALLHAT визначив незначну різницю в частоті ЗСН зі смертельним результатом і ІМ без летального результату при використанні лізиноприлу порівняно з хлортіадоном в кожному з трьох глікемічних рівнів: проаналізований цукровий діабет, порушення рівня глікемії натще і нормоглікемія. Це також було очевидно для цукрового діабету і нормоглікемії при використанні амлодипіну проти хлортіадона.²⁴⁷ **Рівень 1 +**

➤ Артеріальний тиск

У всіх дослідженнях стабільно відмічали зниження АТ у всіх видах лікування гіпертонії, і тому виділялися тільки дослідження, які виявили значні відмінності між препаратами.

іАПФ / блокатори рецепторів ангіотензин II Через 52 тижня спостереження, комбінація лізиноприлу і телмісартану показала значно більше зниження САТ і ДАТ, ніж при монотерапії (p=0,003 для САТ і ДАТ).²⁴³ **Рівень 1 +**

ІАПФ /БКК + діуретик

Крім того, комбінація амлодипіну та фозиноприлу показала зниження АТ в положенні сидячи 28.7/17.1 порівняно з 17.2/11.8 (фозиноприл, p <0,01) і 19.9/12.8 (амлодипін, p <0,01).²⁴⁵ **Рівень 1 +**

ІАПФ + БКК / бета-блокатор + діуретик

Дослідження порівнювало верапіміл + атенолол з трандоприлом + хлорталідон та встановило, що АТ значно знижується в обох видах лікування, але різниця в САТ 4,85 мм рт.ст. (1,94 до 7,76, p=0,0011) і ДАТ 1,79 мм рт.ст. (0,26 до 3,32, p=0,0222) показали значну різницю між групами на користь атенололу + хлорталідон.²⁴⁹ **Рівень 1 + +**

іАПФ / БКК

Постфакт аналіз дослідження BENEDICT²⁴⁶ вивчав вплив контролю АТ та препарати іАПФ на нещодавно виявлену мікроальбумінурію. Базовий САТ, ДАТ, середній артеріальний тиск і пульсовий тиск не передбачали мікроальбумінурії. Учасники, у яких розвинулася мікроальбумінурія, мали нижче зниження САТ, ніж ті, хто не мав мікроальбумінурії ($7,9 \pm 11,5$ проти $10,6 \pm 11,9$, $p < 0,05$). Це дослідження також визначило, що ті пацієнти, у яких згодом АТ був нижче середнього або зниження артеріального тиску вище середнього, частіше проходили терапію АПФ (зокрема, трандоприл + верапаміл) і рідше супутнє лікування діуретиками, бета-блокаторами або БКК.²⁴⁶

➤ Результати, що пов'язані з нирковими захворюваннями

Кокранівський огляд іАПФ і блокаторів рецепторів ангіотензин II для запобігання прогресування діабетичної нефропатії визначив, що АПФ порівняно з плацебо знизили прогресування від мікро- до макроальбумінурії, підвищили регресію від мікро- до нормальної альбумінурії, а також знизили ризик ТСНН.²³⁷

Кокранівський огляд гіпотензивних препаратів для профілактики діабетичної нефропатії встановив, що іАПФ в порівнянні з плацебо знижує розвиток мікроальбумінурії та іАПФ порівняно з БКК знизив ризик розвитку ниркових захворювань.²³⁶

Мета-аналіз показав, що іАПФ або блокатори рецепторів ангіотензин II в порівнянні з іншими методами лікування тільки показав значне зниження UAER.²³⁸

Дослідження HOPE виявило, що раміприл порівняно з плацебо знижував ризик нових епізодів мікроальбумінурії, і що випадки нової мікроальбумінурії та прогресування протеїнурії були вищі для діабетичної групи, ніж у групі без діабету.²⁴⁰

Комбінована терапія в порівнянні з монотерапією

Вищевказана комбінація лізиноприлу і телмісартану значно знизила ШЕА в порівнянні з монотерапією.²⁴³

Комбінація фозиноприлу + амлодипіну знизила сечовиділення в порівнянні з монотерапією амлодипіном (в усіх часових точках) і фозиноприлом (через 18 місяців).²⁴⁵

Результати, що пов'язані з нирковими захворюваннями детально викладені у таблиці 12.7, в тому числі, результати досліджень, що визначили незначну різницю між лікуванням.

Таблиця 12.7 ІАПФ – Результати, що пов'язані з з нирковими захворюваннями	
Прогресія протеїнурії	
Дослідження НОРЕ ²⁴⁰ Рівень 1+	ІАПФ/плацебо Прогресія у пацієнтів без діабету вище, ніж у діабетиків (34% проти 17%, $p < 0,01$) Діабет є фактором, найбільш пов'язаним з прогресуванням протеїнурії (ВР 2,45, 2,148 до 2,75, $p < 0,05$) * Раміприл проти плацебо NS (відрегульоване в зниженні базових показників протеїнурії на 22%, $p = 0,0495$)
Нова мікроальбумінурія /ризик розвитку мікроальбумінурії	
Кокранівський огляд ²³⁶ Рівень 1++	ІАПФ проти плацебо/відсутнє лікування знижують розвиток мікроальбумінурії (6 досліджень, $N = 3480$, ВР 0,58, від 0,40 до 0,84) ІАПФ проти БКК знизили ризик розвитку захворювання нирок (мікро- або макроальбумінурія) (4 дослідження, $N = 1210$, ВР 0,58, від 0,40 до 0,84) ІАПФ проти бета-блокаторів НЗ різниця
Кокранівський огляд ²³⁷ Рівень 1++	АПФ проти плацебо/ відсутнє лікування значне знижували прогресію від мікро- або макроальбумінурії (17 досліджень, $N = 2,036$, ВР 0.49, 0.29 до 0.69) ІАПФ проти блокаторів рецепторів ангіотензин II НЗ різниця
Дослідження НОРЕ ²⁴⁰ Рівень 1+	ІАПФ /плацебо Нова макроальбумінурія була у пацієнтів без діабету вище, ніж у діабетиків (38.2% проти 18.1%) Раміприл знизив ризик у діабетиків розвитку нової макроальбумінурії на 10% $p = 0.046$ проти плацебо
Регресія від мікро- до нормоальбумінурії	
Кокранівський огляд ²³⁷ Рівень 1++	ІАПФ проти плацебо/відсутнє лікування значне підвищували регресію (16 досліджень, $N = 1,910$, ВР 3.06, 1.76 до 5.35) АСЕІ проти блокаторів рецепторів ангіотензин II НЗ різниця
Dalla VM (2004) ²⁴⁴ Рівень 1+	ІАПФ /БКК Раміприл проти леркандіпину NS для тих, у кого знов спостерігалася нормоальбумінурія
Fogari R (2002) ²⁴⁵ Рівень 1+	Через 48 місяців лікування 46% (фозиноприл), 33% (амлодипін) і 67% (комбінація фозиноприлу + амлодипін) повернулись до стану без мікрон альбумінурії
Подвоєння креатиніну	
Кокранівський	ІАПФ проти плацебо НЗ різниця

огляд ²³⁶ Рівень 1++	
Мета-аналіз ²³⁸ Рівень 1+	ІАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензин II проти інших втручань НЗ у пацієнтів з діабетом (6 досліджень, N=3,044) і НЗ у пацієнтів без діабету
Креатинін сироватки	
Мета-аналіз ²³⁸ Рівень 1+	ІАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензин II проти іншого лікування НЗ у пацієнтів з діабетом (18 досліджень, N=4,615), у пацієнтів без діабету, незначне зменшення
Дослідження НОРЕ ²⁴⁰ Рівень 1+	ІАПФ /плацебо Немає доказів впливу раміпрілу на рівень креатиніну
Barnett (2004) ²⁴² Рівень 1+	ІАПФ / блокатор рецепторів ангіотензин II Еналприл проти телмірсартану НЗ різниця
далі	

Таблиця 12.7 ІАПФ – Результати, що пов'язані з з нирковими захворюваннями – продовження	
ШКФ	
М ета-аналіз ²³⁸ Рівень 1+	ІАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензин II проти іншого лікування незначне у пацієнтів з діабетом (37 досліджень, N=15,742), незначне у пацієнтів без діабету
Дослідження НОРЕ ²⁴⁰ Рівень 1+	ІАПФ/плацебо Раміприл проти плацебо НЗ різниця
Barnett (2004) ²⁴² Рівень 1+	ІАПФ/ блокатори рецепторів ангіотензин II Середня зміна ШКФ: нижня межа лікування була на користь еналаприлу –7.6, більше, ніж попередній рівень –10.0, що вказує на відсутність різниці між лікуванням Еналаприл проти телмісартану НЗ різниця у щорічному зниженні ШКФ
САК	
Dalla VM (2004) ²⁴⁴ Рівень 1+	ІАПФ/ССВ Раміприл проти лерканідипіну НЗ різниця Пропорція учасників зі скороченням >50% була 22.2% у групі раміприлу і 34.2% лерканідипіну
Sengul AM (2006) ²⁴³ Рівень 1	ІАПФ/ блокатори рецепторів ангіотензин II Лізиноприл проти телмісартану НЗ різниця Комбінація лізиноприлу + телмісартан проти монотерапії показала значно вище скорочення САК (p<0.001)
ОСНХ	
Кокранівський огляд ²³⁷ Рівень 1++	ІАПФ проти плацебо/ відсутнє лікування зменшує ризик ОСНХ (10 досліджень, N=6,819, RR 0.68, 0.39 до 0.93)
М ета-аналіз ²³⁸ Рівень 1+	ІАПФ або ARB проти другого лікування, ОСНХ, у групі діабету (4 дослідження, N=14,437), у пацієнтів без діабету було скорочення АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензин II
М ета-аналіз ²³⁸ Рівень 1+	ІАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензин II проти другого лікування показали значне більш зниження UAER у пацієнтів, хворих на діабет (34 дослідження, N=4,772, ВР –12.21, –21.68 до –2.74), у груп пі діабету (44 дослідження, N=5,266, ВР –15.73, –24.75 до –6.74, p=0.001)

Fogari R (2002) ²⁴⁵ Рівень 1+	ІАПФ/БКК Комбінація фозиноприлу + амолдіпін показала значне більш зниження проти амолдіпину в усіх часових точках, і проти фозиноприлу через 18 місяців і далі
Barnett (2004) ²⁴² Рівень 1+	ІАПФ/ блокатор рецепторів ангіотензин II Еналаприл проти телмісартану, щорічні зміни були невеликими з великим ДІ в обох групах. % % різниця змін була NS
*Зв'язок з курінням, гіпертензією, чоловічої статтю і захворюваннями периферичних судин був менше ШКФ, швидкість клубочкової фільтрації	

➤ **Метаболічні результати**

Ризик діабету

Розширене дослідження HOPE визначило, що в кінці фази додаткового лікування відбулося подальше значне скорочення ризику для діабету для раміприлу порівняно з плацебо (2,7% проти 4,0%, ВР 0,66, 0,46 до 0,95).²⁴¹ **Рівень 1 +**

HbA_{1c} і глікемічний контроль

Дослідження, в якому розглядалася монотерапія фозиноприлом і амлодипіном, а також їх комбінування, виявило, що HbA_{1c} незначно змінювався в будь-якому лікуванні, а вага тіла залишалася без змін²⁴⁵ **Рівень 1 +**

Дослідження, що порівнювало верапаміл SR + трандоприл і атенолол + хлорталідон, виявило, що HbA_{1c} залишався стабільним при використанні верапамілу SR + трандоприл, але збільшився при використанні атенололу + хлорталідон 7.8 (1.26) на початку дослідження і 8,6 (1,77) при останньому візиті різниця лікування, $p = 0,0001$; різниця лікування рівня глюкози і фруктозаміну натще, $p = 0.0001$.²⁴⁹

Аналогічно, рівень глюкози і фруктозаміну натще залишався стабільним при використанні верапамілу SR + трандоприл, але збільшився при використанні атенололу + хлорталідон, різниця лікування $p = 0.0001$.²⁴⁹ **Рівень 1 + +**

Дослідження, що порівнювало верапаміл + трандоприл з еналаприлом + гідрохлортіазид, встановило, що рівень HbA_{1c} залишався стабільним при використанні верапамілу + трандоприл, але збільшився при використанні еналаприлу + гідрохлортіазид (базовий рівень $5,96 \pm 1,25\%$ до остаточного $6,41 \pm 1,51\%$), різниця між групами $p = 0.040248$. Зразкові зміни глюкози в крові були 23 ± 69 mg/dl при використанні верапамілу + трандоприл (зниження на 16,8%) та 1 ± 32 mg/dl (зниження на 0,8%) при використанні еналаприлу + гідрохлортіазид. Відсоток учасників з контролем глікемії (< 126 mg/dl) збільшився з 50% до 72%, при використанні верапамілу + трандоприл, але не змінився при використанні еналаприлу + гідрохлортіазид.²⁴⁸

Побічні ефекти

Обидва Кокранівські огляди визначили підвищений ризик кашлю при використанні АПФ в порівнянні з плацебо /відсутністю лікування (чотири дослідження, $N = 3725$, ВР 1,79, 1,19 до 2,69)²³⁶ (10 досліджень, $N = 7087$, ВР 3, 17, 2,29 до 4,38).²³⁷ **Рівень 1 + +**

Протягом інших досліджень, випадки припинення терапії через побічні ефекти зустрічалися рідко, і найбільш часті побічні ефекти були: прогресування цукрового діабету, незадовільна відповідна реакція, артеріальна гіпотензія, набряк щиколоток, тахікардія, головний біль, кашель, нудота, розлад шлунку, інфекція дихальних шляхів і запаморочення. **Рівень 1+**

Блокатори рецепторів ангіотензин II

Таким чином, терапія при використанні блокаторів рецепторів ангіотензин II була пов'язана з більшою вигодою для пацієнтів цукрового діабету 2 типу з точки зору результатів, пов'язаних з нирковими захворюваннями (наприклад, прогресування ХХН, подвоєння рівня креатиніну, протеїнурія), ніж лікування з використанням плацебо, БКК або симпатолітичних препаратів. Крім того, лікування з використанням блокатор рецепторів ангіотензин II також пов'язане з поліпшеним метаболізмом і кращим профілем артеріального тиску, ніж при симпатолітичній терапії, та не спостерігалися істотні відмінності у тих, хто лікувався за допомогою БКК,.

➤ Блокатор рецепторів ангіотензин II в порівнянні з плацебо

Результати, що пов'язані з серцево-судинними захворюваннями

Смертність з будь-яких причин

Кокранівський огляд²³⁷ не виявив статистично значуще зниження ризику смертності з будь-яких причин у п'яти дослідженнях (3409 хворих) блокаторів рецепторів ангіотензин II в порівнянні з плацебо /відсутністю лікування. ВР 0,99, 95% ДІ від 0,85 до 1,17. **Рівень 1 ++**

Госпіталізація через серцеву недостатність

Постфакт аналіз²⁵⁴ порівняв випадки госпіталізації з причини серцевої недостатності в трьох тертілях базової концентрації креатиніну сироватки (вищий 2,1 до 3,6 мг /дл, середній 1,6 до 2,0 mg/dl; нижній 0,9 до 1,6 mg/dl). Дослідження показало, що середній показник першої госпіталізації з причини серцевої недостатності був більший у вищому (16,4%) і середньому (15,0%) тертілі, ніж у нижньому (11,1%) (тест у всіх тертілях, $p=0,02$).

Дослідження показало, що лозартан знизив випадки госпіталізації з причини серцевої недостатності на 50,2 і 45,1, у вищому і середньому тертілі, відповідно, але спричинив незначне підвищення ризику (42,5%) госпіталізації в нижньому тертілі. **Рівень 1 +**

Результати, що пов'язані з нирковими захворюваннями

Прогресія до ТСНН

Кокранівський огляд²³⁷ виявив значне зниження ризику ТСНН при використанні блокаторів рецепторів ангіотензин II в порівнянні з плацебо / відсутністю лікування (три дослідження, N = 3251): ВР 0,78, 95% ДІ від 0,67 до 0,91. **Рівень 1 ++**

Постфакт аналіз²⁵⁴ порівняв випадки захворюваності через ТСНН в трьох тертілях базової концентрації креатиніну сироватки (вищий 2,1 до 3,6 mg/dl, середній 1,6 до 2,0 mg/dl; нижній, 0,9 до 1, 6 mg/dl).

Дослідження показало, що середній показник випадків захворюваності через ТСНН був значно більшим у вищому (40,5%) і середньому (19,3%) тертілі порівняно з нижнім (7,3%) тертілем (тест у всіх тертілях, $p < 0,0001$).

Дослідження показало, що лозартан знижує ризик ТСНН на 24,6, 26,3, і 35,3% у вищому, середньому і нижньому тертілі, відповідно. **Рівень 1 +**

Подвоєння рівня креатину сироватки

Кокранівський огляд²³⁷ виявив значне зниження ризику подвоєння концентрації креатиніну сироватки блокаторів рецепторів ангіотензин II в порівнянні з плацебо/відсутністю лікування (3 дослідження, 3251 пацієнт): ВР = 0,79 при 95% ДІ від 0,67 до 0,93. **Рівень 1 ++**

Прогресія від мікро- до макроальбумінурії

Кокранівський огляд²³⁷ виявив, що використання блокаторів рецепторів ангіотензин II в порівнянні з плацебо /відсутністю лікування також було пов'язано зі значним зниженням ризику прогресування від мікро- до макроальбумінурії (три дослідження, 761 пацієнт), ВР 0,45, 95% ДІ від 0,32 до 0,75. **Рівень 1 ++**

Регресія від мікро- до нормо альбумінурії

Кокранівський огляд²³⁷ виявив значне збільшення регресії від мікро- до нормальної альбумінурії при використанні блокаторів рецепторів ангіотензин II в порівнянні з плацебо /відсутністю лікування (16 досліджень, 1910 пацієнтів) ВР 1,42, 95% ДІ від 1,05 до 1,93. **Рівень 1 ++**

Протеїнурія

Постфакт аналіз²⁵⁴ порівняв середнє зниження протеїнурії (%) у трьох тертілях базової концентрації креатиніну сироватки (вищий 2,1 до 3,6 мг /дл, середній 1,6 до 2,0 мг /дл; нижній 0,9 до 1,6 мг /дл). Дослідження показало значне ($p < 0,0001$) зниження середнього відсотка протеїнурії (порівняно з вихідним рівнем) при використанні лозартану, ніж у групі плацебо у вищому (24 проти 8%), середньому (16 проти -8%), нижньому (15 проти - 10%) тертілі, відповідно. **Рівень 1 +**

Постфакт аналіз²⁵⁵ дослідження IRMA повідомив, що через 2 роки подальшого спостереження UAER скоротилося на 34% (95% ДІ 8 до 53), і 60% (95% ДІ 46 до 70) в групах ірбесартану 150 мг і 300 мг, відповідно ($p < 0,05$ у порівнянні з вихідними даними). Ніяких значних скорочень UAER не було виявлено у пацієнтів, які отримували плацебо.

Через місяць після вибування з лікування ірбесартаном, той же постфакт аналіз²⁵⁵ не виявив значне збільшення UAER у пацієнтів, які отримували плацебо або ірбесартан 150 мг у порівнянні з вихідними показниками. Тим не менш, дослідження показало, що UAER постійно знижувався на 47% (95% ДІ 24 до 63) у групі ірбесартану 300 мг ($p < 0,05$ у порівнянні з вихідними даними). Таке постійне скорочення ірбесартану 300 мг у групі, порівняно з вихідним рівнем, дуже сильно відрізняється від групи ірбесартану 150 мг ($p < 0,01$). Ця різниця, хоча відновила ШКФ між двома групами ірбесартану, була майже ідентична. **Рівень 1 +**

Артеріальний тиск

Постфакт аналіз дослідження IRMA²⁵⁵ виявив, що після 2 років лікування не було ніяких значних відмінностей в середньому артеріальному тиску у пацієнтів, які отримували плацебо або ірбесартан (150 або 300 мг). Однак, через 1 місяць після вибування з лікування ірбесартаном середній артеріальний тиск не змінився в групі плацебо, але значно зріс в групах ірбесартану 150 мг і 300 мг до 109 ± 2 та 108 ± 2 , відповідно ($p < 0,01$). **Рівень 1 +**

Метаболічні результати

Постфакт аналіз дослідження RENAAL²⁵³ не виявив значущих відмінностей між пацієнтами, які отримували лозартан або плацебо з точки зору рівня глікемії, ліпідного профілю або сироватки сечової кислоти після 3,4 років спостереження. **Рівень 1 +**

Побічні ефекти

Кокранівський огляд²³⁷ виявив значне збільшення ризику розвитку гіперкаліємії у групі блокаторів рецепторів ангіотензин II в порівнянні з плацебо /відсутністю лікування (два дослідження, 194 пацієнта), АТ 4,93, 95% ДІ 1,87 до 15,65. Також не виявився зв'язок блокаторів рецепторів ангіотензин II з підвищеним ризиком розвитку кашлю в порівнянні з плацебо /відсутністю лікування. **Рівень 1 + +**

Блокатори рецепторів ангіотензин II порівняно з БКК

Результати, що пов'язані з серцево-судинними та нирковими захворюваннями

Одне РКД²⁵⁷ з подальшим наглядом протягом 2,6 років показало, що лікування ірбесартаном значно знизило ризик подвоєння концентрації креатиніну сироватки, розвиток ТСНН або смерті з будь-яких причин на 23% у порівнянні з лікуванням амлодипіном ($p = 0,006$). **Рівень 1++**

Проаналізувавши окремі кінцеві точки, РКД²⁵⁷ показало:

Значно нижчий ризик подвоєння концентрації креатиніну сироватки у пацієнтів, які отримували ірбесартан в порівнянні з пацієнтами, які отримували амлодипін (на 37% нижче в групі ірбесартану, ніж у групі амлодипіну, $p < 0,001$).

Незначна різниця в прогресуванні ТСНН між пацієнтами, які отримували ірбесартан і амлодипін (ризик на 23% нижче в групі ірбесартану $p = 0,07$).

Незначна різниця в показниках смертності з будь-яких причин у пацієнтів, які отримували ірбесартан і амлодипін. **Рівень 1 + +**

Те ж дослідження²⁵⁷ не виявило значної користі ірбесартану порівняно з амлодипіном у скороченні вторинної композитної кінцевої точки смертності з СС причин, ІМ без летального результату, серцевої недостатності, що веде до госпіталізації, постійний неврологічний дефіцит викликав цереброваскулярні події або ампутацію ніг вище щиколотки. **Рівень 1 + +**

РКД²⁵⁸, що порівнювало терапії валсартаном та амлодипіном, повідомляє про результати у попередньо визначених підгрупах хворих на цукровий діабет 2 типу і виявило незначну різницю між двома групами лікування первинних композитних результатів, пов'язаних з серцевими захворюваннями, вивчило смертності і захворюваності через серцеву недостатність. * **Рівень 1 +**

Інше РКД²⁵², яке також порівняло лікування валсартаном і амлодипіном, виявило, що через 24 тижні відбулося значне скорочення UAER у хворих, які отримували валсартан в порівнянні з тим, що отримували амлодипін ($p < 0,001$; ДІ 95% 0,520 до 0,710). UAER через 24 тижні лікування валсартаном склала 56% (95% ДІ, 49,6 до 63,0) базових показників, що еквівалентно 44% зниженню. UAER у групі амлодипіну через 24 тижні склала 92% (95% ДІ, 81,7 до 103,7) базових показників, скорочення на всього 8%. **Рівень 1 + +**

Те ж РКД²⁵² показало значно вищий відсоток пацієнтів, які відновили стан нормоальбумінурії на 24-тий тиждень за допомогою валсартану (29,9%) у порівнянні з амлодипіном (14,5%). Різниця лікування 15,4% при 95% ДІ, 5,6 до 25,8, $p < 0,001$. **Рівень 1 + +**

Артеріальний тиск

Одне РКД²⁵⁷ не виявило значної різниці в середньому артеріальному тиску у хворих, які отримували ірбесартан і амлодипін, після 2,6 років спостереження. **Рівень 1 + +**

Метаболічні результати

Одне РКД²⁵¹ повідомило, що через 12 місяців не було ніяких значних змін у порівнянні з вихідними показником HbA_{1c}, ГПН, ІМТ, тригліцеридів і холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у пацієнтів, які отримували телмісартан або ніфедипінову шлунково-кишкову терапевтичну систему (ніфедипін ГІТС), і ніяких значних відмінностей цих параметрів між лікуваннями не було. **Рівень 1 +**

Те ж РКД²⁵¹ показало, що зниження рівня загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності за допомогою телмісартану було значно вище, ніж у групі ніфедипіну ГІТС ($p < 0,05$). **Рівень 1 +**

* Первинною кінцевою точкою служив час до першої серцевої події (раптова серцева смерть, ІМ з летальним результатом, смерть під час або після ЧКВ або коронарного шунтування, смерть в результаті серцевої недостатності і смерть, пов'язана з недавнім ІМ при аутопсії, серцевої недостатності, коли знадобилася госпіталізація, ІМ без летального кінця або невідкладна допомога для запобігання ІМ).

Побічні ефекти

Одне РКД²⁵⁷ повідомило, що частота випадків гіперкаліємії (вимагає припинення використання досліджуваного препарату) була значно вищою у пацієнтів, які отримували ірбесартан в порівнянні з групою амлодипіну. **Рівень 1 + +**

Одне РКД²⁵² виявило, що набряк щиколоток відбувався значно рідше в групі, яка приймала валсартан в порівнянні з пацієнтами, які отримували амлодипін (1,2% проти 7,4% різниця - 6,2%, 95% ДІ -12,9% до -0, 4%, $p < 0,006$). **Рівень 1 +**

Блокатори рецепторів ангіотензин I порівняно з симпатолітичними препаратами

Результати, що пов'язані з серцево-судинними захворюваннями

Одне РКД²⁵⁶ з подальшим наглядом протягом 4,7 років показало, що лікування лозартаном значно знижує ризик серцево-судинної смерті, інсульту і ІМ у порівнянні з терапією атенололом. ВР 0,76 (95%, ДІ 0,58 до 0,98), $p = 0,031$. **Рівень 1 + +**

Проаналізувавши окремі кінцеві результати, РКД²⁵⁶ відзначило:

- статистично значуще зниження ризику смертності з будь-яких причин у групі лозартану порівняно з атенололом. ВР 0,61 (95% ДІ 0,45 до 0,84), $p = 0,002$
- статистично значуще зниження ризику серцево-судинної смерті на користь групи лозартану. ВР 0,63 (95% ДІ 0,42 до 0,95), $p = 0,028$
- незначну відмінність в частоті випадків інсульту або ІМ між пацієнтами, які отримували лозартан та пацієнтами, які отримували атенолол.

Артеріальний тиск*

Одне РКД²⁵⁰ виявило, що через 12 місяців, у хворих, які отримували ірбесартан, спостерігалися значно нижчі показники САТ і ДАТ у порівнянні з тими, які отримують доксазозин, ($p < 0,05$). **Рівень 1 +**

Метаболічні результати

Одне РКД²⁵⁰ виявило, що у пацієнтів з групи доксазозину, рівень HbA_{1c} значно нижче в порівнянні з пацієнтами, які отримували ірбесартан через 12 місяців спостереження. **Рівень 1 +**

Те ж РКД²⁵⁰ виявило, що у пацієнтів, які отримували доксазозин, спостерігалися значно вищі показники ЛПВЩ у порівнянні з тими, які отримували ірбесартан ($p < 0,05$). **Рівень 1 +**

Побічні ефекти

Одне РКД²⁵⁶ показало, що альбумінурія як побічний ефект відзначалася рідше ($p = 0,002$) у групі лозартану, ніж у групі атенололу (лозартан 7% в порівнянні з атенололом 13%). **Рівень 1 + +**

Те ж РКД²⁵⁶ виявило, що біль у грудях була більш частим побічним ефектом в групі лозартану ($P = 0,036$) (лозартан 2% в порівнянні з атенололом 8%). **Рівень 1 + +**

Бета-блокатори

Відзначено, що лікування бета-блокаторами у хворих на цукровий діабет 2 типу не продемонструвало кращі показники СС порівняно з лікуванням БКК. Крім того, РКД показав

* Зниження АТ у всіх видах лікування гіпертензії було особливістю досліджень, і тому були відзначені тільки дослідження зі значними відмінностями між лікуваннями.

значне зниження результатів, пов'язаних з СС захворюваністю у хворих, які отримували БКК в порівнянні з тими, які отримували бета-блокатори. З точки зору контролю артеріального тиску, доказ не демонструє відмінності між бета-блокаторами та іншими гіпотензивними препаратами.

Результати, пов'язані з серцево-судинними захворюваннями

Всі відзначені результати щодо ССЗ, пов'язані з бета-блокаторами у порівнянні з БКК.

У дослідженні контрольованої пролонгованої дії верапамілу і атенолола або гідрохлортіазіда між групами була незначна різниця в показниках гострого ІМ, інсульту або смертності, пов'язаної з СС, а також для будь-якого компонента в підгрупі діабету.²⁶¹ **Рівень 1 +**

Дослідження ASCOT-BPLA показало, що для підгрупи діабету загальна кількість серцево-судинних подій була значно нижче в групі амлодипіну в порівнянні з групою атенололу (ВР 0,87, 0,76 до 0,99, $p = 0,0283$), також це стосувалося учасників дослідження без діабету.²⁶²

Рівень 1 + +

Дослідження INVEST виявило незначну різницю в лікуванні (верапаміл SR і атенолол) у разі смерті або першої появи нефатального ІМ або нефатального інсульту в обох групах з діабетом і без цукрового діабету.²⁵⁹

Артеріальний тиск

У всіх включених роботах, які повідомляли про результати лікування зниження АТ, спостерігалась незначна різниця у всіх видах лікування.²⁶⁰⁻²⁶²

Результати, що пов'язані з нирковими захворюваннями

Тільки одне порівняльне дослідження двох бета-блокаторів відзначало результати, що пов'язані з нирковими захворюваннями.

Дослідження, що вивчає карведилол і метопролол, показало, що карведилол знижує співвідношення альбумін: креатинін проти метопрололу (відносне зниження на 16%, $p=0,003$).²⁶⁰ Це дослідження також визначило, що в групі карведилолу менше пацієнтів з показниками альбумінурії 30 мг або менше на початку порівняно з групою метопрололу, що досягла мікроальбумінурії (6,4%, 25/388 проти 10,3%, 56/542), або карведилолу проти метопрололу, 0,60, 0,36 до 0,97, $p=0,04$).²⁶⁰ **Рівень 1 + +**

Метаболічні результати

Тільки одне порівняльне дослідження двох бета-блокаторів відзначало метаболічні результати.

Дослідження, що вивчає карведилол і метопролол, показало, що лікування карведилолом не змінює рівень НbA_{1c} в порівнянні з вихідним, у той час, як за допомогою метопрололу рівень НbA_{1c} збільшився. Середня різниця склала 0,12%, $p=0,006$. Більше учасників вибуло через погіршення контролю глікемії у випадку лікування метопрололом (16/737, 2,2%) порівняно з карведилолом (3/498, 0,6%), $p=0,04$.²⁶⁰ **Рівень 1 + +**

Побічні ефекти

Дослідження SOER,²⁶¹ що вивчає верапаміл з атенололом або гідрохлортіазид, повідомило, що учасники, які приймають контрольований пролонгованої дії верапаміл, вибувають через побічні ефекти або симптоми частіше в порівнянні з групою атенололу або гідрохлортіазиду ($p=0,02$), найбільш поширеною причиною були запори (216 в групі SOER верапамілу в порівнянні з 28 в групі атенололу гідрохлортіазиду). Однак, менше учасників з групи контрольованої пролонгованої дії верапамілу (N=115) вибули через недостатній контроль АТ

у порівнянні з тими, які отримували атенолол гідрохлортіазиду (N=207) (p <0,001 за лог-рангом). **Рівень 1 +**

Дослідження INVEST²⁵⁹ показало, що верапаміл і атенолол, як правило, добре переносяться в кожній групі. Пацієнти в групі верапамілу скаржилися на запори і кашель частіше, ніж пацієнти у групі атенололу, у той час як у групі атенололу пацієнти частіше скаржилися на задишку, запаморочення, симптоматичну брадикардію і свистяче дихання. **Рівень 1 +**

РКД, що порівнювало карведилол з метопрололом, за профілем загальної безпеки не відзначало значних відмінностей між групами. Однак, дослідження відзначило, що жоден учасник, який приймає карведилол, не мав респіраторних подій на відміну від семи епізодів у шести учасників з групи метопрололу. **Рівень 1 +**

Дослідження ASCOT-BPLA прийшло до висновку, що найбільш частими побічними реакціями, виявленими в групі амлодипіну, були периферичні набряки 23%, кашель 19%; набрякання суглобів 14%, запаморочення 12%, біль в грудній клітці 8%; втома 8%. У групі атенололу найбільш часті НЯ були запаморочення 16%, втома 16%, задишка 9%, кашель 8%; еректильна дисфункція 7%. **Рівень 1+**

12.3.4 Клінічно-економічна методологічна передмова

➤ ІАПФ

Раміприл виявився рентабельним в порівнянні з плацебо, £2,971/LYG, Беард та співавт. (2001 р.),²⁶³ і €2486/LYG, Шадлич та співавт. (2004 р.),²⁶⁴ (£1,699/LYG, обмінний курс 0,68, 13 березня 2007 року).²⁷¹

Між каптоприлом і атенололом ніяких статистично значущих відмінностей не було виявлено. Атенолол мав значно нижчу середню вартість.²⁶⁵

➤ БЛОКАТОРІВ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИН П

Ірбесартан визнаний більш ефективним в тому числі і з точки зору економіки, ніж амлодипін і стандартне гіпотензивне лікування. Палмер та співавт. (2004 р.),²⁶⁶ Родбі та співавт. (2003 р.),²⁶⁷ і Койл та співавт. (2004 р.).²⁶⁸

Лозартан виявився більш ефективним в тому числі і з точки зору економіки у порівнянні зі стандартним гіпотензивним лікуванням, Вора та співавт. (2005 р.).²⁶⁹

Валсартан виявився більш ефективним в тому числі і з точки зору економіки у порівнянні з амлодипіном, Сміт та співавт (2004 р.).²⁷⁰

12.3.5 Від доказів до рекомендацій

Група з розробки настанови використовувала в якості відправної точки настанову NICE з гіпертонії оновлену в 2006 році і NICE з діабету 2 типу 2002 року, доступних за адресою: www.nice.org.uk. Група зазначила, що колишня модель планування затрат не включала результати, пов'язані з нирковими захворюваннями або ретинопатією при розгляді питання про вибір терапії для застосування у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

Таким чином, у 25% пацієнтів з діабетом 2 типу розвинулася діабетична нефропатія протягом 20 років після встановлення діагнозу, в той час як препарати, що вивчаються у дослідженні гіпертонії UKPDS, мали сильний вплив на прогресування ретинопатії.

Таким чином, Група з розробки настанови була особливо зацікавлена у розгляді доказів того, чи є різні ефекти з точки зору різних класів гіпотензивних препаратів щодо мікросудинних, а також серцево-судинних результатів у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

Група з розробки настанови зазначила безліч нових доказів у цьому напрямку з часу опублікування попередньої Настанови і знала про нещодавно опубліковані в ранній редакції настанови NICE з гіпертонії, хоча вони застосовувалася і до пацієнтів без діабету. Більша частина нових свідочств обумовлена дослідженнями пацієнтів з діабетом з підвищеним САК (мікроальбумінурія або гірше). Відзначено високе поширення ниркової недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, а також необхідність її запобігання та її прогресування, щоб підкреслити важливість контролю АТ. Група мала незначну кількість нових даних про запобігання ретинопатії, їй відомо про позитивні дані, раніше оцінені для ІАПФ і бета-адренергічних блокаторів. Нові опубліковані дані про СС результати обмежували якість в деяких дослідженнях через дослідження з іншими первинними кінцевими точками, навіть у поєднанні для мета-аналізу.

Група з розробки настанови зазначила, що докази не розрізняли препарати за ступенем зниження артеріального тиску. Питання важливості оберталося навколо відмінностей доказів ефективності в разі ниркової недостатності і погіршення метаболізму. Деякі класи препаратів, зокрема, блокатори рецепторів ангіотензин II і альфа-адреноблокатори, були доступні тільки в більш дорогих формах патентованих лікарських засобів, отже, без додаткових доказів ефективності не будуть економічно ефективними в порівнянні зі старими препаратами.

В цілому, кращий доказ профілактики захворювань нирок та обмеження погіршення метаболізму відносився до блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС-блокатори) (ІАПФ і блокатори рецепторів ангіотензин II) як класу.

Що стосується результатів, не пов'язаних з нирками, жодних доказів не було встановлено, щоб Група з розробки настанови замінила висновки з аналізу доказів настанови NICE з гіпертонії. Група визнала хороший доказ ефективності тіазидних діуретиків і БКК, у тому числі при використанні в комбінації з РАС-блокаторами.

Враховуючи переваги РАС блокади з точки зору захисту нирок і ретинопатії, було визнано доцільним рекомендувати РАС-блокатори в якості терапії першої лінії в лікуванні артеріальної гіпертензії при діабеті 2 типу. Це була одна зміна в послідовності, яку на думку Групи з розробки настанови було доречно внести до настанови NICE з гіпертонії. На підставі вартості, прийом дженерика ІАПФ 24 годинної дії слід використовувати як препарати першої лінії. Блокатори рецепторів ангіотензин II (також обрані з міркувань вартості) повинні бути призначені тільки в разі значної непереносимості ІАПФ, як правило, хронічний кашель (і в разі гіперкаліємії або зниженій функції нирок). Настанова NICE з гіпертонії відзначила виключення, що люди афро-карибського походження гірше реагують на РАС-блокатори, а для інших в цій групі комбіноване лікування ІАПФ + діуретик або БКК вважається відповідним лікуванням першої лінії. Для інших етнічних груп доступно небагато конкретної інформації.

Тіазидний діуретин і БКК рекомендуються як препарати другої лінії, хоча зазначено, що зазвичай необхідні, принаймні, два препарати або більше, отже вони можуть бути додані до РАС-блокаторів і один до одного у більшості випадків.

Існувало деяке занепокоєння з приводу несприятливих метаболічних ефектів тіазиду (на відміну від позитивних ефектів РАС-блокаторів і нейтрального ефекту БКК), хоча стандартна доза бендрофлюметіазиду не повинна бути проблемою в цьому відношенні.

Багатьом діабетикам необхідно приймати чотири або навіть п'ять гіпотензивних препаратів для досягнення цільового рівня. Після трьох використаних класів препаратів Група з розробки настанови вважає, що причини для відмінності між іншими класами препаратів

були недостатніми. Було висловлено думку, що на цій стадії можуть додаватися будь-які альфа-блокатори, бета-блокатори або калійзберігаючі діуретики. Якщо РАС-блокатор використовується з калійзберігаючими діуретиками, необхідно ретельно перевіряти рівень калію, лікар має бути готовим до гіперкаліємії.

Хоча в цілому було визнано належне позиціонування бета-блокаторів, зокрема, через їх метаболічні ефекти при використанні в комбінації з тiazидами, було визнано, що деякі пацієнти повинні мати чіткіші призначення цих препаратів через наявність стенокардії, серцевої недостатності або попереднього серцевого нападу. В таких обставинах препарати були б вже призначені. Одне дослідження показало, що карведилол кращий за метопролол щодо метаболізму і захисту нирок. Група з розробки настанови знайшла доказ цікавим, але неповним щодо цільових груп і активних порівнянь з РАС-блокаторами, відповідно, не були зроблені інші рекомендації.

Необхідно підкреслити обережність з приводу використання деяких класів препаратів у великій кількості жінок з діабетом 2 типу, які можуть завагітніти. Група з розробки настанови вважає, що рішення про використання або не використання таких препаратів повинно бути одним з пунктів інформованої згоди пацієнта та його консультанта.

Розглянуто питання дотримання та застосування фіксованих доз комбінованої терапії. Докази не були офіційно доступні для Групи з розробки настанови, але клінічний досвід в комбінуванні ліків, з якими стикаються багато пацієнтів з діабетом 2 типу, привів до загальної думки, що поєднання препаратів можуть бути доречним в зниженні, і, можливо, покращити результати за рахунок поліпшення дотримання лікування. Неможливо зробити офіційні рекомендації.

Група з розробки настанови була в курсі питань щодо використання декількох методів лікування. У цьому питанні, зокрема, необхідно далі підкреслювати важливість комунікації, обговорення і узгодженості вживання лікарських препаратів.

Огляд доказів не охопив важливе питання спостереження щодо АТ, включаючи роль самоконтролю і амбулаторного спостереження. З цих питань Група з розробки настанови посилає до настанови NICE з гіпертонії.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R59 Вимірювати артеріальний тиск принаймні щорічно у пацієнта без гіпертонії або захворювань нирок. Запропонувати і порадишити посилити профілактичний спосіб життя.

R60 Для пацієнта, який проходить гіпотензивну терапію на момент постановки діагнозу цукрового діабету, перевіряти контроль артеріального тиску і використовувані ліки і вносити зміни лише у разі недостатнього контролю або якщо ліки не підходять через мікросудинні ускладнення або метаболічні проблеми.

R61 Повторювати вимірювання артеріального тиску протягом:

- Одного місяця, якщо артеріальний тиск вище 150/90 мм рт.ст.
- Двох місяців, якщо артеріальний тиск вище 140/80 мм рт.ст.
- Двох місяців, якщо артеріальний тиск вище 130/80 мм рт.ст. і немає порушень функцій нирок, очей та цереброваскулярних порушень.

Одночасно запропонувати почати вести здоровий спосіб життя (дієта і фізичні вправи).

R62 Запропонувати здоровий спосіб життя (див. рекомендації з харчування в розділі 6.1 цієї настанови і рекомендації щодо способу життя у розділі 1.2 «Гіпертонія: лікування гіпертензії у дорослих пацієнтів в якості первинного лікування»),²⁷² якщо артеріальний тиск стабільно вище 140/80 мм рт.ст. (Або вище 130/80 мм рт.ст., у разі порушень функцій нирок, очей та цереброваскулярних захворювань).

R63 Додати ліки, якщо рекомендований спосіб життя не знижує артеріальний тиск нижче 140/80 мм рт.ст. (Нижче 130/80 мм рт.ст., у разі порушень функцій нирок, очей та цереброваскулярних захворювань).

R64 Перевіряти артеріальний тиск 1-2 рази на місяць і посилити терапію, якщо приймаються препарати, до послідовного зниження артеріального тиску до рівня нижче 140/80 мм рт.ст. (у разі порушень функцій нирок, очей та цереброваскулярних захворювань - нижче 130/80 мм рт.ст.).

R65 Лікування першої лінії для зниження тиску проводиться один раз на добу, дженериком інгібітора ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ). Виняток становлять пацієнти афро-карибського походження або жінки з можливістю завагітніти (див. рекомендацію 66 і 67).

R66 Лікування першої лінії для зниження тиску для пацієнтів афро-карибського походження проводиться інгібіторами АПФ плюс діуретик або дженериками блокаторів кальцієвих каналів.

R67 Блокатор кальцієвих каналів повинен бути препаратом лікування першої лінії для зниження тиску для жінок з визначеною можливістю вагітності.

R68 Пацієнтам з триваючою непереносимістю інгібіторів АПФ (крім погіршення ниркової функції чи гіперкаліємії) замінити блокатор рецепторів ангіотензин II на інгібітор АПФ.

R69 Якщо артеріальний тиск пацієнта не знижується до індивідуально узгоджених цільових показників при лікуванні першої лінії, додати блокатор кальцієвих каналів або діуретик (зазвичай, бендрофлюметазід, 2,5 мг щодня). Додати ще один препарат (тобто, блокатори кальцієвих каналів та діуретик), якщо мета не досягнута при подвійній терапії.

R70 Якщо артеріальний тиск не знижується до індивідуально узгодженого цільового показника при потрійній терапії (див. рекомендацію 69), додати альфа-блокатори, бета-блокатори або калійзберігаючі діуретики (останній з обережністю, якщо людина вже приймає інгібітори АПФ або блокатор рецепторів ангіотензин II).

R71 Спостерігати артеріальний тиск пацієнта, який досяг і зберігає свій цільовий артеріальний тиск кожні 4-6 місяців, і перевірити його на можливі побічні ефекти гіпотензивної терапії, у тому числі, ризик, пов'язаний з не виправдано низьким артеріальним тиском

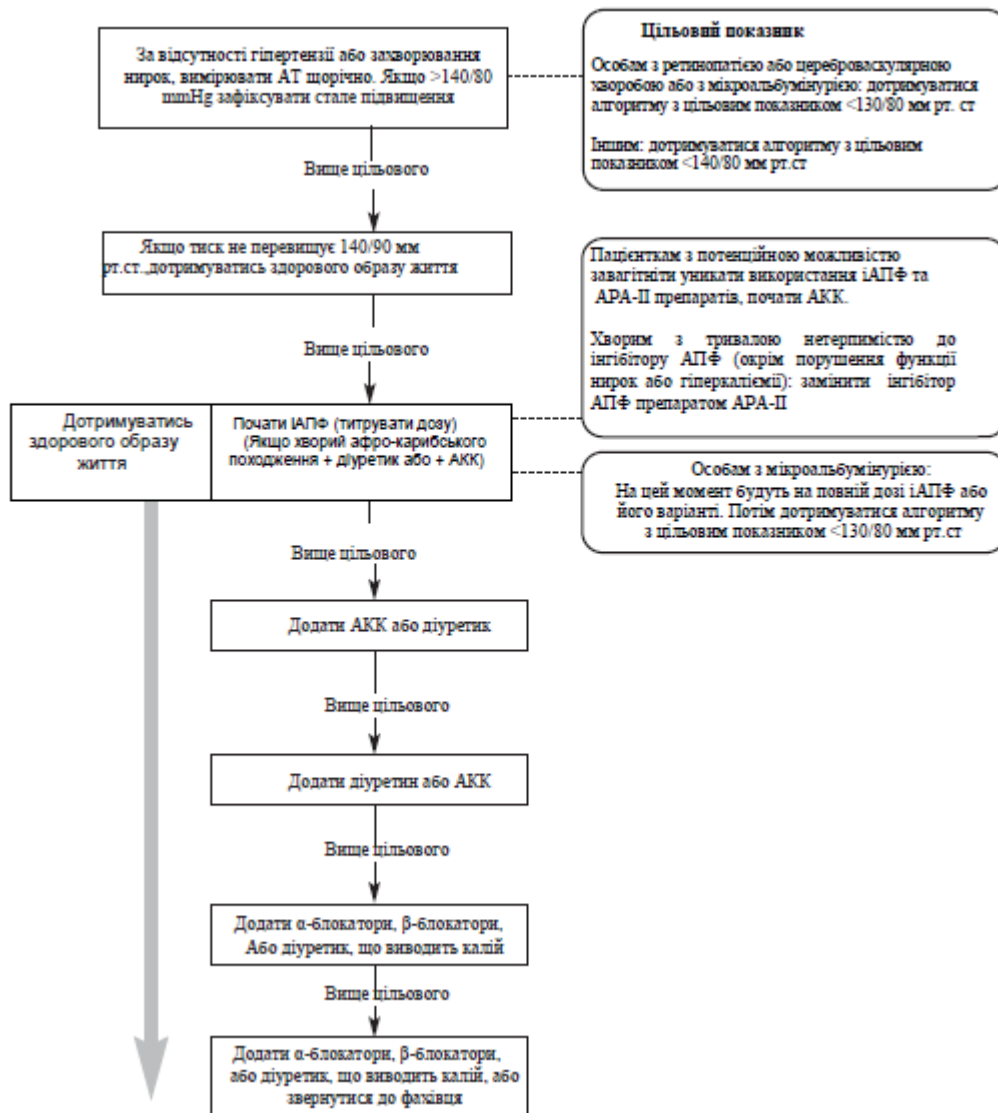


Рис. 12.1. Схема коригування артеріального тиску (АТ) у пацієнтів з ЦД 2 типу.
 ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту, АРА-II - блокатор рецепторів ангіотензин II, БКК - блокатори кальцієвих каналів.

13. Оцінка ризику серцево-судинних захворювань

13.1.1 Клінічне введення

Майже всі пацієнти з діабетом 2 типу знаходяться під високим ризиком серцево-судинних (СС) захворювань, достатньо високим, щоб виправдати лікування статинами без подальшої оцінки.²⁷³ Інші перебувають ще під більш серйозним ризиком.²⁷³ Інші види лікування на додаток до холестерин-модифікуючих препаратів, що застосовуються для зменшення ризику СС, включають зниження рівня глюкози в крові, зниження артеріального тиску (АТ) і лікування антитромбоцитарними препаратами (див. відповідні рекомендації для них), а також заходи з підтримки здорового способу життя. Необхідно логічно визначати інтенсивність застосування даних методів лікування щодо рівня ризику. В обмеженій мірі це може оцінюватися клінічно, шляхом підсумування наявності факторів ризику (велика окружність талії, високий рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), НbA_{1c}, АТ, куріння, сімейний анамнез передчасних судинних захворювань, етнічна група, аномальний рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ) у сироватці) або певні фактори ризику (мікроальбумінурія, попередній випадок СС). Однак такі змінні безперервно поширюються, і тому має сенс з'ясувати, чи можна використовувати такі дані. Так як діабет сам по собі є фактором ризику, будь-який такий підхід повинен бути розроблений спеціально для діабету.

Клінічні питання стосувалися того, чи розроблено метод оцінки ризику (механізм ризику) або схема ризику, спеціально призначені для діабету, чи дають вони точну і корисну оцінку ризику СС у пацієнтів з діабетом, і за яких обставин їх можна використовувати.

13.1.2 Методологічна передмова

У загальній складності визначено п'ять досліджень, що мають відношення до проблеми.²⁷⁴⁻²⁷⁸ Слід зазначити, що були виключені дослідження з внутрішньою валідацією своїх моделей (тобто, перший рівень валідації, в якій модель зобов'язана відтворювати дані, які спочатку використовуються в його калібруванні).

П'ять включених досліджень порівняли прогностичне значення декількох методів прогнозування ризику (комп'ютеризовані інструменти або діаграми /таблиці). Ці інструменти спрямовані на виявлення пацієнтів з високим ризиком і визначення, чи буде пацієнт отримувати терапію, змінює показники захворюваності і смертності через серцево-судинних захворювань /ішемічної хвороби серця (ССЗ /ІХС).

Одне спостережне дослідження²⁷⁷ оцінило відмінності між абсолютним ризиком ІХС, розрахованим методом оцінки ризику спільним британським товариством (JBS) і механізмом оцінки ризику UKPDS. Дослідження мало середній період спостереження 4,2 роки і порівнювало два методи в популяції діабетиків згідно настанови 26 NHS щодо загальної практики.

Одне дослідження²⁷⁵ оцінило відмінності між абсолютним ризиком ІХС, розрахованим за Фремінгемським рівнянням оцінки ризику або за механізмом ризику UKPDS. Дослідження порівняло два методи за допомогою клінічних записів про пацієнтів з діабетом у Великобританії.

Одне дослідження²⁷⁶ порівняло прогностичне значення чотирьох методів прогнозування серцево-судинних захворювань і ризик ІХС (метод оцінки ризику JBS, КардіоРиск, калькулятор Munster PROCAM і механізм ризику UKPDS) з використанням даних з бази даних Великобританії про клінічну популяцію пацієнтів з діабетом.

Одне дослідження²⁷⁸ оцінило прогностичне значення трьох методів оцінки ризику серцево-судинних захворювань та ішемічної хвороби серця (Фремінгемське рівняння

оцінки ризику, проект шкали ризику коронарних захворювань Coronary Risk Evaluation (SCORE) і рівняння діагностичних критеріїв ризику Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis (DECODE) у Європі) з використанням даних UKPDS

Одне дослідження²⁷⁴ повідомило про 74 перевірки за участю 18 клінічних досліджень моделі прогнозування ризику Архімеда для пацієнтів з діабетом. (Не виявлено дослідження, які порівнювали модель прогнозування ризику Архімеда для пацієнтів з діабетом з іншими методами оцінки ризику).

Слід зазначити, що ймовірність зміни з точки зору прогнозування ризику є найбільшою між інструментами у форматі схеми або таблиці. Це тому, що характеристики пацієнтів дихотомізовані або апроксимовані, розширюючи категорію ризику. Комп'ютерні інструменти мають подібні характеристики пацієнтів, як дані про включення і, отже, дають подібні відповіді. Однак, існують важливі відмінності в кількості і типі використовуваних рівнянь і припущень про відсутні дані про пацієнта.*

➤ Методи прогнозування ризику

Оцінка ризиків на основі Фремінгемського аналізу

Функція ризику СС за Фремінгемським методом, який широко використовується для оцінки ризику серцево-судинних захворювань і ІХС, є моделлю виживання, що базується на розподілі Вейбулла і виводиться з профілю ризику у 5573 учасників Фремінгемського дослідження ІХС у віці 30-74 років і протягом наступних 12 років, 6% з яких мали діабет (N=337). Схеми JBS і програми КардіоРиск Експерт використовують модифіковані версії Фремінгемської моделі.

Схема оцінки ризику JBS використовує вісім факторів ризику (вік, стать, систолічний або діастолічний АТ, куріння, наявність або відсутність цукрового діабету, гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) і загальний та ЛПВЩ) для обчислення абсолютного ризику ІХС у пацієнтів у віці від 30 до 74 років.

Програма КардіоРиск Експерт (комп'ютерна) обчислює і відображає абсолютні та відносні ризику розвитку протягом 10 років ІХС, інсульту чи інших результатів, пов'язаних з серцево-судинними захворюваннями, і може бути використана для оцінки очікуваної користі модифікації факторів ризику. Модель використовує повну шкалу оцінки ризику за Фремінгемом (а не наближену до неї). Одинадцять змінних включали: вік, стать, систолічний або діастолічний АТ, куріння, наявність або відсутність цукрового діабету та гіпертрофію лівого шлуночка, загальний холестерин і ЛПВЩ, фібриляцію передсердь, анамнез серцево-судинних захворювань, гіпотензивне лікування.

Механізм оцінки ризику UKPDS

Механізм оцінки ризику UKPDS (комп'ютерний) для визначення ризику ІХС заснований на даних від 4540 учасників дослідження UKPDS і включає в себе коваріації діабету. Модель механізму оцінки ризику UKPDS використовує дев'ять факторів ризику, а саме: вік на час встановлення діагнозу, тривалість діабету, стать, етнічна належність, статус куріння, САТ, НbA_{1c}, загальний холестерин і ЛПВЩ для розрахунку ризику ІХС.

Відмінності між методом оцінки ризику JBS і механізмом оцінки ризику UKPDS в тому, що модель UKPDS визнає глікемічний контроль швидше фактором безперервного ризику, ніж дихотомічну зміну, таку як відсутність або наявність цукрового діабету. Крім того, вік замінений двома конкретними змінними діабету; вік на час встановлення діагнозу і

** Схеми і таблиці прості у використанні і оцінка ризику може бути отримана без знання всіх характеристик пацієнтів. Перевага комп'ютерних інструментів у можливості точної градації замість широких категорій ризику. Недоліком є те, що необхідні характеристики пацієнтів або лікар має їх вимірювати.

тривалість діабету. Етнічна приналежність також включена в якості фактора ризику в рівняння UKPDS, але не в Фремінгемське рівняння.

Модифікований механізм оцінки ризику UKPDS (інсульт)

Існує модифікований механізм оцінки UKPDS, який використовується для розрахунку ризику першого інсульту. Рівняння засноване на даних від 4549 пацієнтів, включених у дослідження UKPDS. Змінні включали в остаточну модель тривалість діабету, вік, стать, куріння, систолічний артеріальний тиск (САТ), загальний холестерин, співвідношення ЛПВЩ та наявність фібриляції передсердь. Модель не включала ІМТ, HbA_{1c}, етнічну приналежність і статус колишнього курця.

Бальна система PROCAM

Вона являє собою відносно просту бальну схему розрахунку ризику ІХС (з летальним результатом, ІМ без летального результату або смерть від гострої коронарної недостатності). Ці оцінки отримані з моделі пропорційних ризиків Кокса, розрахованої за результатами 10 років спостереження групи чоловіків середнього віку в дослідженні PROCAM. Модель заснована на 325 гострих коронарних подіях, що відбулися серед 5389 чоловіків, від 35 до 65 років, протягом 10 років спостереження з набору в дослідження PROCAM. Модель використовує вісім незалежних змінних ризику (розташовані в порядку значимості): вік, ліпопротеїни низької щільності (ХЛПНЩ), ХЛПВЩ, САТ, сімейний анамнез передчасного ІМ, цукровий діабет, куріння і ТГ.

Схема оцінки ризику SCORE

Схема оцінки ризику SCORE призначена для стратифікації ризику в первинній профілактиці серцево-судинних захворювань та ішемічної хвороби серця. Рівняння засноване на об'єднаних даних з 12 європейських когортних досліджень, в основному, в загальних популяціях (N=205178). Десятирічний ризик смертельних серцево-судинних захворювань був розрахований за допомогою моделі Вейбулла, де вік використаний як міра часу впливу ризику, а не як фактор ризику. Змінні включали загальний холестерин і співвідношення загальний холестерин/ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ). Однак через неузгодженість* у встановленні діабету дослідження SCORE не включало дихотомічну змінну діабету у функції ризику і не виробляло окрему систему оцінки ризиків для осіб з діабетом.

Показник ризику DECODE

Модель використовує велику групу європейського когортного дослідження DECODE (25413 пацієнтів в 14 європейських дослідженнях) для розробки оцінки ризику смертності від ССЗ протягом 5 років і 10-річного наглядного періоду. Фактори ризику, що використовуються в моделі: вік, аналіз рівня глюкози натще і через 2 години після прийому їжі (у тому числі випадки, коли про діабет відомо), рівень глюкози натще (у тому числі випадки, коли про діабет відомо), рівень холестерину, куріння, систолічний АТ і ІМТ. Модель розробила оцінку абсолютного ризику (АР) на основі даних про смертність від серцево-судинних захворювань в конкретних країнах за 1995 рік. Значним обмеженням моделі є відсутність інформації, чи мали учасники, включені в популяцію дослідження DECODE, серцево-судинні захворювання на початку дослідження.

Модель прогнозування ризику Архімеда

* Дані про діабет не збиралися узгоджено по групах дослідження. У більшості груп діагноз цукрового діабету ґрунтувався лише на самозвітах (іноді з підтверджуючим доказом від сімейного лікаря), а в деяких групах дослідження інформація про діабет не була доступна.

Це математична модель, яка намагається повторити патофізіологію діабету з високим рівнем біологічних і клінічних деталей. Модель включає в себе відповідні органи і системи, більше 50 безперервно взаємодіючих біологічних змінних, основні симптоми, аналізи, лікування та наслідки. Кілька рівнянь, на яких побудована ця модель, можуть моделювати різні клінічні випробування і з точністю відтворювати їх результати.

Модель прогнозування ризику Архімеда написана на досить глибокому рівні біології. Вона постійна в часі, зберігає безперервний характер і одночасну взаємодію біологічних змінних.** Структурно, вона написана з диференціальними рівняннями і запрограмована на об'єктно-орієнтованій мові Smalltalk.

13.1.3 Клінічно-економічна методологічна передмова

Роботи за клінічно-економічною методологією не визначені

13.1.4 Клінічно-економічні доказові свідчення

➤ Механізм оцінки ризику UKPDS в порівнянні з Фремінгемським рівнянням

Визначено одне спостережне дослідження, що оцінює прогностичне значення цих двох методів у групі пацієнтів з вперше виявленим діабетом 2 типу.²⁷⁷ Крім того, чутливість і специфічність обох моделей на 15%, на 10-річному порозі ризику ІХС (настанова NICE) були порівнянні з порогом ліпідів ADA (ЛПНЩ $\geq 2,6$ ммоль /л або ТГ $\geq 4,5$ ммоль /л).

Рівень 2 ++

Загальні положення

На рівні всієї групи, кількість подій, передбачені Фремінгемським рівнянням, недооцінила фактичні ССЗ та ІХС на 33% і 32%, відповідно, на відміну від статистично незначних 13% ІХС у разі оцінки ризику за методом UKPDS. (Див. таблиці 13.1-13.3).

Стать /лікування гіпертонії

Результати Фремінгемського дослідження свідчать про тенденцію до вищого ступеня недооцінки ІХС у чоловіків, ніж у жінок (41% проти 26%) і АТ, що попередньо лікувався, ніж не лікувався (42 проти 31%). (Див. таблиці 13.1-13.3).

Стратифікація ризику

** Наприклад, в моделі прогнозування ризику Архімеда рівняння не розраховує ризик результату інфаркту міокарда, а швидше моделює оклюзію коронарних артерій в певних місцях. Модель також включає ГПН як безперервну змінну, і вони включають не тільки ступінь підвищення ГПН, але і тривалість підвищення ГПН до різного ступеня.

Таблиця 13.1 Пропорція фактичних і передбачених події ССЗ згідно з Фремінгемським рівнянням						
	N	Фактичн і події	Передбаче ні	Співвідноше ння Р/А	Дискримінац ія	Калібруванн я
Усі учасники популяції	428	98	66	0.67	0.673	32.8 (p<0.001)
Чоловіки	241	63	41	0.65	0.669	*
Жінки	187	35	25	0.71	0.678	*
АТ попередньо лікувався	136	40	24	0.60	0.634	*
АТ не лікувався	292	58	42	0.66	0.690	*

Таблиця 13.2 Пропорція фактичних і передбачених випадків ІХС згідно з Фремінгемським рівнянням						
	N	Фактичн і події	Передбаче ні	Співвідношен ня Р/А	Дискриміна ція	Калібруванн я
Усі учасники популяції	428	60	41	0.68	0.657	19.8 (p=0.011)
Чоловіки	241	41	24	0.59	0.726	*
Жінки	187	19	14	0.74	0.697	*
АТ попередньо лікувався	136	24	14	0.58	0.666	*
АТ не лікувався	292	36	25	0.69	0.663	*

Таблиця 13.3 Пропорція фактичних і передбачених випадків ІХС згідно з механізмом оцінки ризику UKPDS

	N	Фактичн і події	Передбаче ні	Співвідношен ня P/A	Дискриміна ція	Калібруванн я
Усі учасники популяції	428	60	52	0.87	0.670	17.1 (p=0.029)
Чоловіки	241	41	37	0.90	0.673	*
Жінки	187	19	16	0.84	0.618	*
АТ попередньо лікувався	136	24	19	0.79	0.696	*
АТ не лікувався	292	36	33	0.92	0.648	*

➤ Фремінгемський механізм оцінки ризику і UKPDS порівняно з ліпідним порогом ADA 15%, поріг ризику ІХС за 10 років у Фремінгемському рівнянні і механізм оцінки ризику UKPDS показали однакову чутливість для первинних серцево-судинних захворювань, так як і поріг ліпідного рівня 85,7 і 89,8% проти 93,9% ($p = 0,21$ і $0,34$), і обидва мали велику специфічність 33,0 і 30,3% проти 12,1% ($p < 0,001$ і $p < 0,001$).

➤ Механізм оцінки ризику UKPDS в порівнянні зі схемою JBS

Одне дослідження²⁷⁵ порівняло прогностичне значення цих двох методів розрахунку ризику, використовуючи дані з клінічних баз даних NHS. **Рівень 3**

Загальні положення

У цілому, механізм оцінки ризику UKPDS розраховує ризик за 10 років значно вище середнього (UKPDS проти JBS, 21,5 проти 18,3%, $p < 0,0001$) із середньою різницею в 3,2% (95% ДІ 2.7-3.8). Однак, обидва методи дозволили виявити приблизно 65% пацієнтів з діабетом 2 типу, яким потрібні первинні заходи профілактики, і, отже, мають порівнянну точність у визначенні таких пацієнтів високого ризику.

Гендерні відмінності

Відхилення в бік чоловіків має набагато вищий ризик ІХС згідно з механізмом оцінки ризику UKPDS. Середня різниця в показниках ризику між чоловіками і жінками була приблизно 8,4% згідно з механізмом оцінки ризику UKPDS в порівнянні з 1,7% у методі розрахунку JBS. Для чоловіків механізм оцінки ризику UKPDS розрахував ризик ІХС приблизно на 6% вище, ніж метод розрахунку оцінки ризику JBS.

Стратифікація ризику

Обидва методи визначили аналогічні пропорції пацієнтів з мінімальним ризиком ІХС 15% протягом 10 років. Проте, головна відмінність між цими двома методами полягає в тенденції механізму оцінки ризику UKPDS визначати значно більшу кількість пацієнтів у категорію високого ризику (>30%) у порівнянні з JBS ($p < 0,001$). (Див. таблицю 13.4.)

Таблиця 13.4 Десятирічна стратифікація ризику ІХС (механізм оцінки ризику UKPDS проти схеми ризику JBS)			
	<15%	15–30%	>30%
UKPDS	34.4%	43.0%	22.6%
JBS	34.4%	58.3%	7.3%

➤ Метод оцінки ризику JBS, програма КардіоРиск, метод розрахунку PROCAM і механізм оцінки ризику UKPDS

Одне дослідження²⁷⁶ оцінило прогностичне значення в чотирьох методах розрахунку ризику. Аналіз проводився шляхом доступу до медичних записів з групи пацієнтів з цукровим діабетом, які відвідали клініку NHS протягом 10 років. **Рівень 3**

В цілому, дослідження показало, що всі тести (крім PROCAM) продемонстрували прийнятну різницю відносно ІХС/ССЗ, проте всі недооцінювали ризик майбутніх подій.

Таблиця 13.5 Дискримінація чотирьох методів прогнозування ризику		
Дискримінація С-індексу (95% ДІ)		
	CVD	CHD
JBS	0.80 (0.75–0.85)	0.77 (0.74–0.80)
CRM	0.76 (0.72–0.79)	0.73 (0.70–0.77)
PROCAM	0.67 (0.62–0.73)	0.65 (0.59–0.71)
UKPDS	0.74 (0.70–0.78)	0.76 (0.72–0.80)
CRM, програма КардіоРиск		

➤ Фремінгемське рівняння, метод розрахунку ризиків SCORE і рівняння ризику DECODE. Одне дослідження²⁷⁸ оцінило ці три рівняння ризику у пацієнтів з діабетом 2 типу при використанні даних UKPDS. **Рівень 3**

Показник випадків ССЗ зі смертельним результатом протягом 10 років

Показник випадків ССЗ зі смертельним результатом протягом 10 років (95% ДІ) в UKPDS склав 7,4% (6.5-8.3). Фремінгем недооцінив його на 32% з 5,0% AP, SCORE переоцінило ризик на 18% (AP 8,7%), тоді як DECODE (побічні ефекти 6,6%) дав прийнятну оцінку.

Для чоловіків тільки SCORE надав обґрунтовану оцінку. Для жінок тільки Фремінгем надав точні дані.

Для європеїдної раси (N=3207) виявлений показник випадків 7,9% (6.7-9.0) був недооцінений на 34% у Фремінгемському рівнянні (AP 5,2%), завищений на 19% у методі SCORE (AP 9,4%) і оцінений відповідним чином у методі DECODE (AP 7,1%).

Показник випадків ІХС зі смертельним результатом протягом 10 років

Показник випадків ІХС зі смертельним результатом протягом 10 років (95% ДІ) в UKPDS склав 6,3% (5.5-7.1). Фремінгем недооцінив його (AP 4,3%), тоді як SCORE дав розумну оцінку (AP 5,7%). Обидва рівняння надали достовірні оцінки для жінок, але не для чоловіків.

Для європеїдної раси виявлений показник випадків 7,2% (6.3-8.1) був недооцінений у Фремінгемському рівнянні (4,6%) і в методі SCORE (6,2%).

Таблиця 13.6 Дискримінація трьох методів прогнозування ризику (аналіз aROC)	
Discrimination C-index (95% ДІ)	
	Смертність, пов'язана з ССЗ
Фремінгем	0.76
SCORE	0.77
DECODE	0.67
aROC, площа під робочими характеристиками	

➤ Зовнішня перевірка моделі прогнозування ризику Архімеда

Дослідження²⁷⁴ повідомило результати в 74 перевірках, проведених різними методами лікування і результати 18 клінічних випробувань (10 з них не використовувалися для створення моделі). * **Рівень 3**

Для 71 з 74 не було статистично значущих відмінностей між результатами розрахунків за моделлю і результатами дослідження. Загалом, коефіцієнт кореляції для всіх 74 перевірок $r = 0,99$.

Якщо результати в контрольній групі і абсолютні відмінності між контрольною групою і групою лікування порівнювалися за моделлю і дослідженням, коефіцієнт кореляції становив $r = 0,99$. При особливій увазі до абсолютних відмінностей результатів, що визначають кількість потребуючих лікування, коефіцієнт кореляції становив $r = 0,97$. У 10 дослідженнях, не використаних для створення моделі, коефіцієнт кореляції також склав $r = 0,99$.

13.1.5 Від доказів до рекомендацій

Механізм оцінки ризику UKPDS і, меншою мірою, старі схеми JBS-2 використовували деякі свідчення валідації серед пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу старше 40 років, принаймні, один раз. Проте, остання редакція схеми JBS-2 не надає інформації про пацієнтів з діабетом 2 типу. Інші оцінки, засновані на популяції у Фремінгемському дослідженні, зі зрозумілих причин не були надійними. Жодна система не включала всі бажані змінні, за винятком моделі Архімеда, але вона не призначалася як клінічний інструмент.

Було відзначено, що широкий спектр епідеміологічних досліджень припустив, що у пацієнтів з цукровим діабетом в два рази частіше в порівнянні з групою (вік і стать відповідно) розвиваються серцево-судинні захворювання, і що багато хто мав змішані фактори (такі, як використання гіпотензивних або цукрознижувальних препаратів), що заважають використовувати методи розрахунку. Дослідження, такі як вищезгаданий аналіз валідації у Великобританії, явно не відповідали епідеміологічній популяції Великобританії при встановленні діагнозу, і, крім того виключали людей, які вже лікувалися, і тому не є надійним засобом оцінки чисельності популяції, яка підтверджує метод терапії, і можуть служити лише інструментом порівняння. Група прийшла до висновку, що нормальний метод

* Для створення фізіологічної моделі (DPP, ГЕС, MICROHOPE, ЛПІД, NHS, SHEP, LRC-CPPT, MRC, VA-HIT і WOSCOPS) десять досліджень не були використані; вони забезпечували зовнішню або незалежну валідацію моделі. Решта вісім досліджень (UKPDS, HOPE, CARE, Lewis, IRMA-2, DCCT, IDNT і 4-S) надавали внутрішню або залежну валідацію.

лікування з урахуванням віку майже всіх пацієнтів з діабетом 2 типу як ризик > 20%/10 років був доречним, особливо при тому, що результати інфаркту міокарда є гіршими для осіб з діабетом, отже, профілактична терапія буде більш економічно ефективною.

Особливе занепокоєння Група з розробки настанови також висловлювала через пацієнтів з мікроальбумінурією, пацієнтів з більш високими показниками серцево-судинних захворювань в сімейній історії і з минулими і періодичними СС подіями. Це і проблема віку означали, що будь-яка оцінка ризику обмежена. Тим не менш, група була також стурбована тим, що деякі пацієнти з діабетом 2 типу не мають класичного фенотипу хвороби з абдомінальним типом ожиріння (або огрядності) і низьким рівнем холестерину ЛПВЩ. Вона зацікавлена, щоб розпізнавати таких людей під час постановки діагнозу і лікувати більше консервативно.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R72 Вважати, що пацієнт знаходиться під високим ризиком передчасних серцево-судинних порушень для свого віку у всіх випадках, крім тих, якщо він:

- не страждає від зайвої ваги, зв'язавши оцінку маси тіла з ризиком залежно від етнічної групи*
- не має нормального АТ (<140/80 мм рт.ст. за відсутності гіпотензивної терапії)
- не має мікроальбумінурії
- не курить
- не має високого ризику ліпідного профілю
- не має в анамнезі серцево-судинних захворювань, а також
- не має серцево-судинних захворювань в сімейному анамнезі.

R73 Якщо людина не знаходиться під високим ризиком серцево-судинних захворювань, проводити щорічну оцінку ризику серцево-судинних захворювань за допомогою механізму оцінки ризику Проспективного Дослідження Діабету в Великобританія (UKPDS).²⁷⁹

R74 Розглянути можливість використання механізму оцінки ризику серцево-судинних захворювань UKPDS для навчання при обговоренні серцево-судинних ускладнень.²⁷⁹

R75 Виконати повний ліпідний профіль (в тому числі оцінки ліпопротеїнів високої щільності холестерину і тригліцеридів) при оцінці серцево-судинного ризику щорічно і перед початком ліпідомодифікуючої терапії

Коментарі робочої групи:

Для оцінки факторів ризику виникнення діабету робочою групою пропонується форма оцінки, розроблена фінською асоціацією діабету, що є схвалена Міжнародною асоціацією діабету.

Форма для оцінки ризиків ЦД 2 типу.

Виберіть правильну відповідь та обведіть її. В кінці опитування підрахуйте кількість балів.

1. Ваш вік:

< 45 років – 0 балів

45-54 років – 2 бали

*Дивіться Настанову NICE з ожиріння (CG43) www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=11000

55-64 років – 3 бали

> 65 років – 4 бали

2. Індекс маси тіла

(розраховується за формулою $IMT = \text{вага (кг)} : [\text{зріст (м)}]^2$ розділити свою вагу в кілограмах на квадрат зросту в метрах):

$\leq 25 \text{ кг/м}^2$ – 0 балів

25- 30 кг/м^2 – 1 бал

$>30 \text{ кг/м}^2$ – 3 бали

3. Окружність талії вимірюється нижче ребер (зазвичай на рівні пупка)

Чоловіки Жінки

$\leq 94 \text{ см.}$ ≤ 80 - 0 балів

94-102 см 80-88 - 3 бали

$>102 \text{ см}$ >88 - 4 бали

4. Чи Ви маєте, як правило, щодня не менше 30 хвилин фізичної активності на роботі і / або у вільний час (у тому числі нормальна повсякденна діяльність)?

Так – 0 балів

Ні – 2 бали

5. Як часто ви їсте овочі, фрукти або ягоди?

Кожен день – 0 бал

Не кожного дня – 1 бал

6. Чи Ви коли-небудь приймали ліки від високого артеріального тиску на регулярній основі?

Ні – 0

Так – 1 бал

7. Чи було у Вас коли-небудь виявлено високий рівень глюкози в крові (наприклад, в медичних оглядах, під час хвороби, під час вагітності)?

Ні – 0 балів

Так – 5 балів

8. Чи хто-небудь з членів Вашої сім'ї або інших родичів хворів на цукровий діабет (1 типу чи 2 типу)?

Ні – 0 балів

Так: бабусі і дідусі, тітки, дядьки чи двоюрідного брата (але не власні батьки, брат, сестра або дитина) – 3 бали

Так: батьки, брат, сестра або власна дитину – 5 балів

Загальна кількість балів:

Ризик розвитку цукрового діабету 2 типу протягом 10 років:

Менше 7 балів: Низький ризик. Приблизно у 1 із 100 буде розвиватися хвороба

7-11 балів: Незначний ризик. Приблизно у 1 із 25 буде розвиватися хвороба

12-14 балів: Середній ризик. Приблизно у 1 із 6 буде розвиватися хвороба

15-20 балів: Високий ризик. Приблизно у 1 із 3 буде розвиватися хвороба

Більше 20 балів: Дуже високий ризик. Приблизно у 1 із 2 буде розвиватися хвороба

14. Контроль ліпідного профілю крові

14.1 Загальне клінічне введення

Майже всі пацієнти з діабетом 2 типу мають високий ризик серцево-судинних (СС) захворювань. Епідеміологічно, підвищений ризик самостійно пов'язаний з гіперглікемією, з високим артеріальним тиском (АТ) і дисліпідемією, остання зазвичай характеризується низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і підвищеним рівнем тригліцеридів (ТГ), які є компонентами метаболічного синдрому.²⁸⁰ Дослідження показали, що пацієнти з діабетом 2 типу без серцево-судинних захворювань (ССЗ) знаходяться під таким же високим ризиком ССЗ, як і пацієнти без діабету з заявленими випадками ССЗ.²⁷³ Хоча це заперечується іншими дослідженнями, це все ще залишає людей з цукровим діабетом 2 типу, як майже завжди, у категорії високого ризику серцево-судинних захворювань, і, відповідно, звичайно потребує активного ведення радше при вторинній, а не первинній профілактиці серцево-судинних захворювань. Однак, у кількох пацієнтів з діабетом 2 типу клінічний фенотип не пов'язаний з високим ризиком ССЗ, хоча й вони, як правило, не відрізняються надмірною вагою або наявністю метаболічного синдрому і чутливістю до інсуліну. Більш важливо, що пацієнти з цукровим діабетом 2 типу із заявленими серцево-судинними захворюваннями піддаються набагато більш високому ризику (>1,5-2,6) подальших подій або смертності через серцево-судинні захворювання, ніж люди з серцево-судинними захворюваннями без діабету.²⁷³ Такий високий ризик може виправдовувати більш інтенсивне лікування, ніж стандартне лікування пацієнта, у якого, наприклад, стався серцевий напад.

Лікування ризику СС шляхом зниження глюкози, зниження артеріального тиску і анти-тромбоцитарною терапією розглядається в інших розділах настанови. Дана глава присвячена гіполіпідемічній терапії; модифікації дієт також розглядаються в окремому розділі. Як не парадоксально, хоч рівень підвищення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у людей з цукровим діабетом 2 типу в порівнянні з групою не високий, в даний час є можливість знизити ризик за рахунок лікування високого рівня ліпідів препаратами, що знижують рівень холестерину ЛПНЩ, в основному, статинами. Однак, доступний цілий ряд інших ліпомодифікуючих препаратів, вони будуть розглядатися по черзі.

14.2 Цілі і рівні втручання

14.2.1 Клінічне введення

Основні аспекти ліпідного профілю крові, визнані факторами ризику серцево-судинних захворювань, включають ХЛПНЩ, ХЛПВЩ і ТГ. Через значну доступність засобів лікування (образ життя і препарати), може здатися логічним розглядати їх як безпечні. На жаль, немає "безпечного" рівня або рівня, на якому вони не сприяють підвищенню ризику судинних порушень, ситуація, аналогічна з контролем рівня глюкози в крові і контролем артеріального тиску. Це викликає питання про рівень ліпідів, прийнятний без інтенсивної терапії у хворих на цукровий діабет, або ж замість цього ризик і рівень ліпідів, які необхідно лікувати.

Клінічне питання полягає в тому, на якому рівні необхідно лікування ХЛПНЩ, ХЛПВЩ і ТГ сироватки в клінічній практиці.

14.2.2 Методологічна передмова

Існували три дослідження, особливо значні для цільових рівнів ліпідів, і два дослідження мета-аналізу. Співпраця дослідників лікування терапії холестерину (Cholesterol Treatment Trialists - CTT) зробила проспективний мета-аналіз 14 рандомізованих досліджень статинів, опублікований в 2005 році.²⁸¹ Цей аналіз включав дані про 90 056 пацієнтів (N = 45 054 - група статинів, N = 45002 група контролю) з цукровим діабетом. Включені дослідження публікувалися більше 10 років в 1994-2004 роках.

Мета-аналіз вивчав фармакологічну гіполіпідемічну терапію при цукровому діабеті 2 типу. Цей аналіз охоплює 14 досліджень (взагалі N=17749), шість первинних досліджень профілактики (N=11 025) і вісім досліджень вторинної профілактики (N=6724). Включені дослідження опубліковані з 1987-2003 роках.²⁸²

14.2.4 Клінічно-економічна методологічна передмова

Роботи за клінічно-економічною методологією не визначені

Клінічно-економічний аналіз, виконаний для терапії статинами (додаток D, доступно за адресою: www.rcplondon.ac.uk/pubs/brochure.aspx?e=247), частково розглядав питання щодо цільових рівнів. Це розглядається далі в розділі, присвяченому терапії статинами.

14.2.4 Доказові свідчення

➤ Результати

Співпраця CTT

Мета-аналіз співавторів CTT показав, що існує приблизна лінійна залежність між абсолютним скороченням ризику в ЛПНЩ, виявленим в 14 дослідженнях і пропорційне зниження випадків, пов'язаних з коронарними та іншими судинами.²⁸¹

Пропорційне зниження основних показників судинних випадків на ммоль /дл скорочення ХЛПНЩ було дуже схоже у всіх підгрупах обстежених (тобто в тому числі у діабетичної підгрупі), у тому числі не тільки в осіб з ХЛПНЩ нижче 2,6 ммоль /л (100 mg/dl).

Рівень 1 ++

	Відсоток пропорційного зменшення на ммоль/л зменшення ЛПНЩ
Загальний рівень смертності	12% зниження смертності з будь-яких причин, ВР = 0,88 (від 0,84 до 0,91, p <0,0001)
Смертність від ІХС	19% зниження смертності від ІХС, 14 /1 000 менше смертей серед пацієнтів з ІХС і 4 /1, 000 без ІХС
Основні коронарні події	23% зниження захворюваності перших основних коронарних подій; ВР 0.77 (p<0.001) Діабетична підгрупа, у кого раніше не спостерігалось судинних захворювань, ВР = 0,74 (0,62 до 0.88, p<0.001)
Коронарна реваскуляризація	24% зниження частоти першої коронарної реваскуляризації (пропорційне зниження в коронарному шунтуванні і

	ангіопластики було схоже); ВР 0.7 (0.73 до 0.80, p<0.0001)
Інсульт	17% зниження захворюваності першого інсульту; ВР 0.83 (0.78 до 0.88, p<0.0001)
Основні судинні події	21% зниження частоти основних судинних подій; ВР 0.79 (0.77 до 0.81, p<0.0001) Діабетична підгрупа, у кого раніше не спостерігалось судинних захворювань; ВР 0.75 (0.66 до 0.86)

Мета-аналіз - гіполіпідемічна терапія

Мета-аналіз гіполіпідемічної терапії показав, що скорочення ВР було однакове для профілактики первинного і вторинного зниження ризику.²⁸² Проте середнє зниження абсолютного ризику було в два рази вище для пацієнтів з ішемічною хворобою серця (вторинна профілактика), ніж без неї (первинна профілактика).

Аналіз первинної профілактики - аналіз фіксованих ефектів, пов'язаних з рівнем гетерогенності (p = 0,18). Об'єднаний ВР для серцево-судинних подій при гіполіпідемічній терапії 0,78 (0,67 до 0,89), необхідно пролікувати (NNT) на користь 34,5 (4,3 років).

Аналіз вторинної профілактики - аналіз випадкових ефектів, значний між дослідженнями гетерогенності (p = 0,03). Об'єднаний ВР серцево-судинних подій при гіполіпідемічній терапії був таким же, як для первинної профілактики 0,76 (від 0,59 до 0,93), з NNT 13,8 (4,9 років).

Автори дійшли висновку, що цільовий рівень холестерину і ефективність титрування дози (або використання декількох речовин) не розглядалися строго. Більшість досліджень порівнювали гіполіпідемічні препарати з плацебо, але не оцінювали ефект досягнення певних рівнів холестерину. **Рівень 1 ++**

14.2.5 Від доказів до рекомендацій

Група з розробки настанови розглянула фактичні дані і клінічний досвід лікування ускладнень та СС ризику в клінічній практиці. Група з розробки настанови визнала перевагу спроби ефективно управляти ризиками проти лікування в досягненні цільових показників (treating-to-target), але також відзначила практичну корисність вимірювань в оцінці відповіді на терапію і забезпечення мотивації для людей з діабетом.

Нарешті, питання про економічну ефективність може бути вирішене тільки в контексті заходів, що проводяться для зміни ліпідного профілю і тому докази в цьому напрямку відносяться до рекомендації по використанню оцінки ризику СС, статинів і фібратів.

14.3 Статини і езетиміб

14.3.1 Клінічне введення

Зниження рівня холестерину залишалося складним і, дійсно, спірним до кінця 1980-х, коли з'явилися статини. Згодом ці препарати стали основою гіполіпідемічної терапії, та підтримуються з часом дослідженнями результатів СС. Як уже вище говорилося, у людей з цукровим діабетом 2 типу високий ризик СС, і збільшення їх захворюваності і підвищення смертності відбувається від ішемічних, церебральних та периферичних судинних захворювань. У попередніх NICE оцінка технології (ТА) і Настанови по цукровому діабету 2 типу, статини були рекомендовані для всіх пацієнтів з існуючими серцево-судинними

захворюваннями або які знаходяться під високим ризиком їх розвитку, та включають більшість людей з ЦД 2 типу.²⁸³

Клінічні питання: чи будуть колись використані більш ефективні і більш дорогі статини (і якщо так, то коли), застосування статинів у молодих людей з діабетом 2 типу, чи повинні регулярно застосовуватися статини у всіх пацієнтів та застосування альтернативних препаратів, таких як фібрати (розглядається в наступному розділі фібратів) і езетиміби розглянуті у оцінках технології NICE TA 2007.²⁸⁴

14.3.2 Методологічна передмова

Питання з приводу початку терапії статинами для профілактики серцево-судинних випадків розкриваються в недавно опублікованій роботі NICE TA, "Статини для профілактики серцево-судинних подій",²⁸³ і включає РКД у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

Крім того, оцінка езетимібів²⁸⁴ знаходилась в розробці на момент написання огляду (езетиміби для лікування первинної (гетерозиготної родинної та несімейної) гіперхолестеринемії). Згідно з об'ємом, ТА розглядає такі клінічні сценарії /порівняння.

- Пацієнти (у тому числі з ЦД 2 типу), чий стани не контролюються належним чином лише статинами.
 - Езетиміби + статин проти монотерапії статинами.
 - Езетиміби + статин проти статин + інші гіполіпідемічні препарати.
- Пацієнти (у тому числі з ЦД 2 типу), у яких застосування статинів вважається недоцільним або існує непереносимість препарату.
 - Монотерапія езетимібами в порівнянні з плацебо.
 - Езетиміб порівняно з іншими гіполіпідемічними препаратами.
- На цій підставі даний огляд виключив:
 - Всі дослідження, що включені в NICE TA 94 по статинам
 - Будь-які дослідження, які повинні розрізнятися за допомогою ТА езетимібів.

Дослідження статинів і фібратів (безпосереднє порівняння або комбінована терапія), так як вони аналізуються у розділі фібратів. Мета цього огляду є не повторювати оцінку статинів або езетимібів, а надати додаткову інформацію про підвищення дози, послідовність застосування статинів, а також використання альтернативних препаратів (фібрати і нікотинова кислота).

Визначено сім РКД, які вивчали ефективність і безпеку статинів.²⁸⁵⁻²⁹¹ Одне дослідження було виключено через основні методологічні обмеження.²⁸⁵

Серед решти шести досліджень, три РКД були проведені спеціально для пацієнтів з діабетом 2 типу (див. таблицю 14.2).

Дослідження	N=	T=	Втручання
Shepard J (2006)291	1,501	4.9 років	аторвастатин (10 мг проти 80 мг)
Miller M (2004)287	151	6 тижнів	симвастатин (40 мг проти 80 мг проти плацебо)

Berne C (2005)288	465	16 тижнів	розувастатин (10 мг проти аторвастатину 10 мг)
-------------------	-----	-----------	--

Три інших дослідження були постфакт аналізом великих випробувань:* спільне дослідження аторвастатину при діабеті (CARDS) (аторвастатин 10 мг порівняно з плацебо),²⁸⁹ Англо-скандинавське дослідження результатів, пов'язаних з серцевими захворюваннями: гіполіпідемічна група (ASCOT-LLA) (аторвастатин 10 мг в порівнянні з плацебо),²⁹⁰ і аторвастатину при діабеті (Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention - DALI) (аторвастатин 10 проти 80 мг).²⁸⁶

Слід зазначити, що різні дозування і схеми титрування, періоди подальшого спостереження і включення різних популяцій можуть обмежити пряме порівняння між дослідженнями.

Коментарі робочої групи:

Станом на 01.10.2012р. лікарський засіб езетиміб зареєстрований лише в комбінації з симвастатином або аторвастатином.

14.3.3 Клінічно-економічна методологічна передмова

Роботи за клінічно-економічною методологією не визначені

Клінічно-економічна оцінка була розроблена медичним економістом для групи з модифікації ліпідів, що вивчала різні дози статинів. Вона була представлена Групі для цієї настанови, тому що вважалася корисним доказом.

Ця модель була пізніше розроблена для вивчення певних аспектів мети і стратегії титрування у пацієнтів з діабетом і описана в додатку D.

У резюме, вона розглядала два рівні підвищення дози (загальний холестерин або ЛПНЩ: 5.0/3.0 і 4.0/2.0 ммоль/л) для пацієнтів, які почали прийом симвастатину по 40 мг/добу, одноступінчасте підвищення до 80 мг/добу, або двоступеневе до дози аторвастатину 80 мг/добу.

14.3.4 Доказові свідчення

➤ Результати серцево-судинних захворювань

Дослідження, проведені в популяції з діабетом 2 типу

Одне РКД²⁹¹ показало, що протягом 5 років подвійного сліпого лікування, частота значних подій, пов'язаних з СС,* була значно нижчою у пацієнтів, які отримували аторвастатин 80 мг, ніж у пацієнтів, які отримували аторвастатин 10 мг. Це склало 25% зниження ризику основних серцево-судинних подій на користь групи високих доз ($p > 0,026$). Така тенденція спостерігалася в усіх квінтілях вікових груп пацієнтів і тривалості діабету і у пацієнтів з рівнем $HbA_{1c} \leq 7\%$ і $HbA_{1c} > 7\%$. **Рівень 1 + +**

* Ці три великих дослідження включені у оцінку статинів NICE TA.

* Смерть від ІБС, ІМ, без летального кінця, не пов'язаний з процедурами, реанімація при зупинці серця, інсульт із смертельним або несмертельним результатом

Те ж РКД²⁹¹ повідомило про значну різницю між групами на користь аторвастатину 80 мг у відношенні вторинних результатів часу цереброваскулярних подій ($p < 0,037$) і часу подій, пов'язаних з СС ($p < 0,044$). **Рівень 1 ++**

Постфакт суб-аналіз

Постфакт аналіз дослідження ASCOT-LLA²⁹⁰ виявив значно нижчий рівень серцево-судинних подій в суб-групі пацієнтів з діабетом 2 типу, які отримували аторвастатин 10 мг, у порівнянні з плацебо. (СР 0,77, 95% ДІ від 0,61 до 0,98, $p < 0,036$). **Рівень 1 +**

Постфакт аналіз дослідження DALI²⁸⁶ показав, що стандартна і агресивна терапія аторвастатином (10-80 мг) не скасував ендотеліальну дисфункцію (сурогатний маркер потокозалежної вазодилатації). **Рівень 1 +**

Постфакт аналіз дослідження CARDS²⁸⁹ проаналізував час між початком прийому аторвастатину 10 мг і появою значної різниці в частоті серцево-судинних подій порівняно з плацебо. Дослідження показало, що за рік подальшого спостереження оцінка ефективності лікування аторвастатином 10 мг у первинних кінцевих точках основних подій, пов'язаних з серцево-судинними захворюваннями, була вже на заключному значенні зниження 37%, і за 18 місяців ДІ не включав спільність. **Рівень 1 ++**

➤ Рівень ліпідів

Дослідження, проведені в популяції з діабетом 2 типу

РКД²⁹¹ повідомило, що рівень ХЛПНЩ в кінці лікування збільшився на 3% в середньому до 98,6 mg/dl (2,5 ммоль/л) у пацієнтів, які продовжували приймати аторвастатин 10 мг, у той час як у групи аторвастатина 80 мг ($p < 0,0001$) спостерігалось подальше зниження на 19 % в середньому до 77,0 mg/dl (2,0 ммоль /л). **Рівень 1 ++**

Дослідження²⁹¹ повідомило про значну різницю між групами на користь аторвастатину 80 мг у відношенні рівня загального холестерину і тригліцеридів. **Рівень 1 ++**

Одне РКД²⁸⁷ повідомило, що лікування симвастатином 80 мг привело до значного зниження рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) в порівнянні з симвастатином 40 мг ($p < 0,001$). **Рівень 1 +**

Те ж дослідження показало²⁸⁷, що після 6-тижневого лікування, приблизно у 87% пацієнтів, які отримували симвастатин 80 мг, і у 82% пацієнтів, які отримували симвастатин 40 мг, значення ЛПНЩ досягло або перевищило цільове для лікування холестерину у дорослих відповідно до Національної навчальної програми лікування холестерину у дорослих панельної групи III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III) < 100 mg/dl (2,6 ммоль /л), порівняно з 14,3 хворими, які приймали плацебо. Статистична значущість не відзначена. **Рівень 1 +**

РКД²⁸⁸, що порівняло лікування розувастатином 10 мг з аторвастатином 10 мг, повідомило, що в кінці дослідження пацієнти, що приймали розувастатин, мали значно нижчий рівень ЛПНЩ в порівнянні з групою аторвастатину ($p < 0,0001$). Дослідження також повідомило, що через 16 тижнів значно більша кількість пацієнтів, що приймали розувастатин, досягла цільового значення ЛПНЩ в порівнянні з групою аторвастатину (94% проти 88%, $p < 0,05$). **Рівень 1 +**

Постфакт суб-аналіз

Постфакт суб-аналіз дослідження ASCOT-LLA²⁹⁰ виявив, що серед учасників з діабетом у групі аторвастатину рівень загального холестерину і ЛПНЩ був нижчим протягом

наступного року, ніж в групі плацебо на ~1,3 і 1,2 ммоль /л, відповідно. До кінця дослідження, ця різниця становила 0,9 і 0,9 ммоль /л, відповідно. Однак, статистичний аналіз не проводився. **Рівень 1 +**

Щодо рівня ліпідів, постфакт суб-аналіз DALI показав, що через 30 тижнів у пацієнтів, що приймали аторвастатин 80 мг, рівень ЛПНЩ був значно нижче, ніж у пацієнтів, що приймали тільки аторвастатин 10 мг (р <0,01).

➤ **Питання безпеки**

Дослідження, проведені в популяції з діабетом 2 типу

РКД²⁹¹ не виявило значної різниці між групами лікування (аторвастатин 10 мг і 80 мг) в кількості побічних ефектів, включаючи міалгію або постійне підвищення рівня печінкових ферментів. Ні в одній групі лікування не було зареєстровано випадків рабдоміолізу. **Рівень 1 ++**

Одне РКД²⁸⁷ порівняло різні дози симвастатину (симвастатин 40 і 80 мг) і прийшло до висновку, що серйозні клінічні побічні ефекти, викликані препаратом, у групах лікування не спостерігалися. Однак, дослідження показало, що у двох пацієнтів, що приймали симвастатин 80 мг, спостерігався рівень аланін трансамінази (АЛТ) і аспарагін трансамінази (АСТ) в 3 рази вище верхньої межі норми, один пацієнт вибув з цієї причини (аналізи функції печінки нормалізувалися після скасування терапії). **Рівень 1 +**

РКД²⁸⁸, яке порівнюють лікування розувастатином 10 мг з аторвастатином 10 мг, повідомляло, що обидва лікування переносилися добре, а загальна частота побічних ефектів однакова в групах. За даними дослідження вибуло десять пацієнтів через побічні ефекти, три з групи розувастатину і сім з групи аторвастатину. В жодній групі лікування не було зареєстровано випадків міопатії. **Рівень 1 +**

Постфакт суб-аналіз

Постфакт аналіз дослідження ASCOT-LLA²⁹⁰ виявило, що застосування аторвастатину в діабетичній групі не було пов'язано з високим ризиком розвитку побічних ефектів, і не було ніяких значних відмінностей у аномалії ферментів печінки між тими, хто приймав статин і плацебо. В жодній групі лікування не було зареєстровано випадків рабдоміолізу. **Рівень 1 +**

14.3.5 Клінічно-економічні доказові свідчення

Модель, розроблена для даної Настанови, припустила, що одноступінчате титрування симвастатину від 40 мг до 80 мг на добу було економічно ефективним для тих, у кого не було серцево-судинних випадків або наявні серцево-судинні захворювання, де загальний холестерин як і раніше перевищував 4,0 ммоль /л або холестерин ЛПНЩ перевищував 2,0 ммоль /л.

Для тих, у кого був вже поставлений діагноз серцево-судинних захворювань (або при розвитку серцево-судинних захворювань) двоступеневе титрування (в першу чергу симвастатину до 80 мг, а потім за наявності показань аторвастатину до 80 мг на добу) виявилось економічно ефективним у хворих, кому вже поставлено діагноз серцево-судинних захворювань і в кого загальний холестерин і раніше перевищував 4,0 ммоль /л або холестерин ЛПНЩ перевищував 2,0 ммоль /л.

14.3.6 Від доказів до рекомендацій

Група з розробки настанови була поінформована про попередню оцінку статинів NICE у попередній Настанові з питань цукрового діабету 2 типу, оцінку езетимібу, обговорення у Групі з розробки настанови NICE з лікування серцево-судинних захворювань, а також економічний аналіз. Доказ ефективності та безпеки застосування дженериків статинів, і зокрема, симвастатину очевидний, і при поточних цінах економічність ймовірна в групі з діабетом 2 типу віком старше 40 років (незалежно від наявності серцево-судинних захворювань). Це можуть бути особи в цій групі з більш низьким ризиком СС (обговорюється в розділі 13), але такі будуть зустрічатися рідко і легко визначаються за відсутністю факторів ризику СС (див. 13.1.6). Для інших пацієнтів лікування статинами зазвичай відбувається дженериками симвастатину в стандартній дозі (40 мг) за попередньою ТА²⁸³ і дослідженням захисту серця (Heart Protection Study).

Група визнала, що деякі люди у віці до 40 років також перебувають під високим ризиком (ризик за 10 років >20% або за 20 років >40%). Вважається, що їх треба визначати за звичайними факторам ризику; наявність симптомів метаболічного синдрому, сімейна історія, етнічні групи і докази мікросудинних ушкоджень, таких як нефропатія. Таких людей необхідно лікувати статинами, зокрема, 10-річний горизонт включає пацієнтів до 40 років або старше.

Однак, протипоказання застосування статинів під час вагітності вважаються досить великими і заслуговують окремої згадки для будь-якої жінки дітородного віку.

Економічний аналіз запропонував, що титрування симвастатину до 80 мг має високу рентабельність у пацієнтів, чий рівні ліпідів не досягали цільового рівня 4.0/2.0 ммоль/л (загальний/ХЛПНЩ), незалежно від наявності або відсутності діагностованих серцево-судинних захворювань.

У пацієнтів з ССЗ економічний аналіз припустив, що підвищення дози симвастатину від 80 мг до більш ефективною, статини (по моделі як аторвастатин 80 мг на добу) були рентабельними, якщо цілі титрування не досягалися за допомогою симвастатину.

Група з розробки настанови відзначила широку базу даних високої ефективності аторвастатину в порівнянні з іншими статинами. Щодо застосування езетимібу (на додаток до симвастатину), Група зазначила, що рекомендації надані згідно NICE езетиміб ТА.

На жаль, немає простого способу розрахувати ризик СС у людей, хто проходять профілактичні процедури (які включають нещодавні зміни способу життя, ацетилсаліцилову кислоту, ренін-ангіотензин-блокатори і, можливо, інші препарати, а також, самі статини). Альтернативний підхід з використанням рівнів ліпідів був менш привабливим, але перевага полягає в прагматичності і можливості контролювати реакцію.

4.4 Фібрати

14.4.1 Клінічне введення

Фібрати мають довгу і суперечливу історію, так як гіполіпідемічні засоби, починаючи з клофібрату якому більше 30 років, були причетні до проблем, які призвели до заборони цервіастатину в 1990 році. Однак, безафібрат, фенофібрат і ципрофібрат показали значну стійкість на ринку. Статини, проте, обійшли фібрати в якості основного препарату для зниження рівня холестерину, тому питання, пов'язані з фібратами, відносяться до конкретних порушень ліпідів. У клінічній практиці це стосується переважно гіпертригліцеридемії, значно пов'язаної з низьким рівнем холестерину ЛПВЩ, ця проблема особливо часто зустрічається у осіб з діабетом 2 типу (більше, ніж підвищений рівень ЛПНЩ).

Клінічне питання: чи слід починати і коли саме лікування фібратами перед статинами, і обставини, при яких фібрати слід доповнити або замінити статинами.

14.4.2 Методологічна передмова

Визначено одинадцять досліджень фібратів з учасниками у яких діабет 2 типу. Розглянуто дев'ять досліджень, були виключені два дослідження, які порівнюють фенофібрат і плацебо,^{292,293} дослідження ефекту тривалої терапії фенофібратом на серцево-судинні події у 9795 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (FIELD)²⁹⁴ з кількістю учасників N=9795 в 63 центрах було також включене.

Одне дослідження вивчало терапію флувастатином і фенофібрат проти монотерапії фенофібратом.²⁹⁵

Три дослідження фенофібрату порівняли з монотерапією статинами і комбінацією фенофібрату і статину; аторвастатин,²⁹⁶ розувастатин,²⁹⁷ і симвастатин.²⁹⁸

Решта чотири дослідження включали гемфіброзил в порівнянні з плацебо,²⁹⁹ в порівнянні з монотерапією статинами; симвастатин³⁰⁰ і монотерапією статинами, і комбінацію гемфіброзила і статинів, правастатин³⁰¹ і аторвастатин.³⁰²

Коментарі робочої групи:

Станом на 01.10.2012 року лікарські засоби гемфіброзил, безафібрат та ципрофібрат не зареєстровані в Україні

14.4.3 Клінічно-економічні доказові свідчення

Визначено дві оцінки, одна в Великобританії і одна в США. Ні в одному дослідженні не були виявлені клінічні докази для фенофібрату, таким чином, припускаємо, що він настільки ж ефективний, як і гемфіброзил. В обох дослідженнях використовували 5-річний часовий період. Американське дослідження було виключено, оскільки воно не відповідало оточенню Великобританії.

14.4.4 Доказові свідчення

➤ Результати – фенофібрат

Фенофібрат в порівнянні з плацебо

Подвійне сліпе, багатоцентрове дослідження FIELD з кількістю учасників N=9795 порівняло фенофібрат 200 мг/добу з плацебо в групі цукрового діабету 2 типу, протягом 5 років.²⁹⁴

Ліпіди

Через 4 місяці, 1 рік, 2 роки і в кінці дослідження спостерігалось значне зниження загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів і підвищення рівня ЛПВЩ у групі фенофібрату у порівнянні з плацебо.

Таблиця 14.3 Результати				
	Заг.хол.	ЛПНЩ-С	ЛПВЩ-С	ТГ
Абсолютні (ммоль / л) і ВР (%) відмінності між групами лікування, p <0,05 для всіх				
4 місяці	-0.58 (-11.4%)	-0.39 (-12.0%)	0.05 (5.1%)	-0.56 (-28.6%)
1 рік	-0.58 (-11.6%)	-0.38 (-11.9%)	0.05 (4.5%)	-0.58 (-30.2%)
2 роки	-0.56 (-11.1%)	-0.36 (-11.7%)	0.04 (3.5%)	-0.52 (-27.4%)
Кінець дослідження	-0.33 (-6.9%)	-0.17 (-5.8%)	0.01 (1.2%)	-0.41 (-21.9%)

Учасники дослідження, які почали лікування іншими гіполіпідемічними препаратами (всього N=2720, N=944 у групі плацебо та N=1776 в групі фенофібрату), в ході дослідження показали менше змін у рівні ліпідів, але через 2 роки зберігалася значна різниця між групами $p < 0,05$. При закінченні дослідження зміни між групами залишалися значними для загального холестерину та тригліцеридів, проте зміни в рівні холестерину ЛПНЩ і ЛПВЩ були незначними.

Побічні ефекти

Спостерігався невеликий відсоток (0,5 в групі плацебо і 0,8% - фенофібрату) можливих серйозних побічних ефектів від препаратів. Четверо учасників мали рабдоміоліз, який був повністю вилікуваний (N=3 фенофібратом і N=1 з плацебо). Темп зростання кількості нових діагнозів раку були однакові у всіх групах.

Події, пов'язані з ШКТ, були найбільш частими, вони відзначені у N=975 (20%) в групі фенофібрату і N=927 (19%) у групі плацебо. **Рівень 1 + +**

Фенофібрат проти симвастатину

Це одноцентрове, подвійне сліпе дослідження порівняло фенофібрат 160 мг/добу з симвастатином 20 мг/добу, і обидва види монотерапії з комбінованою терапією фенофібратом і симвастатином у групі учасників учасників в кількості N = 300.²⁹⁸

Було встановлено, що фенофібрат викликав значно більше зниження загального холестерину і ЛПНЩ, ніж симвастатин і комбінація ліків, різниця між симвастатином і групою комбінованого лікування незначна.

Фенофібрат і групи комбінованого лікування показали значно вищі зниження загального холестерину, ніж симвастатин (незначне між фенофібратом і комбінованим лікуванням).

Побічні ефекти

В жодній з груп лікування не було зареєстровано серйозних побічних ефектів, пов'язаних з препаратами. **Рівень 1 + +**

Фенофібрат проти аторвастатину

У цьому дослідженні порівнювали монотерапії фенофібратом 200 мг/добу і аторвастатином у дозі 20 мг/добу в порівнянні з комбінацією фенофібрату і аторвастатину, при кількості учасників N = 120.²⁹⁶

Цілі лікування

Цілі лікування досягнуто для холестерину ЛПНЩ (2,4 ммоль/л), ТГ (2,6 ммоль/л) і холестерину ЛПВЩ (1,2 ммоль /л) у значної кількості учасників (досягнуто 97,5%, 100% і 60% відповідно, $p < 0,05$) у разі комбінації фенофібрату і аторвастатину, ніж у групі монотерапії. У групі фенофібрату в порівнянні з групою аторвастатину досягнуті цілі лікування відносно ЛПВЩ (30% проти 17,5%) і тригліцеридів (92,5% проти 75%) значно вище, у той час як відносно ЛПНЩ у групі аторвастатину цілі лікування досягнуті на 80% порівняно з 5% у групі фенофібрату.

Ліпіди

Комбіноване лікування знизило рівень загального холестерину, тригліцеридів і ЛПНЩ значно більше, ніж монотерапія аторвастатином або фенофібратом. Ця комбінація також значно збільшила рівень ХЛПВЩ в порівнянні з монотерапією аторвастатином, але не з фенофібратом.

Побічні ефекти

У даному дослідженні в жодній групі лікування не було зареєстровано випадків пробічних ефектів. **Рівень 1 +**

Фенофібрат проти флувастатину

Це подвійне сліпе дослідження, що тривало протягом 12 місяців, порівняло комбінацію флувастатину 80 мг пролонгованої дії і фенофібрату 200 мг і монотерапію фенофібратом 20 мг, N = 48 учасників.²⁹⁵

Через 6 місяців у групі комбінованого лікування показане значне зниження рівня ЛПНЩ порівняно з монотерапією фенофібратом. Через 12 місяців у групі комбінованого лікування було зниження рівня холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів і підвищення рівня ЛПВЩ порівняно з монотерапією.

Побічні ефекти

В жодній з груп лікування не було зареєстровано серйозних випадків, N=3 вибули з дослідження через міалгію. **Рівень 1 + +**

Фенофібрат проти розувастатину

Це багатоцентрове подвійне сліпе дослідження включало включало фази фіксованих доз і відкритого титрування дози, N=216.²⁹⁷

Фіксована доза: фаза фіксованих доз, 6 тижнів, у групі плацебо, розувастатину 5 мг і 10 мг.

Спостерігалось значне зниження рівня загального холестерину в групах розувастатину 5 мг і 10 мг в порівнянні зі збільшенням у групі плацебо (-36,6%, -31,4% проти 1,1%, p <0,001) та тригліцеридів (-24,5 %, -29,5% проти 4,7%, p <0,001) і в порівнянні зі зниженням рівня холестерину ЛПНЩ у групі плацебо (-40,7%, -45,8% проти -0,6%, p <0,001). На 6-му тижні 77,4% з групи розувастатину 10 мг досягли цільового рівня холестерину ЛПНЩ <100 мг /дл в порівнянні з 8,3% у групі плацебо.

Титрування дози

Під час даної 18-тижневої фази послідовно збільшували дозу з 6-тижневим інтервалом, завдяки чому досягнуто рівень холестерину ЛПНЩ >50 мг /дл (> 1,3 ммоль /л).

Групи були:

- плацебо у фіксованій дозі - 10 мг розувастатину (з можливим збільшенням до 20 і 40 мг)
- плацебо у фіксованій дозі - 67 мг фенофібрату один раз на добу (з можливим збільшенням до прийому фенофібрату два і три рази на добу)
- розувастатин 5 мг у фіксованій дозі - розувастатин 5 мг і 67 мг фенофібрату один раз на добу (з можливим збільшенням фенофібрату два і три рази на добу)
- розувастатин 10 мг у фіксованій дозі - 10 мг розувастатину та 67 мг фенофібрату один раз на добу (з можливим збільшенням фенофібрату два і три рази на добу).

До заключного етапу фази титрування дози в групі розувастатину 10 мг вимагалось менше титрування дози, ніж у двох інших групах.

Ліпіди

Спостерігалось значне зниження рівня холестерину ЛПНЩ у групі плацебо /розувастатину порівняно з невеликим збільшенням у групі плацебо /фенофібрату. Зниження рівня холестерину ЛПНЩ також було значно вище, ніж у групі розувастатину 5 мг /фенофібрату, але незначним у порівнянні з розувастатином 10 мг /фенофібратом.

Зниження рівня тригліцеридів між групами плацебо у фіксованих дозах було незначним. Зниження рівня тригліцеридів у групі розувастатину 10 мг /фенофібрату було значно більше, ніж у групі плацебо /розувастатину.

Кожна група досягла цільового рівня холестерину ЛПНЩ <100 mg/dl наприкінці фаз фіксованих доз та титрування доз, розувастатин 40 мг (86,0%, N = 50), розувастатин 10 мг і фенофібрат 67 мг три рази на добу (75, 5%, N = 53), розувастатин 5 мг і 67 мг фенофібрат три рази на добу (75,0%, N = 60) і фенофібрат 67 мг три рази на добу (4,1%, N = 49).

Побічні ефекти

Найбільш часті побічні ефекти у невеликої кількості учасників були пов'язані з ШКТ, міалгією та підвищенням рівня АЛТ і креатинкінази (СК). **Рівень 1 +**

Таблиця 14. 4 Порівняльні дослідження фенофібрату					
		Заг.хол.	ХЛПНЩ	ХЛПВЩ	ТГ
Muhlestein JB (2006) ²⁹⁸	Фенофібрат	-1.2% (p<0.0001 проти симвастатину і комбінування)	-5.6% (p<0.0001 проти симвастатину і комбінування)	НЗ проти порівнянь	-38.2% (НЗ проти комбінування)
	Симвастатин	-26.2% (НЗ проти комбінування)	-34.1% (НЗ проти комбінування)	НЗ	-24.8% (p<0.0001 проти фенофібрату і комбінування)
	Комбінування	-27.1%	-29.1%	НЗ	-49.4%
Athyros VG (2002) ²⁹⁶	Фенофібрат	253±17 до 213±14 (-16)	163±15 до 140±15 (-15)	НЗ в комбінуванні	281±24 до 167±15 (-41)
	Аторвастатин	252±17 до 174±10 (-31)	161±15 до 97±7 (-31)	34.6±3.2 до 37.7±4.5 (9)	278±24 до 195±22 (-30)
	Комбінування	255±19 до 159±7 (-37) (p<0.05 проти фенофібрату і аторвастатину)	163±16 до 89±6 (-46) (p<0.05 проти фенофібрату і аторвастатину)	35±3.5 до 43±4.3 (22) (p<0.05 проти аторвастатину)	278±23 до 139±12 (-50) (p<0.05 проти фенофібрату і аторваст.)
Derosa G (2004) ²⁹⁵	Флувастатин /	НЗ проти фенофібрату	-35% (p<0.05)	34% (p<0.05)	-35% (p<0.05)

	фенофібрат				
	Фенофібрат	НЗ	-25%	14%	-17%
Durrington PN (2004) ²⁹⁷	Плацебо/ фенофібрат		0.7% (p<0.001 проти плацебо/ розувастатину)	НЗ між групами	НЗ проти плацебо/ розувастатину
	Плацебо/ розувастатин		-46.7%	НЗ	-30.3%
	Розувастатин 5 мг/ фенофібрат		-34.1% (p<0.001 проти плацебо/ розувастатин)	НЗ	-47.1% (p=0.001 проти плацебо/ розувастатин)
	Розувастатин 10 мг/ фенофібрат		-42.4%	НЗ	НЗ проти плацебо/ розувастатин

➤ Результати – гемфіброзил

Гемфіброзил проти плацебо

Дане дослідження порівняло гемфіброзил 1200 мг та еквівалент плацебо в дослідженні ліпопротеїнів високої щільності Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) і включало діабетичні підгрупи, N = 627.²⁹⁹

Дане дослідження вивчало основні події, пов'язані з серцево-судинними захворюваннями і визначило в групі діабету значне зниження ризику основних серцево-судинних подій на 32%, смертності через ІХС на 41%, а інсульту на 40%, в порівнянні з плацебо.

В діабетичній підгрупі аналіз ліпідного рівня не проводився. **Рівень 1 +**

Гемфіброзил проти симвастатину

Дане дослідження порівняло гемфіброзил 1200 мг з симвастатином у дозі 20 мг, N = 70.³⁰⁰

Воно не порівнювало обидві групи лікування, в обох значно знижений рівень загального холестерину, тригліцеридів і холестерин ЛПВЩ підвищений в порівнянні з базовим рівнем. Відзначено значне зниження рівня холестерину ЛПНЩ у групі симвастатину в порівнянні з базовим, але не в групі гемфіброзилу.

Відзначена незначна кількість випадків, пов'язаних з ШКТ, у групі гемфіброзилу і загальна слабкість і м'язові болі в групі симвастатину. **Рівень 1 +**

Гемфіброзил проти правастатину

Це подвійне сліпе, багатоцентрове дослідження з кількістю учасників N=268 порівняло гемфіброзил 1200 мг і правастатин з еквівалентом плацебо з правастатином 40 мг і гемфіброзил з еквівалентом плацебо.³⁰¹

Ліпіди

У групі правастатину було значне зниження рівня загального холестерину і ХЛПНЩ порівняно з гемфіброзилом. І навпаки, рівень тригліцеридів знизився значно більше у групі гемфіброзилу, ніж у групі правастатину $p < 0,001$. Зміни в ЛПВЩ між групами були незначними.

Побічні ефекти

Зазначені побічні ефекти не важкі і часто були пов'язані з ШКТ (у групі гемфіброзилу, N=28 і правастатину, N=24). **Рівень 1 ++**

Гемфіброзил проти аторвастатину

Це відкрите, перехресне дослідження порівняло гемфіброзил та аторвастатин і комбінацію обох препаратів у дослідженні титрування дози, N = 44.³⁰²

Ліпіди

Групи аторвастатину та комбінованого лікування мали значно більше зниження рівня холестерину ЛПНЩ, ніж у групі гемфіброзилу (незначне скорочення у групі аторвастатину проти комбінованого лікування). Для рівнів ТГ групи гемфіброзилу і комбінованого лікування показали значно більше зниження, ніж у групі аторвастатину (незначне скорочення у групі гемфіброзилу проти комбінованого лікування). Існували незначні відмінності між групами монотерапії та комбінованої терапії для рівня ЛПВЩ.

Побічні ефекти

Пов'язані з ШКТ (дискомфорт в животі, запори, проноси, нудота) побічні ефекти були відзначені в групах N=6 (аторвастатин), N=11 (гемфіброзил) та N=8 (група комбінованого лікування). **Рівень 1 +**

Таблиця 14.5 Порівняльне дослідження Gemfibrozil

		Заг.хол.	ХЛПНЩ	ХЛПВЩ	ТГ
Schweitzer M (2002) ³⁰¹	Гемфіброзил	-0.42±0.77	-0.22±0.76	НЗ	-0.77±1.01, (p<0.001 проти правастатину)
	Правастатин	-1.35±0.67, (p<0.001 проти гемфіброзилу)	-1.3±0.59, (p<0.001 проти гемфіброзилу)	НЗ	-0.27±0.82
Wagner AM (2003) ³⁰²	Гемфіброзил		147±2.7 до 142±2.7	НЗ	167±9.7 до 113±9.7
	Аторвастатин		152±2.7 до 99±2.7 (p<0.0001 проти гемфіброзилу)	НЗ	162±9.7 до 143±9.7 (0.01 проти гемфіброзилу)
	Комбінування		148±2.7 до 106±2.7 (p<0.0001 проти гемфіброзилу)	НЗ	190±10.6 до 117±10.6 (p<0.05 проти аторвастатину)

14.4.5 Клінічно-економічні доказові свідчення

Фехер та співавтор³⁰³ провели дуже простий аналіз, хоча незрозуміло, як розраховувалися витрати в групах лікування. Включені тільки витрати на ліки і вартість лікування випадку ІХС. Ціни в даний час неактуальні і передбачуване зниження рівня ризику для статинів і фенофібрату робить статини набагато економічніше.

14.4.6 Від доказів до рекомендацій

У той час як докази були не такими переконливими, як для статинів, відмічений вагомий доказ ефективності фібратів у осіб з цукровим діабетом 2 типу в захисті від ССЗ. Деякі дослідження (наприклад, FIELD), в яких було виявлений доказ, включали пацієнтів з рівнем тригліцеридів у верхніх межах нормального діапазону (~1,8 ммоль/л). Однак, у той час як ціна фібратів значно вище, ніж дженериків статинів, фібрати, судячи з більш ефективного зниження ТГ, коштують близько половини вартості патентованих статинів при використанні обох препаратів в стандартних дозах.

Гіпертригліцеридемія це складний стан на генетичній основі і часто є вторинним по відношенню до інших захворювань, включаючи недостатній контроль глюкози в крові. Група з розробки настанови визнала, що не дає рекомендацій щодо лікування гіпертригліцеридемії у людей з діабетом 2 типу, але через взаємодію з рівнем контролю глюкози крові та інших захворювань, супроводжуваних цукровий діабет 2 типу (у тому числі порушення функції нирок і печінки), не можливо уникнути деяких загальних рекомендацій в цьому напрямку.

При складанні рекомендацій Група з розробки настанови також усвідомлює необхідність інформування про:

- можливе поєднання статинів (з урахуванням рекомендацій щодо статинів) і більш високий рівень побічних ефектів комбінованого лікування.
- безпосередній ризик розвитку панкреатиту з більш високим рівнем ТГ
- складність оцінки рівня холестерину ЛПНЩ, при більш високому рівні тригліцеридів 4,5 ммоль /л. Було визнано, що придатним прагматичним компромісом є рекомендувати порогові рівні 2,3 і 4,5 ммоль /л.

Існує свідчення про різницю між фібратами: гемфіброзил більше взаємодіє з іншими препаратами, що зазвичай використовуються в лікуванні діабету; безафібрат дешевше і менш ефективний у зниженні тригліцеридів і має непереконливу доказову базу для СС, ніж фенофібрат, а ципрофібрат недостатньо досліджений. Тому рекомендації ґрунтувались на фенофібраті, хоча і беручи до уваги безафібрат, у якого ризик СС був менш вираженим, і ципрофібрат в якості альтернативи.

Додаткова інформація про комбінації фібратів і статинів може бути доступна зі звіту дослідження ACCORD.³⁵

14.5 Нікотинова кислота і її похідні

14.5.1 Клінічне введення

Порушення профілю ліпідів у крові, у тому числі холестерину ЛПВЩ і тригліцеридів у сироватці, визнані факторами ризику СС, і швидше за все, будуть аномальними у пацієнтів з

цукровим діабетом 2 типу. Препарати з нікотиною кислотою є одним з методів поліпшення ліпідного профілю. Застосування нікотинової кислоти пов'язане з побічними ефектами з боку розширення судин, і щоб зменшити проблему стали доступні похідні нікотинової к-ти і препарати модифікованого вивільнення. Клінічне питання полягає в тому, яку роль може грати нікотинова кислота в лікуванні цукрового діабету 2 типу.

14.5.2 Методологічна передмова

У цьому напрямку визначені чотири дослідження. Два дослідження були багатоцентровими подвійними сліпими рандомізованими, одне з яких вивчало нікотинову кислоту негайного вивільнення в порівнянні з плацебо, N=125;³⁰⁴ а інше порівняло різні дози нікотинової кислоти пролонгованої дії з плацебо, N=148.³⁰⁵

Визначено також два одноцентрових дослідження, одне перехресне не сліпе, яке вивчало нікотинову кислоту в порівнянні з відсутністю лікування, N=13.³⁰⁶ Тільки одне дослідження вивчало нікотинову кислоту в порівнянні з будь-яким іншим препаратом, і воно порівняло нікотинову кислоту з правастатином, N=44.³⁰⁷

Слід зазначити, що два цих дослідження використовували вибірки, за участю комбінації пацієнтів з діабетом і без нього, одне дослідження представляло окремі результати³⁰⁴, отже, тут не наводяться учасники без діабету N=543, тільки учасники з діабетом N=125. Інше дослідження надало загальні результати ефективності препарату і окремі результати глікемічного ефекту, із загальною вибіркою N=44, але з вибіркою діабету 2 типу N=11, тому результати по ефективності об'єднані з іншими учасниками.³⁰⁷

14.5.3 Клінічно-економічні доказові свідчення

Визначено дві доповіді. Армстронг та співавт.³⁰⁸ дали негативний рейтинг, оскільки часовий горизонт був дуже коротким і не охоплював всі переваги лікування.

Дослідження Олсона та співавт.³⁰⁹ виключили, тому що воно не вивчало популяцію діабетиків і не представило результати щодо ризику.

В консультаційних коментарях запропонована додаткова робота Роуза та співавт.³¹⁰ Аналіз базового випадку виключав діабетиків, але для групи діабетиків був проведений аналіз чутливості. Всі пацієнти отримували таке ж лікування статинами з додатком у вигляді нікотинової кислоти пролонгованої дії в порівнянні з відсутністю додаткового лікування. Робота була виключена, оскільки не вважається відповідним порівнянням для діабетиків, які не змогли пройти монотерапію статинами.³¹⁰

14.5.4 Доказові свідчення

- Нікотинова кислота порівняно з плацебо /відсутністю лікування

Таблиця 14.6 Ліпідний профіль (затінені місця не вимірювались або не відзначені в цьому дослідженні)			
	Нікотинова кислота 3000 мг/добу проти плацебо³⁰⁴	Нікотинова кислота ER 1,000 мг/д і 1,500 мг/добу проти плацебо³⁰⁵	Нікотинова кислота 1,500 мг/д пр. відсутня терапія (перехресна)³⁰⁶
ЛПВЩ	ЛПВЩ підвищено на 29% проти 0% з плацебо, p<0.001	1,000 мг підвищує ЛПВЩ +19% проти плацебо, p<0.05 1,500 мг підвищення +24% проти плацебо, p<0.05	Значне підвищення порівняно з з плацебо, p=0.0001
ЛПНЩ	ЛПНЩ зменшено на 8% порівняно з 1% для плацебо; p<0.001	1,000 мг НЗ 1,500 мг ЛПНЩ зменшує порівняно с плацебо через 12 і 16 тижнів (p<0.05)	НЗ
ЛПДНЩ			Значно зменшено порівняно з плацебо, p=0.0009
ЗАГ.ХОЛ.		Статистичний аналіз не відзначені	Значно зменшено порівняно з плацебо, p=0.0001
Співвідношення заг.хол./ЛПВЩ		1,000 мг зменшено заг.хол./ЛПВЩ 12%(2.8%), p<0.01 1,500 мг зменшено заг.хол./ЛПВЩ -22%(2.7%), p<0.01	Значно зменшено порівняно з плацебо, p=0.0001
ТГ	ТГ зменшено на 23% порівняно з 7% з плацебо p<0.001	1,000 мг НЗ 1,500 мг зменшено ТГ -13% до -28% проти плацебо, p<0.05	Значно зменшено порівняно з плацебо, p=0.0006

В цілому, нікотинова кислота знижувала рівень ЛПНЩ, тригліцеридов та співвідношення загального холестерину /ЛПВЩ і збільшувала ЛПВЩ, порівняно з плацебо всіх трьох дослідженнях зі значними змінами в дозі від 1500 мг/добу і вище. **Рівень 1 +**

Таблиця 14.7 Глікемічні ефекти			
	Нікотинова кислота 3000 мг/добу проти плацебо³⁰⁴	Нікотинова кислота ER 1,000 мг/д і 1,500 мг/добу проти плацебо³⁰⁵	Нікотинова кислота 1,500 мг/д проти відсутньої терапії (перехресне)³⁰⁶
HbA _{1c}	Нікотинова кислота – нема змін Плацебо HbA _{1c} зменшено на	1,000 мг – НЗ 1,500 мг – HbA _{1c} підвищений на 0.29%,	HbA _{1c} підвищений порівняно з плацебо, p=0.002

	0.3% порівняно з нікотиною кислотою, p=0.04	p=0.48 порівняно з плацебо	
Рівень глюкози крові натще	Нікотинова кислота показала підвищення на середньому рівні; 8.1 мг/дл проти зменшення 8.7 мг/дл з плацебо, p=0.04		НЗ
Плазма протягом 24-годин профіль глюкози			Підвищення порівняно з плацебо, p=0.047
Рівень глюкози протягом 24 годин			Підвищення порівняно з плацебо, p=0.016

Нікотинова кислота показала деякий глікемічний ефект у порівнянні з плацебо, одне дослідження визначило, що рівень HbA_{1c} залишався стабільним при лікуванні нікотиною кислотою, але показав значне зниження при лікуванні плацебо, це дослідження включало зниження дози нікотиною кислоти, якщо HbA_{1c} перевищував 10%, це спостерігалось у N=10 в групі нікотиною кислоти і у N=8 у групі плацебо.³⁰⁴

Два дослідження визначили підвищення рівня HbA_{1c} дозою 1500 мг/добу в порівнянні з плацебо за допомогою препаратів негайного вивільнення та пролонгованої дії.^{305, 306}

Рівень 1 +

➤ Побічні ефекти

Два дослідження виявили підвищення сечової кислоти, в одному від 339 до 386 мкмоль /л і було значущим у порівнянні з плацебо, p <0.001.³⁰⁴ У другому дослідженні наголошується, що в учасників N=2 був дуже високий рівень сечової кислоти 684 та 761 мкмоль/л.³⁰⁶ У третьому дослідженні (у групі, що приймала препарат пролонгованої дії) не виявлено суттєвих відмінностей у рівні сечової кислоти.³⁰⁵

В одному дослідженні скаржилися на незначну гіперемію, цифри не вказані.³⁰⁶ Дві третини приймали нікотинову кислоту пролонгованої дії і скаржилися на гіперемію протягом дослідження, а в групі плацебо її відзначали приблизно 10%.³⁰⁵ **Рівень 1 +**

➤ Нікотинова кислота проти правастатину

Одне дослідження порівняло нікотинову кислоту 1500 мг/добу з правастатином 40 мг/добу, а потім фазу комбінованої терапії нікотиною кислотою в дозі 1000 мг/добу і правастатину 20 мг/добу. Це дослідження включало діабетиків та учасників без діабету (N = 11, діабет 2 типу).³⁰⁷ Воно розглянуло загальні результати ліпідного профілю для діабетиків та учасників без діабету. Дослідження окермо вивчало результати глікемічного ефекту для діабетиків та учасників без діабету.

➤ Профілі ліпідів

Нікотинова кислота не показала ефективність вище, ніж у правастатину, який продемонстрував значне зниження рівня ЛПНЩ і загального холестерину в порівнянні з

нікотиною кислотою. Комбінована терапія показала значне зниження ЛПНЩ, загального холестерину і тригліцеридів у порівнянні з нікотиною кислотою і значне збільшення рівня ЛПВЩ та зниження рівня тригліцеридів у порівнянні з правастатином. **Рівень 1+**

Таблиця 14.8 Ліпідний профіль

	Нікотинова кислота 3,000 мг/добу проти правастатин 40 мг/добу	Нікотинова кислота 1,000 мг/д з правастатином 20 мг/д проти нікотинової кислоти 3,000 мг/д	Нікотинова кислота 1,500 мг/добу з правастатином 20 мг/добу проти проти правастатин 40 мг/добу
ЛПВЩ	НЗ	НЗ	Підвищений при комбінації порівняно з правастатином (35.6±4.1 проти 16.4±5.8, p<0.001)
ЛПНЩ	Правастатин показав скорочення ЛПНЩ порівняно з нікотиновою кислотою (-32.1±3.0 проти -16.9±3.3 p<0.01)	Зменшений при комбінації порівняно з нікотиновою кислотою (-35.7±3.3 проти -16.9±3.3, p<0.01)	НЗ
Заг.хол.	Правастатин показав скорочення заг.хол. порівняно з нікотиновою кислотою (-24.9±2.0проти -9.8±2.9, p<0.001)	Зменшений при комбінації порівняно з нікотиновою кислотою (-23.8±2.9 проти -9.8±2.9, p<0.001)	НЗ
ТГ	НЗ	Зменшений при комбінації з нікотиновою кислотою (-39.4±6.7 проти -31.8±6.8, p=0.03)	Зменшений при комбінації порівняно з порівняно з прав астатином (-39.3±5.4 проти -28.0±5.1, p=0.01)
Ліпопрот еїни	НЗ	НЗ	НЗ

➤ Глікемічні ефекти

Учасники з діабетом: монотерапія нікотинової кислотою показала збільшення HbA_{1c} приблизно до 8% (p=0,03), правастатином - ніяких змін в рівні HbA_{1c} і незначне збільшення - при комбінованій терапії. Монотерапія нікотинової кислотою збільшила рівень ГПН приблизно на 26% (p=0,02), в групах правастатину або комбінованій терапії зміни не виявлені.

Учасники без цукрового діабету: монотерапія нікотинової кислотою показала збільшення HbA_{1c} приблизно до 4% (p=0,02), комбінована терапія показала збільшення приблизно до 6% (p <0,01), правастатин не показав ніяких змін. Жодне лікування не показало зміни в рівні ГПН. **Рівень 1 +**

➤ Побічні ефекти

Всі учасники групи нікотинової кислоти скаржилися на напади гіперемії, що тривають від 10 до 15 хвилин і зменшуються за допомогою аспірину. Дев'ять учасників (21%) з групи нікотинової кислоти вибули з цього дослідження зі значною гіперемією або нудотою, один з учасників з групи правастатину вибув через нудоту. **Рівень 1 +**

14.5.5 Від доказів до рекомендацій

Ця група препаратів не розглядалася у попередній Настанові (2002 р.).⁴¹⁴ Обмежена кількість представлених досліджень припустила, що нікотинова кислота може надавати позитивний вплив на ЛПВЩ і ліпіди в сироватці, але також певний негативний вплив на контроль рівня глюкози в крові. При відсутності результатів дослідження у пацієнтів з діабетом 2 типу, і враховуючи також проблеми використання препаратів (зокрема, гіперемія, незважаючи на профілактику аспірином, титрування дози і вживання препаратів модифікованого вивільнення), неможливо дати загальну рекомендацію споживати нікотинову кислоту. Група була поінформована про деякі можливі спеціальні призначення пацієнтам з високою гіпертригліцеридемією, але це перебувало за межами компетенції цієї Настанови.

14.6 Ефіри омега-3 поліненасичених жирних кислот

14.6.1 Клінічне введення

В останні роки концепція корисних і шкідливих харчових жирів вийшла на перший план. Існують деякі дані щодо використання ефірів омега-3 поліненасичених жирних кислот в певних обставинах, наприклад, після інфаркту міокарда. Клінічне питання: яку роль ці жири можуть грати в лікуванні пацієнтів з діабетом 2 типу.

14.6.2 Методологічна передмова

Були визначені сім досліджень для учасників з цукровим діабетом 2 типу. Кокранівський систематичний огляд, який завершив останній пошук у вересні 2000 року³¹¹ включав дослідження тривалістю від 2-24 тижнів.

Другий систематичний огляд і мета-аналіз,³¹² що досліджували гематологічний і тромbogenний ефекти ефірів омега-3 поліненасичених жирних кислот, не відзначили рівень глікемії і результати ліпідного контролю. Включені дослідження тривали 4-24 тижнів.

Визначено п'ять РКД. Чотири дослідження порівнювали риб'ячий жир, ейкозапентаєнову кислоту (ЕРА), докозагексаєнову кислоту (ДНА) і плацебо,³¹³ риб'ячий жир (одна група приймала ЕРА і одна група - ДНА) порівняли з оливковою олією³¹⁴ і риб'ячий жир (ЕРА і ДНА) з кукурудзяною олією.^{315,316} Всі ці дослідження використовували капсули олії. Два дослідження проводилися в одному центрі, використовуючи практично ідентичні групи пацієнтів і методи дослідження.^{315,316}

Останнє дослідження порівняло ефект щоденного вживання рибного борошна і легкі або помірні фізичні вправи з лікуванням без них.³¹⁷ Ці дослідження тривали 6-8 тижнів.

Слід зазначити, що також був визначений систематичний огляд, що включає дослідження, проведене серед загальної популяції (вивчення проводилося до лютого 2002 року).³¹⁸ Огляд прийшов до висновку, що немає ніяких доказів очевидної користі ефірів омега-3 поліненасичених жирних кислот для здоров'я.

Учасників цих досліджень часто просили дотримуватися рекомендацій щодо дотримання дієти, і їх дотримання могло вплинути на результати.

14.6.3 Клінічно-економічні доказові свідчення

Роботи за клінічно-економічною методологією не визначені.

14.6.4 Доказові свідчення

Таблиця 14.9 Порівнянне дослідження					
	Кокранівський огляд ³¹¹	Jain S (2002) ³¹³	Petersen M (2002) ³¹⁶	Pederson H (2003) ³¹⁵	Woodman RJ (2002) ³¹⁴
Тип і доза Омега-3	Будь-яка дієтична добавка з Омегою-3 жирною кислотою	Капсули Maxigard (180 мг кислоти EPA і 120 мг DHA кислоти) 2 РАЗИ НА ДОБУ	4 г/капсули риб'ячого жиру містять 2.6 г EPA і DHA/добу	4 г/капсули риб'ячого жиру містять 2.6 г EPA і DHA – еквівалентне щоденному споживанню 50–60 г жирної риби	4 г EPA або 4 г DHA раз на добу з вечерю
ТГ	14 досліджень: зменшення порівняно з плацебо: –0.56 ммоль/л (–0.71 до –0.40), p<0.00001	Зменшення порівняно з плацебо: (p<0.001) Вихідний рів. ТГ мг%: Maxigard: 209.6±59.1 Плацебо: 189.6±52.0	Зменшення порівняно з кукурузної олією: (–0.54±0.13) до (–0.04±0.17), p=0.025 Вихідний рів. ТГ: риб'ячий жир: 2.35±0.27 Кукурузна олія: 2.76±0.46	Зменшення порівняно з кукурузної олією: (–0.53±0.11) до (–0.08±0.16), p=0.025. Вихідний рів. ТГ: риб'ячий жир: 2.3±0.3 Кукурузна олія: 2.6±0.5	Зменшення порівняно з кукурузної олією: 19% (p=0.022) EPA і 15% (p=0.022) DHA Вихідний рів. ТГ: EPA: 1.3±0.7 DHA: 1.6±0.6 Оливкова олія: 1.7±0.6
ЗАГ. ХОЛ.	НЗ	Зменшення порівняно з плацебо: (p=0.05)	НЗ	НЗ	
ЛПНЩ	11 досліджень: збільш. порівняно з плацебо: 0.24ммоль/л (0.005 до 0.43), p=0.01	Зменшення порівняно з плацебо: (p=0.014)	НЗ		
ЛПВЩ	НЗ	Зменшення порівняно з плацебо: (p<0.001)	НЗ	Збільшування порівняно з кукурузної олією: (0.07±0.01 проти. – 0.01±0.01).	НЗ

				p=0.045	
Підгрупа ЛПВЩ			Збільшення ЛПВЩ2а порівняно з кукурузної олією: (p=0.07). 16% Збільшення ЛПВЩ2b порівняно з кукурузної олією (p=0.012)		Збільшення ЛПВЩ2 порівняно з оливковою олією: (p=0.026) ЕРА і 22% (p=0.05) ДНА. Збільшення ЛПВЩ3: 11% (p=0.026) ЕРА і НЗ з ДНА
НьА _{1c}	НЗ	Зменшення порівняно з плацебо: (p=0.009)	НЗ	НЗ	НЗ
ГПН	НЗ	Зменшення порівняно з плацебо: (p=0.004)	НЗ	НЗ	Зменшення порівняно з оливковою олією; ЕРА (p=0.002) і ДНА (p=0.002)
Вага	НЗ			НЗ	
АТ		Зменшення порівняно з плацебо: систолічний (p=0.0003), диастолічний (p=0.0003)	НЗ		НЗ

Кокранівський огляд і РКД

Вищевказана таблиця наводить докази з РКД, що порівнювали ефіри омега-3 поліненасичених жирних кислот і плацебо, або кукурудзяну олію або риб'ячий жир.

Усі дослідження (Кокранівський огляд і п'ять РКД) показали, що лікування ефірами омега-3 поліненасичених жирних кислот значно зменшує рівень тригліцеридів у порівнянні з плацебо. **Рівень 1 +**

Єдиний напрямок, де Кокранівський огляд виявив суттєві зміни це ЛПНЩ, де прийом ефірів омега-3 поліненасичених жирних кислот пов'язаний зі значним збільшенням в порівнянні з плацебо. **Рівень 1 + +**

Аналіз підгруп - Кокранівський огляд

Аналіз підгруп був проведений серед учасників з гіпертригліцеридемією, відносно доз риб'ячого жиру і тривалості дослідження.

Учасники з гіпертригліцеридемією (контроль рівня тригліцеридів >4 ммоль /л)

Виявлено значне зниження рівня тригліцеридів в дослідженнях (N=3) тільки серед учасників з гіпертригліцеридемією; -1,45 ммоль /л (-2,89 до -0,01, p=0,05) у порівнянні з дослідженнями з учасниками без гіпертригліцеридемії (N=11) -0,40 ммоль/л (-0,61 до -0,19, p=0,0002).

Підвищення рівня ХЛПНЩ було значним у групі гіпертригліцеридемії (N = 2 дослідження), 0,6 ммоль /л (0,16 до 1,04, p = 0,008), але незначним у групі без гіпертригліцеридемії (N = 9 досліджень).

Доза риб'ячого жиру

Дослідження високих доз риб'ячого жиру (>2 г ЕРА, N=4) показало значне збільшення рівня холестерину ЛПНЩ 0,51 ммоль/л (0,18 до 0,84, p = 0,003), для більш низьких доз це було незначним (<2 г ЕРА, N = 7).

Рівень тригліцеридів у групі високих доз знизився на 1,11 ммоль /л (-2,21 до -0,10, p = 0,03), але в групі низьких доз він був меншим на 0,54 ммоль /л (-0,69 до -0,38, p <0,00001).

Тривалість дослідження

У ході дослідження більше 2 місяців рівень ЛПНЩ збільшився на 0,33 ммоль /л (від 0,00 до 0,65, p=0,05), збільшення було незначним у дослідженнях коротше, ніж 2 місяці.

Рівень тригліцеридів знизився на 0,81 ммоль /л (-1,21 до -0,41, p=0,00008) в довгих дослідженнях і менш ніж на 0,36 (-0,58 до -0,13, p = 0,002) в коротких. **Рівень 1 + +**

➤ Щоденне вживання рибного борошна та порівняльний аналіз

Тригліцериди

Дослідження, що включали рибні страви, виявили, що в порівнянні з контролем (без рибних страв, легких фізичних вправ) щоденний прийом рибного борошна значно знижував рівень тригліцеридів, $-0,9 \pm 1,3$ ммоль /л, p=0,0001, вживання рибних страв /помірні фізичні вправи скорочувало на $1,21 \pm 0,3$ ммоль/л, а вживання рибних страв/легкі фізичні вправи на $1,22 \pm 0,3$ ммоль/л, p=0,0001. Фізичні вправи без рибних страв також показали значне зниження рівня тригліцеридів $-0,7 \pm 0,3$ ммоль /л, p=0,03, у порівнянні з контрольною групою.³¹⁷

ЛПВЩ (підгрупи)

Дослідження, які включали рибні страви, виявили, що рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності 2 (ЛПВЩ2) був значно збільшений, 0,06 ммоль/л, $p=0,01$, а холестерин ліпопротеїнів високої щільності 3 (ЛПВЩ3) значно зменшений через включення рибних страв порівняно з дієтою з низьким вмістом жирів в контрольній групі, -0,05 ммоль /л, $p=0,01$.³¹⁷ **Рівень 1 +**

Серцево-судинні ефекти

Мета-аналіз показав, що в учасників, які приймали ефіри омега-3 поліненасичених жирних кислот, спостерігалось значне зниження діастолічного АТ на 1,79 мм рт.ст. (95% ДІ, -3,56, -0,02, $p = 0,05$) і незначне зниження систолічного АТ ($p = 0,32$). Існувало також незначне зниження частоти серцевих скорочень ($p=0,52$).³¹² **Рівень 1 + +**

Тромбогенні фактори

Об'єднаний аналіз двох даних досліджень показав значне збільшення фактора VII на 24,86% (95% ДІ, 7,17, 42,56, $p = 0,006$).³¹² **Рівень 1 + +**

14.6.5 Від доказів до рекомендацій

Наявний доказ свідчить, що прийом риб'ячого жиру в якості єдиного терапевтичного засобу є проблематичним, так як доказ показав відмінність у використуваній дозі риб'ячого жиру. Клінічний досвід підтвердив, що високі сумарні дози жиру для отримання адекватної дози ефірів омега-3 поліненасичених жирних кислот в деяких препаратах можуть викликати побічні ефекти. З доступного доказу препарати з ефірами омега-3 поліненасичених жирних кислот можуть допомогти знизити рівень тригліцеридів, але в цілому показали мінімальне поліпшення ліпідного профілю у пацієнтів без ІМ. Група з розробки настанови визнала фінансовий ефект при призначенні добавки, що містить ефіри омега-3 поліненасичених жирних кислот, тоді як у даних не виявлено очевидної користі.

Визнано, що зроблені рекомендації мають на увазі застосування тільки добавки, що містить ефіри омега-3 поліненасичених жирних кислот, а не рекомендацій для джерел харчових жирів.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R76 Перевіряти щорічно статус серцево-судинних ризиків, оцінюючи чинники ризику серцево-судинних захворювань, включаючи симптоми метаболічного синдрому і окружність талії, а також зміни в персональному анамнезі або сімейної історії серцево-судинних захворювань.

Статини і езетиміб

R77 Для осіб віком 40 років і старше:

- почати лікування дженериками симвастатину (до 40 мг) або статинами подібної ефективності і вартості, якщо тільки ризику серцево-судинних захворювань при низькому, не пов'язаних з гіперглікемією (див. рекомендацію 72).
- при низькому ризику серцево-судинних захворювань, не пов'язаних з гіперглікемією, оцінити ризик серцево-судинного за допомогою механізму оцінки ризику UKPDS (див. рекомендацію 73), почати терапію симвастатином (до 40 мг) або статинами подібної

ефективності і вартості, якщо ризик серцево-судинних захворювань перевищує 20% протягом 10 років.

R78 Розглянути питання про початок загальної терапії симвастатином (40 мг) або статинами подібної ефективності і вартості для осіб віком до 40 років, де профіль фактора ризику серцево-судинних захворювань особливо слабкий (множинна картина метаболічного синдрому, наявність стандартних факторів ризику, мікроальбумінурія, ризик етнічної групи або серйозна сімейна історія передчасних серцево-судинних захворювань).

R79 Як тільки пацієнт почне лікування для зниження рівня холестерину, оцінити його ліпідний профіль (з іншими факторами ризику і будь-яким новим діагнозом серцево-судинних захворювань) через 1-3 місяці після початку лікування, і далі щорічно. У пацієнтів, які почали лікування для зниження рівня холестерину, щорічно переоцінювати серцево-судинний ризик і розглянути питання про початок лікування статинами (див. рекомендації 77 і 78).

R80 Збільшити дози симвастатину до 80 мг на добу, у всіх хто приймає симвастатин у відповідності до викладених вище рекомендацій, якщо рівень загального холестерину не нижче 4,0 ммоль/л або рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності не нижче 2,0 ммоль/л

R81 Розглянути посилення терапії для зниження рівня холестерину (з більш ефективними статинами²⁸³ або езетимібом²⁸⁴ відповідно до настанови NICE), якщо є існуючі або знову виявлені серцево-судинні захворювання, або якщо існує підвищене виділення альбуміну з сечею, для досягнення загального рівня холестерину нижче 4,0 ммоль /л (і холестерин ліпопротеїнів високої щільності не перевищують 1,4 ммоль/л) або рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності нижче 2,0 ммоль /л.

R82 Якщо існує ймовірність пацієнтки завагітніти, не слід використовувати статини до обговорення проблеми з нею і досягнення домовленості.

Фібрати

R83 У разі підвищеного рівня тригліцеридів, провести повний аналіз ліпідного профілю натще (у тому числі оцінки холестерину ліпопротеїнів високої щільності і тригліцеридів) при щорічній оцінці серцево-судинного ризику.

R84 Оцінити можливі вторинні причини високого рівня тригліцеридів у сироватці, у тому числі недостатній контроль рівня глюкози в крові (інші включають гіпотиреоз, ниркову недостатність і запалення печінки, особливо через алкоголь). Якщо визначена вторинна причина, провести відповідне лікування.

R85 Призначити фібрати (фенофібрат в якості засобу першої лінії), якщо рівень тригліцеридів залишається вище 4,5 ммоль/л, незважаючи на інші причини. У деяких обставинах вони приймаються до початку лікування статинами через гостру необхідність (тобто, ризик розвитку панкреатиту) і через небажане одночасне лікування двома препаратами.

R86 При високому серцево-судинному ризику (як це зазвичай буває у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу), розглянути питання про додавання фібрів до терапії статинами, якщо рівень тригліцеридів залишається в діапазоні 2.3-4.5 ммоль/л, незважаючи на терапію статинами.

Нікотинова кислота

R87 Не використовувати препарати нікотинової кислоти та її похідних пацієнтам з діабетом 2 типу. Вони можуть відігравати певну роль у деяких хворих, які не переносять інші методи лікування і мають значні порушення ліпідного обміну в крові при лікуванні фахівцями з даного напрямку.

Ефіри омега-3 поліненасичених жирних кислот

R88 Не призначати препарати риб'ячого жиру для первинної профілактики серцево-судинних захворювань у людей з цукровим діабетом 2 типу. Ця рекомендація не відноситься до хворих гіпертригліцеридемією, які знаходяться під контролем лікаря-спеціаліста з лікування ліпідів у крові.

R89 Розглянути призначення висококонцентрованих патентованих ефірів омега-3 поліненасичених жирних кислот при стійкій гіпертригліцеридемії, якщо заходи щодо здорового способу життя та прийом фібрів не увінчалися успіхом

15. Антитромботична терапія

15.1 Антитромбоцитарна терапія

15.1.1 Клінічне введення

Антитромбоцитарна терапія в даний час грає роль в лікуванні пацієнтів з високим ризиком розвитку серцево-судинних (СС) подій. Люди з цукровим діабетом 2 типу мають вищий ризик СС, ніж це відповідає загальній популяції після врахування інших факторів ризику СС, а в деяких дослідженнях такий же високий як у пацієнтів без діабету з заявленими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ).²⁷³ Національні настанови і попередня Настанова NICE (успадкована) з питань цукрового діабету 2 типу рекомендують використання аспірину у людей з високим ризиком СС.^{319,320} Інші антитромбоцитарні засоби (клопідогрель і дипіридамо́л модифікованого вивільнення (MR)) оцінювались NICE, але без конкретних розрахунків для вищих показників СС подій або конкретного зменшення ризику у людей з ЦД 2 типу.³²¹ Збільшення випадків виникнення діабету 2 типу у молодих людей викликає ще одне питання щодо використання антитромбоцитарних засобів у пацієнтів з невисоким ризиком СС.

Принципи настанови не пов'язані з використанням антитромбоцитарних препаратів після гострих кардіологічних подій та кардіологічних втручань або після гострих цереброваскулярних подій.

Клінічне питання: чи слід застосовувати антитромбоцитарні препарати у пацієнтів з діабетом 2 типу або в підгрупах таких пацієнтів, і якщо так, то які препарати і в яких дозах.

15.1.2 Методологічна передмова

➤ Аспірин

З 2001 року проведено тільки два дослідження, які вивчали аспірин і серцево-судинні захворювання у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Проведено великі дослідження, в яких аспірин оцінювався в популяціях з діабетичною підгрупою. Огляд, що включав дослідження раннього лікування діабетичної ретинопатії в 1992 році (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study - ETDRS), вивчення профілактики тромбозу в 1998 році (Thrombosis Prevention Trial TPT), оптимальне лікування гіпертонії в 1998 році (Hypertension Optimal Treatment trial - HOT) і первинна профілактика в 2001 році (Primary Prevention Project - PPP), ефективність низьких і високих доз аспірину була оцінена і продемонстровано скорочення в кінцевих точках у пацієнтів з високим ризиком. Однак, огляд також зазначив, що ці випробування проводилися з невеликою кількістю учасників з цукровим діабетом і, що безпосереднє порівняння терапії низькими і високими дозами серед діабетиків не було проведено.

Два розглянутих дослідження включали одне РКД з учасниками з нефропатією при ЦД 2 типу і порівнювали аспірин з дипіридамо́лом, комбінацію аспірину і дипіридамо́лу з плацебо. Автори заявили, та вважають, що дослідження є першим клінічним випробуванням аспірину при діабетичній нефропатії при ЦД 2 типу.³²²

Друге дослідження було відкрите РКД, в якому порівнювалися аспірин з вітаміном Е у 4495 учасників, з яких 1031 мали діабет. Дослідження планувалося на 5 років, але було достроково припинено (на 3,7 року) за рекомендацією Незалежного комітету з моніторингу даних про безпеку НКМД (DSMB), коли з'явилися нові дані про користь аспірину у первинній профілактиці.³²³

Також проведено багатоцентрове РКД з вибіркою ЦД 2 типу (N=1209),³²⁴ проте, це дослідження порівняло аспірин з пікотамідом, який є несертифікованим і тому дослідження було виключено.

➤ **Клопідогрель проти аспірину**

Визначено шість великих РКД, всі мали довгий період спостереження, дозволяючи оцінити ризик довгострокових подій СС.³²⁵⁻³³⁰ Дослідження проводилися в загальній популяції, але включали аналіз підгрупи хворих на діабет, жодне дослідження не розрізняло діабет 1 типу або 2 типу.

Одне РКД, постфакт суб-аналіз дослідження аспірину проти клопідогрелю у пацієнтів з ризиком ішемічних подій (Clopidogrel vs Aspirin in patients at Risk of Ischemic Events-CAPRIE*) (N=3866 з цукровим діабетом) порівняв монотерапію аспірином з монотерапією клопідогрелем.³²⁶

Чотири РКД порівняли ефективність комбінації аспірин плюс клопідогрель з аспірином і плацебо.

- Дослідження клопідогрелю у випадку високого ризику атеротромботичних захворювань та лікування і профілактики ішемії (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management і Avoidance-CHARISMA)³²⁸ з середнім періодом спостереження 28 місяців порівняло комбінації клопідогрелю 75 мг/добу плюс низькі дози аспірину з низькими дозами аспірину у пацієнтів з клінічно очевидними серцево-судинних захворюваннями (вторинна профілактика) або множинними факторами ризику ССЗ (первинна профілактика) (N=6556 для діабетиків, 42% загальної вибірки).

- Дослідження клопідогрелю при нестабільній стенокардії та профілактики повторних подій (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events - CURE)³²⁷ включало пацієнтів з нестабільною стенокардією та інфарктом міокарда без зубця Q протягом 24 годин після нападу, середній період спостереження склав 9 місяців. Основними цілями даного дослідження були порівняти ранню і довгострокову ефективність і безпеку використання

* CAPRIE - це велике рандомізоване дослідження ефективності клопідогрелю і ацетилсаліцилової кислоти (АСК) щодо зниження ризику сукупної кінцевої точки смерті від ішемічного інсульту, ІМ або від судинних причин серед пацієнтів з недавно перенесеним ішемічним інсультом, ІМ, або встановленим захворюванням периферичних артерій (ЗПА) (вторинна профілактика). Дослідження показало значну перевагу клопідогрелю проти аспірину щодо первинної кінцевої точки (ІМ, інсульту без летального кінця і смерті від судинних причин) зі зниженням ВР 8,7% (95% ДІ від 0,3 до 16,5, $p = 0,043$) в порівнянні з ацетилсаліциловою кислотою серед цієї широкої популяції з анамнезом атеротромбозу (112 пацієнтів потребують лікування клопідогрелем, а не аспірином, щоб запобігти судинних подій).

клопідогрелю в порівнянні з плацебо поверх стандартної терапії з аспірином. 12562 пацієнтів отримували болюси клопідогреля 300 мг і потім 75 мг на добу плюс аспірин (75-325 мг на добу) або плацебо в поєднанні з аспірином (N=2840 для діабетиків, 22,6% загальної вибірки). Хворих спостерігали максимум протягом 12 місяців (в середньому, 9 місяців).

- Дослідження PCI-CURE³³⁰, яке було суб-аналізом дослідження CURE у 2658 пацієнтів, було необхідно провести черешкірне коронарне втручання (ЧКВ). Діабетики представляли 18,9% (N = 504) загальної вибірки.
- Дослідження клопідогрелю в скороченні подій під час розширеного спостереження (Clopidogrel Reduction of Events During Extended Observation - CREDO)³²⁹ оцінило ефективність продовження прийому клопідогрелю поверх стандартної терапії аспірином протягом 1 року після ЧКВ. Учасники отримували ударну дозу клопідогрелю (300 мг) або плацебо за 3-24 години до втручання. Пацієнти в обох групах лікування потім отримували клопідогрель у дозі 75 мг/добу протягом 28 днів. У період з 4 тижнів до 12 місяців, пацієнти в групі ударної дози отримували тривале лікування клопідогрелем, а в контрольній групі приймали плацебо. Обидві групи отримували лікування аспірином протягом всього дослідження. Діабетики представляли 26,4% (N = 560) загальної вибірки.

Визначено тільки одне РКД, лікування клопідогрелем атеротромбозу у пацієнтів під високим ризиком з недавнім перехідним ішемічним інсультом (Management of Thrombosis with Clopidogrel - MATCH), що порівнювало комбінацію клопідогрелю і аспірину з клопідогрелем плюс плацебо.³²⁵ Пацієнти з недавнім ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою і, принаймні, з одним додатковим фактором ризику судинних захворювань були рандомізовані в групи аспірину в дозі 75 мг плюс клопідогрель у дозі 75 мг або 75 мг клопідогрелю і плацебо протягом 18 місяців. (N=7599 для діабетиків, 68% вибірки).

Слід зазначити, що різні дозування і схеми титрування і різні популяції, включені в дослідження, такі як пацієнти без клінічних прояв серцево-судинних захворювань,³²⁸ з недавнім перехідним ішемічним інсультом³²⁵ або пацієнти, які перенесли коронарне втручання³³⁰, може обмежити пряме порівняння між дослідженнями.

15.1.3 Клінічно-економічна методологічна передмова

Визначено одне дослідження, що вивчало аспірин у порівнянні зі стандартним лікуванням, але основні результати для цього дослідження був артеріальний тиск (АТ), і для підгрупи діабету ефект додавання аспірину не відзначений.³³¹

Для НТА клопідогреля, що використовувався в комбінації з аспірином у порівнянні з аспірином в лікуванні без сегмента ST гострого коронарного синдрому (ГКС), цукровий діабет вважався одним з факторів ризику, що сприяють високому ризику.³³²

У дослідженні Вайнтрауб та співавт.³³³ клопідогрель порівнювався з аспірином у госпіталізованих пацієнтів протягом 24 годин після появи симптомів, що вказували на ГКС, який не мав значного підвищення сегмента ST. Аналіз підгруп був проведений для діабету.³³³

У дослідженнях Рінгборга та співавт.³³⁴ і Купера та співавт.³³⁵ економічна ефективність клопідогрелю і аспірину протягом 12 місяців порівнянна лише протягом 1 місяця терапії. У

дослідженні Рінгборга діабет не був встановленим значним фактором ризику, і тут повідомляються результати для всієї популяції.³³⁴ У дослідженні Кауперу діабет вважався високим фактором ризику.³³⁵

15.1.4 Доказові свідчення

➤ Аспірин і дипіридамо́л

Це дослідження показало, що існує значне зниження протеїнурії при застосуванні аспірину (-15,9%), при застосуванні дипіридамо́лу (-14,8%) і в комбінації аспірину і дипіридамо́лу (-37,3%) у порівнянні з підвищенням протеїнурії в групі плацебо (1,9%), $p = 0,0007$. Значне зменшення були також виявлені в співвідношенні білок /креатинін в трьох групах лікування в порівнянні з плацебо.

Ніяких змін в АТ, тестах ниркових функції і цукру в крові не виявлено. У ході даного дослідження побічні ефекти не були відзначені. **Рівень 1 +**

➤ Аспірин і вітамі́н Е

Це дослідження було припинено достроково (3,7 років) і в діабетичній підгрупі не було ніяких значних змін, пов'язаних з аспірином у випадках основних СС та цереброваскулярних подій. **Рівень 1 +**

➤ **Клопідогрель проти аспірину**

CAPRIE: Постфакт суб-аналіз

Цей суб-аналіз виявив значно нижчий рівень серцево-судинних подій у хворих на цукровий діабет, що отримували клопідогрель в порівнянні з пацієнтами, що отримували аспірин. Крім того, випадки повторної госпіталізації з причини будь-якої кровотечі були значно нижче в групі клопідогрелю в порівнянні з групою аспірину (див. таблицю 15.1). **Рівень 1 +**

Таблиця 15.1 Постфакт суб-аналіз CAPRIE:			
CAPRIE (суб-група діабетиків N=3,866)	Аспірин	Клопідогрель	Розмір ефекту
Первинна кінцева точка Смерть через інсульт, ІМ, судинні порушення або госпіталізація через ішемію або кровотечу	17.7%	15.6%	ЗВР 12.4% АВР 2.1% p=0.042 NNT 48
Випадки повторної госпіталізації через кровотечу	2.8%	1.8%	ЗВР 37% (95% ДІ 3.8–58.7) p=0.031
Суб-група пацієнтів, що пройшли лікування інсуліном на базовому рівні (N=1,134) Первинна кінцева точка Смерть через інсульт, ІМ, судинні порушення або госпіталізація через ішемію або кровотечу	21.5%	17.7%	ЗВР 16.7% АВР 3.8% p=0.106 NNT 26.3
АВР, абсолютний відносний ризик; NNT, кількість пацієнтів, що потребують лікування; ЗВР, зниження відносного ризику			

Автори визнали низку обмежень цього суб-аналізу:

- порівняно з початковими первинними кінцевими точками CAPRIE, це була інша кінцева точка («м'якше», на думку авторів)
- дослідження не було здатне визначити конкретні кінцеві точки
- невідомі тривалість і тяжкість діабету
- не були зібрані певні дані, що стосуються контролю діабету, такі як показники гліколізованого гемоглобіну або глікемічного контролю. **Рівень 1 +**

➤ **Аспірин + клопідогрель проти аспірину + плацебо**

Дослідження CHARISMA

Дослідження CHARISMA не виявило значної користі, пов'язаної з клопідогрелем + аспірин в порівнянні з плацебо плюс аспірин у зниженні частоти первинної кінцевої точки ІМ, інсульту або смертності від СС причин у пацієнтів з клінічно очевидними серцево-судинними захворюваннями або з високим ризиком розвитку таких захворювань. **Рівень 1 + +**

Те ж дослідження показало помірні, хоча й значні, вигоди, пов'язані з клопідогрелем і аспірином порівняно з плацебо плюс аспірин, у зниженні вторинної кінцевої точки ІМ, інсульту або смертності через СС або госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії, транзиторної ішемічної атаки або реваскуляризації (див. таблицю 15.2). **Рівень 1 + +**

Дослідження CHARISMA не виявило значних відмінностей у швидкості сильних кровотеч між двома групами. Однак, комбінація клопідогрелю і аспірину пов'язана з більш частими помірними кровотечами в порівнянні з лікуванням аспірином плюс плацебо (див. таблицю 15.2). **Рівень 1 + +**

Таблиця 15.2 Дослідження CHARISMA			
CHARISMA	Аспірин + клопідогрель	Аспірин + плацебо	Розмір ефекту
Первинна кінцева точка Смерть через інсульт, ІМ або від судинних причин	НЗ		
Вторинна кінцева точка Смерть через інсульт, ІМ або від судинних причин або госпіталізація через нестабільну стенокардію, ТІА або реваскуляризацію	16.7%	17.9%	ВР 0.92 95% ДІ 0.86 до 0.995 p=0.04
Тяжка кровотеча	НЗ		
Помірна кровотеча	2.1%	1.3%	ВР 1.62 95% ДІ 1.27 до 2.08 p<0.001
ТІА, транзиторна ішемічна атака			

➤ **Аналіз підгрупи**

Аналіз підгрупи показав, що в популяції пацієнтів з клінічно очевидними серцево-судинними захворюваннями (симптоматичні) комбінація клопідогрелю і аспірину була значно корисніше в порівнянні у поєднанні плацебо з аспірином щодо первинної кінцевої точки ефективності. (Серед 12 153 пацієнтів з симптомами було значне зниження первинної кінцевої точки при застосуванні аспірину плюс клопідогрелю. Див. таблицю 15.3.) **Рівень 1 + +**

Аналіз показав, що існує ризик, пов'язаний з подвійною антитромбоцитарною терапією у безсимптомній групі, так як серед 3284 безсимптомних пацієнтів було 6,6% відносно збільшення первинних подій при застосуванні клопідогрелю плюс аспірин, у порівнянні з 5,5% у групі плацебо (див. таблицю 15.3). **Рівень 1 + +**

Крім того, в підгрупі безсимптомних пацієнтів відбулося значне збільшення смертності з різних причин серед пацієнтів у групі клопідогрелю і аспірину в порівнянні з плацебо плюс аспірин, а також значне збільшення смертності через СС серед комбінованого лікування (див. таблицю 15.3). **Рівень 1 + +**

Випадки важких кровотеч були частіше, але незначними серед безсимптомних і симптоматичних пацієнтів, які отримували комбіновану терапію в порівнянні з аспірином плюс плацебо (див. таблицю 15.3). **Рівень 1 + +**

Серед безсимптомних пацієнтів, не було ніякого значного розходження в частоті помірної кровотечі між двома групами. Навпаки, випадки помірної кровотечі у пацієнтів з симптомами були значно вище у групі аспірину плюс клопідогрель, ніж аспірину плюс плацебо (див. таблицю 15.3). **Рівень 1 + +**

Таблиця 15.3 Дослідження CHARISMA: аналіз підгрупи				
CHARISMA		Аспірин + Клопідогрель	Аспірин + плацебо	Розмір ефекту
Пацієнти з клінічно очевидною СС хворобою (симптоматична) N = 12153	Первинна кінцева точка Смерть через інсульт, ІМ або від СС причин	6,9%	7,9%	ВР 0,88 95% ДІ 0.77 0.998 p = 0,046
	Тяжка кровотеча	НЗ		
	Помірна кровотеча	2,1%	1,3%	p <0,001
Пацієнти з факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань (безсимптомна) N = 3284	Первинна кінцева точка Смерть через інсульт, ІМ або від судинних причин	6,6%	5,5%	p = 0,20
	Смерть з будь-яких причин	5,4%	3,8%	p = 0, 04
	Смерть від СС причин	3,9%	2,2%	p = 0,01

	Тяжка кровотеча	НЗ		
	Помірна кровотеча	НЗ		

➤ Дослідження CREDO

Дослідження CREDO показало, що через 12 місяців довгострокового лікування клопідогрелем і аспірином значно знижується ризик смертності, ІМ або інсульту в порівнянні з лікуванням клопідогрелем і аспірином протягом 4 тижнів, а потім аспірин і плацебо протягом 11 місяців. ВР знижений на 27%, 95% ДІ (3,9% -44,4%), $p=0,02$. Абсолютне зниження на 3% ($p=0,02$). **Рівень 1 ++**

Дослідження також показало, що попереднє лікування ударною дозою клопідогрелю значно не знижує загальний ризик смерті, інфаркту міокарда або несподівані реваскуляризації судин через 28 днів. **Рівень 1 ++**

Ніяких значних відмінностей у ризику кровотеч між групами не відзначено, хоча був більш високий ризик кровотеч, визначений для довгострокового лікування клопідогрелем і аспірином в порівнянні з прийомом аспірину і плацебо. **Рівень 1 ++**

➤ Клопідогрель + аспірин проти клопідогрель + плацебо

Дослідження MATCH

Дослідження показало, що комбінована терапія аспірином плюс клопідогрель істотно не знижує первинну сукупну кінцеву точку** захворюваності або смертності від СС захворювань у порівнянні з клопідогрелем плюс плацебо. **Рівень 1 ++**

Вторинний аналіз кінцевої точки (ішемічний інсульт і/або смерть від судинного захворювання, інсульт з будь-яких причин, події без летального кінця і повторна госпіталізація) не показав суттєвої різниці між додаванням аспірину до клопідогрелю проти клопідогрелю і плацебо, хоча показники були нижчими з аспірином, ніж з плацебо, доданим до клопідогрелю. **Рівень 1 ++**

З точки зору побічних ефектів, дослідження показало, що додавання аспірину до клопідогрелю призвело до значно частих випадків кровотеч, ніж у групі плацебо і клопідогрелю, подвоюючи кількість подій (див. таблицю 15.4). **Рівень 1 ++**

Таблиця 15.4 MATCH			
MATCH	Клопідогрель + аспірин	Клопідогрель + плацебо	Розмір ефекту
Кровотечі, що загрожують життю *	2.6%	1.3%	ВР 1.26 95% ДІ (0.64–1.88)

* Первинна сукупна кінцева точка: перший випадок смерті через ішемічний інсульт, ІМ та від судинних причин (включаючи смерть від крововиливу будь-якого походження), або повторна госпіталізація через гостру ішемічну подію (у тому числі, нестабільна стенокардія, погіршення захворювання периферичних артерій, що потребують лікування або термінової реваскуляризації, або ТІА).

			p<0.0001
Тяжкі кровотечі	2%	1%	ВР 1.36 95% ДІ (0.86–1.86) p<0.0001
Помірні кровотечі	3%	1%	p<0.0001
*Події, що загрожують життю, були частіше при лікуванні аспірином з клопідогрелем в порівнянні з монотерапією клопідогрелем, незалежно від того, чи були вони з боку ШКТ (1,4 проти 0,6%) або внутрішньочерепні явища (1,1 проти 0,7%)			

Ніяких значних відмінностей у загальній смертності між двома групами лікування не відзначено. Найбільш поширеним типом геморагічного ускладнення була кровотеча в ШКТ.
Рівень 1 + +

➤ Аналіз підгруп

Постфакт аналіз не виявив значних відмінностей серед 5197 пацієнтів з цукровим діабетом, що включені у дослідження MATCH в плані частоти первинних кінцевих точок. **Рівень 1 + +**

15.1.5 Клінічно-економічна методологічна передмова

У лікуванні гострого коронарного синдрому (ГКС) без підвищення сегмента ST в групі високого ризику порівняли економічну ефективність клопідогрелю в поєднанні з аспірином проти монотерапії аспірином становить £4939 згідно з дослідженням QALY.³³²

Дослідження, проведене в США, порівняло клопідогрель з аспірином у хворих на цукровий діабет, госпіталізованих протягом 24 годин після появи симптомів, що вказують на ГКС, економічна ефективність склала \$ 8,457-9,857 за рік життя.³³³ (В цьому аналізі співвідношення економічної ефективності менше \$50000 вважалось рентабельним).

15.1.6 Від доказів до рекомендацій

З моменту останнього перегляду доступно небагато додаткових доказів про використання аспірину. Однак, у даний час краще розуміється ступінь ризику СС, з яким зустрічаються пацієнти з діабетом 2 типу. Недолік прямих доказів для діабету 2 типу привів до складності в оцінці рівня ризику, при якому слід рекомендувати аспірин. Група з розробки настанови визнає, що всі пацієнти у віці 50 років повинні лікуватися примхливо. Первинна профілактика пацієнтів молодше цього віку призначається з оцінки високого ризику СС (сімейний анамнез передчасних судинних захворювань, порушення ліпідного профілю, зазначене абдомінальне ожиріння). У той час як група була проінформована про деякі обговорення доз аспірину, які використовуватимуть у хворих на цукровий діабет, їм не представили жодних доказів, що могли б призвести до зміни стандартної рекомендованої дози 75 мг.

Настанова NICE з дипіридамолу MR відноситься тільки до пацієнтів з цереброваскулярними подіями.

Доказ використання клопідогрелю відзначив зв'язок з гострими і не гострими ситуаціями. Справжній огляд настанови не стосується гострих судинних подій або втручань. Дослідження CHARISMA і MATCH припустили, що поєднання аспірину і клопідогрелю викликає значний ризик серйозних побічних ефектів, не збалансованих щодо захисту

здоров'я, і тому не може бути рекомендований. Настанова NICE для вторинної профілактики судинних ускладнень у пацієнтів без діабету рекомендує не використовувати клопідогрель замість аспірину, крім випадків непереносимості або підвищеної чутливості до останнього. Конкретні докази для діабетиків, в основному суб-аналізи, не припускають зміну рекомендацій для пацієнтів з діабетом 2 типу.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R90 Запропонувати низьку дозу аспірину, 75 мг на добу, пацієнтам від 50 років і старше, якщо артеріальний тиск нижче 145/90 мм рт.

R91 Запропонувати низьку дозу аспірину, 75 мг на добу, пацієнтам молодше 50 років, що мають інші значні чинники ризику серцево-судинних захворювань (особливості метаболічного синдрому, серйозна сімейна історія передчасних серцево-судинних захворювань, куріння, гіпертонія, серцево-судинні захворювання, мікроальбумінурія) .

R92 Клопідогрель слід використовувати замість аспірину тільки в разі вираженої непереносимості аспірину (крім як у контексті гострих серцево-судинних подій і процедур). Дотримуйтесь рекомендацій в NICE TA "Клопідогрель і дипіридамо́л модифікованого вивільнення у запобіганні оклюзивних судинних подій".³²¹

16. Ураження нирок

16.1 Лікування захворювання нирок при діабеті

16.1.1 Клінічне введення

Захворювання нирок у людей з цукровим діабетом 2 типу є великим навантаженням для здоров'я.³³⁶ Це відображає ряд тенденцій, у тому числі більшого поширення людей з діабетом, вищі показники виживаності у разі серцево-судинних захворювань при сучасному лікуванні серед діабетиків, а також більш ефективне лікування прогресування порушення функцій нирок. Тенденція омолодження серед пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу також показують частіше порушення нирок, тому що такі пацієнти перебувають під більш низьким ризиком СС, в той час як у літніх людей все ускладнюється супутніми захворюваннями.

Первинна профілактика порушення нирок при діабеті концентрується навколо мікросудинних (класична діабетична нефропатія) і артеріальних (і таким чином вазоренальна) ушкоджень та вони розглядаються в інших розділах цієї Настанови - поточний розділ присвячений виявленню та вторинній профілактиці ураження нирок. З метою дотримання деякі рекомендації збігаються або взяті з інших розділів Настанови.

Клінічні питання, що розглядаються тут, включають: як часто і якими засобами виявити і підтвердити можливість хвороби нирок при діабеті та засоби контролю її прогресування. У пацієнтів з виявленим нирковим захворюванням виникають питання про засоби зменшення або припинення такого прогресування і про те, коли необхідно залучити фахівця з лікування ниркових порушень.

16.1.2 Методологічна передмова

Методологічно і клінічно це питання намагається покрити широкий напрямок досліджень, що охоплює різні ключові питання, пов'язані з діагностикою та лікуванням захворювань нирок (наприклад, моніторинг функції нирок (ШКФ, вимірювання креатиніну сироватки, нирковий ультразвук) і якісні і кількісні виміри для альбумінурії (скринінг-тестів).

У загальній складності визначено дев'ять досліджень, що мають відношення до питання.³³⁷⁻³⁴⁵

Враховуючи різноманітність досліджень, докази були розділені на такі категорії:

- дослідження, які порівнюють точність різних рівнянь, що використовуються для ШКФ.
- дослідження, які вивчають якісні методи для виявлення мікроальбумінурії.
- дослідження, які порівнюють кілька кількісних методів оцінки ниркових захворювань, таких як нирковий ультразвук, креатинін сироватки, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та тестів альбумінурії (тобто UAER, концентрація альбуміну в сечі (КАС), співвідношення альбумін: креатинін (САК) .

➤ Рівняння оцінки ШКФ в популяції цукрового діабету 2 типу

Загальні положення

- Хоча ШКФ можна виміряти безпосередньо за допомогою інсуліну, класичний метод вимірювання інсуліну вимагає внутрішньовенну інфузію та збір сечі протягом декількох годин строго по годинах. Таким чином, ШКФ є дорогим і громіздким аналізом. Були розроблені деякі інші альтернативні заходи, проте прогностичні рівняння виявилися простішими.

- У дорослих використовуються рівняння дослідження регулювання дієти при захворюваннях нирок (Modification of Diet in Renal Disease - MDRD) та рівняння Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault - CG).
- Обидва рівняння CG і MDRD розроблені в основному, для пацієнтів, які не страждають діабетом.
- Рівняння CG має перевагу, оскільки воно широко відомо, легко запам'ятовується і доведено краще, ніж формула MDRD. Але формула MDRD не вимагає знання ваги пацієнта (що набагато більше підходить для автоматизованого звіту про лабораторне дослідження) і не потребує корекції показників поверхні тіла (і, отже, не вимагає знання росту пацієнта).
- Рівняння дослідження MDRD не підтверджено серед дітей (до 18 років), вагітних жінок, літніх людей (старше 70), в расових або етнічних підгрупах, крім європейців і афроамериканців, серед осіб з нормальною функцією нирок, які знаходяться під підвищеним ризиком розвитку ХХН або серед здорових людей.

Включені дослідження

Не були визначені РКД, які порівнюють продуктивність різних рівнянь оцінки ШКФ в групі цукрового діабету 2 типу.

Визначено два перехресних дослідження,^{344,345} що вивчають продуктивність оціночних рівнянь серед пацієнтів з цукровим діабетом і хронічними захворюваннями нирок.

Одне дослідження³⁴⁴ порівняло скорочене рівняння MDRD з CG серед 249 хворих на цукровий діабет з хронічними захворюваннями нирок. У дослідженні були використані лабораторні дані по нирковій функції фонду Клівлендської клініки, яка провела приблизно 9000 вимірів ШКФ ниркового кліренсу 125 I-іоталамата з 1982 по 2002 рік і веде базу даних демографічних та лабораторних показників.

Інше дослідження³⁴⁵ порівняло продуктивність трьох рівнянь (CG, MDRD і спрощене CG).^{*} Для дослідження були взяті дані по 200 дорослим пацієнтам з діабетом з хронічними захворюваннями нирок, які відвідували лікарню в м. Пессак, Франція. Оцінили ШКФ радіонуклідними кліренс-тестами, виміряними після внутрішньовенного введення 51Cr-EDTA.

Дослідження, в яких аналізи сироватки креатиніну не корегувалися (калібрувалися), щоб імітувати виключення даних лабораторного дослідження MDRD^{**} (слід зазначити, що ті ж критерії виключення були прийняті настановою NICE щодо ХХН, будуть опубліковані у вересні 2008 року). Крім того, дослідження виключалися, якщо в якості опорного тесту не використовувалися золоті стандарти або, якщо вони були з невеликим розміром вибірки (N <100).

➤ Якісні методи оцінки мікроальбумінурії

Загальні положення

* Щоб захистити рівняння CG від впливу маси тіла, воно було замінено середнім значенням (76 кг) для розрахунку нової формули: змінений CG (MCG).

** Більшість різниць між лабораторіями через різницю калібрування. Відхилення між різними аналізами креатиніну приводить до передбачуваної і суттєвої відмінності в оцінках ШКФ. В даний час немає загальноприйнятої стандартизації аналізів креатиніну. Потенційне рішення для лабораторій у тому, щоб вирівнювати свої аналізи креатиніну з тими, що використовуються в лабораторії MDRD. Мас-спектрометрія з ізотопним розбавленням (ICSP) є другою альтернативою.

Щоб бути корисним для скринінгу, якісні (або напівкількісні) тести повинні мати високий рівень виявлення мікроальбумінурії (і не тільки підвищену концентрацію альбуміну в сечі). Згідно з Настановою американської лабораторії з питань медичної практики чутливість клінічно корисного якісного тесту повинна бути вище 95%.

Експрес-проба з імпрегнованим субстратом може давати хибнопозитивні показники через зневоднення пацієнта, гематурію, фізичні вправи, інфекцію і лужну сечу. І навпаки, експрес-проба з імпрегнованим субстратом також може давати хибнонегативні показники через надмірну гідратацію і білки у сечі, крім альбуміну.

Включені дослідження

РКД щодо цього питання не визначені.

Виявлено три перехресних дослідження,^{339,340,343} що оцінюють ефективність якісного методу (аналіз Micral-Test II) за допомогою інших методів оцінки мікроальбумінурії в групі діабету 2 типу.

Одне дослідження³³⁹ порівняло аналіз Micral-Test II з нефелометрією серед 166 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і гіпертонічною хворобою.

Інше дослідження³⁴⁰ оцінило точність аналізу Micral-Test II, КАС і САК в довільному аналізі сечі серед 278 хворих на цукровий діабет.

Одне дослідження³⁴³ порівняло аналіз Micral-Test II з КАС за імунотурбодиметрією.

. Дослідження з невеликою вибіркою (N <100) виключалися.

➤ Дослідження, які порівнюють кілька кількісних методів оцінки ниркової недостатності

Загальні положення

- Найбільш часто використовується показник загальної функції нирок в клінічній практиці є концентрація креатиніну сироватки. Нажаль, цей вимір залежить від багатьох факторів, відмінних від рівня ниркової функції і помітно різниться в залежності від віку, статі і м'язової маси. Більш того, як було зазначено вище, існують важливі питання калібрування, пов'язані з вимірюванням рівня креатиніну, які призводять до міжлабораторних варіацій.

- Отже, багато Настанов, у тому числі по захворюванням нирок (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative - K/DOQI), (Kidney Disease Improving Global Outcomes - KDIGO), рекомендують, щоб концентрація креатиніну сироватки сама по собі не використовувалася для оцінки рівня функції нирок .

- КАС і САК вважаються альтернативними методами оцінки втрат клубочкової виборкової проникності при використанні одноразових зразків сечі замість збору сечі (тобто UAER в 24-годинному зразку). Кількість альбуміну, що виводиться з сечею, в першу чергу буде залежати від ступеня ураження клубочкової мембрани, в той час як КАС, крім того, буде залежати від ступеня концентрації сечі в трубочастій системі.

- Поділивши КАС в концентрації креатиніну сечі (тобто САК) спробували відкоригувати між- і внутрішньо-індивідуальну варіабельність відмінності в добовому об'ємі сечі.

Включені дослідження

РКД щодо цього питання не визначені.

Виявлено чотири перехресних дослідження,^{337,338,341,342} які порівнюють різні кількісні методи оцінки ниркової недостатності.

Одне дослідження³³⁷ проаналізувало статус ШКФ (по скануванню діетилентріамін-пентаоцтової кислоти (ДТРА) в нирках) по відношенню до інших неінвазивних режимів оцінки ураження нирок (UAER, креатинін сироватки та УЗД) серед 100 хворих на цукровий діабет.

Одне дослідження³³⁸ визначило діагностику альбумінурії (САК) і креатиніну сироватки >120 мкмоль для виявлення ШКФ <60 мл/хвил/1.73м² серед 4303 хворих на цукровий діабет.

Дослідження³⁴² розглянуло здатність САК виявляти клінічно значущі ХХН (ШКФ <60 мл/хв 1,73 м²) в порівнянні з розрахунковою ШКФ (за допомогою рівняння MDRD) серед 7596 хворих на цукровий діабет.

Інше дослідження³⁴¹ проаналізувало зв'язок між ШКФ (згідно з результатами сканування нирок ДТРА) і UAER (збір сечі по годинах) серед 301 пацієнта з ЦД 2 типу. Зокрема, у дослідженні визначається поширеність і характеристики пацієнтів з порушеною функцією нирок (ШКФ <60 мл/хв 1,73 м²) і AER в діапазоні нормоальбумінурії.

16.1.3 Клінічно-економічна методологічна передмова

Роботи за клінічно-економічною методологією не визначені.

16.1.4 Доказові свідчення

➤ Рівняння оцінки ШКФ у групі ЦД 2 типу

Одне дослідження³⁴⁴ відзначило, що рівняння MDRD ефективніше рівняння CG в плані упередженості у всій групі ХХН (діабетики і пацієнти без діабету, N=828). Рівняння MDRD злегка недооцінило виміряну ШКФ, в той час як рівняння CG значно переоцінило ШКФ (-0,5 проти 3,5 мл/хв на 1,73 м² $p < 0,001$). **Рівень 2 +**

Дослідження³⁴⁴ виявило, що рівняння MDRD також показало значно менше відхилень, ніж CG в діабетичній підгрупі (N = 249) і у пацієнтів з вимірюваною ШКФ <30 мл/хв на 1.73м² (N=546) $p < 0,001$ в кожній групі. **Рівень 2 +**

Дослідження³⁴⁴ прийшло до висновку, що в рівняннях MDRD і CG відхилення зустрічаються значно частіше у пацієнтів з ШКФ > 60 мл/хв на 1,73 м² (N =117). Рівняння MDRD недооцінило виміряну ШКФ, а рівняння CG значно переоцінило ШКФ (-3,5 проти 7,9 мл/хв на 1,73 м², $p < 0,001$). Рівняння також мали відхилення, але у пацієнтів з ШКФ 30-60 мл/хв на 1,73 м² в меншій мірі. **Рівень 2 +**

Одне дослідження виявило³⁴⁵ систематичну помилку оцінки MDRD і MCG - відмінності між прогнозованою і виміряною ШКФ з їх середніми показниками мали кореляцію (MDRD: $r = 0,054$, $p < 0,0001$; MCG: $r=0,27$, $p < 0,001$). Для CG не відзначено систематичної помилки.

Взаємодія аналізів

З точки зору взаємодії аналізів, дослідження³⁴⁴ показало, що в групі ХХН рівняння MDRD ($r = 0,90$) і CG ($r = 0,89$) має значну кореляцію з виміряною І-іоталаматом ШКФ¹²⁵. **Рівень 2 +**

Одне дослідження³⁴⁵ показало, що у всій популяції середня ізотопна ШКФ становить $56,5 \pm 34,9$ мл/хвил/1.73 м², середня CG $61,2 \pm 35,6$ ($p < 0,01$ проти ізотопної), середня MCG $60,0 \pm 29,9$ ($p < 0,05$ проти ізотопної) і середня MDRD $51,0 \pm 24,3$ ($p < 0,001$ проти ізотопної). MCG краще корелюється з ізотопної ШКФ, ніж CG (CG: $r=0,75$, MCG: $r=0,83$, $p < 0,05$ проти CG, MDRD: $r=0,82$, $p = 0,068$ проти CG). **Рівень 2 +**

Точність

Щодо точності, дослідження³⁴⁴ показало, що рівняння MDRD в діабетичній групі було значно більш точним (63%), ніж рівняння CG (53%) $p < 0,05$. **Рівень 2 +**

Одне дослідження³⁴⁵ заявило, що робочі характеристичні криві (ROC), показали, що MDRD і MCG краще для максимальної точності діагнозу помірної ниркової недостатності (N=119; площа під кривою (AUC): 0,866 для CG, 0,920 для MDRD, 0,921 для MCG, обидва 0,891 проти CG) і важкої (N = 52; AUC: 0,891 для CG, 0,930 для MDRD, 0,942 для MCG, обидва $p < 0,05$ у порівнянні з CG). **Рівень 2 +**

Те ж дослідження³⁴⁵ зробило висновок, що, так як MCG більш точна для високої ШКФ, а MDRD більш точна для низької ШКФ, MCG можна використовувати при низьких значеннях сироватки креатину і MDRD при високих значеннях.

➤ Дослідження, що вивчають якісні методи оцінки мікроальбумінурії

Одне дослідження,³³⁹ що порівнює аналіз Micral-Test II з нефелометрією показало, що експрес-проба з імпрегнованим субстратом мала чутливість 83% і специфічність 96%. Зв'язок між результатами досліджень нефелометрії і аналізом Micral-Test II склав 0,81 ($p < 0,0001$). **Рівень 2 +**

Те ж дослідження³³⁹ показало, що під час аналізу кривої ROC для аналізу Micral-Test II в якості діагностичного тесту на мікроальбумінурію розрахована середня площа під кривою ROC (\pm SEM) склала $0,91 \pm 0,03$ (ДІ 95% 0.85-0.96) і відповідне краще порогове значення є 30,5 мг /л. **Рівень 2 +**

Одне дослідження,³⁴³ що порівнює аналіз Micral-Test II з UAER (добовий збір сечі строго по годинах) відзначило чутливість 88% і специфічність 80%.

При оцінці продуктивності за різними показниками концентрації дослідження виявило, що смужки Micral-Test II виконуються досить добре на рівні 0,50 і 100 мг/л, високий відсоток істинно негативних (93%, 0 мг/л), істинно позитивних (81%, 50 мг /л і 91%, 100 мг/л), низький відсоток хибно негативних (7%, 0 мг /л) і хибно позитивних (19%, 50 мг /л і 9%, 100 мг/л). Однак, смужки Micral-Test при дозі 20 мг/л не дають точних показників (51% хибно позитивні). **Рівень 2 +**

Одне дослідження,³⁴⁰ що оцінює точність аналізу Micral-Test II, КАС і САК в довільному зразку сечі виявило такі кореляції тесту:

- UAER проти КАС: 0,76 $p < 0,0001$
- UAER проти САК: 0,74 $p < 0,0001$
- АСР проти КАС: 0,86 $p < 0,0001$

Дослідження³⁴⁰ також зазначило, що вік і добова креатинурія представили негативну кореляцію (278 пацієнтів, $r = -0,19$, $p = 0,002$). Немає зв'язку між віком і UAER ($r = 0,02$, $p = 0,74$), віком і КАС ($r = 0,07$, $p = 0,22$) і віком і КАСР ($r = 0,11$, $p = 0,08$). **Рівень 2 +**

Дослідження³⁴⁰ показало, що специфіка КАС і КАСР схожа, враховуючи 100% чутливість. Чутливість і специфічність смужок Micral-Test II для порогової величини 20 мг/л (як зазначено виробником) на свіжих зразках сечі на основі аналізу робочої характеристичної кривої (N=130) були 90 і 46%, відповідно. **Рівень 2 +**

З точки зору точності, в дослідженні³⁴⁰ зазначено, що при порівнянні між площами під кривими ROC для КАС, КАСР і Micral-Test II звернули увагу на індивідуальні результати для кожного окремого пацієнта (N = 130) у трьох методах скринінгу досліджуваних, а також

методу випробувань (UAER). Дослідження показало, що аналогічна область спостерігалася в кривих КАС ($0,934 \pm 0,032$) і КАСР ($0,920 \pm 0,035$) ($p = 0,626$).

Площа під кривою була меншою для Micral-Test II ($0,846 \pm 0,047$), ніж для КАС ($p = 0,014$).

Рівень 2 +

➤ Дослідження, які порівнюють кілька кількісних методів оцінки ниркових захворювань

Ультразвук - креатинін сироватки - альбумінурія – ШКФ

Одне дослідження³³⁷ проаналізувало стан ШКФ (по скануванню нирок ДТРА) по відношенню до інших неінвазивних режимів оцінки порушення нирок (UAER, креатин в сироватці крові та УЗД) у 100 хворих на цукровий діабет 2 типу. Пацієнти були розділені на три підгрупи в залежності від тривалості першого виявлення діабету 2 типу. Групу А склали пацієнти з тривалістю захворювання менш ніж 5 років, групу В - пацієнти від 5 до 15 років, і групу С - більш ніж 15-річний термін.

Ультразвук

Дослідження³³⁷ повідомило, що більшість пацієнтів в групі А і В мали велику нирку із збереженою кортикомедулярною диференціацією (83,9% і 80%), і тільки група С мала значну поширеність великої нирки з втратою кортикомедулярної диференціації (75,9%).

Рівень 2 +

Креатинін сироватки

Дослідження³³⁷ прийшло до висновку, що немає ніякої різниці між групами А і В у рівні креатиніну. Високий рівень креатиніну сироватки крові був значною мірою пов'язаний тільки з групою С (44,8%). **Рівень 2 +**

Альбумінурія

Дослідження³³⁷ виявило, що нормаальбумінурія і мікроальбумінурія були значно вище в групі А (25,8% і 74,2%). Макроальбумінурія була вищою в обох групах В і С (80% і 69%).

У групі А дослідження UAER рівень був значно нижче в порівнянні з В і С ($p < 0,01$), однак, не було ніяких значних відмінностей між групами В і С по відношенню до кількості мікро- і макроальбумінурії. **Рівень 2 +**

Швидкість клубочкової фільтрації

Дослідження³³⁷ показало, що група А представила значно вищу поширеність нормальної і підвищеної ШКФ (25,8% і 61,3%). У групі В вище поширеність низькою ШКФ, в той час як у групі найвищою була поширеність дуже низькою ШКФ С (37,9%).

ШКФ поступово знижувалася від групи А через групу В до групи С ($p < 0,01$). **Рівень 2 +**

Дослідження³³⁷ прийшло до висновку, що оцінка ШКФ була єдиним нирковим параметром, який може самостійно представити картину фактичного ниркового стану хворих на цукровий діабет 2 типу протягом будь-якого строку, незалежно від статусу альбумінурії, азотемії або розміру і морфології нирок, так як їх мінливість або прогресування є нелінійними.

➤ Діагностика САК > 120 мкмоль для визначення ШКФ < 60 мл/хвил/1,73 м² (MDRD)

Після розподілу 4303 діабетиків в залежності від їх ШКФ (> 90 , 90-60, 60-30 і < 30 мл/хв на 1,73 м²) одне дослідження³³⁸ показало, що частка осіб з аномальним креатиніном сироватки крові зростає з прогресуючим падінням ШКФ (0%, 1%, 37% і 100% з креатиніном > 120 мкмоль/л ШКФ > 90 , 90-60, 60-30 і < 30 мл/хв на 1,73 м², відповідно), а також частка аномальної альбумінурії (33%, 27%, 42% і 77% з САК $> 3,5$ мг/ммоль). **Рівень 2 +**

Дослідження³³⁸ виявило, що у 1296 пацієнтів з ШКФ <60, у 539 (42%) спостерігався аномальний креатинін сироватки, у 579 (45%) аномальний білок у сечі і у 798 (62%) аномальний креатинін сироватки в крові або САК в сечі. Таким чином, креатинін і стратегія на основі САК пропустила б ризик ниркових захворювань у 498 (38%) пацієнтів, так як показані нормальні значення в обох показниках, незважаючи на значно порушену ШКФ <60 мл /хв на 1,73 м². **Рівень 2 +**

Дослідження³³⁸ також показало, що частка пропущених маркерів більш виражена у жінок (N=757), де поширеність аномального креатиніну сироватки, САК у сечі та інші були на 20%, 38% і 47% відповідно, порівняно з 72%, 54% і 83% у чоловіків (N=539). **Рівень 2 +**

Коли дослідження проаналізувало дані за етнічним походженням, було встановлено, що серед білих пацієнтів користь максимальна від ШКФ, з більшою поширеністю нормокреатінової і нормоальбумінуриновою нирковою недостатністю, в той час як у більшості в афро-карибській групі з низькою ШКФ був аномальний креатинін або САК 39%, 42% і 59% відповідно, з аномальним креатиніном, САК та іншим у європеїдних пацієнтів (N=997); 62%, 69% і 80% відповідно, у групі афро-карибських пацієнтів (N=84); і 44%, 54 % і 69% відповідно, у групі індо-азіатів (N=210). **Рівень 2 +**

Дослідження не виявило різниці в продуктивності при аналізі даних за типом діабету. **Рівень 2 +**

Дослідження³³⁸ прийшло до висновку, що оцінку ШКФ можна проводити в рутинному лікуванні діабету, оскільки вона є більш чутливим маркером ризику, ніж креатинін сироватки або альбумінурія. ШКФ також виключає гендерне та етнічне відхилення, що спостерігається в діючих маркерах, а також надає можливість контролювати поздовжні зміни.

Друге дослідження³⁴² використовуючи дані 7596 хворих на діабет показало, що 27,5% (N=1715) популяції мали ШКФ <60 мл/хвил/1.73 м², з них 19,4% мали нормоальбумінурію, 20,4% альбумінурію, ті, що залишилися не визначалися на наявність альбумінурії.* Дослідження також відзначає, що рівень креатиніну був нормальний (£120 ммоль /л) у 54,7% у пацієнтів з ШКФ <60 мл/хвил/1.73 м² і £150 ммоль /л у 82,2% . **Рівень 2 +**

У дослідженні³⁴² зазначено, що чутливість аномальних рівнів креатиніну у визначенні ШКФ <60 мл/хвил/1.73 м² становить 45,3%, альбумінурії - 51,2% і аномального креатиніну сироватки або альбумінурії - 82,4%. **Рівень 2 +**

У тому ж дослідженні також повідомлялося, що невідомі ХЗН, визначені як наявність ШКФ <60 мл/хвил/л.73 м², але без будь-яких ознак аномального креатиніну (тобто креатиніну сироватки крові £120 ммоль/л), були значно вище у жінок порівняно з чоловіками з урахуванням віку, типу діабету і вторинного лікування (ВР 8,22, ДІ 6,56 до 10,29). Використання альбумінурії в якості скринінгового тесту також не допомогло виявити ХЗН у жінок (ВР 2,22, ДІ 1,63 до 3,03). Наявність аномального креатиніну сироватки і альбумінурії для визначення ХЗН продовжувало демонструвати значне відхилення у жінок (ВР 7,58, ДІ 5,44 до 10,57). **Рівень 2 +**

Дослідження³⁴² прийшло до висновку, що існуючі методи скринінгу, засновані на альбумінурії та/або аномальному креатиніну сироватки крові не змогло виявити значне

* Альбумінурія була визначена тільки у 39,8% учасників з ШКФ <60 мл/хвил/1.73м² за 2-річний період нашого дослідження, незважаючи на поточні рекомендації у Великобританії про проведення щорічного скринінгу. У більшості учасників (70%), що проходять лікування діабету вдруге, альбумінурія визначена кількісно.

число пацієнтів з ШКФ <60 мл/хвил/1.73 м². Тому, без звіту про ШКФ лікар може не знати про наявність ХЗН і помилятися відносно функції нирок, помилково вважаючи, що вони в нормі.

➤ Асоціація між ШКФ (по скануванню нирок ДТРА) і UAER (аналіз сечі по годинах).

Одне дослідження³⁴¹ розділило 301 хворого на цукровий діабет 2 типу на основі їх ШКФ (наприклад, <або> 60 мл /хв 1,73 м²) і статусу альбумінурії (тобто, норма <20 мкг /хв, мікро 20-200 мкг /хв, макро >200 мкг /хв). Дослідження показало значний зв'язок між зменшенням ШКФ та збільшенням рівня швидкості виділення альбуміну (AER) ($r = -0,29$, $p < 0,0001$).

Рівень 2 +

Статус швидкості клубочкової фільтрації

Дослідження³⁴¹ повідомило, що у 109 хворих з ШКФ <60 л/хв 1,73 м² поширеність нормо-, мікро- і макроальбумінурії склала 39%, 35% і 26%, відповідно. Для 192 пацієнтів з ШКФ ≥ 60 мл /хв 1,73 м² поширеність нормо-, мікро- і макроальбумінурії склала 60%, 33% і 7%, відповідно. **Рівень 2 +**

Статус UAER

Коли дослідження³⁴¹ стратифікувало 301 пацієнта залежно від їх статусу AER, незалежно від їх ШКФ, 52% з них мали нормоальбумінурію, 34% - мікро-, і 14% - макроальбумінурію. Серед 158 пацієнтів з нормоальбумінурією, 27% мали відповідну ШКФ <60 мл /хв 1,73 м² і 73% - ШКФ > 60 мл /хв 1,73 м². **Рівень 2 +**

Дослідження також продемонструвало, що пацієнти з нормоальбумінурією були значно старше ($p < 0,01$) і переважно жінки ($p < 0,01$) в порівнянні з макроальбумінурією. Ніяких відмінностей не виявлено в тривалості діабету, індексі маси тіла, поширеності ретинопатії, історії серцево-судинних захворювань, курінні, рівні HbA_{1c}, артеріальному тиску, діастолічному АТ (ДАТ), загальному холестерині, холестерині ліпопротеїнів низької щільності і ліпопротеїнів високої щільності і рівні тригліцеридів у пацієнтів з ШКФ <60 мл/хв 1,73 м², пов'язаної з нормо-, мікро-, або макроальбумінурією.

В цілому, дослідження не знайшли значних відмінностей у використанні будь-якого гіпотензивного препарату (зокрема, інгібіторів ренін-ангіотензинової системи (РАС-інгібіторів)) для пацієнтів з ШКФ <60 мл /хв 1,73 м² і нормо-, мікро- або макроальбумінурією. **Рівень 2 +**

Одне дослідження³⁴¹ розрахувало поширеність ШКФ <60 мл /хв 1,73 м² і нормоальбумінурії після виключення 23 з 43 пацієнтів, у яких змінився стан нормоальбумінурії, можливо, через РАС-інгібітори. Після такого регулювання поширеність становила <60 мл /хв 1,73 м² і нормоальбумінурії склала 20 з 86 (23%). **Рівень 2 +**

16.1.5 Від доказів до рекомендацій

Група з розробки настанови відзначила важливість уповільнення або попередження прогресування ураження нирок при діабеті для стану здоров'я і впевненість того, що це можна виконати. Виявлення ушкоджень нирок у хворих на цукровий діабет на ранніх стадіях, коли лікування може бути успішно проведено, в даний час майже універсально визначається через показник САК в сечі - огляд даних показав, немає підстав сумніватися, що це є необхідно. Такий показник також є фактором ризику СС, і, відповідно, це показано далі в розділі 13.

Деяке обговорення логістики збору першої ранкової сечі виявило відсутність правильної відповіді на створення налагодженого процесу для забезпечення щорічного збору аналізів. Ніякі зміни в процесі для підтвердження наявності мікроальбумінурії не визнані необхідними.

Відзначено, що лабораторна оцінка рівня креатиніну в даний час повідомляється з результатом ШКФ, використовуючи метод скороченого рівняння MDRD (4-змінна). Група визнала деякі проблеми з такими розрахунками (в цілому, гірше у діабетиків, ніж у загальній популяції), але не бачить кращої альтернативи.

Лікування діабетичної нефропатії при підтвердженні діагнозу не змінилося в порівнянні з попередньою Настановою NICE і щодо діабету 1 типу, сфокусованому на блокаді ренін-ангіотензинової системи, жорсткому контролі артеріального тиску і направленні до фахівця. Ниркова недостатність, не пов'язана з діабетом, також може виникати у людей з діабетом, і її не слід плутати з діабетичною нефропатією. Група зазначила, що існує ряд ознак захворювань нирок у людей з діабетом, які не є діабетичною нефропатією.

Група зазначила, що існують клінічні рекомендації NICE щодо ХЗН, які також включають людей з діабетом. Дана Настанова повинна бути опублікована в вересні 2008 року.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R93 Просити всіх пацієнтів з виявленою нефропатією або без неї, щоб раз на рік приносили першу ранкову сечу. При відсутності протеїнурії /інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ), відправити аналіз для лабораторної оцінки співвідношення альбумін: креатинін. Запитати зразок під час наступного візиту, якщо ІСШ заважає аналізу.

R94 Провести аналіз на місці, якщо не передбачено аналіз першої ранкової сечі (і повторити, якщо показники аномальні) або оформити офіційну процедуру аналізу першої ранкової сечі.

R95 Провести вимірювання креатиніну сироватки і оцінити швидкість клубочкової фільтрації (з використанням чотирьох змінних рівняння методу регулювання дієти при захворюваннях нирок (MDRD)) щорічно під час оцінки співвідношення альбумін: креатинін.

R96 Повторити тест у разі аномального результату співвідношення альбумін: креатинін (при відсутності протеїнурії /ІСШ) під час кожного наступного візиту клініки, але максимум протягом 3-4 місяців. Прийняти результат, що підтверджує мікроальбумінурію, якщо подальший аналіз (більш, ніж у двох) також аномальний (> 2,5 мг /ммоль для чоловіків, >3,5 мг /ммоль для жінок).

R97 Крім діабетичної нефропатії також підозрюйте інші захворювання нирок, і розгляньте питання про подальший огляд або направлення при підвищенні співвідношення альбумін: креатинін (САК) і за будь-якої наступної умови:

- немає значної або прогресуючої ретинопатії
- артеріальний тиск є особливо високим або стійким до лікування
- документально нормальне САК і розвиток важкої протеїнурії (САК > 100 мг /ммоль)
- наявність значної гематурії
- швидке погіршення швидкості клубочкової фільтрації
- пацієнт систематично пацієнт.

R98 Обговорити значення виявлення аномальної екскреції альбуміну з сечею та його відхилення з плином часу з урахуванням особливостей пацієнта.

R99 Почати прийом інгібіторів АПФ зі звичайними запобіжними заходами і титрувати до повної дози у всіх пацієнтів з підтвердженою підвищеною екскрецією альбуміну з сечею (>2,5 мг / ммоль для чоловіків, >3,5 мг /ммоль для жінок).

R100 Обговорити перед прийомом інгібіторів АПФ з пацієнтками з можливістю завагітніти оцінку відносних ризиків та переваг використання інгібіторів АПФ.

R101 Замінити інгібітори АПФ на блокатори рецепторів ангіотензина II для пацієнтів з аномальним співвідношенням альбумін: креатинін та при поганій переносимості інгібітора АПФ.

R102 Підтримувати у пацієнта з аномальним співвідношенням альбумін: креатинін артеріальний тиск нижче 130/80 мм рт.ст.

R103 Погодити критерії направлення до спеціалізованої нефрологічної допомоги між місцевим фахівцем з діабету і нефрологом.

Коментарі робочої групи:**Діагностичні значення альбумінурії:**

Стадія діабетичної нефропатії	Альбумінурія		Концентрація альбуміну в сечі(мг/л)	Співвідношення альбумін/креатинін сечі(мг/моль)
	В ранковій порції (мкг/хв)	За добу (мг)		
Нормоальбумінурія	<20	<30	<20	<2,5 (чоловіки) <3,5 (жінки)
Мікроальбумінурія	20-199	30-299	20-199	2,5 - 25,0 (чол.) 3,5 - 25,0 (жін.)
Протеїнурія	≥ 200	≥300	≥200	>25

Характеристика рівня ШКФ (за DOQI, 2002)

Рівень	ШКФ (мл/хв)
1. Нормальний або підвищений	≥90
2. Незначно знижений	60 - 89
3. Помірно знижений	30-59
4. Значно знижений	15-29
5. Термінальний	<15 або діаліз

Моніторинг пацієнтів з ЦД 2 типу залежно від стадії діабетичної нефропатії.

Стадія нефропатії	Моніторинг	Частота дослідження
МІКРОАЛЬБУМІНУРІЯ	■ НБА1с	1 раз на 3 міс.
	■ Альбумінурія	1 раз на 6 міс.

	■ Рівень АТ	Щомісячно при норм. показниках
	■ Креатинін і сечовина сироватки	Щорічно
	■ ШКФ	Щорічно
	■ Ліпіди сироватки	Щорічно, 1 раз на 3 міс. при лікуванні статинами
	■ ЕКГ з навантажувальними тестами (при необхідності)	Щорічно
	■ Очне дно	Рекомендації окуліста
	■ Огляд стоп	При кожному відвідуванні лікаря
ПРОТЕЇНУРІЯ	■ НБА1с	1 раз на 3 міс.
	■ Загальний НБ і Нт крові	1 раз на 6 міс (частіше на початку і в процесі лікування еритропоетином)
	■ Протеїнурія	1 раз на 3 міс.
	■ Рівень АТ	Щоденно (ранок-вечір)
	■ Креатинін і сечовина сироватки	1 раз на 6 міс.
	■ ШКФ	1 раз на 6 міс.
	■ Альбумін сироватки	1 раз на 6 міс. при норм. показниках
	■ Ліпіди сироватки	1 раз на 6 міс, 1 раз на 3 міс. при лікуванні статинами
	■ ЕКГ, ЕхоКГ	Рекомендації кардіолога (щорічно і за показаннями)

	■ <i>Очне дно</i>	<i>Рекомендації окуліста (щорічно і за показаннями)</i>
	■ <i>Дослідження автономної та сенсорної нейропатії</i>	<i>Рекомендації невролога</i>
	■ <i>Огляд стоп</i>	<i>При кожному відвідуванні лікаря</i>
<i>XHH</i>	■ <i>НБА1с</i>	<i>1 раз на 3 міс.</i>
	■ <i>Загальний НБ і Нст крові</i>	<i>1 раз на міс (частіше на початку і в процесі лікування еритропоетином)</i>
	■ <i>Протеїнурія</i>	<i>1 раз місяць</i>
	■ <i>Рівень АТ</i>	<i>Щоденно (ранок-вечір)</i>
	■ <i>Креатинін і сечовина сироватки</i>	<i>1 раз на місяць (частіше на початку лікування АПФ-інгібіторами або антагоністами рецепторів ангіотензину II (АРА II))</i>
	■ <i>ШКФ</i>	<i>1 раз на місяць</i>
	■ <i>Альбумін сироватки</i>	<i>1 раз на місяць</i>
	■ <i>Кальцій (загальний та іонізований) і фосфор плазми</i>	<i>1 раз на місяць</i>
	■ <i>Паратгормон</i>	<i>1 раз на рік</i>
	■ <i>Ліпіди сироватки</i>	<i>1 раз на 3 міс.</i>
	■ <i>ЕКГ, ЕхоКГ</i>	<i>Рекомендації кардіолога (щоквартально і за показаннями)</i>
	■ <i>Очне дно</i>	<i>Рекомендації окуліста (щоквартально і за</i>

		<i>показаннями)</i>
	■ <i>Огляд стоп</i>	<i>При кожному відвідуванні лікаря</i>
	■ <i>Консультація невролога</i>	<i>1 раз на 6 міс.</i>
	■ <i>Маркери гепатиту</i>	<i>1 раз на рік</i>

17. Ураження очей

Ураження очей при діабеті є єдиною основною причиною сліпоти, що настала до старості з прогресуючою захворюваністю у пацієнтів з ЦД 2 типу.³⁴⁶ Успіх лазерної терапії в лікуванні ретинопатії, небезпечної для зору, є визнаною частиною офтальмологічного догляду та не оцінювалася для цієї Настанови.

Відповідно розглядаються наступні клінічні питання: як люди, у яких розвинулась ретинопатія, можуть бути вчасно відібрані та направленні до офтальмологічної допомоги задля оптимального лікування, і чи може бути ще якась профілактична терапія окрім доброго рівня глюкози в крові, доброго АТ, і доброго контролю ліпідів в крові, корисною для людей з цукровим діабетом 2 типу.

17.1.1 Методологічна передмова

Було відзначено, що лікування в цьому напрямку багато в чому визначається практикою для всіх діабетиків, а не тільки для діабету 2 типу. Дійсно, програми скринінгу ретинопатії, що надаються на основі регіонального суспільства, були ключовою метою програми National Service Framework (NSF) для лікування діабету, і з тих пір була опублікована Національна програма Великобританії по скринінгу, і переглянута робота "Основні елементи розробки програми скринінгу діабетичної ретинопатії" для керівництва органів охорони здоров'я та первинного лікування в Англії (четверте видання, січень 2007р.).³⁴⁷

Ці спостереження, а також низька обізнаність експертів про нові публікації, які можуть вплинути на рекомендації по скринінгу ретинопатії, привели до висновку, що рекомендації для пацієнтів з діабетом 2 типу повинні відповідати рекомендаціям для пацієнтів з діабетом 1 типу (NICE 2004р.), 26 з яких самі по собі значною мірою ґрунтувалися на загальних доказах незалежно від типу цукрового діабету.

Відповідно, доказові свідчення, що лежать в основі рекомендацій настанови по діабету 1 типу і національних документах по скринінгу, були переглянуті. Ніяких значних змін по рекомендаціям для діабету 1 типу не зроблено.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R104 Підготувати або виконати скринінг очей під час постановки діагнозу. Організувати щорічну перевірку очей.

R105 Пояснити пацієнту причину і успіх системи спостереження за очима і не допустити пропущення візитів через ігнорування необхідності або страху результату.

R106 Викликати мідріаз з використанням тропікаміду при фотографуванні сітківки після попередньої інформованої згоди та після обговорення переваг і недоліків. Обговорення повинні включати заходи перестороги під час водіння.

R107 Використовувати якісну програму цифрового фотографування сітківки за допомогою належним чином навченого персоналу.

R108 Перевіряти гостроту зору, що є частиною звичайної програми огляду очей.

R109 Повторити структурований огляд очей відповідно до результату:

- рутинний огляд через 1 рік, або
- перевірити раніше, або
- направити до офтальмолога.

R110 Організувати негайний огляд у офтальмолога у разі:

- раптової втрати зору
- червоності райдужки
- преретинальної або склоподібної кровотечі сітківки
- відшарування сітківки.

R111 Організувати швидкий огляд офтальмологом для формування нової судини.

R112 Звернутися до офтальмолога відповідно до критеріїв та термінів Національної комісії зі скринінгу, якщо присутні наступні характеристики:

• макулопатія:

- Ексудат або потовщення сітківки в межах одного диска в центрі впадини.
- Кільцеподібний або згрупований ексудат в межах макули (макула визначається тут як окружність в центрі впадини з діаметром у відстань між тимчасовим кордоном диска зорового нерва і впадини)
- Мікроаневризм або кровотеча в одному диску в центрі впадини, тільки якщо пов'язані з погіршенням гостроти зору до 6 /12 або гірше.

• попередня стадія проліферативної ретинопатії (якщо присутні ватоподібні плями, уважно подивіться на наступні особливості, але ватоподібні плями самі по собі не визначають попередню стадію проліферативної ретинопатії):

- Будь-яке потовщення
- Будь-яке перекручення чи редуплікація
- Будь-які інтраретинальні мікросудинні порушення
- Множинна глибока, кругла або плямоподібна геморагія
- будь-яке незрозуміле падіння гостроти зору.

Коментарі робочої групи:

Скринінг на діабетичну ретинопатію.

Обов'язкові офтальмологічні методи діагностики ДР:

- *Визначення гостроти зору (візометрія) і полів зору (периметрія);*
- *Вимірювання внутрішньоочного тиску (тонометрія);*
- *Біомікроскопія кришталика і скловидного тіла з допомогою щілинної лампи;*
- *Офтальмоскопія з розширенням зіниці.*
- *УЗД у разі виявлення значних помутнінь у скловидному тілі та кришталику;*

Бажані офтальмологічні методи діагностики ДР:

- *Фотографування судин очного дна за допомогою цифрової фундус-камери;*
- *Флюоресцентна ангіографія судин сітківки;*
- *Електрофізіологічні методи дослідження для визначення функціонального стану зорового нерва та сітківки;*
- *Гоніоскопія (огляд кута передньої камери ока).*

Визначення стадій діабетичної ретинопатії.

Стадії	Форми	Характеристика змін судин сітківки і критерії діагностики
1. Непроліферативна	-васкулярна -ексудативна -геморрагічна	Мікроаневризми, геморагії, тверді ексудативні вогнища; м'які ексудати, ішемічні зони
2. Препроліферативна	-васкулярна -ексудативна -геморрагічна -ішемічна	Поряд зі змінами, характерними для I ст., нерівномірний калібр судин, велика кількість ексудатів, інтраретинальні мікросудинні аномалії, велика кількість ретинальних геморагій
3. Проліферативна	-неоваскулярна -гліозна	Неоваскуляризація диску зорового нерва та інших відділів сітківки; крововиливи в скловидне тіло; утворення фіброзної тканини в ділянці преретинальних крововиливів; різке зниження гостроти зору аж до повної сліпоти Ускладнення проліферативної стадії ДР: 1. Гемофтальм 2. Трахіальна і мембранна
4. Макулопатія	-ексудативна -ішемічна	Потовщення сітківки в межах зони до 500 мкм від центра макули. Виражені ексудати зони до 500 мкм від центра 500 мкм від центра макули у поєднанні з потовщенням сітківки. Потовщення сітківки площею більше діаметра диска зорового нерву, частина

Частота огляду офтальмологом залежно від стадії діабетичної ретинопатії).

Стадія ДР	Частота огляду
<i>Відсутність ДР</i>	<i>1 раз на рік (при можливості виконання обов'язкових офтальмологічних методів можливий огляд лікарем загальної практики - сімейним лікарем).</i>
<i>Непроліферативна ДР без макулопатії</i>	<i>2 рази на рік</i>
<i>Непроліферативна ДР з макулопатією</i>	<i>3 рази на рік</i>
<i>Препроліферативна ДР</i>	<i>3-4 рази на рік</i>
<i>Проліферативна ДР</i>	<i>4 рази на рік</i>
<i>ДР будь-якої стадії під час вагітності</i>	<i>1 раз на 3 місяці</i>

Показання до лазерної фотокоагуляції (проводиться офтальмологом).

Стадія ДР	Зміни на очному дні	Методика	Строк проведення від моменту діагностики
<i>1</i>	<i>Розширення капілярів, наявність твердих ексудатів сітківки, макулопатія</i>	<i>Локальна і/або фокальна</i>	<i>Не більше 2 міс. При макулопатії - терміново або впродовж декілької тижнів</i>
<i>2</i>	<i>Ретинальні крововиливи, мікроаневризми в парамакулярній та інших ділянках, м'які ексудати</i>	<i>Фокальна і/або панретинальна</i>	<i>Невідкладно або впродовж декількох тижнів</i>
<i>3</i>	<i>Ріст новоутворених судин в площині сітківки, початковий фіброз без тракції сітківки, преретинальні крововиливи</i>	<i>Панретинальна</i>	<i>Невідкладно або впродовж декількох тижнів</i>

18. Ураження нервів

18.1 Лікування болю при діабетичній нейропатії

18.1.1 Клінічне введення

Нейропатичний біль є симптомом хронічного впливу недостатнього контролю рівня глюкози в крові, який не лікується швидко за допомогою відновлення контролю рівня глюкози в крові. Він може приймати різні форми, часто занепокоєння, іноді депресії, особливо, якщо симптоми переважно виявляються вночі і порушують сон. Пацієнти з діабетом можуть неохоче розповідати фахівцям з лікування діабету про симптоми через нерозуміння того, що проблема стосується діабету. Існує ряд препаратів і немедикаментозних методів лікування, таке розмаїття показує, що жодний не є ефективним в повній мірі.

Клінічні питання: коли починати терапію препаратами для полегшення невропатичного болю, які ліки приймати і в якому порядку.

18.1.2 Методологічна передмова

➤ Трициклічні антидепресанти

Визначено дев'ять досліджень у цьому напрямку. П'ять досліджень включали подвійні сліпі перехресні дослідження. Одне дослідження порівняло дезипрамін, амітриптилін і активне плацебо (бензотропін, що імітує сухість у роті).³⁴⁸ Одне дослідження порівняло кломіпрамін із дезипраміном.³⁴⁹ В одному дослідженні порівняли іміпрамін з міансерином (60 мг/добу).³⁵⁰ Одне дослідження вивчало амітриптилін і габапентин³⁵¹ і останнє дослідження порівняло амітриптилін і ламотригін.³⁵²

Чотири дослідження були виключені з методологічних причин.^{353, 354, 355, 356}

Одне дослідження вказало частку пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, 88%,³⁵¹ а друге дослідження було проведено лише серед пацієнтів з діабетом 2 типу.³⁵²

Через різні препарати і дози пряме порівняння між дослідженнями неможливо.

➤ Дулоксетин

Визначено шість РКД і один мета-аналіз у цьому напрямку.^{357, 363} Мета-аналіз був виключений з методологічних причин.³⁶⁰

Два подвійних сліпих дослідження порівняли пацієнтів, що приймають дулоксетин 60 мг/добу і дулоксетин 60 мг двічі на добу з групою плацебо,^{358, 362} а наступне дослідження порівняло пацієнтів, що приймають дулоксетин 20 мг/добу, 60 мг/добу або 60 мг двічі на добу з плацебо³⁵⁹ протягом всього дослідження тривалістю 12-тижнів. Визначено два відкритих довгострокових 52-тижневих дослідження ефективності, які порівнюють дулоксетин 60 мг двічі на добу зі стандартним лікуванням,^{357, 363} хоча в одному з цих досліджень доза дулоксетину могла знижуватися до 60 мг/добу у разі поганої переносимості. В обох дослідженнях були дозволені додаткові препарати, включаючи габапентин, амітриптилін, венлафаксин пролонгованої дії, ацетамінофен,⁵⁷ парацетамол, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) або опіоїди.³⁶³

* Засновано на результатах двох досліджень, амітриптилін порівняно з дезипраміном і дулоксетин в порівнянні з плацебо (N = 52).

Останнє дослідження порівняло дулоксетин 60 мг двічі на добу щодня з дулоксетином 120 мг один раз щодня у відкритому дослідженні протягом більше 28 недель.³⁶¹

Більшість учасників дослідження мали діабет 2 типу, приблизно 88-94% у всіх дослідженнях.^{357-359, 361-363}

➤ Габапентин

У цьому напрямку визначено п'ять досліджень, чотири з них були РКД і одне відкрите дослідження.³⁶⁴

Одне дослідження³⁶⁵ було виключено з методологічних причин.

У двох дослідженнях габапентин порівнювали з плацебо,^{366,367} (у дослідженні Сімсона DA³⁶⁷ повідомлялося про трифазне дослідження. Друга і третя фази включали габапентин в порівнянні з венлафаксином, і тому тут включена тільки перша фаза габапентину проти плацебо). Одне перехресне дослідження вивчало габапентин і амітриптилін.³⁵¹

Відкрите дослідження вивчало габапентин у фіксованій дозі порівняно з титруванням дози до досягнення клінічного ефекту - це було зниження болю більш ніж на 50%.³⁶⁴

У більшості учасників дослідження був діабет 2 типу, приблизно у 75%,³⁶⁶ 89%, 88%^{364, 351} і 82%.³⁶⁷

➤ Прегабалін

У цьому напрямку визначено три роботи, всі РКД, які порівнюють різні дози прегабаліну (75 мг/добу до 600 мг/добу) з плацебо серед пацієнтів з діабетом 1 і 2 типу, N=729.³⁶⁸⁻³⁷⁰

Більшість учасників у кожному з досліджень мали діабет 2 типу; 90,1%,³⁶⁸ 91%³⁶⁹ і 87%.³⁷⁰

Жодне дослідження не порівнювало прегабалін з іншими видами лікування болючої діабетичної нейропатії. Включені в огляд дослідження були нетривалими (6-9 тижнів), і жодне дослідження не вивчало довгострокову ефективність.

➤ Карбамазепін

У цьому напрямку визначена обмежена кількість досліджень. Слід зазначити, що також були включені дослідження окскарбазепіну, нової форми карбамазепіну з тими ж показаннями, але краще переносимими. Усі дослідження були проведені у хворих на цукровий діабет.

Щодо карбамазепіну, ми виявили три невеликі РКД з перехресним дизайном. Два* з них порівняли карбамазепін з плацебо.^{371,372} Третє РКД³⁷³ порівняло монотерапію карбамазепіном з комбінацією нортриптилін-флуфеназін.

* Ці два дослідження були опубліковані більше 30 років тому (1969р., 1974р.) і відображають той факт, що карбамазепін досліджувався одним з перших заходів для лікування болючої діабетичної нейропатії (Примітка робочої групи).

Існували деякі методологічні питання по якості двох плацебо-контрольованих досліджень,³⁷² які часто застосовували короткий період спостереження, а також період відмивання від попереднього періоду дослідження був відсутнім.

Визначено три РКД, які порівнюють окскарбазепін з плацебо за допомогою паралельного дизайну.³⁷⁴⁻³⁷⁶ Одне з цих досліджень було виключено через високий відсоток вибування.³⁷⁶

Коментар робочої групи:

Станом на 01.10.2012 р. лікарський засіб дезипрамін не зареєстрований в Україні

18.1.3 Клінічно-економічна методологічна передмова

Після вивчення літератури було визначено три доповіді. Одна робота була виключена, оскільки це був огляд і не включав економічні докази. Інші дві роботи були виключені з методологічних причин.³⁷⁷⁻³⁷⁹

18.1.4 Доказові свідчення

➤ Трициклічні препарати

Результати прийому трициклічних антидепресантів

Результати, що пов'язані з болем, вимірювалися за допомогою шеститочкової шкали нейропатії^{349,350} або ведення щоденника спостереження за болем.³⁴⁸

Середня оцінка болю

В цілому, результати показують, що всі препарати, за винятком міансерину,³⁵⁰ зменшують біль у порівнянні з плацебо. Однак, між пацієнтами немає статистично значущих відмінностей.^{348, 349,351} **Рівень 1 +**

Існувало значуще скорочення спостереження і шкали самооцінки нейропатії на користь кломіпраміну ($p < 0,05$) і дезипраміну ($p < 0,05$ і $p < 0,01$) в порівнянні з плацебо ($p < 0,05$). Ніяких статистично значущих відмінностей між двома методами лікування не виявлено. Середнє зниження в групі кломіпраміну (95% ДІ від 27 до 79%) і дезипраміну 32% (від 0 до 46%) склало 39% в порівнянні з плацебо.³⁴⁹ **Рівень 1 +**

Дезипрамін і амітриптилін привели до еквівалентного скорочення середньої оцінки болю та інтенсивності болю. Обидва види лікування були ефективніше за плацебо за середньою оцінкою болю (середня зміна 0,47 і 0,35 проти 0,15, $p < 0,05$ для обох груп) і інтенсивністю болю (-0,48 -0,48 і -0,15 проти $p < 0,05$, односторонній тест Даннетта).³⁴⁸ **Рівень 1 +**

Спостерігалась значна різниця на користь іміпраміну в порівнянні з плацебо ($p = 0,03$) і з міансерином ($p = 0,033$) з оцінки спостереження, але не по самооцінці. Ніяких значних відмінностей між міансерином і плацебо не виявлено.³⁵⁰ **Рівень 1 +**

Хоча габапентин і амітриптилін показали значне зниження оцінки інтенсивності болю, не виявлено ніякої значної різниці між препаратами, це було також встановлено для загальної оцінки болю.³⁵¹ **Рівень 1 +**

Амітриптилін і ламотригін призвели до полегшення болю за кількома вимірами, хоча ніякої значної різниці між видами лікування не виявлено.³⁵² **Рівень 1 +**

*Дані з графічних результатів.

Побічні ефекти і відсоток вибування

Загальний показник побічних ефектів був істотно вище в групі кломіпраміну (в середньому 4,0) і дезипраміну (в середньому 4,5), ніж у групі плацебо (в середньому 0,02, $p < 0,05$ в обох). Не виявлено ніякої значної різниці між групами кломіпраміну і дезипраміну. Найбільш частими побічними ефектами були сухість у роті, пітливість, запаморочення і ортостатична втома. Шість пацієнтів були виключені з дослідження через побічні ефекти (по троє з групи кломіпраміну і дезипраміну).³⁴⁹ **Рівень 1 +**

Відсоток пацієнтів, які не відчували побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням амітриптиліном, дезипраміном або плацебо, склав 81%, 76% і 68%, відповідно. Сім пацієнтів вибули з групи амітриптиліну і сім - дезипраміну, все через побічні ефекти, пов'язані з препаратами.³⁴⁸ **Рівень 1 +**

Загальний показник побічних ефектів був значно вище в групі міансерину (в середньому 2,03, $p = 0,0093$) і іміпраміну (в середньому 4,00, $p = 0,0001$), ніж у групі плацебо (в середньому 0,98), але жодної значної різниці між двома активними лікуваннями не виявлено. Найбільш частими побічними ефектами були сухість у роті, ортостатичне запаморочення і втома. Один пацієнт був виключений через побічні ефекти з групи іміпраміна.³⁵⁰ **Рівень 1 +**

За винятком набору ваги в групі амітриптиліну ($p < 0,03$) жодної значної різниці у виникненні побічних ефектів між групами амітриптиліну і габапентину не виявлено. Побічні ефекти включали седативний ефект, сухість у роті, запаморочення, ортостатичну гіпотензію, збільшення ваги, атаксію і летаргію. Двоє хворих (по одному з кожної групи) рано вибули через побічні ефекти і завершили дослідження.³⁵¹ **Рівень 1 +**

Прийом амітриптиліну привів до значно більш частих побічних ефектів, ніж у групі ламотригіну ($p < 0,001$), серед більшості побічних ефектів було збільшення сну. В групі амітриптиліну більша кількість пацієнтів перервала лікування (19/46), ніж у групі ламотригіну (8 /46).³⁵² **Рівень 1 +**

➤ **Дулоксетин**

Біль

Результати пов'язані з болем, вимірювалися у всій роботі за допомогою визнаних і перевірених інструментів.

В цілому, дулоксетин 60 і 120 мг/добу (приймається по 60 мг двічі на добу) пов'язаний зі значним скороченням болю (середній біль за 24 години, короткий опитувальник оцінки вираженості больового синдрому (ВРІ) і короткий опитувальник болю Макгілла (SF-MPQ)) в порівнянні з плацебо.^{358,359,362} Два дослідження показали більше поліпшення у всіх вимірах болю в групі дулоксетину 120 мг/добу,^{359,362} а інше дослідження показало більше поліпшення в групі дулоксетину 120 мг/добу в окремих вимірах болю (оцінка втручання ВРІ і SF-MPQ).³⁵⁸ **Рівень 1 + + і рівень 1 +**

Одне дослідження показало значно нижчу дозу супутніх анальгетиків (парацетамол), використовуваних в групі дулоксетину 120 мг/добу, ніж у групі дулоксетину 60 мг на добу ($p < 0,05$) або плацебо ($p < 0,001$).³⁶² **Рівень 1 +**

Таблиця 18.1 Вимірювання болю і якості життя (середня зміна (стандартна помилка)) для дулоксетіна 60 мг щодня проти дулоксетіна 120 мг щодня (по 60 мг два рази на добу, щодня)			
Вимірювання	Goldstein (2005)³⁵⁹	Raskin (2005)³⁵⁸	Wernicke (2006)³⁶²
Середній біль за 24 години	Дулоксетін 60 мг проти плацебо –1.17 (95% ДІ –1.84 до –0.50) p≤0.001 Дулоксетін 120 мг проти плацебо –1.45 (95% ДІ –2.13 до –0.78) p≤0.001	Дулоксетін 60 мг проти плацебо –2.50 (0.18) проти –1.60 (0.18) p<0.001 Дулоксетін 120 мг проти плацебо –2.45 (0.18) проти –1.60 (0.18) p<0.001	Дулоксетін 60 мг проти плацебо –2.72 (0.22) проти –1.39 (0.23) p<0.001 Дулоксетін 120 мг проти плацебо –2.84 (0.23) проти –1.39 (0.23) p<0.001
Індекс АТ	Дулоксетін 60 мг проти плацебо –2.81 (0.21) проти –2.40 (0.21) p≤0.01 Дулоксетін 120 мг проти плацебо –3.07 (0.22) проти –2.40 (0.21) p≤0.001	Дулоксетін 60 мг проти плацебо –2.65 (0.19) проти –1.82 (0.19) p<0.01 Дулоксетін 120 мг проти плацебо –2.62 (0.19) проти –1.82 (0.19) p<0.01	Дулоксетін 60 мг проти плацебо –2.66 (0.23) проти –1.48 (0.23) p<0.001 Дулоксетін 120 мг проти плацебо –3.05 (0.24) проти –1.48 (0.23) p<0.001
Втручання АТ		Дулоксетін 60 мг проти плацебо –2.43 (0.18) проти –1.56 (0.18) p<0.001 Дулоксетін 120 мг проти плацебо –2.54 (0.18) проти –1.56 (0.18) p<0.001	Дулоксетін 60 мг проти плацебо –2.36 (0.19) проти –1.72 (0.19) p<0.05 Дулоксетін 120 мг проти плацебо –2.79 (0.19) проти –1.72 (0.19) p<0.001
SF-MPQ	Дулоксетін 20 мг проти плацебо –8.25 (0.65) проти –5.369 (0.66) p≤0.05 Дулоксетін 60 мг проти плацебо –8.25 (0.65) проти –5.39 (0.66) p≤0.001 Дулоксетін 120 мг проти плацебо –9.18 (0.64) проти –5.39 (0.66) p≤0.001	Дулоксетін 60 мг проти плацебо –7.47 (0.61) проти –4.96 (0.60) p<0.01 Дулоксетін 120 мг проти плацебо –7.82 (0.61) проти –4.96 (0.60) p<0.001	Дулоксетін 60 мг проти плацебо –7.23 (0.70) проти –4.18 (0.73) p<0.01 Дулоксетін 120 мг проти плацебо –7.98 (0.71) проти –4.18 (0.73) p<0.001
ЗКВ – оцінка	Дулоксетін 20 мг	Дулоксетін 60 мг	Дулоксетін 60 мг

погіршення	проти плацебо –1.28 (0.11) проти – 0.83 (0.12) $p \leq 0.05$ Дулоксетін 60 мг проти плацебо –1.42(0.12) проти – 0.83 (0.12) $p \leq 0.001$ Дулоксетін 120 мг проти плацебо –1.70 (0.012) проти – 0.83 (0.12) $p \leq 0.001$	проти плацебо –1.42 (0.09) проти – 0.3 (0.09) $p < 0.001$ Дулоксетін 120 мг проти плацебо –1.40 (0.10) проти – 0.3 (0.09) $p < 0.001$	проти плацебо –1.37 (0.11) проти – 0.98 (0.12) $p < 0.05$ Дулоксетін 120 мг проти плацебо –1.47 (0.12) проти – 0.98 (0.12) $p < 0.01$
			далі

Таблиця 18.1 Вимірювання болю і якості життя (середня зміна (стандартна помилка)) для дулоксетіна 60 мг щодня проти дулоксетіна 120 мг щодня (по 60 мг два рази на добу, щодня) – продовження

Вимірювання	Goldstein (2005) ³⁵⁹	Raskin (2005) ³⁵⁸	Wernicke (2006) ³⁶²
ЗВП – оцінка покращення	Дулоксетін 60 мг/д проти плацебо 2.21 (0.12) проти 2.91(0.12) $p \leq 0.001$) Дулоксетін 120 мг/д проти плацебо 2.24 (0.12) проти 2.91(0.12) $p \leq 0.01$	Дулоксетін 60 мг/д проти плацебо 2.50 (0.10) проти 3.04 (0.10) $p < 0.001$ Дулоксетін 120 мг/д проти плацебо 2.54 (0.10) проти 3.04 (0.10) $p < 0.001$	Дулоксетін 60 мг/д проти плацебо 2.61 (1.44) проти 3.17 (1.44) $p < 0.01$ Дулоксетін 120 мг/д проти плацебо 2.40 (1.29) проти 3.17 (1.44) $p < 0.001$
SF-36	Дулоксетін 60 мг проти плацебо Тілесний біль 18.00 (1.89) проти 10.32 (1.89) $p \leq 0.01$ Ментальне здоров'я 2.99 (1.65) проти – 2.63 (1.69); $p \leq 0.05$ Дулоксетін 120 мг проти плацебо Ментальне 1.84 (0.75) проти –1.09 (0.75) $p \leq 0.01$ Тілесний біль 18.32 (0.88) проти 10.32 (1.89) $p \leq 0.01$ Загальне здоров'я 9.56 (1.62) проти 2.03 (1.61) $p \leq 0.001$ Ментальне здоров'я	–	Дулоксетін 60 мг проти плацебо Фізичне функціонування 11.96 (1.81) проти 3.64 (1.90) $p < 0.01$ Життєздатність 8.47 (1.73) проти 2.79 (1.78) $p < 0.05$ Оцінка фізичних компонентів 6.85(0.76) проти 3.67 (0.78) $p < 0.01$ Дулоксетін 120 мг проти плацебо Фізичне функціонування 11.20 (1.86) проти 3.64 (1.90) $p < 0.01$ Оцінка фізичних компонентів 7.46 (0.77) проти 3.67 (0.78)

	5.14 (1.62) проти – 2.63 (1.69) $p \leq 0.001$		$p < 0.001$ Тілесний біль 20.59(2.04) проти 12.17(2.10) $p < 0.01$ Загальне здоров'я 7.73 (1.39) проти 2.39(1.42) $p < 0.01$ Ментальне здоров'я 3.82 (1.49) проти –0.31 (1.52) $p < 0.05$
EQ-5D	Дулоксетін 60 мг і 120 мг проти плацебо 0.13 (0.02) проти 0.08 (0.02) $p \leq 0.05$		Дулоксетін 60 мг і 120 мг проти плацебо 0.15 (0.02) проти 0.08 (0.02) $p < 0.05$
ЗКВ, загальне клінічне враження; EQ-SD, EuroQol - Опитувальник результатів з 5 елементів; ЗВП, загальне враження пацієнта; SF-36, короткий опитувальник з 36 елементів			

Шкала загального клінічного враження, загального враження пацієнта і якість життя

В цілому, дулоксетин 60 і 120 мг/добу був пов'язаний зі значними поліпшеннями по загальному клінічному враженні (ЗКВ) і загального враження пацієнта (ЗВП) в порівнянні з пацієнтами з групи плацебо.^{358,359,362} **Рівень 1 + + і рівень 1 +**

Два дослідження повідомили про значне поліпшення на користь дулоксетину 60 і 120 мг/добу в порівнянні з плацебо на SF-36 і EQ-5D.^{359,362} **Рівень 1 + + і рівень 1 +**

Одне довгострокове дослідження ефективності не показало значної різниці між дулоксетином і стандартним лікуванням у SF-36 або EQ-5D.³⁵⁷ Інші дослідження показали значні відмінності між дулоксетином і стандартним лікуванням у відчутті фізичного болю по SF-36 ($p = 0,021$) і в EQ-5D ($p = 0,001$).³⁶³ **Рівень 1 +**

28-тижневе відкрите порівняльне дослідження дулоксетину 60 мг двічі на добу і 120 мг один раз на добу виявило, що в обох групах лікування спостерігалось поліпшення вихідних показників рівня до кінцевої точки у всіх суб-шкалах ВРІ і оцінки загального клінічного враження змін (CGIC- S) ($p < 0,001$ в обох). (Результати взяті зі схеми).³⁶¹ **Рівень 1 +**

Побічні ефекти

Три дослідження відзначали високу кількість побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням та високий відсоток пацієнтів, що перервали терапію через побічні ефекти, в групах лікування дулоксетину в порівнянні з плацебо або стандартним лікуванням.^{358,359,362} Два дослідження відзначали високу кількість побічних ефектів в групах стандартного лікування або плацебо, що в одному з досліджень³⁵⁷ було значним, хоча в обох дослідженнях також відзначається більш високий відсоток пацієнтів, що перервали терапію через побічні ефекти в групі дулоксетину.^{357,363} **Рівень 1 + + і рівень 1 +**

У трьох дослідженнях повідомлялося про суттєві відмінності в побічних ефектах, що виникають під час лікування в групах дулоксетину в порівнянні з плацебо.^{358, 359,362} У цих дослідженнях значно частіше виникали такі побічні ефекти в одній або обох групах дулоксетину (60 мг на добу або 60 мг двічі на добу): нудота, сонливість, підвищене потовиділення, запаморочення, запор, втома, безсоння, блювання, сухість у роті, втрата і зниження апетиту. Більшість побічних ефектів були легкими або помірними. **Рівень 1 + + і рівень 1 +**

У трьох дослідженнях, в тому числі у двох дослідженнях з подальшим спостереженням протягом 52 тижнів,^{357,363} не відзначено, щоб у групі дулоксетину виникали пов'язані з лікуванням побічних ефектів значно частіше, ніж у групах стандартного лікування. Більшість побічних ефектів були помірними або м'якими. **Рівень 1 + + і рівень 1 +**

➤ Результати, пов'язані з прийомом габапентину

Результати, пов'язані з болем, вимірювалися у всіх роботах за допомогою визнаних і перевірених інструментів.

Середня оцінка болю

Обидва дослідження на основі плацебо показали значне зниження показників болю в групі габапентину в порівнянні з плацебо; -1,2 (-1,9 до -0,6), $p < 0,001366$ і -2 проти -0,5, $p < 0,01$.³⁶⁷

У групі титрування дози до досягнення клінічного ефекту (в діапазоні від 900-3600 мг/добу) габапентин показав значно більше зниження в остаточних середніх показниках болю, ніж фіксована доза 900 мг/добу, 53,6% проти 43,3%, $p = 0,009$.³⁶⁴

Хоча і габапентин, і амітриптилін показали значне зниження інтенсивності болю, не було ніякої значної різниці між препаратами, також це встановлено для загальної оцінки болю.³⁵¹ **Рівень 1 +**

Короткий опитувальник болю Макгілла

Спостерігається значне зниження загальної оцінки SF-MPQ в групі габапентину в порівнянні з плацебо, -5,9 (-8,8 до -3,1), $p < 0,001$, що було також зазначено в VAS, -16,9 (-25, 3 до -8,4), $p < 0,001$ і фактичної оцінки інтенсивності болю (ФІБ), -0,6 (-0,9 до -0,3), $p < 0,001366$. Ця значна різниця в загальній оцінці SF-MPQ між габапентином і плацебо була також відзначена в іншому дослідженні із застосуванням плацебо, хоча подробиці не повідомлялися.³⁶⁷

Група, в якій підвищували дозу до досягнення клінічного ефекту, показала значне зниження у візуальній аналоговій шкалі (SF-MPQ VAS) короткого опитувальника болю Макгілла в порівнянні з фіксованою дозою ($p < 0,001$), але незначне в повній оцінці або ФІБ.³⁶⁴ **Рівень 1 +**

Порушення сну

До кінця лікування габапентином в порівнянні з плацебо спостерігалось значне поліпшення порушеного сну, -1,47 (-2,2 до -0,8), $p < 0,001$.³⁶⁶ Також спостерігалось значне поліпшення режиму сну в групі габапентину в порівнянні з плацебо, подробиці не повідомлялися.³⁶⁷

Дослідження титрування до досягнення клінічного ефекту показало значне поліпшення порушеного сну в порівнянні з групою фіксованих доз (57% проти 37,2%, $p = 0,013$).³⁶⁴ **Рівень 1 +**

Опитувальник-SF-36

Дослідження габапентину в порівнянні з плацебо показало значне збільшення (зазначене поліпшення) в результатах SF-36 у відношенні: фізичного болю 7,8 (1,8-13,8), $p=0,01$; психічного здоров'я 5,4 (0,5-10,3), $p=0,03$ і життєздатності 9,7 (3,9-5,5), $p=0,001$.³⁶⁶ Сімсон DA³⁶⁷ заявив про значну різницю без подальших подробиць.

Ніякої значної різниці не виявлено в результатах SF-36 щодо титрування до клінічного ефекту в порівнянні з дослідженням фіксованих доз.³⁶⁴ **Рівень 1 +**

ЗВПЗ і ЗКВЗ

Габапентин в порівнянні з плацебо показав значне поліпшення у відчутті болю як для враження пацієнта, так і для загального клінічного враження ($p = 0,001$).³⁶⁶ Відмінності були також визначені в загальному враженні щодо змін стану пацієнта ЗВПЗ і ЗКВЗ в іншому дослідженні плацебо 55,5% в категорії значно /помірно поліпшеною в групі габапентину в порівнянні з 25,9% у групі плацебо. Про значимість не повідомлялося.³⁶⁷

Дослідження титрування для досягнення клінічного ефекту показало значне поліпшення клінічної оцінки ЗКВЗ порівняно з фіксованою дозою, $p=0,02$. Однак, значної різниці між двома групами в ЗВПЗ не виявлено.³⁶⁴ **Рівень 1 +**

Побічні ефекти і відсоток пацієнтів, що перервали терапію

Значно частіше на побічні ефекти у вигляді запаморочення і сонливості скаржилися в групі габапентину, ніж плацебо.³⁶⁶

Група, в якій дозу підвищували до досягнення клінічного ефекту, показала більш часті випадки сонливості (20,1% проти 15,3%) і запаморочення (16,6% проти 13,5%), ніж у групі фіксованих доз.³⁶⁴

Для габапентину в порівнянні з амітриптиліном не було ніякої значної різниці у виникненні основних побічних ефектів, наприклад, седативний ефект, сухість у роті і запаморочення.

➤ **Результати, пов'язані з прийомом прегабаліну**

Результати, пов'язані з болем, вимірювалися у всіх роботах за допомогою визнаних і перевірених інструментів.

Середня оцінка болю (велася по записах в щоденниках спостереження болю) прегабалін показав значну ефективність у зниженні середньої оцінки болю при дозі 300 мг/добу і 600 мг/добу в порівнянні з плацебо, цей ефект виявився з кінця першого тижня лікування і протягом всього дослідження, був виявлений у всіх трьох дослідженнях.³⁶⁸⁻³⁷⁰ **Рівень 1 ++**

У тих дослідженнях, які включали більш низькі дози, 75 мг/добу³⁶⁸ і 150 мг/добу,³⁶⁹ значне зниження середньої оцінки болю не відзначено. **Рівень 1 ++**

Короткий опитувальник болю Макгілла

Значне зниження загальної оцінки спостерігається в групі прегабаліну 300 і 600 мг/добу в порівнянні з плацебо, але не в групі низьких доз (див. таблицю 18.2). **Рівень 1 ++**

Таблиця 18.2 Прегабалін 300 і 600 мг/на добу в порівнянні з плацебо				
	Дослідження	Всього	VAS	ФІБ
Прегабалін 75 мг/на добу	Lesser (2004)368	НЗ	НЗ	НЗ
Прегабалін 150 мг/ на добу	Richter (2005)369	НЗ	НЗ	НЗ
Прегабалін 300 мг/ на добу	Lesser (2004)368	-4.89 (-7.29 до - 2.48) p=0.0001	-16.09 (-23.11 до - 9.08) p=0.0001	-1.59 (-0.88 до - 0.30) p=0.0001
	Rosenstock (2004)370	-4.41 (-7.32 до - 1.49) p=0.033	-16.19 (-24.52 до - 7.86) p=0.0002	-0.37 (-0.72 до - 0.02) p=0.0364
Прегабалін 600 мг/ на добу	Lesser (2004)368	-5.18 (-7.58 до - 2.79) p=0.0001	-19.01 (-26.00 до - 12.01) p=0.0001	-0.61 (-0.90 до - 0.32) p=0.0001
	Richter (2005)369	-5.83 (-8.43 до - 3.23) p=0.002	-14.67 (-21.92 до - 7.41) p=0.0002	-0.66 (-0.97 до - 0.35) p=0.0002

Порушення сну

Спостерігалось значне зменшення порушення сну при дозі 300 мг/добу і 600 мг/добу в порівнянні з плацебо; p = 0,001 в обох групах,³⁶⁸ 600 мг/добу -1,152 (-1,752 до -0,551), p = 0.00 04³⁶⁹ і p <0,0001, 300 мг/добу.³⁷⁰ Жодного істотного зменшення порушень сну в групах з дозами 75 і 150 мг/добу не спостерігалось.^{368, 369} **Рівень 1 ++**

Опитувальник SF-36

Даний параметр ефективності використовувався в двох роботах і визначив, що існує значне покращення в життєздатності в групах з дозами 75 мг/добу ($p < 0,02$) і 300 мг/добу ($p < 0,01$) в порівнянні з плацебо, тоді як в соціальному функціонуванні і відчутті фізичного болю спостерігалось значне покращення в групах з дозами 300 мг/добу ($p < 0,05$ і $p = 0,005$) і 600 мг/добу ($p < 0,01$ і $p < 0,0005$).³⁶⁸ У групі 300 мг/добу в порівнянні з плацебо визначені 370 випадків поліпшення у відчутті фізичного болю, 6,87 (від 0,70 до 13,04, $p = 0,0294$). Жодних істотних змін в інших аспектах не виявлено. **Рівень 1 ++**

Загальне враження змін стану пацієнта

Спостерігалися значні покращення в сприйнятті пацієнта на 300 мг/добу і 600 мг/добу в порівнянні з групою плацебо:

- 300 мг/добу ($p = 0,001$, в обох дослідженнях).^{368,370}
- 600 мг/добу ($p = 0,001$,³⁶⁸ $p = 0,002$).³⁷⁰ **Рівень 1 ++**

Загальне клінічне враження змін

Результати показали, що клінічне сприйняття спостерігалось у пацієнтів:

- 300 мг/добу ($p = 0,001$ в обох дослідженнях).^{368,370}
- 600 мг/добу ($p = 0,001$,³⁶⁸ $p = 0,004$).³⁷⁰ **Рівень 1 ++**

Побічні ефекти і відсоток вибування

Жодної серйозної різниці в побічних ефектах і відсотку вибування між дозами препаратів і плацебо не виявлено. Побічні ефекти частіше спостерігалися в групах лікування, причому найбільш поширеними були запаморочення і сонливість.

➤ **Карбамазепін**

В одному РКД³⁷² повідомлялося про значне полегшення болю у пацієнтів, які отримували карбамазепін у порівнянні з плацебо ($p < 0,05$). При порівнянні двох груп з точки зору здатності спати і скорочення оніміння ніякої значної різниці не виявлено. Інше РКД³⁷¹ показало, що приймаючі карбамазепін зазнали більше полегшення болю в порівнянні з плацебо. Проте статистичний аналіз не проводився. **Рівень 1 +**

Порівняльне дослідження монотерапії карбамазепіном з комбінованим лікуванням нортриптилін-флуфеназіном³⁷³ показало, що обидва види привели до значного зниження болю і парестезії. Однак, дослідження не виявило значної різниці між двома видами лікуваннями. **Рівень 1 +**

➤ **Окскарбазепін**

В одному РКД³⁷⁵ з розміром вибірки 146 повідомлялося, що пацієнти, які отримували окскарбазепін, відчували значне зниження в порівнянні з вихідними показниками за середніми оцінками болю VAS в порівнянні з плацебо ($p = 0,0108$). Дослідження також показало більшу кількість пацієнтів у групі окскарбазепіну, у яких спостерігалось поліпшення в порівнянні з вихідними показниками глобальної оцінки терапевтичного ефекту в порівнянні з плацебо ($p = 0,0003$). Значної різниці в якості життя не виявлено. **Рівень 1 +**

Навпаки, інше РКД³⁷⁴ з розміром вибірки 347 не виявило жодної значної різниці між групою окскарбазепіну (600 мг, 1200 мг і 1800 мг) і плацебо щодо болю (шкала VAS), оцінці терапевтичної ефективності і якості життя. **Рівень 1 +**

У всіх п'яти дослідженнях³⁷¹⁻³⁷⁵ побічні ефекти частіше спостерігалися у пацієнтів, які отримували активне лікування (карбамазепін або окскарбазепін) в порівнянні з плацебо. Найбільш поширеними побічними ефектами були запаморочення, головний біль і сонливість. Статистичний аналіз не проводився. **Рівень 1 +**

18.1.5 Від доказів до рекомендацій

Повідомлені докази припустили, що трициклічні препарати, дулоксетин, габапентин і прегабалін були ефективні, принаймні, у деяких пацієнтів відносно нейропатичного болю діабетичного походження. Докази включали мало порівняльних досліджень і не було запропоновано будь-яких переваг нових препаратів у порівнянні з трициклічними препаратами. Клінічний досвід підтвердив обмежену ефективність усіх препаратів у деяких пацієнтів і те, що невдалий прийом трициклічних препаратів не завжди передбачає такий же результат для інших препаратів. В таких обставинах і враховуючи, що побічні ефекти типові для всіх препаратів, Група з розробки настанови вважає, що специфічна терапія першої лінії повинна проводитися трициклічними препаратами на підставі вартості, але недостатня ефективність або серйозні побічні ефекти повинні привести до випробування нового препарату, та, в разі побічних ефектів, випробування третього препарату. Група з розробки настанови вважає, що не слід пропонувати пацієнтам карбамазепін через взаємодію препаратів і непереносимості. Було відзначено, що взаємодії препаратів заважають спостереженню за безпекою пацієнтів.

Було відзначено, що іноді простого знеболювання достатньо для полегшення болю, і що корисно використовувати місцеві заходи, включаючи контактні матеріали або постільні речі іноді корисні. Спеціальні креми офіційно не оцінювалися, але було відзначено, що вони не застосовуються широко.

Часто у разі проблем необхідно більш цілісний підхід для розуміння, де виникли вторинні психологічні проблеми і коли необхідно подальше направлення до фахівців через відсутність реакції на стандартні методи.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Рекомендації з лікування проблем стоп, пов'язаних з цукровим діабетом 2 типу, наводиться в настанові «Цукровий діабет 2 типу: профілактика і лікування стопи».³⁸⁰

R113 Зробити щорічне офіційне розпитування про розвиток нейропатичних симптомів, що викликають дискомфорт.

- Обговорити причину і прогноз (включаючи можливі середньострокові ремісії) проблемних нейропатичних симптомів при наявності (маючи на увазі альтернативні діагнози).
- Узгодити відповідні терапевтичні можливості і розуміння в кожному клінічному контакті.

R114 Бути уважним до психологічних наслідків хронічної болючої діабетичної нейропатії та запропонувати психологічну підтримку відповідно до потреби пацієнта.

R115 Використовувати трициклічні антидепресанти для лікування нейропатичного болю (починати з малих доз, підвищуючи при переносимості), якщо стандартні знеболюючі заходи не допомагають, необхідно прийняти ліки до часу прояви симптомів.

R116 Запропонувати спробувати дулоксетин, габапентин або прегабалін, якщо трициклічні препарати не надають ефективного полегшення болю. Вибір препарату повинен визначатися поточною ціною на ліки. Такі методи лікування необхідно зупинити, якщо максимально переносима доза препарату неефективна. Якщо побічні ефекти обмежують ефективне підвищення дози, спробувати інший препарат.

R117 Розглянути прийом опіатної аналгезії при важкому хронічному болю, незважаючи на інші методи. При відсутності полегшення болю, пов'язаного з діабетичними нейропатичними симптомами, після обговорення з пацієнтом звернутися за допомогою до місцевих фахівців з лікування хронічного болю.

R118 Якщо лікування діабетичного невропатичного болю препаратами успішне, розглянути можливість зниження дози і припинення терапії після обговорення і узгодження з пацієнтом.

R119 Якщо невропатичні симптоми адекватно не лікуються, можна обговорити:

- Причини проблеми
- Ймовірність ремісії в середньостроковій перспективі
- Роль суворого контролю рівня глюкози в крові.

Коментарі робочої групи:

1. В якості патогенетичної терапії призначається альфа-ліпоєва кислота у дозі 600 мг на добу внутрішньовенно №10-15 з подальшим прийомом пероральних лікарських форм до 2 місяців. Курс проводити 2-3 рази в рік.¹

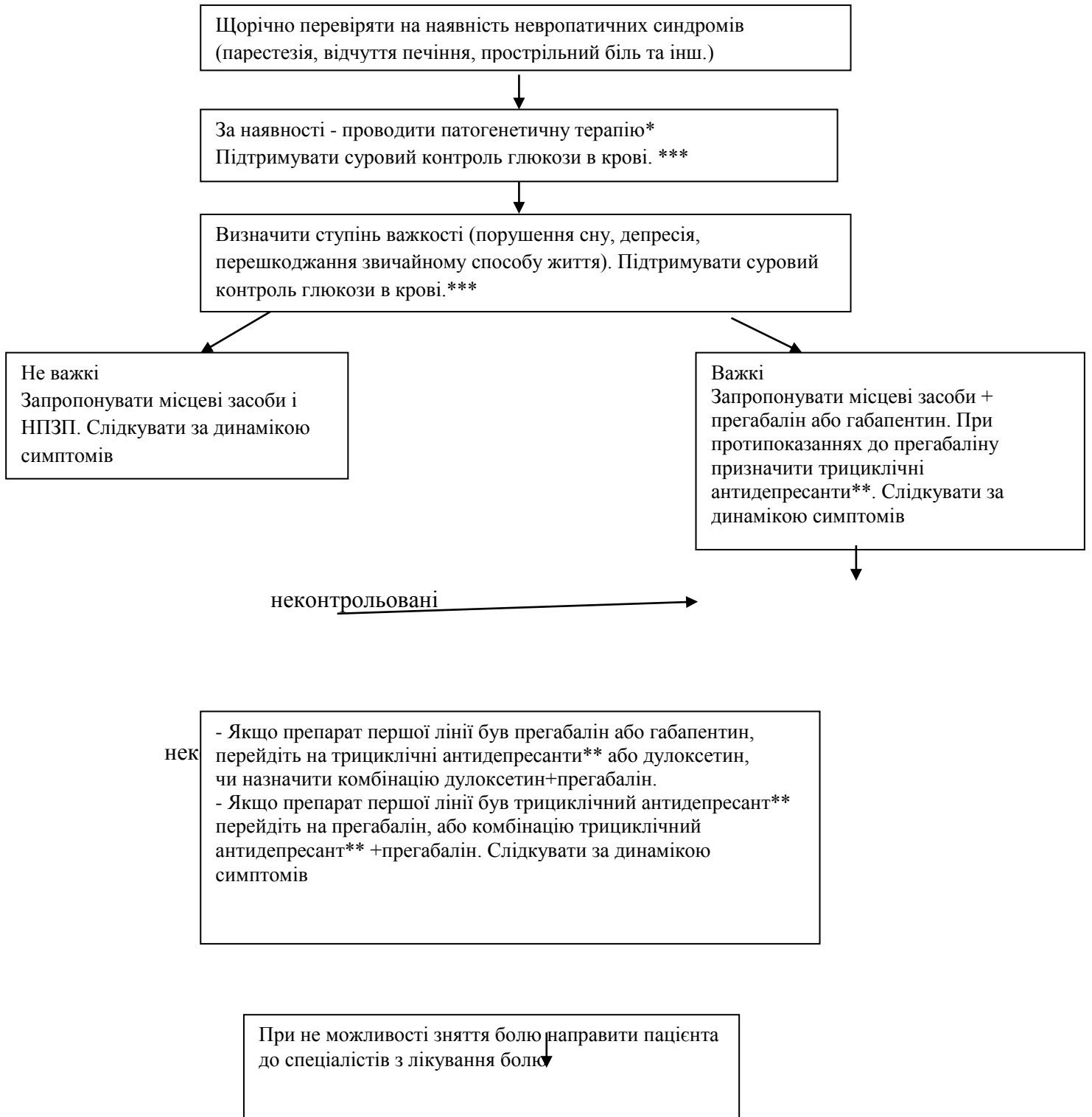
В якості патогенетичної терапії також призначається «Актовегін» до 2 г на добу внутрішньовенно №10 з подальшим прийомом пероральних лікарських форм до 2 місяців. Курс проводити 2-3 рази в рік.²

¹ Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetes Medicine* 2004;21(2):114–21.

² Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B, Gurieva I, Abylaiuly Z, Stokov I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009 Aug;32(8):1479-84.

2. Враховуючи можливості системи охорони здоров'я України та нові дослідження в цій проблемі, робоча група рекомендує таку схему лікування:

Лікування діабетичної больової нейропатії



* В якості патогенетичної терапії призначається альфа-ліпоева кислота у дозі 600 мг на добу внутрішньовенно №10-15 з подальшим прийомом пероральних лікарських форм до 2 місяців. Курс проводити 2-3 рази в рік. В якості патогенетичної терапії також призначається «Актовегін» до 2 г на добу внутрішньовенно №10 з подальшим прийомом пероральних лікарських форм до 2 місяців. Курс проводити 2-3 рази в рік.

**Найчастіші побічні ефекти трициклічних антидепресантів: відчуття сухості в роті, розширення зіниць, порушення акомодатції, затримка сечовипускання, сонливість, запаморочення, тремор верхніх кінцівок, парестезії, алергічні реакції, аритмії.

***У випадках, коли невропатичні симптоми не можуть оптимально контролюватися, доцільно задля допомоги пацієнту пояснити причини проблеми, вірогідність середньострокової ремісії, а також роль покращеного контролю глюкози крові. Обов'язково оговорити з пацієнтом побічні дії лікарських засобів та контролювати їх

18.2 Автономна нейропатія

18.2.1 Клінічне введення

Існує багато проявів автономної нейропатії як ускладнення довгострокової гіперглікемії. До них відносяться гастропарез, пронос, нетримання калу, еректильна дисфункція, порушення роботи сечового міхура, ортостатична гіпотензія, аурикулотемпоральний синдром та інші гіпергідрозні розлади, сухі ноги і безпричинний набряк щиколотки.

Було встановлено, що два аспекти автономної нейропатії, еректильна дисфункція та гастропарез, підвищили значимість терапевтичного питання; офіційно розглянуті докази. Що стосується інших аспектів, рекомендації на основі думок були представлені в Настанові NICE щодо діабету 1 типу,²⁶ і Група з розробки настанови розглянула її

18.3 Гастропарез

18.3.1 Клінічне введення

Гастропарез може бути одним з найбільш руйнівних ускладнень автономної нейропатії. Він може проявитися у вигляді здуття живота, нудоти і відчуття переповнення шлунка, важка періодична гіпоглікемія може бути серйозною проблемою для пацієнтів під час цукрознижувальної терапії, в той час як блювота може бути періодичною і раптовою або іноді важкою і затяжною.

Клінічні питання полягає у тому, яким пацієнтам із підозрою на гастропарез які ліки можуть допомогти, і які інші заходи можна використати.

18.3.2 Методологічна передмова

У цьому напрямку визначено вісім досліджень домперидону, метоклопраміду або еритроміцину. Два дослідження були виключені з методологічних питань.^{381,382}

Решта шість досліджень склалися з чотирьох рандомізованих контрольованих випробувань препарату проти плацебо; еритроміцин в порівнянні з плацебо,³⁸³ метоклопраміду в порівнянні з плацебо,^{384,385} домперидону в порівнянні з плацебо,³⁸⁶ і два прямих порівняльних РКД препаратів; метоклопрамід проти еритроміцину,³⁸⁷ і домперидон проти метоклопраміду.³⁸⁸

Існують методологічні питання про якість цих досліджень, які часто набирали невелику кількість учасників з певними демографічними та клінічними подробицями. Більш того, хоча в якості міри у трьох дослідженнях,^{384,385,388} використовувалися оцінки симптомів, вони не базувалися на визнаній або затвердженій шкалі і не були послідовні в записуваних вимірах або в системі оцінки вимірювань. Інші три дослідження використовували інструмент оцінки якості життя з боку здоров'я SF-36,³⁸⁶ спорожнення шлунку за допомогою гама-камери³⁸⁷ та сцинтиграфічного обстеження.³⁸³

18.3.3 Клінічно-економічна методологічна передмова

Роботи за клінічно-економічною методологією не визначені

18.3.4 Доказові свідчення

➤ **Препарат порівняно з плацебо**

Еритроміцин

Одне перехресне дослідження 10 учасників з діабетом, що проходять процедури спорожнення шлунка, отримали IV еритроміцин 200 мг або IV плацебо.³⁸³ Десять здорових учасників відповідного віку та статі були також використані в якості порівняльної групи. У цьому дослідженні застосовувалися дані сцинтиграфічних аналізів і виявилось, що IV еритроміцин протягом 60 і 120 хвилин значно збільшив спорожнення шлунка (вимірювалося як середній відсоток одночасно з'їденої їжі, що залишилася у шлунку у вигляді твердих речовин), в порівнянні з плацебо (21 ± 5 проти 85 ± 7 , $p < 0,0005$ і 4 ± 1 проти 63 ± 9 , $p < 0,0005$, відповідно).

Щодо утримуваної рідини середній відсоток був значно нижче в групі IV еритроміцину в порівнянні з плацебо протягом 60 і 120 хвилин (22 ± 5 проти 54 ± 5 , $p < 0,0005$ і 9 ± 3 проти 32 ± 4 , $p < 0,005$, відповідно).

IV еритроміцин також підвищував спорожнення шлунка після прийому твердих речовин протягом 60 хвилин в порівнянні зі здоровими суб'єктами у порівняльній групі ($p < 0,05$).

У даному дослідженні побічні ефекти не виявлені, далі в цьому дослідженні провели відкриту фазу перорального прийому еритроміцину, дані в цьому документі не наводяться.

Рівень 1 +

Метоклопрамід

Визначено два дослідження,^{384,385} одне з них перехресне,³⁸⁴ порівнювало пероральний прийом метоклопраміду 10 мг 4 рази на добу і плацебо, в обох дослідженнях використовувалися записи щоденника спостереження за симптомами і, хоча в цілому

використовувалися аналогічні масштаби, вони не були ідентичними, серйозні побічні ефекти не спостерігалися в жодному дослідженні.

В одному з досліджень було встановлено, що середня оцінка симптомів для 3-тижневої фази лікування була значно менше при прийомі метоклопраміду, ніж у групі плацебо; $26,5 \pm 3,7$ проти $45,3 \pm 7,8$, $p < 0,01$. У дослідженні також виявлено, що середня індивідуальна оцінка 4/5 симптомів (повнота, тяжкість і здуття живота, нудота, блювання, анорексія) показала, що метоклопрамід значно знижує симптоми в порівнянні з плацебо ($p < 0,05$).³⁸⁵

У перехресному дослідженні виявлено, що поліпшення симптомів значно вище в групі метоклопраміду, ніж плацебо щодо нудоти через один і три тижнів ($p < 0,05$). Також це зазначено щодо почуття пересичення через два і три тижні ($p < 0,05$). Зміни щодо інших симптомів метоклопраміду порівняно з плацебо значно не покращились.³⁸⁴ **Рівень 1 +**

Домперидон

Одне дослідження³⁸⁶ вивчало домперидон в порівнянні з плацебо, це дослідження поєднало 4-тижневий період, коли учасники приймали 20 мг домперидону 4 рази на добу (проста сліпа фаза) перорально, а потім 4-тижневий період 20 мг домперидону 4 рази на добу або плацебо (подвійна сліпа фаза). Перехід до другої фази залежав від зменшення оцінки вихідних симптомів, класифікованих як терапевтичний ефект, після завершення простої сліпої фази дослідження.

Проста сліпа фаза дослідження: значне симптоматичне поліпшення виявлено в кінці сліпої фази ($p < 0,0001$). Також відзначено покращення якості життя за оцінкою SF-36 (всі напрямки, $p < 0,001$, за винятком фізичних функцій, $p < 0,01$).

Подвійна сліпа фаза: тяжкість симптомів збільшилася в обох групах домперидону і плацебо, хоча показники не повернулися на вихідний рівень, у групі плацебо спостерігалось збільшення ступеня тяжкості в порівнянні з домперидоном ($p < 0,05$). НЯ не зазначені. **Рівень 1 +**

➤ **Безпосереднє порівняння**

Метоклопрамід проти еритроміцину

Одне перехресне дослідження за участю 13 учасників вивчало прийом еритроміцину 250 мг 3 рази на добу з метоклопрамідом 10 мг 2 рази на добу.

*Перехресне дослідження³⁸⁴ також включало фазу введення метоклопраміду негайного вивільнення перед подвійною сліпою фазою і можливість почати відкриту фазу в кінці подвійної сліпої фази, в цьому документі не наводяться.

Спорожнення шлунка вивчалось через 60 і 90 хвилин, і в той час як для обох препаратів відзначено значне поліпшення, значної різниці між ефектами еритроміцину і метоклопраміду не виявлено.

Оцінка симптомів значно нижче для групи еритроміцину, 2 (0-5), ніж метоклопраміду, 3 (0-11), $p < 0,05$.

Жодні серйозні побічні ефекти не відзначені, хоча і N = 2 пацієнта з групи метоклопраміду скаржилися на слабкість, седативний ефект і судоми в ногах. **Рівень 1 +**

Домперидон проти метоклопраміду

В одному з досліджень з 95 учасниками вивчали домперидон 20 мг 4 рази на добу з метоклопрамідом 10 мг 4 рази на добу. Оцінювалися гастропаретичні симптоми і переносимість, слід зазначити, що для оцінки переносимості учасників спеціально запитували про побічні ефекти з боку центральної нервової системи (ЦНС), раніше вони були визначені в групі метоклопраміду.

Хоча в обох групах домперидону і метоклопраміду виявлено значне зниження симптомів, особливої різниці між двома методами лікування не виявлено.

Щодо переносимості, через два тижні тяжкість сонливості ($p < 0,001$), акатизії ($p = 0,03$), тривоги ($p = 0,02$) і депресії ($p = 0,05$) відзначалася значно вище у групі метоклопраміду, ніж у групі домперидону ($p < 0,001-0,05$). Через 4 тижні відзначена тяжкість сонливості ($p = 0,03$) і зниження психічної активності ($p = 0,04$). **Рівень 1 +**

18.3.5 Від доказів до рекомендацій

Докази мають методологічні обмеження, зокрема, невеликий обсяг вибірки. Група погодилася, що для лікування гастропареза недостатньо доказів. Однак вона зазначила свідчення про ефективність всіх прокінетиків, метоклопраміду, домперидону і еритроміцину, принаймні, для деяких пацієнтів з гастропарезом через автономну нейропатію. При розгляді доказів не було можливості розрізнити корисність між прокінетиками. Група вирішила, що вибір початкової терапії повинен ґрунтуватися на переносимості, а також на взаємодії ліків. Були відзначені можливі труднощі в диференціальній діагностиці та небезпечності діагностичних аналізів, коли тривале важке блювання може привести до виклику невідкладної медичної допомоги. Відповідно, іноді призначається лікування, що не відноситься до діабету.

Хоча група віддає пріоритет медикаментозному лікуванню такого стану, клінічний досвід передбачає, що нефармакологічні підходи, в тому числі постуральні поради і прийом рідин та твердої їжі по режиму, можуть виявитися корисними для деяких пацієнтів.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R120 Розглянути діагноз гастропареза у дорослих з нестабільним контролем рівня глюкози в крові або здуттям живота без причини або блювотою, беручи до уваги можливі альтернативні діагнози.

R121 Розглянути прийом метоклопраміду, домперидону або еритроміцину у дорослих з гастропарезом.

R122 При підозрі гастропарезу, розглянути направлення до фахівця, якщо:

- Диференціальний діагноз викликає сумнів, або
- при стійкій або важкій блювоті.

18.4 Еректильна дисфункція

18.4.1 Клінічне введення

Еректильна дисфункція у чоловіків з цукровим діабетом є звичайним явищем, більшою мірою, ніж у загальній популяції.³⁸⁹ За останні роки в підході до чоловічої еректильної дисфункції спостерігаються кардинальні зміни, завдяки появі інгібіторів фосфодіестерази 5 типу (ФДЕ-5).

Даний огляд розглядає тільки стандартне лікування цукрового діабету, а не послуги інших фахівців. Клінічні питання таким чином, пов'язані з ефективністю і відносною ефективністю інгібіторів ФДЕ-5 у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

18.4.2 Методологічна передмова

У цьому напрямку визначено одинадцять досліджень, де вивчали інгібітори ФДЕ-5, сертифіковані для лікування еректильної дисфункції (силденафіл, тадалафіл і варденафіл). Одне дослідження було виключено з методологічних причин.³⁹⁰

В одному мета-аналізі (Варді) розглянуто вплив інгібіторів ФДЕ-5 в якості групи лікування еректильної дисфункції при діабеті. Ця стаття включає декілька досліджень, які також оцінювалися індивідуально (Болтон 2001р., Ескобар-Хименез 2002р., Гольдштайн 2003р., Прайс 1998р., Ренделл 1999р., Саенз де Техада 2002р., Сафарінеджад 2004 р., Стакі 2003р.). Вісім з дев'яти РКД, що проведені в популяції діабетиків (тип 1 і 2), порівнювали інгібітор ФДЕ-5 з плацебо з періодом спостереження не менше 12 тижнів.³⁹¹⁻³⁹⁸ Також визначено додатковий постфакт суб-аналіз.³⁹⁹ Це дослідження оцінювало ефективність і безпеку тадалафілу 20 мг, що приймається за потребою або три рази на тиждень і його вплив на сексуальну активність в субпопуляції пацієнтів з цукровим діабетом і еректильною дисфункцією.

Слід зазначити, що ця тема (тобто, еректильна дисфункція) не розкривалася докладно у попередній настанові, таким чином, дослідження шукали матеріали з 1965 року. Однак, всі дослідження опубліковані після 1999 року.*

Ефективність плацебо та інгібіторів ФДЕ-5 оцінювали за допомогою відповідей на питання Міжнародного індексу еректильної функції (МІЕФ), 15 питань, що є перевіреним виміром еректильної дисфункції. Індекс складається з п'яти окремих зон реагування; еректильна функція, функція оргазму, сексуальне бажання, задоволення після сексуального контакту і загальне задоволення.

Кожен пацієнт також відповів на загальне питання ефективності ("чи поліпшило лікування вашу ерекцію?") і вів журнал записів про дату прийому ліків, наявність сексуальної

* Перший інгібітор ФДЕ-5 (силденафіл) отримав дозвіл Адміністрації з контролю за продуктами і ліками США в 1998 році.

стимуляції, зазначав твердість ерекції за 4- бальною шкалою, кількість спроб статевому акту і кількість успішних спроб. Деякі дослідження також використовували питання 2 і 3 щоденника сексуальних відносин (SEP). Чоловік веде після кожної спроби статевому акту щоденник, який складається з серії запитань так /ні, що стосуються загальних відповідей щодо «успіху в проникненні» (SEP-Q2), «успіху в підтримці ерекції під час статевому акту» (SEP-Q3).

Мета-аналіз ефективності

Виходячи з даних п'яти досліджень (Болтон 2001р., Ескобар-Хименез 2002р., Ренделл 1999р., Сафарінеджад 2004 р., Стакі 2003р.), у середній оцінці питань 3 і 4 МІЕФ спостерігалася значна різниця на користь інгібіторів ФДЕ-5. **Рівень 1 + +**

Виходячи з даних семи досліджень (Болтон 2001р., Ескобар-Хименез 2002р., Гольдштайн 2003р., Ренделл 1999р., Саенз де Техада 2002р., Сафарінеджад 2004 р., Стакі 2003р.), спостерігалася значне поліпшення функції ерекції згідно МІЕФ в групі інгібітора ФДЕ-5. **Рівень 1 + +**

Значно вище шанс позитивної відповіді на питання загальної ефективності (GEQ) ("чи поліпшило лікування вашу ерекцію) спостерігався у пацієнтів, що приймали інгібітори ФДЕ-5, у порівнянні з плацебо. Однак між дослідженнями відзначена значна неоднорідність. **Рівень 1 + +**

Виходячи з даних чотирьох досліджень (Болтон 2001р., Гольдштайн 2003р., Саенз де Техада 2002р., Стакі 2003р.), у пацієнтів, що приймали інгібітори ФДЕ-5, відзначено вищій середній відсоток збільшення успішних спроб акту на кожного учасника. **Рівень 1 + +**

Два дослідження, що оцінювали ефект силденафілу, відзначили якість життя і показали у мета-аналізі значне поліпшення сексуального життя. У будь-якій іншій сфері якості життя не зазначено жодних статистично значимих результатів. **Рівень 1 + +**

Ні в одному дослідженні не повідомлялося про смертність. В одному дослідженні відзначена серцево-судинна захворюваність (Сафарінеджад 2004р.), яка докладно приведена в розділі побічні ефекти через прийом силденафілу. Загальний коефіцієнт ризику розвитку будь-яких побічних ефектів в мета-аналізі склав 4,8 (95% ДІ 3,74 до 6,16) у групі інгібіторів ФДЕ-5 в порівнянні з контролем.

Силденафіл

Існували чотири дослідження силденафілу, три з них з подальшим спостереженням протягом 12 тижнів порівнювали силденафіл 50 мг з плацебо.^{391,392,395,396} Інше дослідження³⁹⁶ з подальшим спостереженням протягом 16 тижнів порівняли силденафіл 100 мг з плацебо.

У чотирьох дослідженнях силденафілу первинна оцінка ефективності складалася з відповідей на питання три (Q3; досягнення ерекції) і питання чотири (Q4, підтримання ерекції) з МІЕФ. Вторинна оцінка ефективності включала: щоденник подій еректильної функції, питання загальної ефективності наприкінці дослідження та інші області МІЕФ.

18.4.3 Клінічно-економічна методологічна передмова

Роботи за клінічно-економічною методологією не визначені

18.4.4 Доказові свідчення

➤ Ефективність

Усі чотири РКД^{391,392,395,396} відзначили, що поліпшення середньої оцінки з вихідного рівня до кінця лікування щодо питань МІЕФ Q3 і Q4 було значно вище у пацієнтів, які отримували силденафіл у порівнянні з плацебо. **Рівень 1 +**

Крім того, чотири РКД показали значно більш високу частку чоловіків, що вказали успішні спроби статевого акту, в групі силденафілу в порівнянні з плацебо. **Рівень 1 +**

Три РКД^{391,392,396} відзначали значно більшу кількість позитивних відповідей на загальне питання (чи поліпшило лікування вашу ерекцію) у пацієнтів, які отримували силденафіл у порівнянні з плацебо. **Рівень 1 +**

Нарешті, два РКД^{391,396} дійшли висновку, що силденафіл значно покращує еректильну функцію у всіх змінних ефективності незалежно від віку хворого, тривалості еректильної дисфункції та тривалості діабету. **Рівень 1 + +**

Два інших РКД зробили висновок, що при аналізі ефективності у пацієнтів з різним вихідним рівнем HbA_{1c} (<8% або ≥8%),³⁹⁵ (≤8,3% або > 8,3%)³⁹² не виявлено жодної значної різниці в остаточній оцінці будь-яких показників ефективності. **Рівень 1 +**

➤ Побічні ефекти

Найбільш поширеними побічним ефектом, пов'язаними з лікуванням, у чотирьох РКД були головний біль, припливи, диспепсія і захворювання дихальних шляхів. Частота цих побічних ефектів була вище у пацієнтів, що приймали силденафіл.

Тільки одне РКД³⁹⁶ проводило статистичний аналіз побічних ефектів і відзначило вище частоту в групі силденафілу в порівнянні з групою плацебо (p <0,001). Те ж РКД відзначило вище частоту серцево-судинних подій (p <0,001) у пацієнтів, що приймали силденафіл у порівнянні з пацієнтами, що приймали плацебо. * **Рівень 1 + +**

Варденафіл

Три РКД порівняли варденафіл з плацебо у пацієнтів з цукровим діабетом. Два РКД були дослідженнями з трьома групами, в яких пацієнти рандомізовані для отримання варденафілу 10 мг, 20 мг або плацебо.^{394, 397} Інше РКД³⁹⁸ порівняло плацебо з гнучкими дозами варденафілу (5-20 мг). Всі три дослідження були з подальшим спостереженням протягом 12 тижнів.

* Всі випадки серцево-судинних побічних ефектів, крім припливу, спостерігалися у 7% пацієнтів, що приймали силденафіл, проти 0% пацієнтів, що приймали плацебо. У групі силденафілу, чотири пацієнти скаржилися на новий біль у грудях, у двох з них спостерігалася підвищення ST >3 мм при зареєстрованом ІМ. Інші серцево-судинні події в групі силденафілу включали два випадки гострої серцевої недостатності і чотири випадки гіпертонії.

У всіх трьох дослідженнях варденафілу вимір ефективності полягав в еректильній функції згідно з опитувальником МІЕФ (сума питань 1-5 плюс питання 15), загальними відповідями у щоденнику пацієнта з приводу «успіху в проникненні» (SEP-Q2), «успіху в підтримці ерекції під час статевого акту» (SEP-Q3) і іншими оцінками МІЕФ.

➤ Ефективність

Всі РКД^{394,397,398} відзначали, що у пацієнтів, що приймали варденафіл, значно поліпшена еректильна функція (згідно з опитувальником МІЕФ) в порівнянні з плацебо ($p < 0,0001$).

Рівень 1 +

Одне РКД³⁹⁴ також показало значне поліпшення в оцінці еректильної функції (опитувальник МІЕФ) у пацієнтів, що приймали 20 мг варденафілу в порівнянні з 10 мг ($p = 0,03$). Це РКД відзначало значно більшу кількість позитивних відповідей на питання про загальну ефективність (чи поліпшило лікування вашу ерекцію) у пацієнтів, що приймали варденафіл в порівнянні з плацебо ($p < 0,0001$). Знову ж, співвідношення відповідей у групі з дозою 20 мг було значно вище, ніж з дозою 10 мг ($p < 0,02$). **Рівень 1 + +**

Всі РКД показали, що кількість успішного проникнення (SEP-Q2) в групі варденафілу значно збільшилася в усіх часових точках в порівнянні з плацебо ($p < 0,0001$). Крім того, середній показник підтримки ерекції для успішного акта (SEP-Q3) також значно збільшувався в порівнянні з плацебо ($p < 0,0001$). **Рівень 1 +**

Одне РКД³⁹⁷ виявило значно вищий відсоток позитивних відповідей на питання SEP2 і SEP3 в групі хворих, що приймали варденафіл 20 мг в порівнянні з 10 мг ($P < 0,005$). **Рівень 1 +**

Нарешті, два рандомізованих контрольованих дослідження відзначали, що поліпшення еректильної функції в групі варденафілу не залежало від рівня глікемії.^{394,398} **Рівень 1 +**

➤ Побічні ефекти

Найбільш поширеними побічними ефектами, пов'язаними з лікуванням, у всіх трьох РКД були головний біль і припливи. Частота цих побічних ефектів була вище в групі варденафілу в порівнянні з плацебо. Статистичний аналіз не проводився.

Тадалафіл

Визначено два РКД тадалафілу.^{393,399} Одне дослідження³⁹³ з подальшим спостереженням протягом 12 тижнів порівняло тадалафіл (10-20 мг) і плацебо. Інше дослідження³⁹⁹ було постфакт суб-аналіз, який визначив 762 пацієнта з діабетом 1 і 2 тип з групи SURE*. Суб-аналіз представив дані про ефективність і безпеку тадалафілу 20 мг, що приймається в цій діабетичній субпопуляції за потребою або три рази на тиждень.

* Оцінка заплановане використання проти режиму за потребою (SURE) було рандомізоване, перехресне, відкрите дослідження серед 4262 пацієнтів у 14 країнах Європи на 392 клінічних базах. Тобто популяції дослідження включали чоловіків ≥ 18 років, які мали принаймні 3-місячну історію еректильної дисфункції будь-якого ступеня тяжкості (легка, помірна або важка) або з будь-яких причин (психогенні, органічні або змішані).

➤ Ефективність

Тадалафіл 10-20 мг в порівнянні з плацебо

РКД,³⁹³ відзначило, що лікування тадалафілом (особливо в дозі 20 мг) значно покращує еректильну функцію у всіх змінних результатів ефективності: еректильна функція згідно МІЕФ, співвідношення ерекції для вагінального проникнення (SEP-Q2), кількість успішних статевих актів (SEP-Q3) і загальне питання (всі $p < 0,001$). **Рівень 1 +**

Нарешті, РКД також відзначало, що лікування тадалафілом в 10 і 20 мг поліпшило результати ефективності незалежно від базового рівня HbA_{1c}, типу діабету або виду лікування цукрового діабету. **Рівень 1 +**

Тадалафіл 20 мг. Порівняння режиму прийому за потребою і три рази на тиждень

Аналіз підгрупи³⁹⁹ відзначив оцінку МІЕФ трохи вище у пацієнтів, що приймали препарат три рази на тиждень в порівнянні з приймали тадалафіл за потребою. Однак, статистичний аналіз не проводився. Крім того, суб-аналіз показав значно більш високі результати по SEP (SEP Q1 до Q5) на користь режиму прийому три рази на тиждень порівняно з режимом за потребою ($p < 0,05$ для SEP 1-5). **Рівень 1 +**

Це дослідження також відзначило значну різницю в перевазі лікування. 57,2% хворих на цукровий діабет воліли режим за потребою, а 42,8% пацієнтів віддали перевагу режиму три рази на тиждень ($p < 0,001$). Результат був схожим із загальними перевагами лікування в дослідженні SURE. **Рівень 1 +**

➤ Побічні ефекти

Обидва дослідження^{393,399} відзначали, що найбільш поширеними побічними ефектами, пов'язаними з лікуванням, у групі тадалафілу були диспепсія, болі в спині і припливи. **Рівень 1 +**

Тільки в разі диспепсії частота подій істотно відрізнялася по групах лікування в плацебо-контрольованих дослідженнях.³⁹³ Приблизно 1% в групі препарату 10 або 20 мг, у порівнянні з 0% у групі плацебо ($p = 0,005$). **Рівень 1 +**

18.4.5 Від доказів до рекомендацій

Група з розробки настанови зазначила, що еректильна дисфункція є травмуючим ускладненням для деяких чоловіків з діабетом 2 типу. Помічено, що немає належного обговорення, і що, по можливості, необхідно регулярно вивчати питання еректильної дисфункції, пояснюючи, що це ускладнення цукрового діабету та піддається лікуванню. Фахівцям необхідно проявляти уважність щодо другорядних питань, таких як зриву відносин.

Ніяких безпосередніх порівнянь інгібіторів ФДЕ-5 не проводилося. Всі дослідження включали порівняння з плацебо. Докази вказують, що всі інгібітори ФДЕ-5, силденафіл, варденафіл, тадалафіл, ефективні в лікуванні еректильної дисфункції у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Докази були недостатніми, щоб розрізнити ефективність між інгібіторами

ФДЕ-5. Ніяких доказів про використання терапії другої лінії інгібіторами ФДЕ-5 при неефективності початкових препаратів не виявлено.

Необхідно обговорити інші медичні та хірургічні методи лікування, якщо інгібітори ФДЕ-5 виявилися неефективними, і при необхідності провести подальші напрямки.

Викликали занепокоєння питання безпеки щодо серцево-судинних проблем, пов'язаних з прийомом цих препаратів, навіть після ретельного виключення терапії нітратами.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R123 Щорічно обговорювати питання еректильної дисфункції з пацієнтами.

R124 Забезпечити оцінку і навчання пацієнтам з еректильною дисфункцією в розпізнаванні сприяючих факторів і у виборі методу лікування.

R125 У разі еректильної дисфункції запропонувати інгібітори фосфодіестерази-5 (вибираючи препарат з низькою вартістю), при відсутності протипоказань.

R126 Після обговорення, звернутися до послуг інших фахівців з медичного, хірургічного психологічного лікування еректильної дисфункції, якщо прийом інгібіторів фосфодіестерази 5 типу не був ефективним.

18.5 Інші аспекти автономної нейропатії

18.5.1 Клінічне введення

Інші аспекти автономної нейропатії, включаючи діарею, нетримання калу, порушення функції сечового міхура, ортостатичну гіпотензію, аурикулотемпоральний синдром та інші гіпергідрозні розлади, сухі ноги і незрозумілий набряк щиколотки, можуть викликати проблеми діагностики та лікування, а іноді інвалідність.

Інші симптоми можуть бути невизначеними і помилково уявлятися, що вони пов'язані з діабетом, у той час як ушкодження нервів можна також знайти в осіб без симптомів. Об'єднані ознаки є звичайним явищем, можуть посилюватися іншими ліками (наприклад, трициклічними препаратами) і можуть бути проблемними при гіпоглікемії. У пацієнтів з розвинутою автономною нейропатією можуть спостерігатися розвинена ретинопатія, нефропатія та соматична нейропатія.

18.5.2 Від доказів до рекомендацій

Група з розробки настанови розглянула рекомендації на основі думок Настанови NICE діабету 1 типу.²⁶ Переважно вони доцільні й наводяться тільки з деякими редакційними змінами. Визнано, що ці рекомендації розроблені для більшості проблем ідентифікації і діагностики, і що при необхідності фахівці часто виходять за рамки допомоги при діабеті.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

R127 Розглянути можливість порушень симпатичної нервової системи для пацієнта, у якого спостерігається зникнення попереджувальних симптомів гіпоглікемії.

R128 Розглянути можливість автономної нейропатії, що впливає на кишечник дорослого пацієнта з неоясненою діареєю, особливо по ночах.

R129 При використанні трициклічних антидепресантів і гіпотензивних препаратів у пацієнтів з автономною нейропатією, спостерігати за підвищеною вірогідністю розвитку побічних ефектів, таких як ортостатична гіпотензія.

R130 Обстежити пацієнта з неоясненою проблемою випорожнення сечового міхура на можливість автономної нейропатії, що впливає на функцію сечового міхура.

R131 Включити до лікування вегетативних симптомів нейропатії певні методи, що рекомендовані залежно від симптомів (наприклад, аномальна пітливість або нічний пронос).

19. Діабетична стопа

Коментарі робочої групи

1. При встановленні діагнозу ЦД 2 типу, і при кожному наступному щорічному огляді обстежити стопи пацієнта та дистальну частину ніг для виявлення факторів ризику діабетичної стопи у всіх пацієнтів з ЦД 2 типу та звернути особливу увагу на пацієнтів (група ризику):

- з діабетичною ретинопатією і нефропатією;
- одиноких, похилого віку;
- що зловживають алкоголем;
- курців.

2. Усім пацієнтам з ЦД 2 типу надати інформацію по догляду за ступнями і нігтями на ногах.

3. Пацієнтам з ризиком виникнення або наявністю діабетичної стопи для зменшення тиску на мозолі та рецидиву виразки рекомендувати носити кросівки для бігу з пружною підошвою, взуття по спеціальному замовленню та ортопедичні устілки замість звичайного взуття.

Скринінг на виявлення ризику розвитку діабетичної стопи

Оцінка стану кінцівок включає:

- виявлення виразок або ампутації стопи в анамнезі, симптомів захворювання периферичних артерій, труднощів, які долаються пацієнтом при догляді за ногами внаслідок порушень зору або фізичного стану;
- виявлення зміни кольору шкіри на нижніх кінцівках
- виявлення деформацій стопи (молоткоподібні або когтевидні пальці, кісткові виступи) і огляд взуття, виявлення видимих ознак нейропатії (суха шкіра, мозолі, розширені вени), початкових стадій ішемії, деформації або ураження нігтів;
- ідентифікацію нейропатії в дослідженнях з використанням 10-грамового монофіламенту (або градуйованого камертона на 128 Гц); в якості альтернативи для кількісної оцінки можна використовувати біотезіометр (порогова величина ризику виразки > 25 В) або нетравматичний укол голкою;
- пальпацію судин стопи для оцінки пульсації (*a. dorsalis pedis* і *a. tibialis posterior*) та визначення часу зникнення білої плями, при слабкому пульсі для кількісної оцінки порушення можна використовувати доплерівський вимір співвідношення тиску на нозі й руці (індексу "щіколотка-плече"), який при оклюзії судин складає менше 0,9.

На підставі результатів обстеження виділяють такі групи ризику:

Відсутність додаткового ризику: збереження чутливості і відсутність ознак захворювання периферичних артеріальних судин, а також інших факторів ризику.

Наявність ризику діабетичної стопи: наявність нейропатії або будь-якого іншого фактора ризику.

Група високого ризику: знижена шкірна чутливість у поєднанні з деформацією стопи або ознаками захворювання периферичних артерій. Наявність виразки або ампутації стопи в анамнезі (дуже високий ризик).

Форма діабетичної стопи.

НЕЙРОПАТИЧНА ФОРМА	ІШЕМІЧНА ФОРМА
<i>Шкіра суха, ділянки гіперкератозу в ділянках надмірного навантаження на стопи</i>	<i>Колір шкіри блідий або ціанотичний, шкіра атрофічна, часто – тріщини</i>
<i>Специфічна деформація стоп, пальців, гомілковостопних суглобів</i>	<i>Неспецифічний характер деформації пальців, стопи</i>
<i>Пульсація на артеріях стоп збережена з обох сторін</i>	<i>Пульсація на артеріях стоп знижена або відсутня</i>
<i>Безболісні виразкові дефекти в ділянках надмірного навантаження</i>	<i>Акральні некрози, різко болючі</i>
<i>Відсутність суб'єктивної симптоматики</i>	<i>Переміжна кульгавість</i>

Типи пов'язок.

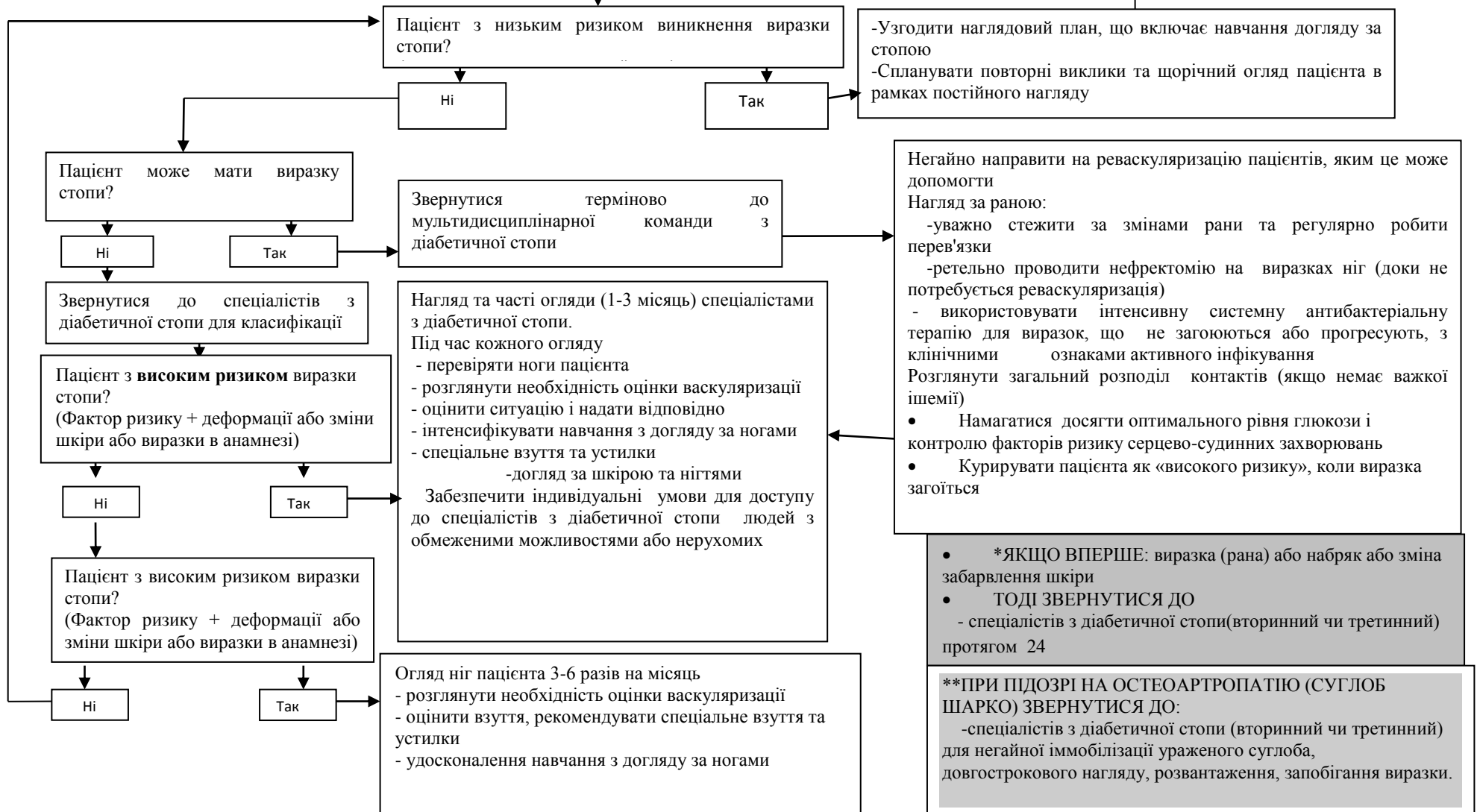
Форма діабетичної стопи	Стадія ескудація	Стадія грануляція	Стадія епітелізації
Нейропатична форма з виразкою	<i>Альгінати, нейтральні атравматичні пов'язки, атравматичні повязки з антисептиками.</i>	<i>Нейтральні атравматичні пов'язки, атравматичні повязки з антисептиками, губчасті/гідрополімерні пов'язки, пов'язки на основі колагену</i>	<i>Нейтральні атравматичні пов'язки, напівпроникні плівки</i>
Нейропатична форма з остеоартропатії (стопа Шарко)	<i>Альгінати, нейтральні атравматичні пов'язки, атравматичні повязки з антисептиками.</i>	<i>Нейтральні атравматичні пов'язки, атравматичні повязки з антисептиками, губчасті/гідрополімерні пов'язки, пов'язки на основі колагену</i>	<i>Нейтральні атравматичні пов'язки</i>
Форма діабетичної	До ліквідації явищ	Після ліквідації явищ ішемії	

<i>стопи</i>	<i>ішемії</i>	
<i>Ішемічна форма</i>	<i>Атравматичні пов'язки антисептиками.</i>	<i>Можуть використовуватися ті ж пов'язки, що і при лікуванні невропатичної форми діабетичної стопи</i>

Н.В. За наявності ознак ішемії уникати застосування мажевих пов'язок.

Алгоритм виявлення і лікування уражень нижніх кінцівок

При встановленні діагнозу цукровий діабет 2 типу, і в наступному щорічному огляді обстежити стопи пацієнта та дистальну частину ніг, щоб виявити фактори ризику



20. Гострі ускладнення ЦД

Коментарі робочої групи

20.1 ДІАБЕТИЧНИЙ КЕТОАЦИДОЗ

ДКА — гостра декомпенсація ЦД, що потребує екстренної госпіталізації, з гіперглікемією (рівень глюкози плазми > 13.9 ммоль/л), гіперкетонемією (> 5 ммоль/л або ≥ +), кетонурією (≥ ++), метаболічним ацидозом (рН < 7.3) та різним ступенем порушення свідомості або без нього.

Основна причина: абсолютна або виражена відносна інсулінова недостатність.

Провокуючі фактори:

- інтеркуррентні захворювання, операції, травми;
- пропуск або відміна інсуліну хворими, помилки у техніці ін'єкцій, несправність засобів для введення інсуліну;
- недостатній самоконтроль глікемії, невиконання хворими правил самостійного підвищення дози інсуліну;
- маніфестація ЦД, особливо I типу;
- помилки лікаря: несвоєчасне призначення або неадекватна корекція дози інсуліну;
- вагітність
- стани, що вимагають збільшення дози інсуліну: інтеркуррентна інфекція, отруєння, хірургічні втручання, травми, отримання терапії (глюкокортикоїдів, діуретиків, нейролептиками).

Клінічна картина

Симптоми декомпенсації ЦД: спрага, поліурія, ознаки дегідратації та гіповолемії (зниження АТ, можливо оліго- та анурія), запах ацетону з ротової порожнини.

Ознаки інтоксикації: загальмованість, сонливість, блювота, головний біль, задишка, шумне патологічне дихання Куссмауля.

У проявах прекоматозного стану виділяють чотири варіанти клінічного перебігу:

1) серцево-судинний або колаптоїдний: розвиток колапсу, ознаки серцево-судинної недостатності, ціаноз шкіри, тахікардія, розвиток миготливої аритмії, падіння АТ.

Диф. діагностика: інфаркт з інфарктом міокарда, ТЕЛА мілких гілок на тлі цукрового діабету;

2) абдомінальний або псевдоперитонічний: нудота, блювота, біль у животі та напруга м'язів живота.

Диф. діагностика: з «гострим животом» - перитонітом на тлі цукрового діабету;

3) *нирковий*: олігоанурія з вираженим сечовим синдромом – протеїнурія, гематурія, циліндрурія, гіпостенурія.

Диф. діагностика: з гострою нирковою недостатністю на тлі цукрового діабету;

4) *енцефалопатичний*: клініка гострого порушення мозкового кровообігу внаслідок інтоксикації, вогнищева симптоматика, асиметрія, випадіння рефлексів, геміпарез, ознаки набряку мозку.

Диф. діагностика: істинне гостре порушення мозкового постачання на тлі цукрового діабету.

Лабораторні зміни: діагностика та диференціальна діагностика

<i>Загальний клінічний аналіз крові</i>	<i>Лейкоцитоз: < 15000 — стресовий, > 15000 — інфекція</i>
<i>Загальний аналіз крові</i>	<i>Глюкозурія, кетонурія, протеїнурія (непостійно)</i>
<i>Біохімічний аналіз крові</i>	<i>Гіперглікемія, гіперкетонемія підвищення креатиніну (непостійно; частіше вказує на транзиторну “преренальну” ниркову недостатність, викликану гіповолемією) Транзиторне підвищення трансаміназ та КФК (протеоліз) Na⁺ частіше нормальний, інколи знижений або підвищений K⁺ частіше нормальний, інколи знижений, при ХНН може бути підвищений Помірне підвищення амілази (не є ознакою г. панкреатиту)</i>
<i>КЛС</i>	<i>Декомпенсований метаболічний ацидоз</i>

Класифікація ДКА за ступенем тяжкості

Показники	Ступінь тяжкості ДКА		
	<i>легкий</i>	<i>помірний</i>	<i>тяжкий</i>
<i>Глюкоза плазми (ммоль/л)</i>	<i>> 13</i>	<i>> 13</i>	<i>> 13</i>
<i>pH артеріальної крові</i>	<i>7.25 — 7.30</i>	<i>7.0 — 7.24</i>	<i>< 7.0</i>
<i>Бікарбонат сироватки (ммоль/л)</i>	<i>15 - 18</i>	<i>10 - 15</i>	<i>< 10</i>

<i>Кетонові тіла у сечі</i>	+	++	+++
<i>у сироватці</i>	↑	↑↑	↑↑↑
<i>Осмолярність плазми (мосмоль/л)*</i>	<i>Коливається</i>	<i>Коливається</i>	<i>Коливається</i>
<i>Аніонна різниця**</i>	<i>> 10</i>	<i>> 12</i>	<i>> 14</i>
<i>Порушення свідомості</i>	<i>Немає</i>	<i>Немає або млявість</i>	<i>Сопор/кома</i>

* Розрахунок див.розділ ГГС

** Аніонна різниця = $(Na^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$ (ммоль/л)

ЛІКУВАННЯ

Основні компоненти:

- усунення інсулінової недостатності;
- боротьба з дегідратацією та гіповолемією;
- відновлення електролітного балансу та КЛС;
- виявлення та лікування супутніх захворювань та станів (що спровокували ДКА або розвинулись як його ускладнення).

На догоспітальному етапі або у приймальному відділенні:

1. Експрес-аналіз глікемії та аналіз будь-якої порції сечі на кетонові тіла.
2. Інсулін короткої дії (ІКД) 20 од. в/м.
3. 0.9 % розчин хлориду натрія в/в крапельно зі швидкістю 1 л/г.

У реанімаційному відділенні або відділенні інтенсивної терапії:

(лікування ДКА легкого ступеню провадиться в ендокринологічному/терапевтичному відділенні).

Лабораторний моніторинг:

- експрес-аналіз глікемії — щогодини до зниження рівня глюкози плазми до 13 ммоль/л, потім 1 раз на 3 год.;
- аналіз сечі на кетонові тіла — 2 разі на добу у перші 2 доби, потім 1 раз на добу;
- загальний аналіз крові та сечі: початково, потім 1 раз на 2 доби;
- Na +, K + сироватки: кожні 2 години до зменшення основних симптомів, потім кожні 4-6 годин, розрахунок ефективної осмолярності (див. розділ ГГС);
- біохімія сироватки: сечовина, креатинін, хлориди, бікарбонат, бажано лактат — початково, потім 1 раз на 3 доби, за необхідності — частіше;
- газоаналіз та рН (можна венозної крові): 1-2 рази на добу до нормалізації КЛС.

Інструментальні дослідження:

- *погодинний контроль діурезу; контроль центрального венозного тиску (ЦВТ), АТ, пульсу та T^0 тіла кожні 2 години; ЕКГ не менше 1 разу на добу або ЕКГ-моніторинг; пульсоксиметрія;*
- *пошук можливого джерела інфекції за загальними стандартами.*

Терапевтичні заходи

Інсулінотерапія — *режим малих доз (краще керування глікемією та менший ризик гіпоглікемії та гіпокаліємії, ніж режим великих доз). Виконується методом малих доз інсуліну короткої дії струминно в/в, а потім в/в краплинно, враховуючи рівень глюкози крові:*

- *при глікемії 17-39 і вище – 0,1 ОД/кг/год;*
- *при глікемії від 11 до 17 – 0,05 ОД/кг/год;*
- *при глікемії менше 11 – переходять на 4-6 ОД п/ш кожні 3-4 години з приєднанням 5 % розчину глюкози.*

Приготування розчину інсуліну: 50 ОД інсуліну короткої дії + 2 мл 20 % розчину альбуміну (для уникнення адсорбції молекул інсуліну) на кожні 100 мл довести до 500 мл ізотонічного розчину NaCl, отримаємо концентрацію інсулінового розчину 1 ОД в 10 мл.

Проведення заходів, спрямованих на відновлення та підтримку функцій внутрішніх органів (серця, нирок, легенів та ін.).

Швидкість зниження глікемії — не більше 4 ммоль/л/год. (небезпека зворотнього осмотичного градієнту між внутрішньо- та позаклітинним простором та набряку мозку); у першу добу не потрібно знижувати рівень глюкози плазми менше 13-15 ммоль/л.

Динаміка глікемії	Корекція дози інсуліну
<i>Відсутність зниження у перші 2-3 години</i>	<i>Подвоїти наступну дозу ІКД (до 0.2 од./кг), перевірити адекватність гідратації</i>
<i>Зниження приблизно 4 ммоль/л на годину або зниження рівня глюкози плазми до 15 ммоль/л</i>	<i>Зменшити наступну дозу ІКД вдвічі (0.05 од./кг)</i>
Зниження > 4 ммоль/л за годину	<i>Пропустити наступну дозу ІКД, продовжувати щогодини визначати глікемію</i>

Регідратація:

Розчини:

- *0.9 % NaCl (рівень скорегованого Na^+ плазми < 145 ммоль/л; якщо рівень Na^+ вищий*

— див. розділ ГГС);

– якщо рівень глюкози плазми ≤ 13 ммоль/л: 5-10 % глюкоза (+ 3-4 од. ІКД на кожні 20 г глюкози);

– коллоїдні плазмозамінники (при гіповолемії — систолічний АТ нижче 80 мм рт. ст. або ЦВТ нижчий за 4 мм водн. ст.);

– переваги кристалічних розчинів (Рінгера, Рінгера-Локка та ін.) над 0.9 % NaCl, при ДКА не доведені.

Швидкість регідратації: 1 л у 1-у годину (з урахуванням рідини, що було введено на догоспітальному етапі), по 0.5 л — протягом 2-ї та 3-ї години, по 0.25 л протягом наступних годин.. Загальний об'єм інфузії протягом перших 12 годин терапії — не більше 10 % маси тіла. Якщо регідратація при ДКА починається з 0.45 % NaCl (поодинокі випадки справжньої гіпернатріємії), швидкість інфузії зменшують до 4-14 мл/кг на годину.

Швидкість регідратації корегують залежно від ЦВТ : якщо ЦВТ < 4 мм вод.ст.- 1 л / год., 5-12 – 0.5 л / год, > 12 – 250-300 мл / год або за правилом: об'єм рідини, що вводиться протягом години, не повинен перевищувати годинний діурез більш, ніж на 0.5-1 л.

Відновлення електролітних порушень

При відомій концентрації K^+ та відсутності порушення функції нирок в/в інфузію калію починають одночасно з введенням інсуліну із розрахунку:

K^+ плазми (ммоль/л)	Швидкість введення KCl (г на год.)		
	при рН < 7.1	при рН > 7.1	без урахування рН
< 3	3	1.8	3
3 — 3.9	1.8	1.2	2
4 — 4.9	1.2	1.0	1.5
5 — 5.9	1.0	0.5	1.0
> 6	Препарати калію не вводять		

Якщо рівень K^+ невідомий, в/в інфузію калію починають не раніше, ніж за годину після початку інсулінотерапії, під контролем ЕКГ та діурезу.

Корекція метаболічного ацидозу: етіологічне лікування метаболічного ацидозу при ДКА — інсулін.

Показання для введення бікарбонату натрію:

- рН крові < 7.0 або рівень стандартного бікарбонату < 5 ммоль/л.

- при рН 6.9 — 7.0 вводять 4 г бікарбонату натрію (200 мл 2 % розчину в/в повільно протягом 1 год.),

- при більш низькому рН — 8 г бікарбонату (400 мл 2 % розчину протягом 2 год.).

Без визначення рН/КЛС введення бікарбонату протипоказане!

Критерії розрішення ДКА: рівень глюкози плазми < 11 ммоль/л та як мінімум два з трьох показників КЛС: бікарбонат ≥ 18 ммоль/л, венозний рН ≥ 7.3 , аніонна різниця ≤ 12 ммоль/л. Невелика кетонурія може деякий час зберігатись.

Найчастіша супутня терапія

Антибіотики широкого спектру дії (висока ймовірність інфекцій як причини ДКА).

Харчування

Після повного відновлення свідомості, здатності ковтати, за відсутності нудоти та блювоти — харчування невеликими порціями з достатньою кількістю вуглеводів та помірною кількістю білка (каші, картопляне пюре, хліб, бульйон, омлет, розведені соки без додавання цукру), з додатковим п/ш введенням ІКД по 1-2 од. на 1 ХО. Через 1-2 доби від початку прийому їжі, за відсутності патології ШКТ, - перехід на звичайне харчування.

20.2 ГІПЕРОСМОЛЯРНИЙ ГІПЕРГЛІКЕМІЧНИЙ СИНДРОМ (ГГС)

ГГС — гостра декомпенсація ЦД, з різко вираженою гіперглікемією (як правило, рівень глюкози плазми > 35 ммоль/л), високою осмолярністю плазми та різко вираженою дегідратацією, за відсутності кетозу та ацидозу.

Основна причина: виражена відносна інсулінова недостатність + різка дегідратація.

Провокуючі фактори: блювота, діарея, лихоманка, інші гострі захворювання (інфаркт міокарда, тробоемболія легеневої артерії, інсульт, масивні кровотечі, обширні опіки, ниркова недостатність, діаліз операції, травми, тепловий та сонячний удари, застосування діуретиків, супутній нецукровий діабет, неправильні медичні рекомендації (заборона достатнього споживання рідини при наявності спраги); похилий вік; прийом глюкокортикоїдів, статевих гормонів, аналогів соматостатину і т.д., ендокринопатії (акромегалія, тиреотоксикоз, хвороба Кушинга).

Клінічна картина: виражена поліурія (надалі часто оліго-, анурія), виражена спрага (у літніх людей може бути відсутньою), слабкість, головний біль; виражені симптоми дегідратації та гіповолемії: знижений тургор шкіри, м'якість очних яблук при пальпації, тахікардія, пізніше — артеріальна гіпотонія, потім збільшення недостатності кровообігу навіть до колапсу та гіповолемічного шоку; млявість. Запаху ацетону й дихання Куссмауля немає.

Особливість клініки ГГС — поліморфна неврологічна симптоматика (судоми, дизартрія, двосторонній спонтанний ністагм, гіпер- або гіпотонус м'язів, парези та паралічі;

геміанопсія, вестибулярні порушення та ін.), що не вкладається у будь-який чіткий синдром, мінлива та зникає при нормалізації осмолярності.

Надзвичайно важливий диференційований діагноз з набряком мозку з метою уникнення ПОМИЛКОВОГО призначення сечогінних ЗАМІСТЬ РЕГІДРАТАЦІЇ.

Лабораторні зміни: діагностика та диференціальна діагностика

Загальний клінічний аналіз крові	Лейкоцитоз: < 15000 — стресовий, > 15000 - інфекція
Загальний аналіз сечі	Масивна глюкозурія, протеїнурія (непостійно); кетонурії немає
Біохімічний аналіз крові	Надзвичайно висока гіперглікемія, кетонемії немає Висока осмолярність плазми: > 320 мосмль/л Підвищення креатиніну (непостійно; частіше вказує на транзиторну ниркову недостатність, викликану гіповолемією) Рівень Na^+ підвищений* Рівень K^+ нормальний, інколи знижений, при ХНН може бути підвищений
КЛС	Ацидозу немає: рН > 7.3, бікарбонат > 15 ммоль/л, аніонна різниця < 12 ммоль/л

* Необхідний розрахунок скорегованого Na^+ .

Розрахунок осмолярності плазми (норма 285-295 мосмоль/л): $2 (\text{Na}^+ \text{ ммоль/л} + \text{K}^+ \text{ ммоль/л}) + \text{глюкоза} (\text{ммоль/л})$

ЛІКУВАННЯ

Основні компоненти:

- боротьба з дегідратацією та гіповолемією;
- усунення інсулінової недостатності;
- відновлення електролітного балансу;
- виявлення та лікування захворювань, які призвели до розвитку ГГС, та його ускладнень.

На догоспітальному етапі або у приймальному відділенні:

1. Експрес-аналіз глюкози плазми та будь-якої порції сечі на кетоніві тіла.
2. 0.9 % NaCl в/в крапельно зі швидкістю 1 л/год.

У реанімаційному відділенні або відділенні інтенсивної терапії:

Лабораторний моніторинг:

Як при ДКА, з наступними особливостями:

1. Розрахунок з коригованого (для вибору розчину для інфузії):
з коригований $Na^+ = \text{визначений } Na^+ + 1.6 (\text{глюкоза} - 5.5) / 5.5$.
2. Бажано — рівень лактату (часто поєднана наявність лактат-ацидозу).
3. Коагулограма (мінімум — протромбіновий час).

Інструментальні дослідження

Як при ДКА. Якщо після явного зниження гіперосмолярності неврологічні симптоми не зменшуються, показана комп'ютерна томографія головного мозку.

Терапевтичні заходи**Регідратація**

Як при ДКА, з наступними особливостями:

- у першу годину — 1 л 0.9 % NaCl, потім — залежно від рівня Na^+ :
- при скоригованому $Na^+ > 165$ ммоль/л: сольові розчини протипоказані, регідратацію починають з 2 % глюкози;
- при скоригованому $Na^+ 145 - 165$ ммоль/л: регідратацію проводять 0.45 % (гіпотонічним) NaCl;
- при зниженні скоригованого Na^+ до < 145 ммоль/л переходять на 0.9 % NaCl;
- у випадку гіповолемічного шока ($AT < 80/50$ мм рт. ст.) спочатку в/в дуже швидко вводять 1 л 0.9 % NaCl або колоїдні розчини.

Швидкість регідратації: 1-а година — 1-1.5 л рідини, 2-а та 3-я год. — по 0.5-1 л, потім по 0.25-0.5 л (під контролем ЦВТ; об'єм рідини, що вводиться протягом години, не повинен перевищувати годинний діурез більше, ніж на 0.5-1 л).

Особливості інсулінотерапії:

- з урахуванням високої чутливості до інсуліну при ГГС, на початку інфузійної терапії інсулін не вводять або вводять у дуже малих дозах — 0.5-2 од./год., максимум 4 од./год. в/в.
- Якщо за 4-5 годин від початку інфузії, після часткової регідратації та зниження рівня Na^+ зберігається виражена гіперглікемія, переходять на режим дозування інсуліну, рекомендований для лікування ДКА.
- Якщо одночасно з початком регідратації 0.45 % (гіпотонічним) NaCl помилково вводять більш високі дози ІКД ($\geq 6-8$ од./год.), можливе швидке зниження осмолярності з розвитком набряку легень та набряку мозку.

Рівень глюкози плазми не слід знижувати швидше, ніж на 4 ммоль/л/год., а осмолярність сироватки — не більше, ніж на 3 мосмоль/л/год.

Відновлення дефіциту калію

Проводиться за тими ж принципами, що й при ДКА. Звичайно дефіцит калію більш виражений, ніж при ДКА.

Найчастіша супутня терапія

Як при ДКА, плюс часто — прямі антикоагулянти (нефракційований або низькомолекулярний гепарин) через високу ймовірність тромбозів та тробоемболій.

20.3 МОЛОЧНОКИСЛИЙ АЦИДОЗ (ЛА, ЛАКТАТ-АЦИДОЗ)

ЛА — метаболічний ацидоз з великою аніонною різницею (≥ 10 ммоль/л) та рівнем молочної кислоти в крові > 4 ммоль/л (за деякими визначеннями — більше 2 ммоль/л).

Основна причина — підвищене утворення та зниження утилізації лактату й гіпоксія.

Провокуючі фактори при ЦД:

- прийом бігуанідів, виражена декомпенсація ЦД, будь-який ацидоз, включаючи ДКА;
- ниркова або печінкова недостатність;
- зловживання алкоголем;
- внутрішньовенне введення рентгеноконтрастних засобів;
- тканинна гіпоксія (ХСН, ІХС, облітеруючі захворювання периферичних артерій, тяжкі захворювання органів дихання, анемії);
- гострий стрес, виражені пізні ускладнення ЦД, похилий вік, тяжкий загальний стан, запущені стадії злоякісних новоутворень;
- вагітність.

Клінічна картина: міалгії, що не проходять під дією анальгетиків, біль у серці, що не припиняється під дією антиангінальних засобів, біль у животі, головний біль, нудота, блювота, слабкість, адинамія, артеріальна гіпотонія, тахікардія, задишка, надалі дихання Курсмауля, порушення свідомості від сонливості до коми.

Лабораторні зміни: діагностика та диференційна діагностика

Біохімічний аналіз крові	<p>Лактат > 4.0 ммоль/л, інколи 2.2 — 4 ммоль/л</p> <p>Глікемія: будь-яка, частіше гіперглікемія</p> <p>Часто — підвищення креатиніну, гіперкаліємія</p>
КЛС	<p>Декомпенсований метаболічний ацидоз:</p> <p>$pH < 7.3$, рівень бікарбонату у сироватці ≤ 18 ммоль/л, аніонна різниця понад 10 ммоль/л (з корекцією при наявності гіпоальбумінемії)</p>

ЛІКУВАННЯ

Основні компоненти:

- зменшення утворення лактату;
- виведення з організму лактату та метформіну;
- боротьба з шоком, гіпоксією, ацидозом, електролітними порушеннями;
- усунення провокуючих факторів.

На догоспітальному етапі: в/в інфузія 0.9 % NaCl.

У реанімаційному відділенні або відділенні інтенсивної терапії

Лабораторний та інструментальний моніторинг: проводиться як при ДКА, з більш частим моніторингуванням рівня лактату.

Терапевтичні заходи

Зменшення продукування лактату:

- ІКД по 2-5 од./год. в/в (техніка в/в — див.розд. ДКА), 5 % глюкоза по 100-125 мл/год.

Видалення надлишку лактату та бігуанідів (якщо застосовувались):

- єдиний ефективний засіб — гемодіаліз з безлактатним буфером;
- при гострому передозуванні метформіну — активоване вугілля або інший сорбент внутрішньо.

Відновлення КЛС:

- ІВЛ в режимі гіпервентиляції для усунення надлишку CO₂ (мета: рСО₂ 25-30 мм рт.ст.);
- введення бікарбонату натрію — лише при рН < 7.0, надзвичайно обережно (безпека парадоксального посилення внутрішньоклітинного ацидозу та продукування лактату), не більше 100 мл 4 % розчину одноразово, в/в повільно, з наступним збільшенням вентиляції легень для виведення надлишку CO₂, що утворюється при введенні бікарбонату.

Боротьба з шоком та гіповолемією

За загальними принципами інтенсивної терапії.

20.4 ГІПОГЛІКЕМІЯ ТА ГІПОГЛІКЕМІЧНА КОМА

Гіпоглікемія — рівень глюкози плазми < 2.8 ммоль/л, що супроводжується клінічною симптоматикою або < 2.2 ммоль/л, незалежно від симптомів*.

* Єдиного визначення гіпоклікемії не існує.

Основна причина: надлишок інсуліну в організмі по відношенню до кількості вуглеводів, які поступають ззовні (з їжею) або з ендогенних джерел (продукування глюкози печінкою), а також прискореної утилізації вуглеводів (м'язова робота).

Провокуючі фактори:

- **безпосередньо пов'язані з медикаментозною цукрознижуючою терапією:**
 - передозування інсуліну, препаратів сульфонілсечовини або глінідів: помилка хворого, помилка функції інсулінової шприц-ручки, глюкометра, свідоме передозування; помилка лікаря (надзвичайно низький цільовий рівень глікемії, надзвичайно високі дози);
 - зміна фармакокінетики інсуліну або пероральних препаратів: зміна препарату, ниркова та печінкова недостатність, високий титр антитіл до інсуліну, неправильна техніка ін'єкцій, лікарська взаємодія препаратів сульфонілсечовини;
 - підвищення чутливості до інсуліну: тривале фізичне навантаження, ранній післяродовий період, наднирникова або гіпофізарна недостатність.
- Харчування: пропуск прийому їжі або недостатня кількість, алкоголь, обмеження харчування для зниження маси тіла (без відповідного зменшення дози цукрознижуючих препаратів); уповільнення спорожнення шлунку (при автономній невропатії), блювота, синдром мальабсорбції.
- Вагітність (перший триместр) та годування груддю.

Клінічна картина:

- **Вегетативні симптоми:** серцебиття, тремтіння, бліда шкіра, пітливість, мідріаз, нудота, сильний голод, безпокойство, тривога, агресивність.
- **Нейроглікопенічні симптоми:** слабкість, порушення концентрації, головний біль, запаморочення, млявість, парестезії, порушення зору, розгубленість, дезорієнтація, дизартрія, порушення координації рухів, сплутаність свідомості, кома; можливі судоми та інші неврологічні симптоми.

Лабораторні зміни: діагностика та диференціальна діагностика

глюкоза плазми < 2.8 ммоль/л (при комі — як правило, < 2.2 ммоль/л)

ЛІКУВАННЯ

Надання допомоги при гіпоглікемії у хворих на ЦД, які отримують цукрознижуючу терапію, слід починати при рівні глюкози плазми < 3.9 ммоль/л.

Легка гіпоглікемія (не потребує допомоги іншої особи)

Прийом 1-2 ХО швидкозасвоюваних вуглеводів: цукор (3-5 шматків, краще розчинити), або мед або варення (1-1.5 столових ложки), або 200 мл солодкого фруктового соку або 200 мл лимонаду, або 4-5 великих таблеток глюкози (по 3 мг).

Якщо гіпоглікемія викликана ІПД, особливо у нічний час, слід додатково вжити 1-2 ХО повільнозасвоюваних вуглеводів (хліб, каша тощо).

Тяжка гіпоглікемія (потребує допомоги іншої особи, з втратою свідомості або без неї)

- Пацієнта покласти на бік, звільнити ротову порожнину від залишків їжі. При втраті свідомості не дозволяється вливати в ротову порожнину солодкі розчини (небезпека асфіксії!).
- В/в струйно ввести 40-100 мл 40 % глюкози, до повного відновлення свідомості.
- Альтернатива — 1 мл розчину глюкагона п/к або в/м (вводиться родичем хворого).
- Якщо свідомість не відновлюється після в/в введення 100 мл 40 % глюкози — почати в/в крапельне введення 5-10 % глюкози та госпіталізувати.
- Якщо причиною виявиться передозування пероральних цукрознижуючих препаратів з великою тривалістю дії, в/в крапельне введення 5-10 % глюкози продовжувати до нормалізації глікемії та повного виведення препарату з організму.

Клінічні критерії диференціальної діагностики коматозних станів у хворих на цукровий діабет

Ознаки	Кетоацидотич на кома	Гіперосмолярна кома	Молочнокисла (гіперлактат-ацидемічна)	Гіпоглікемічна кома
<i>Анамнез</i>	<i>Вперше виявлений діабет, порушення режиму харчування, режиму інсулінотерапії, інфекції, стрес</i>	<i>Стани, що супроводжуються втратою рідини, опіки, інфекційні захворювання, інсульт</i>	<i>Лікування бігу анідами в поєднанні з хворобами, що супроводжуються гіпоксією</i>	<i>Надлишкове введення інсуліну пероральних цукрознижувальних препаратів, надмірна фізична робота, голод</i>
<i>Передвісники</i>	<i>Слабкість, нудота, спрага, блювання, сухість у роті, поліурія</i>	<i>Слабкість, в'ялість, судоми, спрага, поліурія</i>	<i>Нудота, блювання, біль у м'язах, за грудиною</i>	<i>Відчуття голоду, тремтіння, пітливість, диплопія</i>
<i>Розвиток коми</i>	<i>Повільний (2-3 дні, на тлі супутньої патології – 1 день)</i>	<i>Повільний (10-12 днів)</i>	<i>Повільний (2-3 дні)</i>	<i>Швидкий (хвилини)</i>
<i>Особливості</i>	<i>Поступове</i>	<i>млявість,</i>	<i>Сонливість,</i>	<i>Збудження, яке</i>

<i>перед коматозного стану</i>	<i>втрата свідомості</i>	<i>свідомість зберігається довго</i>	<i>млявість</i>	<i>переходить кому</i> у
<i>Дихання</i>	<i>Куссмауля, запах ацетону</i>	<i>Часте, поверхнєве</i>	<i>Куссмауля без ацетону</i>	<i>Нормальне</i>
<i>Пульс</i>	<i>Частий</i>	<i>Частий</i>	<i>Частий</i>	<i>Частий, нормальний, сповільнений</i>
<i>Артеріальний тиск</i>	<i>Знижений</i>	<i>Різко знижений, колапс</i>	<i>Різко знижений</i>	<i>Нормальний або підвищений</i>
<i>Шкіра</i>	<i>Суха, тургор знижений</i>	<i>Суха, тургор знижений, загострені риси обличчя</i>	<i>Суха, тургор знижений</i>	<i>Волога, тургор нормальний</i>
<i>Тонус очних яблук</i>	<i>Знижений</i>	<i>Різко знижений</i>	<i>Злегка знижений</i>	<i>Нормальний чи підвищений</i>
<i>Діурез</i>	<i>Поліурія, потім олігоурія</i>	<i>Поліурія, олігоурія .анурія</i>	<i>Олігоурія, анурія</i>	<i>Нормальний</i>
<i>Рівень глікемії, ммоль/л</i>	<i>Високий</i>	<i>Дуже високий</i>	<i>Підвищений</i>	<i>Низький</i>
<i>Рівень глюкозурії</i>	<i>Високий</i>	<i>Високий</i>	<i>При наявності гіперглікемії</i>	<i>Відсутній</i>
<i>Осмолярність крові</i>	<i>Підвищена</i>	<i>Різко підвищена</i>	<i>Нормальна</i>	<i>Нормальна</i>
<i>Рівень кетонурії</i>	<i>Високий</i>	<i>Відсутній</i>	<i>Відсутній</i>	<i>Відсутній</i>
<i>Рівень натріємії</i>	<i>Нормальний</i>	<i>Високий</i>	<i>Нормальний</i>	<i>Нормальний</i>
<i>Рівень каліємії</i>	<i>Знижений</i>	<i>Знижений</i>	<i>Нормальний</i>	<i>Нормальний</i>
<i>Рівень азотемії</i>	<i>Підвищений чи нормальний</i>	<i>Нормальний чи підвищений</i>	<i>Нормальний</i>	<i>Нормальний</i>
<i>pH крові</i>	<i>Знижений</i>	<i>Нормальний</i>	<i>Знижений</i>	<i>Нормальний</i>

<i>Інші ознаки</i>	-	<i>Нервовопсихічні розлади, клініка тромбозів, гострі порушення мозкового кровообігу, часто гіпертермія</i>	<i>Поліморфна неврологічна симптоматика</i>	<i>Лікування інсуліном</i>
--------------------	---	---	---	----------------------------

21. Напрямки майбутніх досліджень

Метформін: що підтверджують дослідження переваг з точки зору вивчення серцево-судинних результатів.

Дослідження ролі похідних сульфонілсечовини на початку комбінованого прийому.

Довгострокові дослідження ролі самоконтролю як частина комплексу з навчанням пацієнтів і методами лікування, що використовувалися для досягнення мети.

Комбінований прийом ІАПФ і блокаторів рецепторів ангіотензин Пна початку діабетичної нефропатії.

Порівняльні дослідження трициклічних препаратів, дулоксетину, габапентину і прегабаліну.

Використана література

- 1 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Guidelines manual*. London: NICE, 2006.
- 2 International Diabetes Federation. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and immediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation*. Geneva: World Health Organisation, 2006.
- 3 Department of Health. *Health survey for England 2004*. London: DH, 2005.
- 4 International Diabetes Federation. *Diabetes atlas*. Brussels: IDF, 2006.
- 5 Morgan CL, Currie CJ, Peters JR. Relationship between diabetes and mortality: a population study using record linkage. *Diabetes Care* 2000;23(8):1103–1107.
- 6 Anon. *British National Formulary for Children* (3). UK: BMJ Publishing Group Ltd and RPS Publishing, 2007. <http://bnfc.org/bnfc>
- 7 National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Type 2 diabetes: methodology pack*. London: NCC-CC, 2006.
- 8 Healthcare Commission. *Managing diabetes: improving services for people with diabetes*. London: Commission for Healthcare Audit and Inspection, 2007.
- 9 Christensen NK, Williams P, Pfister R. Cost savings and clinical effectiveness of an extension service diabetes program. *Diabetes Spectrum* 2004;17(3):171–175.
- 10 Mortimer D, Kelly J. Economic evaluation of the good life club intervention for diabetes self-management. *Australian Journal of Primary Health* 2006;12(1):91–100.
- 11 Connor H, Annan F, Bunn E et al. The implementation of nutritional advice for people with diabetes. *Diabetic Medicine* 2003;20(10):786–807.
- 12 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children* (CG43). London: NICE, 2006.
- 13 Li Z, Hong K, Saltsman P et al. Long-term efficacy of soy-based meal replacements vs an individualized diet plan in obese type II DM patients: Relative effects on weight loss, metabolic parameters, and C-reactive protein. *European Journal of Clinical Nutrition* 2005;59(3):411–418.
- 14 Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJA et al. A low-fat vegan diet improves glycemic control and cardiovascular risk factors in a randomized clinical trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(8):1777–1783.
- 15 Brinkworth GD, Noakes M. Long-term effects of advice to consume a high-protein, low-fat diet, rather than a conventional weight-loss diet, in obese adults with type 2 diabetes: one-year follow-up of a randomised trial. *Diabetologia* 2004;47(10):1677–1686.
- 16 Daly ME, Paisey R. Short-term effects of severe dietary carbohydrate-restriction advice in Type 2 diabetes – a randomized controlled trial. *Diabetic Medicine* 2006;23(1):15–20.
- 17 Redmon JB, Susan KR, Kristell PR et al. One-year outcome of a combination of weight loss therapies for subjects with type 2 diabetes: A randomized trial. *Diabetes Care* 2003;26(9):2505.
- 18 Stern L, Iqbal N, Seshadri P et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2004; 140(10):778–785.
- 19 The Diabetes and Nutrition Study Group of the Spanish Diabetes Association (GSEDNu). Diabetes nutrition and complications trial: adherence to the ADA nutritional recommendations, targets of metabolic control, and onset of diabetes complications. A 7-year, prospective, population-

- based, observational multicenter study. *Journal of Diabetes & its Complications* 2006;20(6):361–366.
- 20 Van ST, Van de Laar FA, Van Leeuwe JF et al. The dieting dilemma in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: does dietary restraint predict weight gain 4 years after diagnosis? *Health Psychology* 2007; 26(1):105–112.
- 21 Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24(6):1069–1078.
- 22 Rubin RR, Ciechanowski P, Egede LE et al. Recognizing and treating depression in patients with diabetes. *Current Diabetes Reports* 2004;4(2):119–125.
- 23 de Groot M, Anderson R, Freedland KE et al. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine* 2001;63(4):619–630.
- 24 Lin EH, Katon W, Von KM et al. Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. *Diabetes Care* 2004;27(9):2154–2160.
- 25 Egede LE, Zheng D, Simpson K. Comorbid depression is associated with increased health care use and expenditures in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(3):464–470.
- 26 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults* (CG15). London: NICE, 2004.
- 27 National Institute for Clinical Excellence. *Depression: management of depression in primary and secondary care* (CG23). London: NICE, 2004.
- 28 Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *British Medical Journal* 2000;321(7258):405–412.
- 29 Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* 2004;141(6):421–431.
- 30 Gerstein HC, Pogue J. The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a prospective epidemiological analysis. *Diabetologia* 2005;48(9):1749–1755.
- 31 Iribarren C, Karter AJ, Go AS et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001;103(22):2668–2673.
- 32 Oglesby AK, Secnik K, Barron J, Al-Zakwani I, Lage MJ. The association between diabetes related medical costs and glycemic control: A retrospective analysis. *Cost Effectiveness & Resource Allocation* 2006;4:1.
- 33 Clarke PM, Gray AM, Briggs A et al. Cost-utility analyses of intensive blood glucose and tight blood pressure control in type 2 diabetes (UKPDS 72). *Diabetologia* 2005;48(5):868–877.
- 34 Clarke P, Gray A, Adler A et al. Cost-effectiveness analysis of intensive blood-glucose control with metformin in overweight patients with type II diabetes (UKPDS no. 51). *Diabetologia* 2001;44(3):298–304.
- 35 ACCORD. *ACCORD Study Announcement* www.accordtrial.org. Date of message: 6 February 2008.
- 36 Sarol JN, Nicodemus NA, Tan KM et al. Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966–2004). *Current Medical Research & Opinion* 2005;21(2):173–184.
- 37 Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005;28(6):1510–1517.
- 38 Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;(2):CD005060.

- 39 Jansen JP. Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus: a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons. *Current Medical Research & Opinion* 2006;22(4):671–681.
- 40 Farmer A, Wade A, French DP et al. The DiGEM trial protocol: a randomised controlled trial to determine the effect on glycaemic control of different strategies of blood glucose self-monitoring in people with type 2 diabetes. *BMC Family Practice* 2005;6(25)
- 41 Moreland EC, Volkening LK, Lawlor MT et al. Use of a blood glucose monitoring manual to enhance monitoring adherence in adults with diabetes: a randomized controlled trial. *Archives of Internal Medicine* 2006;166(6):689–695.
- 42 Siebolds M, Gaedeke O, Schwedes U et al. Self-monitoring of blood glucose – psychological aspects relevant to changes in HbA1c in type 2 diabetic patients treated with diet or diet plus oral antidiabetic medication. *Patient Education & Counseling* 2006;62(1):104–110.
- 43 Karter AJ, Chan J, Parker MM et al. Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 2006;29(8).
- 44 Martin S, Schneider B, Heinemann L et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and longterm outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia* 2006;49(2):271–278.
- 45 Wen L, Parchman ML, Linn WD et al. Association between self-monitoring of blood glucose and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2004; 61(22):2401–2405.
- 46 Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Is self-monitoring of blood glucose appropriate for all type 2 diabetic patients? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2006;29(8):1764–1770.
- 47 Schutt M, Kern W, Krause U et al. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to longterm metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 2006;114(7):384–388.
- 48 Kalergis M, Nadeau J, Pacaud D et al. Accuracy and reliability of reporting self-monitoring of blood glucose results in adults with type 1 and type 2 diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 2006;30(3):241–247.
- 49 Lawton J, Peel E, Douglas M et al. ‘Urine testing is a waste of time’: newly diagnosed type 2 diabetes patients’ perceptions of self-monitoring. *Diabetic Medicine* 2004;21(9):1045–1048.
- 50 Peel E, Parry O, Douglas M et al. Blood glucose self-monitoring in non-insulin-treated type 2 diabetes: a qualitative study of patients’ perspectives. *British Journal of General Practice* 2004;54(500):183–188.
- 51 Palmer AJ, Dinneen S, Gavin JR, III et al. Cost-utility analysis in a UK setting of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes. *Current Medical Research & Opinion* 2006;22(5):861–872.
- 52 Gray A, Clarke P, Farmer A et al. Implementing intensive control of blood glucose concentration and blood pressure in type 2 diabetes in England: Cost analysis (UKPDS 63). *British Medical Journal* 2002; 325(7369):860–863.
- 53 UK Prospective Diabetes Study 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). UKPDS Group. *Lancet* 1998;352(9131):837–853.
- 54 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *New England Journal of Medicine* 2006;355(23):2427–2443.
- 55 UK Prospective Diabetes Study Group. UK prospective diabetes study 16. Overview of 6 years’ therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44(11):1249–1258.
- 56 Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;(3):CD002966.

- 57 Salpeter S, Greyber E, Pasternak G et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;(2):CD002967.
- 58 Cryer DR, Nicholas SP, Henry DH et al. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC Approach Study. *Diabetes Care* 2005;28(3):539–543.
- 59 Schernthaner G, Matthews DR, Charbonnel B et al. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89(12):6068–6076.
- 60 Derosa G, Franzetti I, Gadaleta G et al. Metabolic variations with oral antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: comparison between glimepiride and metformin. *Diabetes, Nutrition & Metabolism – Clinical & Experimental* 2004;17(3):143–150.
- 61 Weissman P, Goldstein BJ, Rosenstock J et al. Effects of rosiglitazone added to submaximal doses of metformin compared with dose escalation of metformin in type 2 diabetes: the EMPIRE Study. *Current Medical Research & Opinion* 2005;21(12):2029–2035.
- 62 Bailey CJ, Bagdonas A, Rubes J et al. Rosiglitazone/metformin fixed-dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clinical Therapeutics* 2005;27(10):1548–1561.
- 63 Marre M, Van GL, Usadel KH et al. Nateglinide improves glycaemic control when added to metformin monotherapy: results of a randomized trial with type 2 diabetes patients. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2002;4(3):177–186.
- 64 Kvapil M, Swatko A, Hilberg C et al. Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: an effective combination in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2006;8(1):39–48.
- 65 Fujioka K, Pans M, Joyal S. Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus switched from twicedaily immediate-release metformin to a once-daily extended-release formulation. *Clinical Therapeutics* 2003;25(2):515–529.
- 66 Fujioka K, Brazg RL, Raz I et al. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2005;7(1):28–39.
- 67 Blonde L, Dailey G, Jabbour SA et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Current Medical Research & Opinion* 2006;20(4):565–572.
- 68 Mohammad F, Fenna I, Leong K et al. Audit of metformin sustained release (SR) in patients intolerant of immediate release metformin. *Diabetic Medicine* 2006;23(Suppl 2):111.
- 69 Nagle A, Brake J, Hopkins M et al. Glucophage SR. Can it really make a difference? *Diabetic Medicine* 2006;23(Suppl 2):110.
- 70 Thomas Z, Phillips SM, Hogan D et al. The tolerability of prolonged-release metformin (Glucophage SR) in previously metformin intolerant patients – review of local experience. *Diabetic Medicine* 2006; 23(Suppl 2):111.
- 71 Yousseif A, Roberts S, Malik S et al. Patient reported side effects and compliance with Glucophage SR. *Diabetic Medicine* 2006;23(Suppl 2):111.
- 72 Palmer AJ, Roze S, Lammert M et al. Comparing the long-term cost-effectiveness of repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin in type 2 diabetes patients with inadequate

- glycaemic control: an application of the CORE Diabetes Model in type 2 diabetes. *Current Medical Research & Opinion* 2004;20(Suppl 1):S41–S51.
- 73 Salas M, Ward A, Caro J. Health and economic effects of adding nateglinide to metformin to achieve dual control of glycosylated hemoglobin and postprandial glucose levels in a model of type 2 diabetes mellitus. *Clinical Therapeutics* 2002;24(10):1690–1705.
- 74 Ward AJ, Salas M, Caro JJ, Owens D. Health and economic impact of combining metformin with nateglinide to achieve glycemic control: comparison of the lifetime costs of complications in the UK. *Cost Effectiveness & Resource Allocation* 2004;2:2.
- 75 Caro JJ, Salas M, Ward AJ et al. Combination therapy for type 2 diabetes: what are the potential health and cost implications in Canada? *Canadian Journal of Diabetes* 2003;27(1):33–41.
- 76 Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I et al. Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26(8):2231–2237.
- 77 Tong PC, Chow CC, Jorgensen LN et al. The contribution of metformin to glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus receiving combination therapy with insulin. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2002;57(2):93–98.
- 78 Inukai K, Watanabe M, Nakashima Y et al. Efficacy of glimepiride in Japanese type 2 diabetic subjects. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2005;68(3):250–257.
- 79 Jibrán R, Suliman MI, Qureshi F et al. Safety and efficacy of repaglinide compared with glibenclamide in the management of type 2 diabetic Pakistani patients. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 2006;22(4):385–390.
- 80 Saloranta C, Hershon K, Ball M et al. Efficacy and safety of nateglinide in type 2 diabetic patients with modest fasting hyperglycemia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002;87(9):4171–4176.
- 81 Bengel FM, Abletshauser C, Neverve J et al. Effects of nateglinide on myocardial microvascular reactivity in type 2 diabetes mellitus: a randomized study using positron emission tomography. *Diabetic Medicine* 2005;22(2):158–163.
- 82 Moses RG, Gomis R, Frandsen KB et al. Flexible meal-related dosing with repaglinide facilitates glycemic control in therapy-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(1):11–15.
- 83 Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD et al. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 2004;27(6):1265–1270.
- 84 Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L et al. Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: a one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. *Clinical Therapeutics* 2003;25(2):472–484.
- 85 Madsbad S, Kilhovd B, Lager I et al. Comparison between repaglinide and glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 1-year multicentre study. *Diabetic Medicine* 2001;18(5):395–401.
- 86 Esposito K, Giugliano D, Nappo F et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2004;110(2):214–219.
- 87 Furlong NJ, Hulme SA, O'Brien SV et al. Comparison of repaglinide vs. gliclazide in combination with bedtime NPH insulin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral hypoglycaemic agents. *Diabetic Medicine* 2003;20(11):935–941.
- 88 Raskin P, Klaff L, McGill J et al. Efficacy and safety of combination therapy: repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin. *Diabetes Care* 2003;26(7):2063–2068.

- 89 Gerich J, Raskin P, Jean LL et al. PRESERVE-beta: two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 2005;28(9):2093–2099.
- 90 Ristic S, ColloberMaugeais C, Pecher E et al. Comparison of nateglinide and gliclazide in combination with metformin, for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on maximum doses of metformin alone. *Diabetic Medicine* 2006;23(7):757–762.
- 91 Horton ES, Foley JE, Shen SG et al. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with nateglinide and metformin in treatment-naive patients with type 2 diabetes. *Current Medical Research & Opinion* 2004;20(6):883–889.
- 92 Dashora UK, Sibal L, Ashwell SG et al. Insulin glargine in combination with nateglinide in people with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Diabetic Medicine* 2007;24(4):344–349.
- 93 Schernthaner G, Grimaldi A, Di MU et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *European Journal of Clinical Investigation* 2004;34(8): 535–542.
- 94 Lu CH, Chang CC, Chuang LM et al. Double-blind, randomized, multicentre study of the efficacy and safety of gliclazide-modified release in the treatment of Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2006;8(2):184–191.
- 95 Charpentier G, Fleury F, Kabir M et al. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 2001;18(10):828–834.
- 96 Forst T, Eriksson JW, Strotmann HJ et al. Metabolic effects of mealtime insulin lispro in comparison to glibenclamide in early type 2 diabetes. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 2003;111(2): 97–103.
- 97 Wright AD, Cull CA, Macleod KM et al. Hypoglycemia in type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis (UKPDS 73). *Journal of Diabetes & its Complications* 2006;20(6):395–401.
- 98 Gray A, Raikou M, McGuire A et al. Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: Economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). *British Medical Journal* 2000;320(7246):1373–1378.
- 99 Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;(2):CD003639.
- 100 Ko GTC, Tsang CC, Ng CW et al. Effects on blood pressure of the a-glucosidase inhibitor acarbose compared with the insulin enhancer glibenclamide in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Clinical Drug Investigation* 2001;21(6):401–408.
- 101 Goke B, German Pioglitazone Study Group. Effects on blood pressure of the a-glucosidase inhibitor acarbose compared with the insulin enhancer glibenclamide in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Treatments in Endocrinology* 2002;1(5):329–336.
- 102 Feinbock C, Luger A, Klingler A et al. Effects on blood pressure of the a-glucosidase inhibitor acarbose compared with the insulin enhancer glibenclamide in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Nutrition & Metabolism - Clinical & Experimental* 2003;16(4):214–221.
- 103 Hwu CM, Ho LT, Fuh MM et al. Effects on blood pressure of the a-glucosidase inhibitor acarbose compared with the insulin enhancer glibenclamide in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2003;60(2):111–118.

- 104 Phillips P, Karrasch J, Scott R et al. Effects on blood pressure of the α -glucosidase inhibitor acarbose compared with the insulin enhancer glibenclamide in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(2):269–273.
- 105 Bachmann W, Petzinna D, Raptis SA et al. Effects on blood pressure of the α -glucosidase inhibitor acarbose compared with the insulin enhancer glibenclamide in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Clinical Drug Investigation* 2003;23(10):679–686.
- 106 Lin BJ, Wu HP, Huang HS et al. Effects on blood pressure of the α -glucosidase inhibitor acarbose compared with the insulin enhancer glibenclamide in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes & its Complications* 2003;17(4):179–185.
- 107 Segal P, Eliahou HE, Petzinna D et al. Effects on blood pressure of the α -glucosidase inhibitor acarbose compared with the insulin enhancer glibenclamide in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Clinical Drug Investigation* 2005;25(9):589–595.
- 108 White TJ, Vanderplas A, Chang E et al. The costs of non-adherence to oral antihyperglycemic medication in individuals with diabetes mellitus and concomitant diabetes mellitus and cardiovascular disease in a managed care environment. *Disease Management and Health Outcomes* 2004;12(3):181–188.
- 109 Quilici S, Chancellor J, Maclaine G et al. Cost-effectiveness of acarbose for the management of impaired glucose tolerance in Sweden. *International Journal of Clinical Practice* 2005;59(10):1143–1152.
- 110 Huang ES, Shook M, Jin L et al. The impact of patient preferences on the cost-effectiveness of intensive glucose control in older patients with new-onset diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(2):259–264.
- 111 Johnson JA, Simpson SH, Toth EL et al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2005;22(4):497–502.
- 112 Evans JMM, Ogston SA, Emslie-Smith A et al. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: A comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* 2006;49(5):930–936.
- 113 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Glitazones in the treatment of type 2 diabetes (Review of TA9 and TA21)*. (TA63). London: NICE, 2003.
- 114 European Medicines Agency. 2007. www.emea.europa.eu
- 115 Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *New England Journal of Medicine* 2007;356(24):2457–2471.
- 116 Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis. *New England Journal of Medicine* 2007;357(1):28–38.
- 117 Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *The Journal of the American Medical Association* 2007;298(10):1180–1188.
- 118 Diamond GA, Bax L, Kaul S. Uncertain effects of rosiglitazone on the risk for myocardial infarction and cardiovascular death. *Annals of Internal Medicine* 2007;147(8):578–581.
- 119 Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis [see comment]. *The Journal of the American Medical Association* 2007;298(10):1189–1195.
- 120 Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007;370(9593):1129–1136.

- 121 GlaxoSmithKline. Coronary heart disease outcomes in patients receiving antidiabetic agents. Uxbridge, Middlesex: GlaxoSmithKline, 2008.
- 122 Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K et al. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;(3):CD006063.
- 123 Derosa G, Gaddi AV, Piccinni MN et al. Differential effect of glimepiride and rosiglitazone on metabolic control of type 2 diabetic patients treated with metformin: a randomized, double-blind, clinical trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2006;8(2):197–205.
- 124 Rosenstock J, Goldstein BJ, Vinik AI et al. Effect of early addition of rosiglitazone to sulphonylurea therapy in older type 2 diabetes patients (>60 years): the Rosiglitazone Early vs. Sulphonylurea Titration (RESULT) study. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2006;8(1):49–57.
- 125 Raskin P, McGill J, Saad MF et al. Combination therapy for type 2 diabetes: repaglinide plus rosiglitazone. *Diabetic Medicine* 2004;21(4):329–335.
- 126 Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO et al. Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *Journal of Hypertension* 2006;24(10):2047–2055.
- 127 Vongthavaravat V, Wajchenberg BL, Waitman JN et al. An international study of the effects of rosiglitazone plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. *Current Medical Research & Opinion* 2002;18(8):456–461.
- 128 St John SM, Rendell M, Dandona P et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(11): 2058–2064.
- 129 Hanefeld M, Patwardhan R, Jones NP et al. A one-year study comparing the efficacy and safety of rosiglitazone and glibenclamide in the treatment of type 2 diabetes. *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2007;17(1):13–23.
- 130 Kerenyi Z, Samer H, James R et al. Combination therapy with rosiglitazone and glibenclamide compared with upward titration of glibenclamide alone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2004;63(3):213–223.
- 131 Derosa G, Gaddi AV, Piccinni MN et al. Antithrombotic effects of rosiglitazone-metformin versus glimepiride-metformin combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Pharmacotherapy* 2005;25(5):637–645.
- 132 Baksi A, James RE, Zhou B et al. Comparison of uptitration of gliclazide with the addition of rosiglitazone to gliclazide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on half-maximal doses of a sulphonylurea. *Acta Diabetologica* 2004;41(2):63–69.
- 133 Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi PD et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with metformin. *Internal Medicine Journal* 2007;37(2): 79–86.
- 134 Rosenstock J, Rood J, Cobitz A et al. Initial treatment with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with monotherapy with either rosiglitazone or metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2006;8(6):650–660.
- 135 Stewart MW, Cirkel DT, Furueth K et al. Effect of metformin plus rosiglitazone compared with metformin alone on glycaemic control in well-controlled type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2006;23(10): 1069–1078.
- 136 Home PD, Jones NP, Pocock SJ et al. Rosiglitazone RECORD study: glucose control outcomes at 18 months. *Diabetic Medicine* 2007;24(6):626–634.
- 137 Raskin P, Rendell M, Riddle MC et al. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(7):1226–1232.

- 138 Home PD, Bailey CJ, Donaldson J et al. A double-blind randomized study comparing the effects of continuing or not continuing rosiglitazone + metformin therapy when starting insulin therapy in people with type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2007;24(6):618–625.
- 139 Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care* 2006;29(3):554–559.
- 140 Vinik AI, Zhang Q. Adding insulin glargine versus rosiglitazone: health-related quality-of-life impact in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(4):795–800.
- 141 Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K et al. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;(4):CD006060.
- 142 Dormandy JA. PROactive study. *Lancet* 2006;367(9405):26–27.
- 143 Yudkin J.S., Freemantle N. PROactive study. *Lancet* 2006;367(3504):24–25.
- 144 PROactive Study Executive Committee and Data and Safety Monitoring Committee. PROactive study. *Lancet* 2006;367(9515):982.
- 145 Mattoo V, Eckland D, Widel M et al. Metabolic effects of pioglitazone in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus whose disease is not adequately controlled with insulin therapy: results of a six-month, randomized, double-blind, prospective, multicenter, parallel-group study. *Clinical Therapeutics* 2005;27(5):554–567.
- 146 Davidson JA, Perez A, Zhang J. Addition of pioglitazone to stable insulin therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes: results of a double-blind, multicentre, randomized study. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2006;8(2):164–174.
- 147 Raz I, Stranks S, Filipczak R et al. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 30 combined with pioglitazone in type 2 diabetes poorly controlled on glibenclamide (glyburide) monotherapy or combination therapy: an 18-week, randomized, open-label study. *Clinical Therapeutics* 2005;27(9):1432–1443.
- 148 Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005;48(6):1093–1104.
- 149 Jain R, Osei K, Kupfer S et al. Long-term safety of pioglitazone versus glyburide in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2006;26(10):1388–1395.
- 150 Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;49(17):1772–1780.
- 151 Mazzone T, Meyer PM, Feinsein SB et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *The Journal of the American Medical Association* 2006;296(21):2572–2581.
- 152 Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ et al. effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38(3):865–873.
- 153 Berlie HD, Kalus JS, Jaber LA. Thiazolidinediones and the risk of edema: a meta-analysis. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2007;76(2):279–289.
- 154 Czoski-Murray C, Warren E, Chilcott J et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and economic evaluation (structured abstract). *Health Technology Assessment* 2004;8(13)
- 155 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Diabetes (type 2) – pioglitazone (replaced by TA63) (TA21)*. London: NICE, 2001.

- 156 Beale S, Bagust A, Shearer AT et al. Cost-effectiveness of rosiglitazone combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the UK. *Pharmacoeconomics* 2006;24(Suppl 1):21–34.
- 157 Tilden DP, Mariz S, O'BryanTear G et al. A lifetime modelled economic evaluation comparing pioglitazone and rosiglitazone for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the UK. *Pharmacoeconomics* 2007;25(1):39–54.
- 158 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. 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(9493):1279–1289.
- 159 Buse JB, Henry RR, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(11):2628–2635.
- 160 DeFronzo RA, Ratner RE, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(5):1092–1100.
- 161 Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28(5):1083–1091.
- 162 Blonde L, Klein EJ, Han J et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2006;8(4):436–447.
- 163 Poon T, Nelson P, Shen L et al. Exenatide improves glycemic control and reduces body weight in subjects with type 2 diabetes: a dose-ranging study. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2005;7(3):467–477.
- 164 Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2005;143(8):559–569.
- 165 Secnik BK, Matza LS, Oglesby A et al. Patient-reported outcomes in a trial of exenatide and insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes. *Health & Quality of Life Outcomes* 2006;4(80).
- 166 Nauck MA, Duran S, Kim D et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a noninferiority study. *Diabetologia* 2007;50(2):259–267.
- 167 Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran GS et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2007;146(7): 477–485.
- 168 European Medicines Agency. *EPARs for authorised medicinal products for human use*. Available from: www.emea.europa.eu. Last accessed on: 19 January 2008.
- 169 Ray JA, Boye KS, Yurgin N et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK: a model of long-term clinical and cost outcomes. *Current Medical Research & Opinion* 2007;23(3): 609–622.
- 170 Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE et al. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;(4):CD003418.
- 171 Kokic SB. Lispro insulin and metformin versus other combination in the diabetes mellitus type 2 management after secondary oral antidiabetic drug failure. *Collegium Antropologicum* 2003;27(1):181–187.

172 Olsson PO, Lindstrom T. Combination- therapy with bedtime nph insulin and sulphonylureas gives similar glycaemic control but lower weight gain than insulin twice daily in patients with type 2 diabetes.

Diabetes & Metabolism 2002;28(4:Pt 1):272–277.

173 Altuntas Y, Ozen B, Ozturk B et al. Comparison of additional metformin or NPH insulin to mealtime insulin lispro therapy with mealtime human insulin therapy in secondary OAD failure. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2003;5(6):371–378.

174 Kabadi MU, Kabadi UM. Efficacy of sulfonylureas with insulin in type 2 diabetes mellitus. *Annals of Pharmacotherapy* 2003;37(11):1572–1576.

175 Zargar AH, Masoodi SR, Laway BA et al. Response of regimens of insulin therapy in type 2 diabetes mellitus subjects with secondary failure. *Journal of the Association of Physicians of India* 2002;50(5):641–646.

176 Douek IF, Allen SE, Ewings P et al. Continuing metformin when starting insulin in patients with type 2 diabetes: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Diabetic Medicine* 2005;22(5):634–640.

177 Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff P et al. Starting insulin in type 2 diabetes: continue oral hypoglycemic agents? A randomized trial in primary care. *Journal of Family Practice* 2004;53(5):393–399.

178 Janka HU, Plewe G, Riddle MC et al. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(2):254–259.

179 Stehouwer MH, DeVries JH, Lumeij JA et al. Combined bedtime insulin – daytime sulphonylurea regimen compared with two different daily insulin regimens in type 2 diabetes: effects on HbA1c and hypoglycaemia rate – a randomised trial. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2003;19(2):148–152.

180 Lechleitner M, Roden M, Haehling E et al. Insulin glargine in combination with oral antidiabetic drugs as a cost-equivalent alternative to conventional insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2005;117(17):593–598.

181 Drummond M, O'Brien B, Stoddart G, Torrance G. *Methods for economic evaluation of health care programmes*, 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, 2003.

182 Christiansen JS, Vaz JA, Metelko Z. Twice daily biphasic insulin aspart improves postprandial glycaemic control more effectively than twice daily NPH insulin, with low risk of hypoglycaemia, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2003;5(6):446–454.

183 Kilo C, Mezitis N, Jain R et al. Starting patients with type 2 diabetes on insulin therapy using once-daily injections of biphasic insulin aspart 70/30, biphasic human insulin 70/30, or NPH insulin in combination with metformin. *Journal of Diabetes & its Complications* 2003;17(6):307–313.

184 Ceriello A, Del PS, Bue VJ et al. Premeal insulin lispro plus bedtime NPH or twice-daily NPH in patients with type 2 diabetes: acute postprandial and chronic effects on glycemic control and cardiovascular risk factors. *Journal of Diabetes & its Complications* 2007;21(1):20–27.

185 Siebenhofer A, Plank J, Berghold A et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;(2):CD003287.

186 Boehm BO, Home PD, Behrend C et al. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients [erratum appears in *Diabetic Medicine*. 2002 Sep;19(9):797]. *Diabetic Medicine* 2002;19(5):393–399.

187 Boehm BO, Vaz JA, Brondsted L et al. Long-term efficacy and safety of biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *European Journal of Internal Medicine* 2004;15(8):496–502.

- 188 Abrahamian H, Ludvik B, Schernthaner G et al. Improvement of glucose tolerance in type 2 diabetic patients: traditional vs. modern insulin regimens (results from the Austrian Biaspart Study). *Hormone & Metabolic Research* 2005;37(11):684–689.
- 189 Schernthaner G, Kopp HP, Ristic S et al. Metabolic control in patients with type 2 diabetes using Humalog Mix50 injected three times daily: crossover comparison with human insulin 30/70. *Hormone & Metabolic Research* 2004;36(3):188–193.
- 190 Ligthelm RJ, Mouritzen U, Lynggaard H et al. Biphasic insulin aspart given thrice daily is as efficacious as a basal-bolus insulin regimen with four daily injections: a randomised open-label parallel group four months comparison in patients with type 2 diabetes. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 2006;114(9):511–519.
- 191 Joshi SR, Kalra S, Badgandi M et al. Designer insulins regimens in clinical practice – pilot multicenter Indian study. *Journal of the Association of Physicians of India* 2005;53(Sept):775–779.
- 192 Davies M, Storms F, Shutler S. Initiation of Insulin Glargine in type 2 patients with suboptimal glycaemic control on twice-daily premix insulin: results from the AT.LANTUS trial. *Diabetologia* 2004;47(Suppl 1):319.
- 193 National Institute for Clinical Excellence. *The clinical effectiveness and cost effectiveness of long acting insulin analogues for diabetes* (TA53). London: NICE, 2002.
- 194 Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a metaanalysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(4):950–955.
- 195 Horvath K, Jeitler K, Berghold A et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;(2):CD005613.
- 196 Yki JH, Kauppinen MR, Tiikkainen M et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006;49(3):442–451.
- 197 Herman WH, Ilag LL, Johnson SL et al. A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(7):1568–1573.
- 198 Raskin P, Allen E, Hollander P et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005;28(2):260–265.
- 199 Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Archives of Medical Research* 2006;37(4):495–501.
- 200 Rosskamp R. Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 2003;20(7):545–551.
- 201 Malone JK, Kerr LF, Campaigne BN et al. Combined therapy with insulin lispro mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Clinical Therapeutics* 2004;26(12):2034–2044.
- 202 Malone JK, Bai S, Campaigne BN et al. Twice-daily pre-mixed insulin rather than basal insulin therapy alone results in better overall glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2005;22(4): 374–381.
- 203 Jacober SJ, Scism BJ, Zagar AJ. A comparison of intensive mixture therapy with basal insulin therapy in insulin-naïve patients with type 2 diabetes receiving oral antidiabetes agents. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2006;8(4):448–455.
- 204 Kann PH, Wascher T, Zackova V et al. Starting insulin therapy in type 2 diabetes: twice-daily biphasic insulin aspart 30 plus metformin versus once-daily insulin glargine plus glimepiride. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 2006;114(9):527–532.

- 205 Kazda C, Hulstrunk H, Helsberg K et al. Prandial insulin substitution with insulin lispro or insulin lispro mid mixture vs. basal therapy with insulin glargine: a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Journal of Diabetes & its Complications* 2006;20(3):145–152.
- 206 Pan CY, Sinnassamy P, Chung KD et al. Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian type 2 diabetes patients. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2007;76(1):111–118.
- 207 Raskin PR, Hollander PA, Lewin A et al. Basal insulin or premix analogue therapy in type 2 diabetes patients. *European Journal of Internal Medicine* 2007;18(1):56–62.
- 208 Yokoyama H, Tada J, Kamikawa F et al. Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin to morning insulin glargine in type 2 diabetic patients on basal-prandial insulin therapy. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2006;73(1):35–40.
- 209 Standl E, Maxeiner S, Raptis S et al. Once-daily insulin glargine administration in the morning compared to bedtime in combination with morning glimepiride in patients with type 2 diabetes: an assessment of treatment flexibility. *Hormone & Metabolic Research* 2006;38(3):172–177.
- 210 Gerstein HC, Yale JF, Harris SB et al. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. *Diabetic Medicine* 2006;23(7):736–742.
- 211 Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU et al. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 2003;138(12):952–959.
- 212 Massi BM, Humburg E, Dressler A et al. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Hormone & Metabolic Research* 2003;35(3):189–196.
- 213 Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J et al. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26(11):3080–3086.
- 214 Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24(4):631–636.
- 215 Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J et al. Systematic review and economic evaluation of a longacting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technology Assessment* 2004;8(45):iii, 1–57.
- 216 McEwan P, Poole CD, Telow T et al. Evaluation of the cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of type 1 diabetes in the UK. *Current Medical Research & Opinion* 2007;23(1): S7–S19.
- 217 National Institute for Health and Clinical Excellence. *The clinical effectiveness and cost effectiveness of insulin pump therapy (TA57)*. London: NICE, 2003.
- 218 Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM et al. The National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP): a five-year progress report. *Clinical Chemistry* 2001;47:1985–1992.
- 219 Coscelli C. Safety, efficacy, acceptability of a pre-filled insulin pen in diabetic patients over 60 years old. *Diabetes Research & Clinical Practice* 1995;28(3):173–177.
- 220 Fox C, McKinnon C, Wall A et al. Ability to handle, and patient preference for, insulin delivery devices in visually impaired patients with type 2 diabetes. *Practical Diabetes International* 2002;19(4):104–107.
- 221 Kadiri A, Chraibi A, Marouan F et al. Comparison of NovoPen 3 and syringes/vials in the acceptance of insulin therapy in NIDDM patients with secondary failure to oral hypoglycaemic agents. *Diabetes Research & Clinical Practice* 1998;41(1):15–23.

- 222 Korytkowski M, Bell D, Jacobsen C et al. A multicenter, randomized, open-label, comparative, two-period crossover trial of preference, efficacy, and safety profiles of a prefilled, disposable pen and conventional vial/syringe for insulin injection in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus. *Clinical Therapeutics* 2003;25(11):2836–2848.
- 223 Shelmet J. Preference and resource utilization in elderly patients: InnoLet versus vial/syringe. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2004;63(1):27–35.
- 224 Stockl K, Ory C, Vanderplas A et al. An evaluation of patient preference for an alternative insulin delivery system compared to standard vial and syringe. *Current Medical Research & Opinion* 2007;23(1):133–146.
- 225 Asakura T, Seino H. Assessment of dose selection attributes with audible notification in insulin pen devices. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2005;7(4):620–626.
- 226 Turner R, Holman R, Stratton I et al. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *British Medical Journal* 1998;317:703–713.
- 227 Sibal L, Law HN, Gebbie J et al. Cardiovascular risk factors predicting the development of distal symmetrical polyneuropathy in people with type 1 diabetes: A 9-year follow-up study. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006;1084:304–318.
- 228 Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005;16(10):3027–3037.
- 229 Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005;16(7):2170–2179.
- 230 Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ et al. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus (UKPDS 69). *Archives of Ophthalmology* 2004;122(11):1631–1640.
- 231 Bakris GL, Weir MR, Shanifar S et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Archives of Internal Medicine* 2003;163(13):1555–1565.
- 232 Estacio RO, Coll JR, Tran ZV et al. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *American Journal of Hypertension* 2006;19(12):1241–1248.
- 233 Schrier RW, Estacio RO, Esler A et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney International* 2002;61(3):1086–1097.
- 234 Turnbull F, Neal B, Algert C et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Archives of Internal Medicine* 2005;165(12):1410–1419.
- 235 Torffvit O, Agardh CD. A blood pressure cut-off level identified for renal failure, but not for macrovascular complications in type 2 diabetes: a 10-year observation study. *Hormone & Metabolic Research* 2002;34(1):32–35.
- 236 Strippoli GF, Craig M, Craig JC. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;(4):CD004136.

- 237 Strippoli GF, Bonifati C, Craig M et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;(4):CD006257.
- 238 Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366(9502):2026–2033.
- 239 Mann JF, Gerstein HC, Yi QL et al. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *American Journal of Kidney Diseases* 2003;42(5):936–942.
- 240 Mann JF, Gerstein HC, Yi QL et al. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomized study. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003;14(3):641–647.
- 241 Bosch J. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation* 2005;112(9):1339–1346.
- 242 Barnett AH, Bain SC, Bouter P et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine* 2004;351(19):1952–1961.
- 243 Sengul AM, Altuntas Y, Kurklu A et al. Beneficial effect of lisinopril plus telmisartan in patients with type 2 diabetes, microalbuminuria and hypertension. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2006;71(2):210–219.
- 244 Dalla VM, Pozza G, Mosca A et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes, Nutrition & Metabolism – Clinical & Experimental* 2004;17(5):259–266.
- 245 Fogari R, Preti P, Zoppi A et al. Effects of amlodipine fosiopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. *American Journal of Hypertension* 2002;15(12):1042–1049.
- 246 Ruggenti P, Perna A, Ganeva M et al. Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDICT trial. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006;17(12):3472–3481.
- 247 Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Archives of Internal Medicine* 2005;165(12): 1401–1409.
- 248 Fernandez R, Puig JG, Rodriguez PJ et al. Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomised, double-blind study. *Journal of Human Hypertension* 2001;15(12):849–856.
- 249 Holzgreve H, Nakov R, Beck K et al. Antihypertensive therapy with verapamil SR plus trandolapril versus atenolol plus chlorthalidone on glycemic control. *American Journal of Hypertension* 2003;16(5:Pt 1):381–386.
- 250 Derosa G, Cicero AF, Gaddi A et al. Effects of doxazosin and irbesartan on blood pressure and metabolic control in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2005;45(6):599–604.
- 251 Derosa G, Cicero AF, Bertone G et al. Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid

- profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a 12-month, randomized, double-blind study. *Clinical Therapeutics* 2004;26(8):1228–1236.
- 252 Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106(6):672–678.
- 253 Appel GB, Radhakrishnan J, Avram MM et al. Analysis of metabolic parameters as predictors of risk in the RENAAL study. *Diabetes Care* 2003;26(5):1402–1407.
- 254 Remuzzi G, Ruggenti P, Perna A et al. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of the RENAAL trial results. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004;15(12):3117–3125.
- 255 Andersen S, Bröchner-Mortensen J, Parving HH et al. Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 2003;26(12):3296–3302.
- 256 Lindholm LH, Ibsen H. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):1004–1010.
- 257 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2001; 345(12):851–860.
- 258 Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: an analysis of findings from the VALUE trial. *Journal of Hypertension* 2006;24(11):2163–2168.
- 259 Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association* 2003;290(21):2805–2816.
- 260 Bakris GL, Fonseca V. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association* 2004;292(18):2227–2236.
- 261 Black HR, Elliott WJ, Grandits G et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *The Journal of the American Medical Association* 2003; 289(16):2073–2082.
- 262 Dahlöf B. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895–906.
- 263 Beard SM, Gaffney L, Backhouse ME. An economic evaluation of ramipril in the treatment of patients at high risk for cardiovascular events due to diabetes mellitus (structured abstract). *Journal of Medical Economics* 2001;4:199–205.
- 264 Schadlich PK, Brecht JG, Rangoonwala B et al. Cost effectiveness of ramipril in patients at high risk for cardiovascular events: economic evaluation of the HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) study for Germany from the Statutory Health Insurance perspective. *Pharmacoeconomics* 2004;22(15):955–973.
- 265 Gray A, Clarke P, Raikou M et al. An economic evaluation of atenolol vs. captopril in patients with type 2 diabetes (UKPDS 54). *Diabetic Medicine* 2001;18(6):438–444.

- 266 Palmer AJ, Annemans L, Roze S et al. An economic evaluation of the Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) in a UK setting. *Journal of Human Hypertension* 2004;18:733–738.
- 267 Rodby RA, Chiou CF, Borenstein J et al. The cost-effectiveness of irbesartan in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetic nephropathy. *Clinical Therapeutics* 2003;25(7):2102–2119.
- 268 Coyle D, Rodby RA. Economic evaluation of the use of irbesartan and amlodipine in the treatment of diabetic nephropathy in patients with hypertension in Canada. *Canadian Journal of Cardiology* 2004;20(1):71–79.
- 269 Vora J, Carides G, Robinson P. Effects of losartan-based therapy on the incidence of end-stage renal disease and associated costs in type 2 diabetes mellitus: A retrospective cost-effectiveness analysis in the United Kingdom. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 2005;66(6):475–485.
- 270 Smith DG, Nguyen AB, Peak CN et al. Markov modeling analysis of health and economic outcomes of therapy with valsartan versus amlodipine in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2004;10(1):26–32.
- 271 *International currency rates*. Available from: *Financial Times*. Last accessed on: 13 March 2007.
- 272 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Hypertension: management of hypertension in adults in primary care* (CG34). London: NICE, 2006.
- 273 Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 1998;339(4):229–234.
- 274 Eddy DM, Schlessinger L. Validation of the archimedes diabetes model. *Diabetes Care* 2003;26(11): 3102–3110.
- 275 Song SH, Brown PM. Coronary heart disease risk assessment in diabetes mellitus: comparison of UKPDS risk engine with Framingham risk assessment function and its clinical implications. *Diabetic Medicine* 2004;21(3):238–245.
- 276 Stephens JW, Ambler G, Vallance P et al. Cardiovascular risk and diabetes. Are the methods of risk prediction satisfactory? *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2004;11(6): 521–528.
- 277 Guzder RN, Gatling W, Mullee MA et al. Prognostic value of the Framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed type 2 diabetes: results from a United Kingdom study. *Diabetic Medicine* 2005;22(5):554–562.
- 278 Coleman RL, Stevens RJ, Renakaran R et al. Framington, SCORE and DECODE do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(5):1292–1293.
- 279 Stevens RJ, Kothari V, Adler AI et al. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clinical Science* 2001;101(6):671–679.
- 280 Tuomilehto J, Rastenyte D. Epidemiology of macrovascular disease and hypertension in diabetes mellitus. *International textbook of diabetes mellitus*, 2nd edn. Chichester: John Wiley, 1997: 1559–1583.
- 281 Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493): 1267–1278.
- 282 Vijan S, Hayward RA, American College of Physicians. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine* 2004;140(8):650–658.

- 283 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Statins for the prevention of cardiovascular events in patients at increased risk of developing cardiovascular disease or those with established cardiovascular disease* (TA94). London: NICE, 2006.
- 284 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous familial and non-familial) hypercholesterolaemia* (TA132). London: NICE, 2007.
- 285 Insull W, Kafonek S, Goldner D et al. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10mg) with simvastatin (10mg) at six weeks. ASSET Investigators. *American Journal of Cardiology* 2001;87(5):554–559.
- 286 van Venrooij FV, van de Ree MA, Bots ML et al. Aggressive lipid lowering does not improve endothelial function in type 2 diabetes: the Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) Study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2002;25(7):1211–1216.
- 287 Miller M, Dobs A, Yuan Z et al. Effectiveness of simvastatin therapy in raising HDL-C in patients with type 2 diabetes and low HDL-C. *Current Medical Research & Opinion* 2004;20(7):1087–1094.
- 288 Berne C, Siewert DA, URANUS study investigators. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. *Cardiovascular Diabetology* 2005;4:7.
- 289 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Rapid emergence of effect of atorvastatin on cardiovascular outcomes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetologia* 2005;48(12):2482–2485.
- 290 Sever PS, Poulter NR, Dahlof B et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28(5):1151–1157.
- 291 Shepherd J, Barter P, Carmena R et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29(6):1220–1226.
- 292 Steiner G, Hamsten A, Hosking J et al. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001; 357(9260):905–910.
- 293 Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC et al. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation* 2003;107(13):1733–1737.
- 294 Keech A, Simes R, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9500):1849–1861.
- 295 Derosa G, Cicero AE, Bertone G et al. Comparison of fluvastatin + fenofibrate combination therapy and fluvastatin monotherapy in the treatment of combined hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus, and coronary heart disease: a 12-month, randomized, double-blind, controlled trial. *Clinical Therapeutics* 2004;26(10):1599–1607.
- 296 Athyros VG, Papageorgiou VV, Athyrou DS et al. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination, in type-2 diabetes mellitus with combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2002;3(2):70.
- 297 Durrington PN, Tuomilehto J, Hamann A et al. Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidaemia. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2004;64(2):137–151.
- 298 Muhlestein JB, May HT, Jensen JR et al. The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrate, and combination therapy among diabetic patients with mixed dyslipidemia: the DIACOR

- (Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen) study. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48(2):396–401.
- 299 Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Archives of Internal Medicine* 2002;162(22):2597–2604.
- 300 Ashraf R, Amir K, Shaikh AR. Comparison between duration dependent effects of simvastatin and gemfibrozil on dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. *Journal of the Pakistan Medical Association* 2005;55(8):324–327.
- 301 Schweitzer M, Tessier D, Vlahos WD et al. A comparison of pravastatin and gemfibrozil in the treatment of dyslipoproteinemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2002;162(1):201–210.
- 302 Wagner AM, Jorba O, Bonet R et al. Efficacy of atorvastatin and gemfibrozil, alone and in low dose combination, in the treatment of diabetic dyslipidemia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003;88(7):3212–3217.
- 303 Feher MD, Langley-Hawthorne CE, Byrne CD. Cost-outcome benefits of fibrate therapy in type 2 diabetes. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2003;3(2):124–130.
- 304 Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB et al. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: a randomized trial. Arterial Disease Multiple Intervention Trial. *The Journal of the American Medical Association* 2000;284(10):1263–1270.
- 305 Grundy SM, Vega GL, McGovern ME et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Archives of Internal Medicine* 2002;162(14):1568–1576.
- 306 Garg A, Grundy SM. Nicotinic acid as therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of the American Medical Association* 1990;264(6):723–726.
- 307 Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Sinha A et al. Complementary effects of pravastatin and nicotinic acid in the treatment of combined hyperlipidaemia in diabetic and non-diabetic patients. *Journal of Cardiovascular Risk* 1994;1(3):231–239.
- 308 Armstrong EP, Zachry WM III, Malone DC. Cost-effectiveness analysis of simvastatin and lovastatin/extended-release niacin to achieve LDL and HDL goal using NHANES data. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2004;10(3):251–258.
- 309 Olson BM, Malone DC, Armstrong EP. Modeling the cost-effectiveness of doubling atorvastatin's dose versus adding niacin ER. *Formulary* 2001;36(10):730–746.
- 310 Roze S, Wierzbicki AS, Liens D et al. Cost-effectiveness of adding prolonged-release nicotinic acid in statin-treated patients who achieve LDL cholesterol goals but remain at risk due to low HDL cholesterol: a UK-based economic evaluation. *British Journal of Cardiology* 2006;13(6):411–418.
- 311 Farmer A, Montori V, Dinneen S et al. Fish oil in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(3):CD003205.
- 312 Hartweg J, Farmer AJ, Holman RR et al. Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on haematological and thrombogenic factors in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50(2):250–258.
- 313 Jain S, Gaiha M, Bhattacharjee J et al. Effects of low-dose omega-3 fatty acid substitution in type-2 diabetes mellitus with special reference to oxidative stress – a prospective preliminary study. *Journal of the Association of Physicians of India* 2002;50(Aug):1028–1033.

- 314 Woodman RJ, Mori TA, Burke V et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002;76(5):1007–1015.
- 315 Pedersen H, Petersen M, Major-Pedersen A et al. Influence of fish oil supplementation on in vivo and in vitro oxidation resistance of low-density lipoprotein in type 2 diabetes. *European Journal of Clinical Nutrition* 2003;57(5):713–720.
- 316 Petersen M, Pedersen H, Major-Pedersen A et al. Effect of fish oil versus corn oil supplementation on LDL and HDL subclasses in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25(10):1704–1708.
- 317 Dunstan DW, Mori TA, Puddey IB et al. Exercise and fish intake: effects on serum lipids and glycemic control for type 2 diabetics. *Cardiology Review* 1998;15(8):34–37.
- 318 Hooper L, Thompson RL, Harrison RA et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *British Medical Journal* 2006;332(7544):752–760.
- 319 Wood D, Durrington P, McInnes G et al. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998;80(Suppl 2):1S–29S.
- 320 McIntosh A, Hutchinson A, Home PD, Brown F, Bruce A. *Clinical guidelines and evidence review for type 2 diabetes: management of blood glucose*. Sheffield: School of Health and Related Research, 2001.
- 321 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Clopidogrel and modified release dipyridamole in the prevention of occlusive vascular events*. (TA90). London: NICE, 2005.
- 322 Khajehdehi P, Roozbeh J, Mostafavi H. A comparative randomized and placebo-controlled short-term trial of aspirin and dipyridamole for overt type-2 diabetic nephropathy. *Scandinavian Journal of Urology & Nephrology* 2002;36(2):145–148.
- 323 Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003;26(12):3264–3272.
- 324 Neri Serneri GG, Coccheri S, Marubini E et al. Picotamide, a combined inhibitor of thromboxane A2 synthase and receptor, reduces 2-year mortality in diabetics with peripheral arterial disease: The DAVID study. *European Heart Journal* 2004;25(20):1845–1852.
- 325 Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9431):331–337.
- 326 Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology* 2002;90(6):625–628.
- 327 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *New England Journal of Medicine* 2001;345(7): 494–502.
- 328 Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *New England Journal of Medicine* 2006;354(16):1706–1717.
- 329 Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association* 2002;288(19):2411–2420.
- 330 Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by longterm therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358(9281):527–533.

- 331 Jonsson B, Hansson L, Stalhammar NO. Health economics in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: costs and cost-effectiveness of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. *Journal of Internal Medicine* 2003;253(4):472–480.
- 332 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Clopidogrel in the treatment of non-ST-segmentelevation acute coronary syndrome*. (TA80). London: NICE, 2004.
- 333 Weintraub WS, Mahoney EM, Lamy A et al. Long-term cost-effectiveness of clopidogrel given for up to one year in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45(6):838–845.
- 334 Ringborg A, Lindgren P, Jonsson B. The cost-effectiveness of dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a Swedish analysis of the CREDO trial. *European Journal of Health Economics* 2005;6(4):354–362.
- 335 Cowper PA, Udayakumar K, Sketch MH Jr et al. Economic effects of prolonged clopidogrel therapy after percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45(3):369–376.
- 336 Harvey JN. Trends in the prevalence of diabetic nephropathy in type 1 and type 2 diabetes. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 2003;12(3):317–322.
- 337 Banerjee S, Ghosh US, Saha SJ. Role of GFR estimation in assessment of the status of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Journal of the Association of Physicians of India* 2005;53:181–4.
- 338 Baskar V, Venugopal H, Holland MR et al. Clinical utility of estimated glomerular filtration rates in predicting renal risk in a district diabetes population. *Diabetic Medicine* 2006;23(10):1057–1060.
- 339 Cortes SL, Martinez RH, Hernandez JL et al. Utility of the Dipstick Micraltest II in the screening of microalbuminuria of diabetes mellitus type 2 and essential hypertension. *Revista de Investigacion Clinica* 2006;58(3):190–197.
- 340 Incerti J, Zelmanovitz T, Camargo JL et al. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005;20(11):2402–2407.
- 341 MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S et al. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(1):195–200.
- 342 Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006;21(1):88–92.
- 343 Parikh CR, Fischer MJ, Estacio R et al. Rapid microalbuminuria screening in type 2 diabetes mellitus: simplified approach with Micral test strips and specific gravity [erratum appears in *Nephrol Dial* *Transplant* 2004;19(9):2425]. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004;19(7):1881–1885.
- 344 Poggio ED, Wang X, Greene T et al. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005;16(2):459–466.
- 345 Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C et al. A simplified Cockcroft-Gault formula to improve the prediction of the glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes & Metabolism* 2006;32(1):56–62.
- 346 Younis N, Broadbent DM, Vora JP et al. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet* 2003;361(9353):195–200.
- 347 UK National Screening Committee. *Essential elements in developing a diabetic retinopathy screening programme*. Workbook 4:(1–79). Available from: UK National Screening Committee.
- 348 Max MB, Lynch SA, Muir J et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *New England Journal of Medicine* 1992;326(19):1250–1256.

- 349 Sindrup SH, Gram LF, Skjold T et al. Clomipramine vs desipramine vs placebo in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. A double-blind cross-over study. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1990;30(5):683–691.
- 350 Sindrup SH, Tuxen C. Lack of effect of mianserin on the symptoms of diabetic neuropathy. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1992;43(3):251–255.
- 351 Morello CM, Leckband SG, Stoner CP et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Archives of Internal Medicine* 1999;159(16):1931–1937.
- 352 Jose VM, Bhansali A, Hota D et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy and safety of lamotrigine and amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Diabetic Medicine* 2007;24(4):377–383.
- 353 Kvinesdal B, Molin J, Froland A et al. Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy. *The Journal of the American Medical Association* 1984;251(13):1727–1730.
- 354 Max MB, Kishore KR, Schafer SC et al. Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebocontrolled trial. *Pain* 1991;45(1):3–9.
- 355 Max MB, Culnane M, Schafer SC et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987;37(4):589–596.
- 356 Sindrup SH, Ejlertsen B. Imipramine treatment in diabetic neuropathy: relief of subjective symptoms without changes in peripheral and autonomic nerve function. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1989;37(2):151–153.
- 357 Raskin J, Smith TR, Wong K et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Journal of Palliative Medicine* 2006;9(1):29–40.
- 358 Raskin J, Pritchett YL, Wang F et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine* 2005;6(5): 346–356.
- 359 Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116(1–2):109–118.
- 360 Hardy T, Sachson R, Shen S et al. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care* 2007;30(1):21–26.
- 361 Raskin J, Wang F, Pritchett YL et al. Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a 6-month open-label safety study. *Pain Medicine* 2006;7(5):373–385.
- 362 Wernicke JF, Pritchett YL, D’Souza DN et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006;67(8):1411–1420.
- 363 Wernicke JF, Raskin J, Rosen A et al. Duloxetine in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain: An open-label, 52-week extension of a randomized controlled clinical trial. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 2006;67(5):283–304.
- 364 Gomez-Perez FJ, PerezMonteverde A, Nascimento O et al. Gabapentin for the treatment of painful diabetic neuropathy: dosing to achieve optimal clinical response. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2004;4(3):173–178.
- 365 Gorson KC, Schott C, Herman R et al. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1999;66(2):251–252.
- 366 Backonja M, Beydoun A, Edwards KR et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association* 1998;280(21):1831–1836.
- 367 Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease* 2001;3(2):53–62.

- 368 Lesser H, Sharma U, Lamoreaux L et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63(11):2104–2110.
- 369 Richter RW, Portenoy R, Sharma U et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Pain* 2005;6(4):253–260.
- 370 Rosenstock J, Tuchman M, Lamoreaux L et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110(3):628–638.
- 371 Rull JA, Quibrera R, Gonzalez MH et al. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia* 1969;5(4):215–218.
- 372 Wilton TD. Tegretol in the treatment of diabetic neuropathy. *South African Medical Journal* 1974;48(20):869–872.
- 373 Gomez-Perez FJ, Choza R, Rios JM et al. Nortriptyline-fluphenazine vs. carbamazepine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. *Archives of Medical Research* 1996;27(4):525–529.
- 374 Beydoun A, Kobetz SA, Carrazana EJ. Efficacy of oxcarbazepine in the treatment of painful diabetic
- 375 Dogra S, Beydoun S, Mazzola J et al. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *European Journal of Pain* 2005;9(5):543–554.
- 376 Grosskopf J, Mazzola J, Wan Y et al. A randomized, placebo-controlled study of oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy. *Acta Neurologica Scandinavica* 2006;114(3):177–180.
- 377 Cepeda MS, Farrar JT. Economic evaluation of oral treatments for neuropathic pain. *Journal of Pain* 2006;7(2):119–128.
- 378 Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *American Family Physician* 2005;71(3):483–490.
- 379 Wu EQ, Birnbaum HG, Mareva MN et al. Cost-effectiveness of duloxetine versus routine treatment for U.S. patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Journal of Pain* 2006;7(6):399–407.
- 380 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Type 2 diabetes: prevention and management of foot problems* (CG10). London: NICE, 2004.
- 381 Braun AP. Domperidone in the treatment of symptoms of delayed gastric emptying in diabetic patients. *Advances in Therapy* 1989;6(2):51–62.
- 382 Samsom M. Effects of oral erythromycin on fasting and postprandial antroduodenal motility in patients with type I diabetes, measured with an ambulatory manometric technique. *Diabetes Care* 1997; 20(2):129–134.
- 383 Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. *New England Journal of Medicine* 1990;322(15):1028–1031.
- 384 McCallum RW, Ricci DA, Rakatansky H et al. A multicenter placebo-controlled clinical trial of oral metoclopramide in diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1983;6(5):463–467.
- 385 Ricci DA, Saltzman MB, Meyer C et al. Effect of metoclopramide in diabetic gastroparesis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1985;7(1):25–32.
- 386 Farup CE, Leidy NK, Murray M et al. Effect of domperidone on the health-related quality of life of patients with symptoms of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1998;21(10):1699–1706.
- 387 Erbas T, Varoglu E, Erbas B et al. Comparison of metoclopramide and erythromycin in the treatment of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1993;16(11):1511–1514.
- 388 Patterson D, Abell T, Rothstein R et al. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *American Journal of Gastroenterology* 1999;94(5):1230–1234.

- 389 McCulloch DK, Campbell IW, Wu FC et al. The prevalence of diabetic impotence. *Diabetologia* 1980;18(4):279–283.
- 390 Price DE, Gingell JC, Gepi AS et al. Sildenafil: study of a novel oral treatment for erectile dysfunction in diabetic men. *Diabetic Medicine* 1998;15(10):821–825.
- 391 Rendell MS, Rajfer J. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. Sildenafil Diabetes Study Group. *The Journal of the American Medical Association*. 1999;281(5):421–426.
- 392 Boulton AJM, Selam JL, Sweeney M et al. Sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001;44(10):1296–1301.
- 393 Saenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR et al. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(12):2159–2164.
- 394 Goldstein I, Young JM, Fischer J et al. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* 2003;26(3):777–783.
- 395 Stuckey BGA, Jadzinsky MN, Murphy LJ et al. Sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in men with type 1 diabetes: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003;26(2):279–284.
- 396 Safarinejad MR. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction in diabetic men: a randomized double-blind and placebo-controlled study. *Journal of Diabetes & its Complications* 2004;18(4):205–210.
- 397 Ishii N, Nagao K, Fujikawa K et al. Vardenafil 20-mg demonstrated superior efficacy to 10-mg in Japanese men with diabetes mellitus suffering from erectile dysfunction. *International Journal of Urology* 2006;13(8):1066–1072.
- 398 Ziegler D, Merfort F, van Ahlen et al. Efficacy and safety of flexible-dose vardenafil in men with type 1 diabetes and erectile dysfunction. *Journal of Sexual Medicine* 2006;3(5):883–891.
- 399 Buvat J, van Ahlen, Schmitt H et al. Efficacy and safety of two dosing regimens of tadalafil and patterns of sexual activity in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction: scheduled use vs. on-demand regimen evaluation (SURE) study in 14 European countries. *Journal of Sexual Medicine* 2006;3(3):512–520.
- 400 Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Modeling Studies. *Value in Health* 2003;6:9–17.
- 401 Clarke PM, Gray AM, Briggs A et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia* 2004;47(10):1747–1759.
- 402 Clarke P, Gray A, Legood R et al. The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: results from the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS Study No. 65). *Diabetic Medicine* 2003; 20(6):442–450.
- 403 Curtis L, Netten A. *Unit costs of health and social care 2006*. Canterbury: Personal Social Services Research Unit, 2006.
- 404 Calvert MJ, McManus RJ, Freemantle N. Management of type 2 diabetes with multiple oral hypoglycaemic agents or insulin in primary care: retrospective cohort study. *British Journal of General Practice* 2007; 57(539):455–460.
- 405 Scottish Medicines Consortium. Glasgow. *New product assessment form – exenatide* 2006. Personal communication.
- 406 Melanie Davies, 31 May 2007. Personal communication.

- 407 Warren E. *The cost-effectiveness of long-acting insulin analogue, insulin glargine*. Sheffield: ScHARR, 16 August 2002.
- 408 Currie CJ, Morgan CL, Poole CD et al. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Current Medical Research & Opinion* 2006;22(8):1523–1534.
- 409 Anon. Contributed poster presentations. *Value in Health* 2006;9(3):A24–A173.
- 410 Rowlett R. *How many? A dictionary of units of measurement* 2001.
- 411 Glenny AM, Altman DG, Song F et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technology Assessment* 2005;9(26):1–iv.
- 412 GlaxoSmithKline. *Rosiglitazone maleate ZM2006/00207/00(meta-analysis)1–8*. GlaxoSmithKline. 27 June 2006.
- 413 Food and Drug Administration. *Avandia (rosiglitazone maleate) NDA21-071 supplement 022* FDA. 2007.
- 414 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Management of type 2 diabetes – management of blood pressure and blood lipids (Guideline H)*. London: NICE, 2002.