

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«РОЛЬ КЛІНІЧНОГО ФАРМАЦЕВТА У ПОПЕРЕДЖЕННІ
РОЗВИТКУ ДІАБЕТУ II ТИПУ У ХВОРИХ З ПРЕДІАБЕТОМ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи

КФс19(4,5з)дв-01а

спеціальності: 226 Фармація

освітньої програми Клінічна фармація

Андрій ДУБОВИК

Керівник: доцент кафедри клінічної фармакології та
клінічної фармації, к. мед. н., доцент

Олексій ПОПОВ

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
фармакології та фармакотерапії, д. мед. н., професор

Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота на тему «Роль клінічного фармацевта у попередженні розвитку діабету II типу у хворих з предіабетом».

У роботі розглянуті питання сучасного визначення, патологічних механізмів, коморбідності, ускладнень та діагностики предіабету, раціональний підбір заходів корекції та профілактики його переходу у цукровий діабет. Проаналізовано сучасні клінічні настанови, вивчено асортимент препаратів та їхнє включення до програми «Доступні ліки». Проведено опитування 22 здобувачів вищої освіти.

Об'єм роботи складає 66 сторінок, робота містить 3 розділи. Список літературних джерел включає в себе 33 джерела, 32 з них – англійською мовою.

Ключові слова: предіабет, інсулінрезистентність, метаболічний синдром

SUMMARY

Graduate work on the topic «The role of the clinical pharmacist in preventing the development of type 2 diabetes in patients with prediabetes».

The work examines the issues of modern definition, pathological mechanisms, comorbidity, complications and diagnosis of prediabetes, rational selection of measures for correction and prevention of its transition to diabetes. The current clinical guidelines are analyzed, the assortment of drugs and their inclusion in the "Affordable Medicines" program are studied. A survey of 22 higher education applicants was conducted.

The volume of work is 66 pages, the work contains 3 sections. The list of literary sources includes 33 sources, 32 of them in English.

Keywords: prediabetes, insulin resistance, metabolic syndrome

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	7
1.1. Загальні відомості про інсулінрезистентність, метаболічний синдром та предіабет.	7
1.2. Методи корекції метаболічного синдрому та предіабету.....	12
1.3. Фармакологічна корекція предіабету	14
Висновки до розділу 1	21
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	22
2.1. Методи дослідження.....	22
2.2. Анкета-опитувальник для здобувачів вищої освіти щодо попередження розвитку діабету II типу у хворих з предіабетом	22
Висновки до розділу 2	33
РОЗДІЛ 3. ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ.....	34
3.1. Порівняльний огляд національних рекомендацій різних країн світу щодо профілактики ЦД-2.....	34
3.2. Огляд асортименту препаратів для фармакологічної корекції предіабету, представлених в Державному Реєстрі лікарських засобів	39
3.3. Аналіз результатів опитування здобувачів вищої освіти	45
3.4. Роль фармацевта у попередженні прогресування предіабету до ЦД-2.	62
Висновки до розділу 3	65
ВИСНОВКИ.....	66
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	67

ВСТУП

Актуальність дослідження. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) є актуальною проблемою охорони здоров'я розвинених країн. За даними Міжнародної федерації діабету у світі налічується 463 млн. людей із ЦД, із них 90% припадає на ЦД-2. При цьому його поширеність збільшується щороку.

ЦД-2 є соціальною хворобою, і фінансовий тягар для світової економіки, спричинений самою хворобою, а найголовніше – її ускладненнями, включаючи прямі медичні витрати, непрямі витрати через втрату продуктивності та нематеріальні витрати через зниження якості життя, оцінюється у 2 трлн. доларів США, що становить 1.8% світового ВВП.

Порушення глікемії, що супроводжується підвищеною концентрацією глюкози плазми та передує ЦД-2, але не призводить до ускладнень, прийнято об'єднувати під назвою «предіабет». Виявлення пацієнтів групи ризику та пацієнтів із предіабетом є важливим для вчасного запобігання захворювання на ЦД-2. У розвинених країнах поширеність предіабету становить понад 10% (12% - США, 11% - Канада), в Україні – 3.5%, водночас кількість пацієнтів із недиагностованою гіперглікемією оцінюється у приблизно 40%.

Враховуючи усе вищезазначене, корекція предіабету є пріоритетним завданням для галузі охорони здоров'я. Першочергова увага надається зміні способу життя пацієнтів та поведінковим змінам. Однак часом таких заходів недостатньо, і важливою опцією в такому випадку стає фармакологічна корекція.

Вчасні визначення ризиків, діагностика, корекція дозволяють попередити від 30% до 60% випадків переходу предіабету у ЦД-2. Однак профілактичні і корегувальні заходи вимагають достатньої обізнаності усіх учасників взаємодії лікар-фармацевт-пацієнт та послідовного дотримання відповідних вимог і рекомендацій.

Мета і завдання дослідження. Саме тому метою роботи стало проведення аналізу ролі фармацевта у профілактиці ЦД 2 та корекції предіабету.

Відповідно до мети, було поставлено такі завдання:

1. Провести огляд літератури щодо сучасних уявлень про механізми розвитку предіабету, принципів його корекції та роль фармакологічного втручання у ній;
2. Провести аналіз препаратів, рекомендованих для фармакологічної корекції, на фармацевтичному ринку України, у тому числі їхню наявність у програмі «Доступні ліки»;
3. Провести порівняльний аналіз підходів до профілактики ЦД-2 та корекції предіабету провідних міжнародних та національних діабетичних організацій, клінічних настанов;
4. Провести анкетування здобувачів вищої освіти щодо їхньої обізнаності на принципах профілактики ЦД-2 та корекції предіабету та провести статистичний аналіз отриманих даних.

Об'єкт дослідження: предіабет і його корекція

Предмет дослідження: фармацевтична опіка при відпуску препаратів для фармакологічної корекції предіабету, їхня ефективність, безпека, особливості застосування.

Методи дослідження: дослідження відкритих джерел (огляд наукової літератури, клінічних настанов, законодавчих актів), опитування (анкетування здобувачів вищої освіти), математичні і статистичні методи (обробка результатів опитування).

Практичне значення роботи полягає у можливості використання даних для розробки протоколів фармацевтичної опіки для покупців препаратів для фармацевтичної корекції предіабету.

Апробація результатів дослідження. Було опубліковано тези у матеріалах IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE», що відбулась у м.

Харкові на базі Національного фармацевтичного університету 6-7 грудня 2023 р.

Структура та обсяг. Робота складається зі вступу, 3 розділів (огляд літератури, матеріали та методи, отримані результати та обговорення) та висновків. Робота викладена на 70 сторінках, має 4 таблиці та 33 джерела інформації.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Загальні відомості про інсулінрезистентність, метаболічний синдром та предіабет.

Інсулінрезистентність (ІР) - це стан, при якому порушена здатність цільових тканин забезпечити скоординовану глюкозознижувальну відповідь, включаючи пригнічення вироблення ендогенної глюкози, пригнічення ліполізу, клітинну утилізацію глюкози плазми та загальний синтез глікогену за нормального рівня інсуліну у плазмі [1].

Це порушення утилізації глюкози призводить до компенсаторного підвищення вироблення інсуліну, і, як наслідок, гіперінсулінемії. Потенційними метаболічними наслідками ІР є гіперглікемія, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, гіперурикемія, підвищення рівнів маркерів запалення, ендотеліальні порушення та протромботичний стан. Переважним наслідком інсулінрезистентності є цукровий діабет другого типу (ЦД 2). Окрім ЦД 2, перелік хвороб, асоційованих із ІР, включає в себе такі захворювання, як: ожиріння, серцево-судинні захворювання, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) [2].

Дослідження феномену ІР почалися незабаром після відкриття інсуліну у 1921 році. Уже на початку 30-х років ХХ ст. було помічено випадки неефективності нормальних доз інсуліну у зниженні рівня глюкози плазми. У 1936 р. у своїй статті Himsworth проаналізував зміну концентрації глюкози у плазмі пацієнтів із ЦД з часом. Піддослідним внутрішньовенно вводилася фізіологічна доза інсуліну, а одразу після того вони випивали розчин глюкози. За результатами спостережень автор виділив дві групи пацієнтів: перша група мала нормальну глікемічну криву, у той час, як у пацієнтів другої групи інсулін не спровокував глюкозознижувальної відповіді. Автор

класифікував діабет, в залежності від приналежності пацієнтів до цих груп, відповідно як інсулінчутливий та інсуліннечутливий [3].

Погляди на причини і механізми розвитку ІР у популяції змінювалися з часом. Тривалий час панівним був погляд, що тенденція до виникнення ІР є адаптивним механізмом, що згодом перетворився на патологічний через зміни способу життя людей як результат прогресу. На думку авторів гіпотези, еволюційно закріпився саме «ощадливий» (*англ.* thrifty) генотип як механізм виживання у режимі «feast and famine» (чергування надлишків і нестачі їжі) [4]. Однак досі не знайдено переконливих доказів цієї гіпотези. Сучасні погляди на причини виникнення інсулінрезистентності у популяції враховують соціально-економічні, поведінкові чинники та чинники навколишнього середовища [5].

Міжнародна класифікація хвороб 11-го перегляду (МКХ-11) визначає кілька синдромів, безпосередньо пов'язаних із ІР [6]. Серед них можна виділити генетично зумовлені (синдром ІР типу А, леприконізм, синдроми ліподістрофій) та автоімунні синдроми (синдром ІР типу В), які прийнято об'єднувати під назвою «тяжкі синдроми ІР» (*англ.* severe insulin resistance syndromes). Вони є рідкісні, і захворюваність на них не є добре задокументована, але оцінюється у 0.1%-0.5% від усіх пацієнтів із ЦД [7]. ІР буває вроджена і набута, другий варіант спостерігається в абсолютній більшості випадків [8]. Станом, із яким найчастіше асоційована ІР, є метаболічний синдром.

Метаболічний синдром (МС) – це стан, що характеризується сукупністю порушень, включаючи центральне ожиріння, підвищений артеріальний тиск, порушення жирового обміну та підвищений рівень глюкози у крові. Існують кілька критеріїв діагностування МС, що враховують такі показники, як: об'єм талії, рівень тригліцеридів, рівень ЛПВГ, артеріальний тиск, рівень глюкози крові натще та ін. Показники і набір критеріїв відрізняються, в залежності від організації, що їх встановила [9, 10]. Такі розбіжності у визначенні діагностичних критеріїв ускладнюють

точне визначення поширеності МС у світовій популяції. Попри це, односпайною є думка про зростання поширюваності МС, залежно від національності, статі, раси, та ін. Міжнародна федерація цукрового діабету наводить дані, які свідчать про 20% поширеність МС у Західному Світі [9]. Дослідження поширеності МС у США показують, що лише близько 20% дорослих американців мають задовільні показники. Виявлено, що захворюваність на МС зростає з віком. Також виявлено, що люди, що мають нижчий рівень освіти, частіше хворіють на МС [11].

В Україні поширеність метаболічного синдрому варіює від 20 до 35% (у жінок останній виникає в 2,5 рази частіше, а з віком кількість хворих лише зростає) [12].

Найросповсюдженішим ускладненням МС є ЦД-2. Проміжну стадію, за якої діагностичні показники перевищують норму, але пацієнт ще не хворий на ЦД, прийнято називати предіабет. Предіабет не є обов'язковою попередньою стадією перед безпосередньо ЦД-2: при зміні способу життя, належній фармакотерапії за потреби, пацієнти повертаються до нормоглікемії [10]. МКХ-11 визначає предіабет як проміжну (або межову) гіперглікемію (*англ.* intermediate hyperglycaemia) і містить 2 її варіанти: порушення рівня глюкози натще (ПРГН, *англ.* IFG, impaired fasting glucose) і порушення толерантності до глюкози (ПТГ, *англ.* IGT, impaired glucose tolerance). Порушення рівня глюкози натще діагностується за умови, що він складає 6.1–6.9 ммоль/л (110–125 мг/дл) [13]. Порушення толерантності до глюкози визначається як концентрація глюкози у крові через 2 години після прийняття тестової дози глюкози (*англ.* 2-h postload glucose) у межах 7.8–11.1 ммоль/л (140–199 мг/дл) [14]. Додатковим широковживаним критерієм для визначення глікемічного статусу, що продемонстрував клінічну ефективність, є тест на рівень глікозилюваного гемоглобіну А1С. Рівень А1С у межах 6.0%-6.4% вважається таким, що свідчить про предіабет [10].

В Україні кількість людей віком від 20 до 79 років, що мають ПТГ, у 2021 складала 1082300 чол., поширеність ПТГ, скорегована за віком,

оцінюється у 3.5%. Ті ж показники для ПРГН становлять 874300 чол. та 2.3% відповідно [15].

Для безпосереднього визначення чутливості до інсуліну використовується еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп-тест, який є золотим стандартом оцінки інсулінрезистентності. Вказаний метод полягає у одночасному введенні інсуліну та глюкози. Таким чином рівень інсуліну підвищується до 100 мМО/моль, і це значення підтримується протягом 120 хв. Паралельно із тим, за рахунок введення глюкози, підтримується нормоглікемія. Чутливість до інсуліну визначається за рахунок вимірювання швидкості введення глюкози, за якої досягається нормоглікемія. В залежності від неї розраховується швидкість метаболізування глюкози ($\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$). Метод має велике значення для досліджень, проте має значно обмежене клінічне застосування [2, 16].

Основними клітинами-мішенями для інсуліну, а отже і клітинами, що є безпосередніми учасниками патологічного процесу, пов'язаного з інсулінрезистентністю, є міоцити, адипоцити та гепатоцити [8].

Головною функцією інсуліну у скелетних м'язах є сприяння клітинному засвоєнню глюкози. Стимульоване інсуліном засвоєння глюкози м'язами є дуже вразливим до ІР та є основною складовою типової асоційованої з ожирінням ІР та ЦД2. Оскільки скелетні м'язи є головним осередком утилізації глюкози, опосередкованої інсуліном, інсулінрезистентність м'язів спричиняє значний ефект на метаболізм глюкози у всьому організмі. Стимуляція інсуліном синтезу глікогену та гліколіз вимагають неушкодженого засвоєння глюкози, стимульованого інсуліном, для забезпечення живлення, а отже вони також стають нечутливими до дії інсуліну [1].

Інсулінрезистентність скелетних м'язів пов'язана із накопиченням ліпідів, а як наслідок і порушенням метаболізму жирних кислот, включаючи зміни у засвоєнні жирних кислот м'язами, синтезі триацилгліцеролу, ліполізі, окисненні жирних кислот. Зміни у метаболізмі ліпідів проявляються у

вигляді підвищеного рівня вільних жирних кислот та тригліцеридів та посиленні внутрішньоклітинного накопичення проміжних метаболітів ліпідного обміну, таких як тригліцериди, діацилгліцерол та інших, що в свою чергу призводить до порушення каскаду інсулінового сигналіngu. В решті решт, це призводить до зниження утилізації глюкози м'язами, стимульованої інсуліном, тобто до інсулінрезистентності. Дослідження показують стійку негативну кореляцію між внутрішньом'язовим вмістом тригліцеридів та чутливістю до інсуліну. Накопичення інших проміжних метаболітів ліпідного обміну є ще шкідливішим для нормального функціонування м'язових клітин.

Утилізація жирних кислот значною мірою визначається концентрацією жирних кислот у плазмі. Оскільки концентрація жирних кислот плазми вища у людей, що мають надмірну вагу, ожиріння є основним фактором розвитку інсулінрезистентності. Іншим важливим чинником, що впливає на розвиток інсулінрезистентності, є зниження здатності до окиснення жирних кислот. Дослідження показують зниження окисної здатності у пацієнтів, хворих на ЦД. Виявлено, що активність ферментів, таких як карнітин пальмітоїлтрансфераза 1, цитрат синтаза та β -гідроксіацил-КOA дегідрогеназа суттєво знижена у пацієнтів із ЦД та/або ожирінням. В усіх пацієнтів із інсулінрезистентністю, незалежно від наявності ожиріння, виявлено зниження експресії мітохондріальних генів, що кодують ферменти, як от цитохром C оксидаза, та зниження синтезу білків субодиниць комплексів ланцюга переносу електронів. Ці порушення призводять до мітохондріальної дисфункції, що зменшує окисну здатність [17].

Інсулін, разом із адекватним надходженням харчових субстратів, регулює зміну метаболічних процесів із глюконеогенезу та глікогенолізу на засвоєння глюкози печінкою та синтез глікогену. Надлишкова кількість діацилгліцеролу активує протеїнкіназу типу ϵ , що порушує каскад інсулінового сигналіngu у печінці, обмежуючи синтез глікогену. У жировій тканині вивільнення цитокінів макрофагами жирової тканини спричинює

ліполіз та вивільнення жирних кислот. Це посилює синтез ліпідів печінкою та активує глюконеогенез [8].

Іще одним механізмом, що відіграє роль у патологічних процесах пов'язаних із інсулінрезистентністю, є зниження синтезу адипонектину. Адипонектин відіграє важливу роль у профілактиці атерогенезу та підвищує чутливість до інсуліну. Надлишок жирової тканини пригнічує синтез адипонектину, що в свою чергу спричиняє інсулінрезистентність. Оскільки експресія рецепторів адипонектину регулюється інсуліном (інсулін її пригнічує), кількість цих рецепторів зменшується через гіперінсулінемію. Таким чином, метаболізм може увійти у «порочне коло», спричинивши у подальшому МС [18].

1.2. Методи корекції метаболічного синдрому та предіабету

Лікування МС та предіабету є важливим для профілактики ЦД-2, а також супутніх серцево-судинних захворювань, ниркової недостатності, сліпоти та навіть передчасної смертності. Основним методам терапії МС та предіабету є модифікація способу життя (модифікація харчової поведінки, фізична активність, поведінкові аспекти). Фармакотерапевтичне втручання проводиться у разі неефективності інших заходів. На додачу до фармакотерапії також проводиться комплементарна терапія.

Поведінкові зміни способу життя для лікування МС та предіабету включають у себе режим фізичних навантажень, достатніх для досягнення і підтримки зниження маси тіла, як мінімум 7% від початкової. Таке зниження маси тіла вважається основною метою модифікації способу життя, але також було встановлено, що досягнення поведінкової мети у 150 хвилин фізичної активності середньої інтенсивності на тиждень, навіть без зниження ваги, також є ефективним у профілактиці переходу предіабету у ЦД-2. Такі цільові

показники було обрано для забезпечення витрат 700 ккал на тиждень: 5-10 ккал/день, в залежності від початкової маси тіла [19, 20].

Модифікація харчової поведінки є другою складовою лікування предіабету. Існують чіткі результати досліджень, що підтверджують вживання середземноморської дієти як ефективний спосіб профілактики ЦД-2. Дотримання цієї дієти показало зниження ризику розвитку ЦД-2 на 19%-23%.

На додачу до середземноморської дієти, значне зниження ризику ЦД-2 було досягнуто завдяки іншим дієтам, зокрема DASH (*англ.* Dietary Approaches to Stop Hypertension), AHEI (*англ.* Alternate Healthy Eating Index) та іншим. Було продемонстровано, що дотримання цих дієт пов'язане з 20% зниженням ризику наступного ЦД-2. Складові цих дієт можуть варіюватися, хоча їхніми спільними компонентами є цільні злаки, фрукти, овочі, горіхи, бобові, оливкова олія, біле м'ясо, морепродукти, мала кількість алкоголю. Водночас, ці дієти передбачають зменшення вживання червоного та обробленого м'яса та солодких напоїв [20].

До факторів харчової поведінки, що впливають на розвиток метаболічного синдрому, окрім кількості та енергетичної цінності їжі, належить також швидкість вживання їжі. Дослідження встановлюють прямий зв'язок між швидкістю вживання їжі та ризиком розвитку МС [21].

Також були встановлені інші поведінкові чинники, що пов'язані з розвитком МС, але не належать до харчової поведінки або фізичної активності. Зокрема, таким чинником є дотримання гігієни ротової порожнини. Дослідження показують значний зв'язок між регулярністю чищення зубів та ризиком розвитку МС. Так, ризик розвитку МС зменшувався із дотриманням правил гігієни порожнини рота [22].

Наразі немає переконливих доказів зв'язку тютюнопаління та надмірного вживання алкоголю із ризиком розвитку МС. Дослідження, що вивчало фактори розвитку МС серед американських чоловіків старшого віку,

не показало прямого зв'язку між цими шкідливими звичками та наявністю МС у піддослідних [23].

Для визначення ефективності модифікації способу життя у порівнянні із фармакотерапевтичним впливом у довготривалій перспективі було проведено серію досліджень під назвою Diabetes Prevention Program (DPP). Піддослідних було розділено на 3 групи відповідно до способу впливу: спосіб життя, фармакотерапія та плацебо. Упродовж 15 років було виявлено, що піддослідні з усіх трьох груп починали хворіти на ЦД-2, проте ризик ЦД-2 був на 58% менший у групі із корекцією способу життя у порівнянні із плацебо. Для групи, що отримувала фармакотерапію, цей показник склав 31% [24].

Численні дослідження продемонстрували ефективність ліків для зниження рівня глюкози та зниження маси тіла у зниженні частоти переходу предіабету у ЦД-2 у пацієнтів, що належать до груп ризику. Ліками, що мають доведену ефективність є метформін, акарбоза, тiazолідинедіони, агоністи GLP1 та ліки для зниження ваги, як-от лорказерин та орлістат [25].

1.3. Фармакологічна корекція предіабету

Попри успішні результати поведінкової модифікації способу життя, 40%-50% пацієнтів, що мають переддіабет, все ж прогресують до ЦД-2. Це вказує на недостатність самої лише модифікації способу життя і на необхідність додаткової фармакотерапії.

Основні препарати, що використовуються для фармакотерапії предіабету:

1. Препарати для зниження маси тіла.
2. Метформін
3. Тiazолідинедіони
4. Аналоги глюкогонподібного пептида-1
5. Інгібітори дипептидил пептидази-4

6. Інгібітори α -глюкозидази

До препаратів для зниження маси тіла належать препарати багатьох фармакологічних груп., зокрема: інгібітори шлунково-кишкових ліпаз, симпатоміметики, сератонінергетики, антагоністи ендоканабіноїдів, тощо.

Орлістат зворотно пригнічує шлунково-кишкові ліпази та ефективно блокує всмоктування близько 30% жирів їжі. У дослідженні XENDOS орлістат спричинив на 2,8 кг більше зниження ваги, ніж модифікація способу життя, та був пов'язаний із 37% зниженням прогресування предіабету до ЦД-2. У США препарат дозволений FDA у дозуванні 60 мг як безрецептурний та 120 мг за рецептом. Приймається тричі на день протягом 30 днів [19, 26].

Одночасне вживання фентерміну та топірамату показало значне зниження ваги у пацієнтів із зайвою вагою та ожирінням. Фентермін – симпатоміметик, що стимулює вивільнення норадреналіну і діє у ЦНС, пригнічуючи апетит та знижуючи таким чином надходження калорій. Топірамат – протиепілептичний препарат із групи сульфатзаміщених моносахаридів, схвалений FDA для лікування судом та пригнічення апетиту, хоча механізм його дії саме як аноректика досі незрозумілий. У дослідженні CONQUER за допомогою комбінації фентерміну та топірамату було досягнуто зниження ваги у 9,8% у пацієнтів із зайвою вагою/ожирінням та 2 та більше коморбідними із зайвою вагою розладами. У дослідженні SEQUEL за допомогою комбінації препаратів було знижено прогресію предіабету до ЦД-2 на 71 та 79% у пацієнтів, що проходили лікування 7,5/46 та 15/92 мг відповідно, порівняно із плацебо, протягом 108 тижнів [26, 27]. Американська асоціація діабету також рекомендує комбінацію фентерміну та топірамату у дозуванні 7,5/46 мг/день. У такому дозуванні дана комбінація схвалена FDA як препарат для зниження ваги [28].

Метформін є представником класу бігуанідів – сполук рослинного походження, вперше добутих із рослини Козлятник лікарський (*Galega officinalis*). Механізм дії бігуанідів полягає у пригніченні глюконеогенезу за рахунок активації клітинного енергетичного сенсора – АМФ-активованої

протеїнкінази. Ця активація перелаштовує енергетичний гомеостаз шляхом переключення на катаболічні шляхи синтезу АТФ, вимикаючи клітинні процеси, що споживають АТФ [29]. Метформін поліпшує концентрацію глюкози у плазмі натще та рівень глікозильованого гемоглобіну. Деякі дослідження показали здатність метформіну покращувати м'язову чутливість до інсуліну, хоча цей ефект, скоріше за все, пов'язаний зі зниженням маси тіла, а не з підвищенням чутливості до інсуліну. Також було показано, що метформін не стимулює секрецію інсуліну та не зберігає функцій β -клітин. У дослідженні DPP метформін (1700 мг/день) знизив кількість випадків прогресування ПТГ до ЦД-2 на 31%. Також у піддослідних відбувалося зниження ваги та підвищення чутливості до інсуліну. У пацієнтів, молодших за 65 років, хворих на ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) понад 35 кг/м²) із ПТГ, метформін показав таку саму ефективність, як і зниження ваги, у зниженні кількості випадків прогресування ПТГ до ЦД-2 та спричинив регрес до нормальної толерантності до глюкози у 40% пацієнтів із ПТГ, що мали ІМТ понад 30 кг/м² [26].

Також метформін може розглядатися у якості стратегії профілактики ЦД-2 у людей, що мають ПТГ (особливо разом із ПРГН або підвищеним рівнем глікозильованого гемоглобіну на рівні 6,0%-6,4%). Метформін ефективніший у пацієнтів, молодших за 60 років, зі значним ожирінням (ІМТ понад 35 кг/м²) та у жінок із гестаційним діабетом в анамнезі [20].

Американська асоціація діабету рекомендує метформін як препарат для фармакологічної корекції предіабету для вищеписаних категорій пацієнтів. Також у рекомендаціях цієї організації перевага цілковито надається корекції способу життя перед фармакологічною корекцією. Також зазначається, що іноді важко зберегти досягнутий прогрес винятково за рахунок поведінкових факторів, тому іноді слід вдаватися до фармакокорекції за допомогою метформіну. Також слід зважати на такий побічний ефект, як зниження рівня вітаміну В12, у разі тривалого прийому метформіну. Пацієнти, що

приймають метформін протягом тривалого часу, мають раз на рік проходити перевірку на рівень вітаміну В12 [30].

Тіазолідиндіони є потужними інсулінсенситайзерами у тканинах печінки, м'язів та жировій тканині, а також покращують та зберігають функцію β -клітин на довготривалій основі. Тіазолідиндіони пригнічують ліполіз, знижують рівень вільних жирних кислот плазми, підвищують інтенсивність окиснення жирних кислот, знижує рівень токсичних метаболітів ліпідного обміну всередині міоцитів, перерозподіляє жир із вісцерального у підшкірне депо. Також було продемонстровано прямий ефект підвищення чутливості до інсуліну, скерованої рецептором PPAR- γ у м'язах і адипоцитах. Усі три препарати класу тіазолідиндіонів: троглітазон, піоглітазон та розіглітазон – демонструють схожу здатність до покращення чутливості до інсуліну та глікемічний контроль у пацієнтів із ЦД-2. У осіб із ПРГН та гестаційним діабетом в анамнезі троглітазон покращує чутливість до інсуліну, толерантність до глюкози та знижує прогрес ПТГ до ЦД-2. У дослідженні DPP троглітазон скоротив прогрес ПТГ до ЦД-2 на 23% після трьох років.

Окрім збільшення чутливості до інсуліну, тіазолідиндіони покращують функцію β -клітин. Однак до побічних дій належать збільшення маси тіла та затримка рідини. Додатковим недоліком можна вважати велику вартість даної групи препаратів. З огляду на це, прийнято надавати перевагу метформіну перед тіазолідиндіонами, навіть попри те, що ефективність останніх у регресі ПТГ до ЦД-2 більша. Також тіазолідиндіони показали високу ефективність у зниженні рівня глікозильованого гемоглобіну у пацієнтів із ЦД-2 [26].

У США піоглітазон у дозуванні 45 мг рекомендований Американською асоціацією діабету як неінсуліновий глюкозознижувальний препарат для профілактики ЦД-2 [31].

Аналоги глікогонподібного пептида-1 є відносно молодим класом ліків для терапії ЦД-2 (уперше ухвалені у США у 2005 р.). Було помічено, що

після перорального прийому глюкози концентрація інсуліну плазми є вдвічі-втричі вища за таку при внутрішньовенному введенні глюкози. Це явище має назву інкретиновий ефект і пояснюється виділенням двох шлунково-кишкових гормонів: глюкагонподібний пептид-1 (GLP-1) та глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (GIP), що виділяються К-клітинами. Ці гормони є потужними секретогогами інсуліну. На додачу до підсилення секреції інсуліну, GLP-1 також пригнічує секрецію глюкагону, що сповільнює перистальтику шлунку та спричиняє зниження маси тіла за рахунок пригнічення апетиту та зменшення кількості спожитої їжі. Ці гормони протягом одиниць хвилин розщеплюються дипептидил пептидазою-4 (DDP-4), тому вони непридатні для фармакотерапії ЦД-2 та ПТГ. Їхні фармакологічні аналоги є стійкими до дії DDP-4 та, подібно до натуральних пептидів, є потужними секретогогами інсуліну та інгібіторами секреції глюкагону. У тривалому розширеному дослідженні (протягом трьох років) ексетанід спричинив тривале зниження рівня глікозильованого гемоглобіну, покращив функцію β -клітин та спричинив значне зниження ваги у пацієнтів із ЦД-2. Позитивною рисою цих препаратів є відсутність гіпоглікемії як побічної реакції, оскільки вони лише посилюють секрецію інсуліну за наявності гіперглікемії [26].

Ліраглутид продемонстрував значний ефект у зниженні маси тіла у добовій дозі 3 мг. У дослідженні, що тривало 160 тижнів, взяли участь 2254 пацієнти із ПТГ, що були рандомізовано поділені на групи, де приймалися ліраглутид та плацебо. Ліраглутид спричинив значно більше зниження маси тіла (6%) ніж плацебо (1,9%). По закінченні дослідження лише 2% групи, що приймала препарат мала позитивний ЦД-2 діагноз, у плацебо – 6% [32].

FDA схвалила ліраглутид та семаглутид у якості препаратів для зниження ваги. Форма випуску – шприц для підшкірних ін'єкцій.

Панкреатит було виявлено під час клінічних досліджень, проте не було відомих випадків панкреатиту як побічного ефекту. Препарати цієї групи можуть спричиняти холелітаз та ускладнення з боку нирок. FDA також

заявила black box warning щодо цих препаратів, що вони можуть спричиняти рак С-клітин щитоподібної залози у лабораторних тварин. Для людини така дія препаратів не була помічена [28].

Інгібітори DDP-4 не показали ефективності у зниженні маси тіла, тому агоністи GLP-1 є набагато ефективніші у профілактиці прогресу предіабету до ЦД-2 [26].

Інгібітори α -глюкозидази пригнічують всмоктування вуглеводів з кишечника. Їхня здатність знижувати рівень глікозильованого гемоглобіну є подібною до такої у метформіну або тіазолідиндіонів. Узагальнюючи результати клінічних досліджень можна сказати, що перевагу слід надати метформіну, а не інгібіторам α -глюкозидази. Найпоширенішим представником цього класу препаратів є акарбоза.

Системний огляд літератури Cochrane на тему дослідження ефекту інгібіторів α -глюкозидази відносно плацебо показав, що ІМТ піддослідних знизився на $0,2 \text{ кг/м}^2$ у порівнянні з плацебо. Також у порівнянні з плацебо ця група препаратів спричинила позитивний ефект на рівень глікозильованого гемоглобіну, рівень глюкози натще та на рівень інсуліну [33].

Також було виявлено здатність акарбози посилювати секрецію інкретину та позитивно впливати на мікробіоту кишечника, що також посилює корисний ефект стосовно толерантності до глюкози [26].

Говорячи про терапію предіабету та профілактику його прогресу до ЦД-2, слід зазначити, що на ринку представлено багато засобів комплементарної терапії (дієтичні добавки), виробники яких обіцяють позитивний ефект у лікуванні. Існує певна кількість досліджень користі цих засобів. Найбільшу доказову ефективність мають дієтичні добавки кориці (містять поліфеноли) та сполуки цинку. У деяких дослідженнях показано здатність кориці поліпшувати рівень глюкози натще. Також дослідження показують зниження прогресу предіабету до ЦД-2 при прийому добавок, що містять препарати цинку. У той же час, добавки, що містять вітамін D не продемонстрували корисного ефекту у профілактиці переходу предіабету до

ЦД-2, навіть у пацієнтів з гіповітамінозом D [32].

Висновки до розділу 1

Інсулінрезистентність та пов'язані із нею стани є нагальною проблемою індивідуального і суспільного здоров'я, що прогресує у розвинених країнах.

Найрозповсюдженішою патологією, пов'язаною з інсулінрезистентністю є метаболічний синдром. Він включає у себе такий набір патологій, як: гіперглікемія, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, гіперурикемія, підвищення рівнів маркерів запалення, ендотеліальні порушення та протромботичний стан. Відправним чинником, що призводить до метаболічного синдрому є надмірна маса тіла.

Гіперглікемія, показники якої перевищують норму, проте не підпадають під діагностичні критерії цукрового діабету, називається предіабет. Предіабет – це узагальнений термін, що описує різні види проміжної, або межової, гіперглікемії: порушення толерантності до глюкози та порушення рівня глюкози натще.

Надзвичайно велику важливість має вчасне виявлення предіабету та профілактика його переходу у цукровий діабет 2-го типу. Ця профілактика значно знижує ризики серцево-судинних та інших ускладнень, пов'язаних із діабетом і несе величезну користь індивідуальному і суспільному здоров'ю.

Основною метою корекції предіабету є зменшення маси тіла. Провідна роль у цьому відводиться модифікації способу життя, поведінковим змінам. Але за певних умов такого впливу недостатньо, і стає необхідною фармакологічна корекція. Саме поєднання поведінкової і фармакологічної корекції є найбільш ефективним у профілактиці прогресу предіабету до цукрового діабету 2-го типу.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1. Методи дослідження

Під час проведення дослідження для даної роботи було використано такі методи:

- Дослідження відкритих джерел (клінічні настанови і рекомендації, статті у наукових журналах відповідної тематики, відкриті статистичні дані ВООЗ та профільних організацій)
- Анкетування за допомогою розробленого опитувальника
- Статистична обробка результатів опитування

2.2. Анкета-опитувальник для здобувачів вищої освіти щодо попередження розвитку діабету II типу у хворих з предіабетом

Залученість провізора до заходів з профілактики ЦД-2 та корекції предіабету вимагає певного рівня обізнаності на даній тематиці. Для її оцінки було розроблено анкету-опитувальник для здобувачів вищої освіти. Анкета складається з кількох частин, що містять питання, згруповані за темами, як от загальні поняття про предіабет, його причини, діагностику, ускладнення, види корекції, препарати фармакологічної корекції, засоби альтернативної і комплементарної медицини, оцінка ролі провізора у заходах профілактики і корекції. Анкета містить питання з одним або багатьма варіантами відповіді, або ж відкриті питання. Питання анкети наведені у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Анкета для здобувача вищої освіти для оцінювання обізнаності щодо предіабету і профілактики ЦД-2

Питання	Варіанти відповіді
На якому курсі Ви навчаєтеся?	

(відкрите питання)	
<p>Чи маєте Ви досвід роботи в аптеці, закладі охорони здоров'я, спортивній залі, психологічній консультації? (1 варіант відповіді)</p>	Не маю досвіду
	Маю досвід роботи менше 1-го року
	Маю досвід роботи 1-3 роки
	Маю досвід роботи 3-5 роки
	Маю досвід понад 5 років
<p>Якщо Ви маєте досвід роботи в аптеці, закладі охорони здоров'я, спортивній залі, психологічній консультації, вкажіть будь-ласка посаду, на якій Ви працюєте. (1 варіант відповіді)</p>	Фармацевт
	Провізор
	Молодший медичний персонал
	Лікар
	Ерготерапевт, реабілітолог
	Тренер
	Психолог, психотерапевт
Власний варіант	
<p>Чи маєте Ви досвід надання консультацій/фармацевтичної опіки людям зі скаргами на порушення глікемії та/або надмірною масою тіла, пов'язаний із Вашою роботою (1 варіант відповіді)?</p>	Не маю такого досвіду
	Надаю такі консультації дуже рідко
	Надаю такі консультації час від часу
	Моя робота безпосередньо пов'язана із такими консультаціями
<p>Як Ви оцінюєте своє розуміння терміну «предіабет»? (1 варіант відповіді)</p>	Не розумію значення цього терміну
	Розумію, що це порушення обміну глюкози, що передує діабету
	Знаю конкретне клінічне визначення
<p>Якою на Вашу думку є поширеність предіабету (у відсотках) в Україні? (1 варіант відповіді)</p>	2-5
	5-10
	10-20
	20-50

Термін «предіабет» не є нозологічною одиницею (діагнозом). Котрі з наведених станів є конкретними діагнозами, охопленими цим терміном? (багато варіантів відповіді)	Порушення толерантності до глюкози
	Метаболічний синдром
	Порушення рівня глюкози натще
	Глікопенія
	Цукровий діабет 2-го типу
Який патологічний стан є первинною причиною предіабету? (1 варіант відповіді)	Інсулінрезистентність
	Дисліпідемія
	Кетонурія
	Урикемія
Для яких хвороб та/або синдромів предіабет є безпосереднім попередником? (1 варіант відповіді)	Панкреатит, холецистит
	Метаболічний синдром, цукровий діабет 2-го типу
	Гломерулонефрит, нефротичний синдром
<p>Перебіг предіабету найчастіше безсимптомний. Проте є набір чинників, за якими можна оцінити ризик захворювання на нього для конкретної людини. Для наведених нижче чинників спробуйте дати конкретизовані кількісні або якісні показники, що вказують на ризик предіабету.</p>	
Вік (вказіть вік, що вважається початком періоду зростання ризику предіабету) (1 варіант відповіді)	20
	30
	40
	50
	60
	Ризик предіабету не залежить від віку
Стать (оберіть стать, для якої ризик захворіти на предіабет більший) (1 варіант відповіді)	Чоловіки
	Жінки
	Ризик предіабету не залежить від статі

Для жінок, перебіг вагітності (оберіть особливість перебігу вагітності, що вказує на ризик розвитку предіабету) (1 варіант відповіді)	Прекламписія
	Вірусні інфекційні хвороби
	Токсикоз
	Гестаційний діабет
	Жодна з відповідей не є правильна
Генетична схильність (вказіть чинники, що свідчать про ризик предіабету) (1 варіант відповіді)	Наявність рідних 1-го ступеня спорідненості (батьки, діти, брати/сестри), хворих на ЦД
	Наявність рідних, що мають генетичні хвороби ліпідного та вуглеводного обміну
	Предіабет не є спадковим, тому генетична схильність не є фактором ризику
Артеріальний тиск (1 варіант відповіді)	Артеріальна гіпотонія свідчить про підвищений ризик предіабету
	Артеріальна гіпертонія свідчить про підвищений ризик предіабету
	Артеріальний тиск не є чинником для оцінки ризику предіабету
Фізична активність (спробуйте навести кількісні показники оцінки фізичної активності та їхні значення, що свідчать про ризик предіабету) (відкрите питання)	
Маса тіла (спробуйте навести кількісні показники оцінки маси та їхні значення, що свідчать про ризик предіабету) (відкрите питання)	
Який із методів діагностики дає найстабільніші результати, через що його доцільно	Пероральний тест на толерантність до глюкози
	Глюкотест (тест-смужки для виявлення

використовувати першочергово для визначення глікемічного статусу за підозри на предіабет? (1 варіант відповіді)	глюкози у сечі)
	Дослідження на рівень глікозильованого гемоглобіну HbA1c
	Дослідження на концентрацію глюкози у плазмі натще
	Контроль рівня глюкози у крові протягом дня
Які із наведених методів діагностики дають підставу діагностувати предіабет відповідно до міжнародних стандартів? (багато варіантів відповіді)	Пероральний тест на толерантність до глюкози
	Глюкотест (тест-смужки для виявлення глюкози у сечі)
	Дослідження на рівень глікозильованого гемоглобіну HbA1c
	Дослідження на концентрацію глюкози у плазмі натще
	Контроль рівня глюкози у крові протягом дня
Котрі з наведених ускладнень є найімовірнішими у разі неналежної корекції предіабету із подальшим його переходом у цукровий діабет? (багато варіантів відповіді)	Ретинопатія
	Ангіопатії
	Неалкогольна жирова хвороба печінки
	Нейропатії
	Нефропатія
	Залізодефіцитна анемія
Оберіть хвороби, для хворих на які слід проявляти особливу пильність у виявленні і корекції предіабету, адже гіперглікемія здатна погіршити їхній перебіг? (багато варіантів відповіді)	Артеріальна гіпертензія
	Серцева недостатність
	Коронарні порушення
	Дисліпідемія, атеросклероз
	Трофічні порушення нижніх кінцівок
	Інфіковані рани

	Інфекції сечостатевої системи
	Психічні розлади
<p>Якому, на Вашу думку, відсотку випадків цукрового діабету 2-го типу можна запобігти, здійснивши правильну корекцію предіабету (1 варіант відповіді)</p>	10-30
	30-60
	60-90
<p>Оберіть найдоцільніше поєднання видів корекції предіабету для профілактики переходу його у цукровий діабет другого типу. (1 варіант відповіді)</p>	<p>Перевага надається модифікація способу життя, поведінковим змінам. У разі недостатності таких заходів слід вдаватися до фармакологічної корекції, на додачу до попередніх заходів.</p>
	<p>І модифікація способу життя з поведінковими змінами, і фармакологічна корекція мають однаковий пріоритет і повинні застосовуватися одночасно.</p>
	<p>Фармакологічна корекція є пріоритетніша за модифікацію способу життя і поведінкові зміни. До модифікації способу життя слід вдаватися тоді, коли пацієнт має протипоказання до лікарських засобів для фармакологічної корекції.</p>
<p>Співставте препарати, рекомендовані для фармакологічної корекції, із механізмом їхньої дії: (питання на знаходження</p>	<p>Препарати:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Похідні бігуанідів, Метформін - Тіазолідиніони, Піоглітазон - Інгібітори ліпаз, Орлістат - Інгібітори глюкозидази, Акарбоза

<p>відповідності)</p>	<p>- Інгібітори глюкогонподібного пептиду 1, Семаглутид</p> <p>Механізми дії:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Зменшення надходження калорій із їжею за рахунок пригнічення всмоктування глюкози із ШКТ - Зменшення надходження калорій із їжею за рахунок пригнічення всмоктування жирів із ШКТ - Зниження рівня глюкози у крові за рахунок пригнічення синтезу ендогенної глюкози - Стимулювання вироблення інсуліну з одночасним пригніченням вироблення глюкагону - Підсилення чутливості тканин-мішеней до дії інсуліну
<p>За такою сукупністю чинників, як от ефективність, безпечність, ціна, вкажіть препарат, що є оптимальним препаратом вибору для фармакологічної корекції предіабету: (1 варіант відповіді)</p>	<p>Похідні бігуанідів, Метформін</p> <p>Тіазолідиндіони, Піоглітазон</p> <p>Інгібітори ліпаз, Орлістат</p> <p>Інгібітори глюкозидази, Акарбоза</p> <p>Інгібітори глюкогонподібного пептиду 1, Семаглутид</p>
<p>Метформін широко використовується у терапії предіабету і цукрового діабету 2-го типу. Частими побічними ефектами при прийомі цього</p>	<p>Поступове збільшення дози від початку прийому</p> <p>Відміна препарату</p> <p>Прийом препарату під час прийому їжі</p> <p>Підбір лікарської форми із</p>

<p>препарату є такі порушення ШКТ, як: діарея, закреп, метеоризм, спазми шлунку. Які рекомендації доцільно дати пацієнту для уникнення цих симптомів? (багато варіантів відповіді)</p>	<p>продовженим вивільненням</p>
	<p>Зменшення дози препарату</p>
<p>Метформін не повинен бути призначений людям із порушенням функції нирок. Яке мінімальне значення кліренсу креатиніну має бути, аби цей препарат міг бути призначений пацієнту? (1 варіант відповіді)</p>	<p>20 мл/хв</p>
	<p>30 мл/хв</p>
	<p>40 мл/хв</p>
	<p>50 мл/хв</p>
<p>Йодвмісні контрастні засоби застосовують у різних видах рентгенологічних досліджень. Сумісне використання цих засобів і прийом метформіну можуть спричинити надзвичайно загрозливий метаболічний стан - лактоацидоз. Яка мінімальна кількість часу має минути від використання цих засобів до прийому метформіну? (1 варіант відповіді)</p>	<p>24 год</p>
	<p>48 год</p>
	<p>72 год</p>
	<p>96 год</p>
<p>Тривале використання метформіну може спричинити певний дефіцит у пацієнта.</p>	<p>Залізодефіцит</p>
	<p>Дефіцит вітаміну В12</p>
	<p>Дефіцит вітаміну С</p>

Назвіть його. (1 варіант відповіді)	Дефіцит вітаміну D
Акарбоза сама по собі не спричинює гіпоглікемію. Але за певних умов (прийом інших препаратів, фізичне, розумове, емоційне виснаження) у пацієнта може настати гіпоглікемія. За допомогою чого її треба усунути саме у таких пацієнтів? (1 варіант відповіді)	Вживанням цукру
	Вживанням глюкози
	Вживанням молока (через вміст лактози)
Оберіть протипоказання до призначення акарбози. (багато варіантів відповіді)	Схильність до метеоризму
	Обструкція кишечника або схильність до неї
	Виразкова хвороба шлунка
Оберіть побічні дії, властиві препаратам групи тiazолідиндіонів. (багато варіантів відповіді)	Виразкова хвороба товстого кишечника
	Збільшення маси тіла
	Затримка рідини в організмі
	Гіпокаліємія
	Підвищений ризик переломів через вплив на розвиток кісткової тканини
Підвищений ризик переломів через розвиток остеопорозу	
Назвіть категорії пацієнтів, кому не слід призначати препарати групи тiazолідиндіонів. (багато варіантів відповіді)	Пацієнти із серцевою недостатністю
	Пацієнти з підвищеною ламкістю кісток
	Пацієнти з хронічними бактеріальними інфекціями
	Пацієнти із раком сечового міхура

	(наявним наразі або в анамнезі)
Семаглутид є представником аналогів глюкогонподібного пептиду 1. Як слід приймати цей препарат у формі таблеток? (1 варіант відповіді)	До вживання їжі (мінімум за 30 хвилин)
	Під час вживання їжі
	Після вживання їжі (мінімум через 30 хвилин)
Вкажіть категорії пацієнтів, для яких прийом семаглутиду протипоказаний, або має проводитися з обережністю під наглядом лікаря. (багато варіантів відповіді)	Рак щитоподібної залози
	Панкреатит
	Холецистит
	Діабетична ретинопатія
Першочерговим завданням корекції способу життя є зниження маси тіла. Наведіть кількісні і якісні критерії оцінки ефективності таких заходів. (відкрите питання)	
Першочерговим завданням корекції способу життя є підвищення фізичної активності. Наведіть кількісні і якісні критерії оцінки ефективності таких заходів. (відкрите питання)	
Які поведінкові зміни та зміни способу життя, що безпосередньо не пов'язані із фізичною активністю та кількістю/калорійністю вживаної їжі, на Вашу думку також сприяють корекції предіабету? (відкрите питання)	
Чи відомі Вам засоби альтернативної і комплементарної медицини, що мають доведену ефективність в усуненні гіперглікемії та зниженні маси тіла? Якщо так, наведіть приклади. (відкрите питання)	
Як Ви оцінюєте роль провізора у корекції предіабету у профілактиці цукрового діабету?	

(оцінка від 1 до 5, де 1 - Роль фармацевта і провізора абсолютно незначна, а 5 - Роль фармацевта і провізора провідна)	
Які із наведених активностей Ви би вважали доцільними для ролі провізора у корекції предіабету і профілактиці цукрового діабету другого типу? (багато варіантів відповіді)	Призначення препаратів для терапії предіабету і цукрового діабету
	Консультації пацієнтів щодо особливостей прийому препаратів, можливих побічних ефектів та їх уникнення
	Первинне консультування щодо ризиків предіабету і цукрового діабету
	Консультації щодо методів діагностики глікемічного статусу
	Консультації щодо модифікації способу життя, спрямованої на поліпшення глікемічного статусу

Висновки до розділу 2

У даному розділі наведено методи, що були використані під час роботи над даним дослідженням, а саме: дослідження відкритих джерел (клінічні настанови і рекомендації, статті у наукових журналах відповідної тематики, відкриті статистичні дані ВООЗ та профільних організацій), анкетування за допомогою розробленого опитувальника, статистична обробка результатів опитування.

Розроблено анкету-опитувальник для збору даних про обізнаність респондентів-здобувачів вищої освіти щодо предіабету, зокрема його етіології, патогенезу, діагностики, коморбідності і ускладнень, а також корекції. Особливу увагу приділено обізнаності щодо фармакологічної корекції предіабету та ролі клінічного фармацевта у такій корекції та профілактиці ЦД-2.

РОЗДІЛ 3. ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Порівняльний огляд національних рекомендацій різних країн світу щодо профілактики ЦД-2

Як уже зазначалося, патології, пов'язані із інсулінрезистентністю є нагальними проблемами розвинутих країн. Існує багато як міжнародних, так і національних організацій медичного, соціального та ін. профілів, що формують рекомендації і настанови щодо діагностування, лікування і профілактики ЦД-2. Також у багатьох розвинених країнах проводять довготривалі дослідження та/або програми, що спрямовані на вивчення і запобігання ЦД-2, виявлення оптимальних підходів для підбору видів корекції.

У даному розділі проаналізовано рекомендації і досвід провідних міжнародних та національних діабетичних організацій і наведено порівняння їх із відповідними рекомендаціями в Україні щодо профілактики ЦД-2 і корекції предіабету. Критеріями порівняння є поширеність предіабету і ЦД-2, критерії діагностики та рекомендовані підходи до корекції.

Перелік розглянутих рекомендацій включає в себе:

- Рекомендації Американської асоціації діабету (*англ.* ADA, American Diabetes Association)
- Рекомендації Канадської асоціації діабету (*англ.* DC, Diabetes Canada)
- Рекомендації Міжнародної федерації діабету (*англ.* IDF, International Diabetes Federation)
- Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, цукровий діабет 2-го типу, Міністерство охорони здоров'я України (УКП ЦД-2)

Усі вищенаведені рекомендації містять 3 лабораторних дослідження у якості діагностичних критеріїв предіабету, а саме: рівень глюкози натще, концентрація глюкози у крові через 2 години після прийняття тестової дози глюкози (результат перорального тесту на толерантність до глюкози) та рівень глікозильованого гемоглобіну. Відповідні значення наведені у табл. 3.1

Таблиця 3.1 – Діагностичні критерії предіабету за даними лабораторних досліджень:

	ADA	DC	IDF	УКП ЦД-2
Рівень глюкози натще	5.6-6.9 ммол/л (100-125 мг/дл)	6.1-6.9 ммол/л	6.1-6.9 ммол/л (100-125 мг/дл)	6.1-6.9 ммол/л
Результат перорального тесту на толерантність до глюкози	7.8-11.0 ммол/л (140-199 мг/дл)	7.8-11.0 ммол/л	7.8-11.0 ммол/л (140-199 мг/дл)	7.8-11.0 ммол/л
Рівень глікозильованого гемоглобіну	5.7–6.4% (39–47 ммоль/моль)	6.0-6.4%	-	-

Відповідно до МКХ-11, діапазони перших двох показників, що свідчать про наявність предіабету є 6.1-6.9 ммоль/л (110-125 мг/дл) та 7.8-11.1 ммоль/л (140-199 мг/дл) відповідно, тож можна стверджувати, що усі рекомендації щодо рівнів глюкози натще та через 2 години після прийняття пероральної тестової дози глюкози відповідають стандартам ВОЗ, хоча нижня межа, визначена ADA, дещо нижча.

Усі наведені рекомендації визначають рівень глюкози натще як концентрацію глюкози плазми після 8-годинного голодування (дозволяється

лише пити воду). Водночас із тим, УКП ЦД-2 наголошує, що концентрація визначається саме у плазмі венозної крові та забороняє використовувати для цього портативні глюкометри.

IDF та УКП ЦД-2 не використовують рівень глікозильованого гемоглобіну для діагностики предіабету, що відповідає його визначенню за МКХ-11. Однак ADA і DC, спираючись на дослідження, вважають цей показник важливим для визначення предіабету і прогнозування його переходу у ЦД-2. IDF та УКП ЦД-2 рекомендують використовувати рівень глікозильованого гемоглобіну для діагностики та контролю лікування безпосередньо ЦД-2.

Усі розглянуті клінічні рекомендації визначають фактори ризику, що свідчать про підвищену ймовірність захворювання на предіабет. Спільними для усіх рекомендацій є такі чинники, як: вік, стать, наявність ЦД у близькоспоріднених родичів, ІМТ. ADA і DC також визначають приналежність до певних рас та етносів (африканці, латиноамериканці, корінні американці, народи Океанії) як фактор ризику. Також в залежності від расової чи етнічної приналежності деякі показники можуть відрізнятися, наприклад, верхня межа ІМТ для азійців становить 23 кг/м^2 , в той час, як для інших рас це значення дорівнює 25 кг/м^2 . УКП ЦД-2 також визначає верхню межу нормальних значень ІМТ як 25 кг/м^2 .

Оцінка ризиків для усіх рекомендацій заснована на шкалі FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score) з деякими модифікаціями. Наприклад, УКП ЦД-2 також враховує обсяг талії в залежності від статі.

Список супутніх патологій, що свідчать про ризик предіабету для усіх рекомендацій майже однаковий і включає в себе такі стани, як:

- Дисліпідемія (підвищений рівень тригліцеридів, знижений рівень ЛПВГ)
- Гіпертонія
- Синдром полікістозних яєчників
- Гіперурикемія/подагра

УКП ЦД-2 визначає масу тіла при народженні понад 4 кг як фактор ризику ЦД-2, однак решта розглянутих рекомендацій не мають такого критерію, а сучасні дослідження вказують на обернену залежність між масою тіла і ризиком розвитку ЦД-2.

Рекомендації також однакові щодо шкідливих звичок, а саме наголошується на необхідності відмови від паління та обмеженні вживання алкоголю (максимальна доза 30 мл/день для чоловіків, 15 мл/день для жінок).

Розглянуті документи наголошують на першочерговій необхідності модифікації способу життя як способу корекції предіабету та профілактики ЦД-2. Ці заходи спрямовані на досягнення 2 головних цілей: зниження маси тіла та підвищення фізичної активності. Цільове зниження маси тіла становить 5%-10% відповідно до усіх розглянутих рекомендацій. Усі розглянуті рекомендації містять заходи корекції способу харчування, що включають зниження кількості та підвищення якості спожитих вуглеводів (харчові джерела вуглеводів мають містити багато харчових волокон та бути мінімально оброблені). Норми споживання харчових волокон однаковий відповідно до ADA, CD та УКП ЦД-2 і становить 14 г/1000 ккал. Також обмежується кількість насичених жирів у раціоні (7% із подальшим зниженням їхньої частки).

Цільові показники фізичної активності також збігаються в усіх рекомендаціях і становлять не менше 150 хв/тиждень. ADA та CD при цьому ще встановлюють рекомендований дефіцит калорій, що має бути досягнутий за допомогою фізичної активності, у 500-750 ккал/день.

Щодо фармакологічної корекції предіабету українські рекомендації дещо відрізняються. УКП ЦД-2 не регламентує вживання глюкозознижувальних препаратів для такої корекції, а наголошує лише на модифікації способу життя. Фармакотерапія використовується лише для безпосередньо ЦД і припиняється при досягненні рівня проміжної гіперглікемії (предіабету).

ADA і CD рекомендують фармакотерапію у якості профілактики ЦД-2 для таких категорій пацієнтів із предіабетом:

- Пацієнти із великим ризиком розвитку ЦД-2
- Пацієнти, що мають захворювання, перебіг яких може бути ускладнений через розвиток ЦД-2
- Пацієнти, що мають труднощі із досягненням рівня нормоглікемії завдяки лише модифікації способу життя.

Препаратом вибору, відповідно до ADA і CD, є метформін.

Таким чином, проаналізувавши усе вищезазначене, можна зробити висновок, що національні клінічні настанови України цілком відповідають рекомендаціям провідних міжнародних і національних діабетичних організацій у частині діагностики предіабету, визначення ризиків та його корекції за допомогою зміни способу життя. Однак УКП ЦД-2, на відміну від ADA і CD, не передбачає фармакологічної корекції предіабету та профілактики ЦД-2.

3.2. Огляд асортименту препаратів для фармакологічної корекції предіабету, представлених в Державному Реєстрі лікарських засобів

У даному розділі проаналізовано асортимент препаратів для фармакологічної корекції предіабету, представлених в Державному Реєстрі лікарських засобів (ДРЛЗ), що належать до груп, рекомендованих настановами національних і міжнародних діабетичних організацій, а саме: похідні бігуанідів, тiazолідиндіони, аналоги глокгоноподібного пептида-1, інгібітори дипептидил пептидази-4, інгібітори α -глюкозидази, інгібітори ліпаз. Варто зазначити, що аноректики, рекомендовані міжнародними організаціями, в ДРЛЗ не представлені. Аналіз проводився, використовуючи ДРЛЗ станом на 05.12.2023 р., Наказ МОЗ України №1495 від 21.08.2023 р. та Державний формуляр лікарських засобів (ДФЛЗ) 15-го випуску. Результати наведені у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 Аналіз МНН препаратів для фармакологічної корекції предіабету

МНН	Кількість торгових назв	Лікарські форми	Доступні ліки	Державний формуляр ЛЗ
Похідні бігуанідів				
Метформін	12	Таблетки пролонгованої дії по 1000, 850, 500 мг	Так	Так
		Таблетки, вкриті плівковою		

		оболонкою, по 1000, 850, 500 мг		
		Таблетки, вкриті оболонкою, по 2.5, 5 мг		
		Таблетки по 850, 500 мг		
Тіазолідиндіони				
Піоглітазон	1	Таблетки по 15, 30, 45 мг	Ні	Так
Аналоги глюкагонподібного пептиду-1				
Ліраглутид	2	Розчин для ін'єкцій, 6 мг/мл, по 3 мл у картриджах, вкладених у попередньо заповнену багатодозову одноразову шприц-ручку; по 1 або по 2 попередньо заповнені шприц-ручки в картонній коробці	Ні	Так

		Розчин для ін'єкцій, 6 мг/мл; по 3 мл у картриджах, вкладених у попередньо заповнену багатодозову одноразову шприц-ручку; по 1, 3 або 5 попередньо заповнені шприц-ручки в картонній коробці		
Семаглутид	1	Розчин для ін'єкцій, 1,34 мг/мл; 0,25/0,5 мг: по 1,5 мл у картриджах, вкладених у попередньо заповнену багатодозову одноразову шприц-ручку; 1 попередньо заповнена шприц-ручка	Ні	Ні

		та одноразових голок НовоФайн® Плюс в картонній коробці; 1 мг: по 3 мл у картриджах, вкладених у попередньо заповнену багатодозову одноразову шприц-ручку; 1 попередньо заповнена шприц-ручка та 4 одноразових голки НовоФайн® Плюс в картонній коробці		
Інгібітори дипептидил пептидази-4				
Вільдагліптин	5	Таблетки по 50 мг	Ні	Ні
Саксагліптин	1	Таблетки, вкриті	Ні	Так

		плівковою оболонкою, по 2.5, 5 мг		
Ситагліптин	2	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50, 100 мг	Ні	Так
Інгібітори α -глюкозидази				
Воглібоза	1	Таблетки по 0.2, 0.3 мг	Ні	Ні
Інгібітори ліпаз				
Орлістат	2	капсули по 120 мг	Ні	Так
		капсули тверді по 120 мг		

Відповідно до Наказу МОЗ №1495, із наведених у табл. 3.1 препаратів лише метформін підлягає реімбурсації. Слід зазначити, що Наказ також включає в себе похідні сульнілсечовини (глібенкламід, гліклазид), але препарати цієї групи не рекомендовані для корекції предіабету і профілактики ЦД-2. Препарати метформіну, що підлягають реімбурсації 60%, представлені як вітчизняними, так і зарубіжними виробниками.

Абсолютна більшість препаратів представлена пероральними лікарськими формами (таблетки, капсули), але препарати аналогів глюкагонподібного пептиду-1 представлені переднаповненими шприцами для підшкірних ін'єкцій. Лікарські форми і дозування відповідають таким, що представлені у міжнародних рекомендаціях.

Варто відзначити, що поширені в країнах Заходу препарати акарбози відсутні як у ДРЛЗ, так і у ДФЛЗ. Група інгібіторів α -глюкозидази представлена воглібозою.

Комбіновані препарати та препарати лікарських рослин (збори «Арфазетин», «Седифіт», пагони чорниці) не представлені в огляді, оскільки вони не входять до рекомендацій щодо корекції предіабету.

3.3. Аналіз результатів опитування здобувачів вищої освіти

Для оцінки обізнаності здобувачів вищої освіти щодо попередження розвитку ЦД-2 у хворих з предіабетом було проведено опитування здобувачів вищої освіти НФаУ, у якому взяли участь 22 респонденти.

Опитування містить розділи для оцінки обізнаності щодо загальних понять про предіабет, його патогенетичних механізмів, епідеміологію, ускладнень, коморбідностей, фармакологічну корекцію.

Таблиця 3.3 – Результати опитування

Питання	Варіанти відповіді	Абсолютна кількість	Відносна кількість
На якому курсі Ви навчаєтеся?	2	4	18.18%
	4	7	31.82%
	5	11	50.00%
Чи маєте Ви досвід роботи в аптеці, закладі охорони здоров'я, спортивній залі, психологічній консультації?	Не маю досвіду	14	63.64%
	Маю досвід роботи менше 1-го року	3	13.64%
	Маю досвід роботи 1-3 роки	0	0.00%
	Маю досвід роботи 3-5 роки	0	0.00%
	Маю досвід понад 5 років	5	22.73%
Якщо Ви маєте досвід роботи в аптеці, закладі охорони здоров'я, спортивній залі, психологічній консультації,	Фармацевт	8	100.00%
	Провізор	0	0.00%
	Молодший медичний персонал	0	0.00%

вкажіть будь-ласка посаду, на якій Ви працюєте.	Лікар	0	0.00%
	Ерготерапевт, реабілітолог	0	0.00%
	Тренер	0	0.00%
	Психолог, психотерапевт	0	0.00%
	Власний варіант	0	0.00%
Чи маєте Ви досвід надання консультацій/фармацевтичної опіки людям зі скаргами на порушення глікемії та/або надмірною масою тіла, пов'язаний із Вашою роботою?	Не маю такого досвіду	13	59.09%
	Надаю такі консультації дуже рідко	6	27.27%
	Надаю такі консультації час від часу	3	13.64%
	Моя робота безпосередньо пов'язана із такими консультаціями	0	0.00%
Як Ви оцінюєте своє розуміння терміну «предіабет»?	Не розумію значення цього терміну	0	0.00%
	Розумію, що це порушення обміну глюкози, що передує діабету	18	81.82%
	Знаю конкретне клінічне визначення	4	18.18%
Якою на Вашу думку є поширеність предіабету (у	2-5	3	13.64%
	5-10	5	22.73%

відсотках) в Україні?	10-20	7	31.82%
	20-50	7	31.82%
Термін «предіабет» не є нозологічною одиницею (діагнозом). Котрі з наведених станів є конкретними діагнозами, охопленими цим терміном?	Порушення толерантності до глюкози	15	68.18%
	Метаболічний синдром	15	68.18%
	Порушення рівня глюкози натще	7	31.82%
	Глікопенія	0	0.00%
	Цукровий діабет 2-го типу	5	22.73%
Який патологічний стан є первинною причиною предіабету?	Інсулінрезистентність	15	68.18%
	Дисліпідемія	3	13.64%
	Кетонурія	2	9.09%
	Урикемія	2	9.09%
Для яких хвороб та/або синдромів предіабет є безпосереднім попередником?	Панкреатит, холецистит	0	0.00%
	Метаболічний синдром, цукровий діабет 2-го типу	22	100.00%
	Гломерулонефрит, нефротичний синдром	0	0.00%
<p>Перебіг предіабету найчастіше безсимптомний. Проте є набір чинників, за якими можна оцінити ризик захворювання на нього для конкретної людини. Для наведених нижче чинників спробуйте дати конкретизовані кількісні або якісні показники, що вказують на ризик предіабету.</p>			
Вік (вказіть вік, що	20	0	0.00%

вважається початком періоду зростання ризику предіабету)	30	4	18.18%
	40	14	63.64%
	50	0	0.00%
	60	0	0.00%
	Ризик предіабету не залежить від віку	4	18.18%
Стать (оберіть стать, для якої ризик захворіти на предіабет більший)	Чоловіки	0	0.00%
	Жінки	3	13.64%
	Ризик предіабету не залежить від статі	19	86.36%
Для жінок, перебіг вагітності (оберіть особливість перебігу вагітності, що вказує на ризик розвитку предіабету)	Прекламсія	0	0.00%
	Вірусні інфекційні хвороби	0	0.00%
	Токсикоз	0	0.00%
	Гестаційний діабет	16	72.73%
	Жодна з відповідей не є правильна	6	27.27%
Генетична схильність (вказіть чинники, що свідчать про ризик предіабету)	Наявність рідних 1-го ступеня спорідненості (батьки, діти, брати/сестри), хворих на ЦД	15	68.18%
	Наявність рідних, що мають генетичні хвороби ліпідного та вуглеводного обміну	2	9.09%
	Предіабет не є спадковим, тому	5	22.73%

	генетична схильність не є фактором ризику		
Артеріальний тиск	Артеріальна гіпотонія свідчить про підвищений ризик предіабету	0	0.00%
	Артеріальна гіпертонія свідчить про підвищений ризик предіабету	14	63.64%
	Артеріальний тиск не є чинником для оцінки ризику предіабету	8	36.36%
Фізична активність (спробуйте навести кількісні показники оцінки фізичної активності та їхні значення, що свідчать про ризик предіабету) (відкрите питання)			
Маса тіла (спробуйте навести кількісні показники оцінки маси та їхні значення, що свідчать про ризик предіабету) (відкрите питання)			
Який із методів діагностики дає найстабільніші результати, через що його доцільно використовувати першочергово для визначення глікемічного статусу за підозри на предіабет?	Пероральний тест на толерантність до глюкози	9	40.91%
	Глюкотест (тест-смужки для виявлення глюкози у сечі)	0	0.00%
	Дослідження на рівень	5	22.73%

	глікозильованого гемоглобіну HbA1c		
	Дослідження на концентрацію глюкози у плазмі натще	8	36.36%
	Контроль рівня глюкози у крові протягом дня	0	0.00%
Які із наведених методів діагностики дають підставу діагностувати предіабет відповідно до міжнародних стандартів?	Пероральний тест на толерантність до глюкози	9	40.91%
	Глюкотест (тест-смужки для виявлення глюкози у сечі)	2	9.09%
	Дослідження на рівень глікозильованого гемоглобіну HbA1c	15	68.18%
	Дослідження на концентрацію глюкози у плазмі натще	10	45.45%
	Контроль рівня глюкози у крові протягом дня	0	0.00%
	Котрі з наведених ускладнень є найімовірнішими у разі	Ретинопатія	18
	Ангіопатії	15	68.18%

неналежної корекції предіабету із подальшим його переходом у цукровий діабет?	Неалкогольна жирова хвороба печінки	4	18.18%
	Нейропатії	15	68.18%
	Нефропатія	18	81.82%
	Залізодефіцитна анемія	0	0.00%
Оберіть хвороби, для хворих на які слід проявляти особливу пильність у виявленні і корекції предіабету, адже гіперглікемія здатна погіршити їхній перебіг?	Артеріальна гіпертензія	18	81.82%
	Серцева недостатність	15	68.18%
	Коронарні порушення	15	68.18%
	Дисліпідемія, атеросклероз	22	100.00%
	Трофічні порушення нижніх кінцівок	12	54.55%
	Інфіковані рани	4	18.18%
	Інфекції сечостатевої системи	8	36.36%
	Психічні розлади	6	27.27%
Якому, на Вашу думку, відсотку випадків цукрового діабету 2-го типу можна запобігти, здійснивши правильну корекцію предіабету	10-30	2	9.09%
	30-60	18	81.82%
	60-90	2	9.09%
Оберіть найдоцільніше поєднання видів корекції предіабету для профілактики	Перевага надається модифікація способу життя, поведінковим	18	81.82%

переходу його у цукровий діабет другого типу.	змінам. У разі недостатності таких заходів слід вдатися до фармакологічної корекції, на додачу до попередніх заходів.		
	І модифікація способу життя з поведінковими змінами, і фармакологічна корекція мають однаковий пріоритет і повинні застосовуватися одночасно.	4	18.18%
	Фармакологічна корекція є пріоритетніша за модифікацію способу життя і поведінкові зміни. До модифікації способу життя слід вдатися тоді, коли пацієнт має протипоказання до лікарських засобів для фармакологічної корекції.	0	0.00%
Співставте препарати,	Препарати:		

<p>рекомендовані для фармакологічної корекції, із механізмом їхньої дії: (питання на знаходження відповідності)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Похідні бігуанідів, Метформін - Тіазолідиндіони, Піоглітазон - Інгібітори ліпаз, Орлістат - Інгібітори глюкозидази, Акарбоза - Інгібітори глюкогонподібного пептиду 1, Семаглутид <p>Механізми дії:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Зменшення надходження калорій із їжею за рахунок пригнічення всмоктування глюкози із ШКТ - Зменшення надходження калорій із їжею за рахунок пригнічення всмоктування жирів із ШКТ - Зниження рівня глюкози у крові за рахунок пригнічення синтезу ендогенної глюкози <ul style="list-style-type: none"> - Стимулювання вироблення інсуліну з одночасним пригніченням вироблення глюкагону - Підсилення чутливості тканин-мішеней до дії інсуліну 		
<p>За такою сукупністю чинників, як от ефективність, безпечність, ціна, вкажіть препарат, що є оптимальним препаратом вибору для фармакологічної корекції предіабету:</p>	<p>Похідні бігуанідів, Метформін</p>	<p>22</p>	<p>100.00%</p>
	<p>Тіазолідиндіони, Піоглітазон</p>	<p>0</p>	<p>0.00%</p>
	<p>Інгібітори ліпаз, Орлістат</p>	<p>0</p>	<p>0.00%</p>
	<p>Інгібітори глюкозидази, Акарбоза</p>	<p>0</p>	<p>0.00%</p>

	Інгібітори глюкогонподібного пептиду 1, Семаглутид	0	0.00%
Метформін широко використовується у терапії предіабету і цукрового діабету 2-го типу. Частими побічними ефектами при прийомі цього препарату є такі порушення ШКТ, як: діарея, закреп, метеоризм, спазми шлунку. Які рекомендації доцільно дати пацієнту для уникнення цих симптомів?	Поступове збільшення дози від початку прийому	8	36.36%
	Відміна препарату	2	9.09%
	Прийом препарату під час прийому їжі	8	36.36%
	Підбір лікарської форми із продовженим вивільненням	8	36.36%
	Зменшення дози препарату	7	31.82%
Метформін не повинен бути призначений людям із порушенням функції нирок. Яке мінімальне значення кліренсу креатиніну має бути, аби цей препарат міг бути призначений пацієнту?	20 мл/хв	3	13.64%
	30 мл/хв	19	86.36%
	40 мл/хв	0	0.00%
	50 мл/хв	0	0.00%
Йодвмісні контрастні засоби застосовують у різних видах рентгенологічних досліджень. Сумісне використання цих засобів і прийом метформіну можуть	24 год	7	31.82%
	48 год	10	45.45%
	72 год	5	22.73%
	96 год	0	0.00%

спричинити надзвичайно загрозовий метаболічний стан - лактоацидоз. Яка мінімальна кількість часу має минути від використання цих засобів до прийому метформіну?			
Тривале використання метформіну може спричинити певний дефіцит у пацієнта. Назвіть його.	Залізодефіцит	1	4.55%
	Дефіцит вітаміну B12	21	95.45%
	Дефіцит вітаміну С	0	0.00%
	Дефіцит вітаміну D	0	0.00%
Акарбоза сама по собі не спричинює гіпоглікемію. Але за певних умов (прийом інших препаратів, фізичне, розумове, емоційне виснаження) у пацієнта може настати гіпоглікемія. За допомогою чого її треба усунути саме у таких пацієнтів?	Вживанням цукру	7	31.82%
	Вживанням глюкози	11	50.00%
	Вживанням молока (через вміст лактози)	4	18.18%
Оберіть протипоказання до призначення акарбози.	Схильність до метеоризму	10	45.45%
	Обструкція кишечника або схильність до неї	13	59.09%
	Виразкова хвороба шлунка	7	31.82%
	Виразкова хвороба	10	45.45%

	товстого кишечника		
Оберіть побічні дії, властиві препаратам групи тiazолідиндіонів.	Збільшення маси тіла	7	31.82%
	Затримка рідини в організмі	7	31.82%
	Гіпокаліємія	4	18.18%
	Підвищений ризик переломів через вплив на розвиток кісткової тканини	11	50.00%
	Підвищений ризик переломів через розвиток остеопорозу	4	18.18%
Назвіть категорії пацієнтів, кому не слід призначати препарати групи тiazолідиндіонів.	Пацієнти із серцевою недостатністю	15	68.18%
	Пацієнти з підвищеною ламкістю кісток	11	50.00%
	Пацієнти з хронічними бактеріальними інфекціями	0	0.00%
	Пацієнти із раком сечового міхура (наявним наразі або в анамнезі)	12	54.55%
Семаглутид є представником аналогів глюкогонподібного пептиду 1. Як слід приймати цей препарат у формі	До вживання їжі (мінімум за 30 хвилин)	10	45.45%
	Під час вживання їжі	7	31.82%

таблеток?	Після вживання їжі (мінімум через 30 хвилин)	5	22.73%
Вкажіть категорії пацієнтів, для яких прийом семаглутиду протипоказаний, або має проводитися з обережністю під наглядом лікаря.	Рак щитоподібної залози	15	68.18%
	Панкреатит	7	31.82%
	Холецистит	7	31.82%
	Діабетична ретинопатія	10	45.45%
Першочерговим завданням корекції способу життя є зниження маси тіла. Наведіть кількісні і якісні критерії оцінки ефективності таких заходів.			
Першочерговим завданням корекції способу життя є підвищення фізичної активності. Наведіть кількісні і якісні критерії оцінки ефективності таких заходів.			
Які поведінкові зміни та зміни способу життя, що безпосередньо не пов'язані із фізичною активністю та кількістю/калорійністю вживаної їжі, на Вашу думку також сприяють корекції предіабету?			
Чи відомі Вам засоби альтернативної і комплементарної медицини, що мають доведену ефективність в усуненні гіперглікемії та зниженні маси тіла? Якщо так, наведіть приклади.			
Як Ви оцінюєте роль провізора у корекції предіабету у профілактиці цукрового діабету? (оцінка від 1 до 5, де 1 - Роль фармацевта і провізора абсолютно незначна, а 5 - Роль фармацевта і провізора провідна)	1	0	0.00%
	2	5	22.73%
	3	6	27.27%
	4	13	59.09%
	5	0	0.00%

Які із наведених активностей Ви би вважали доцільними для ролі провізора у корекції предіабету і профілактиці цукрового діабету другого типу?	Призначення препаратів для терапії предіабеті і цукрового діабету	0	0.00%
	Консультування пацієнтів щодо особливостей прийому препаратів, можливих побічних ефектів та їх уникнення	19	86.36%
	Первинне консультування щодо ризиків предіабету і цукрового діабету	12	54.55%
	Консультування щодо методів діагностики глікемічного статусу	7	31.82%
	Консультування щодо модифікації способу життя, спрямованої на поліпшення глікемічного статусу	8	36.36%

Анкетні дані і особистий досвід. Серед респондентів половину становили здобувачі, що навчаються на 5-му курсі, також взяли участь здобувачі на 4-му (31.82%) і 2-му (18.18%) курсах. Серед них мають 36.36% досвід роботи фармацевтами. З них 40.90% надають

консультації/фармацевтичну опіку людям зі скаргами на порушення глікемії та/або надмірною масою тіла.

Обізнаність щодо епідеміології та патологічних механізмів предіабету. Результати опитування показали, що абсолютна більшість респондентів (81.82%) мають орієнтовне уявлення про поняття «предіабет», при цьому 18.82% відмітили, що знають його клінічне визначення. Лише 13.64% змогли правильно назвати поширеність предіабету в Україні. Також лише близько половини опитаних правильно відзначили конкретні діагнози, що підпадають під визначення «предіабет». Близько 70% респондентів назвали інсулінрезистентність як головний патогенетичний механізм, що призводить до предіабету, а також усі респонденти відзначили метаболічний синдром і ЦД-2 як головні наслідки предіабету.

Відповідаючи на питання щодо факторів ризику, 63.64% респондентів правильно вказали вік пацієнта, але 18.18% обрали варіант, що ризик предіабету не залежить від віку. Абсолютна більшість (86.36%) обрала неправильний варіант під час відповіді на питання, яка стать більше схильна до предіабету, зазначивши, що цей ризик не залежить від статі. Також 72.73% правильно зазначили гестаційний діабет як ускладнення перебігу вагітності, що свідчить про ризик предіабету. 68.18% відповіли, що наявність рідних 1-го ступеня споріднення, хворих на ЦД-2, є фактором ризику, але при цьому 22.73% некоректно відповіли, що генетична схильність не є фактором ризику. Велика частка респондентів (36.36%) також некоректно обрала варіант, що артеріальний тиск не асоційований із ризиком предіабету.

Лише 4 респонденти навели конкретні показники фізичної активності (тривалість на тиждень) та маси тіла (ІМТ), що свідчать про ризик предіабету. При цьому жоден не навів таких показників як обсяг талії чи витрати калорій.

Обізнаність щодо діагностики предіабету. Лише 22.73% респондентів назвали дослідження на рівень глікозильованого гемоглобіну як метод, що дає найстабільніші результати. Більшість коректно відзначили пероральний

тест на толерантність до глюкози, дослідження на рівень глікозильованого гемоглобіну HbA1c та дослідження на концентрацію глюкози у плазмі натще як діагностичні дослідження, що використовуються для постановки діагнозу предіабет.

Обізнаність щодо коморбідності і ускладнень предіабету.

Абсолютна більшість респондентів коректно обрали можливі ускладнення у разі неналежної корекції предіабету, але при цьому лише 18.18% назвали тут неалкогольну жирову хворобу печінки.

Усі респонденти назвали дисліпідемію і атеросклероз як стан, що може ускладнюватися предіабетом. Також більшість коректно відмітили артеріальну гіпертензію та серцеву недостатність у цьому питанні. При цьому лише 18.18% назвали тут інфіковані рани та 36.36% - інфекції сечостатевої системи.

Обізнаність щодо загальних принципів корекції предіабету.

81% респондентів коректно назвали частку випадків предіабету, що може бути скорегована до нормоглікемії. Така ж частка опитуваних коректно зазначила, що провідну роль у корекції предіабету відіграють модифікація способу життя та поведінкові зміни, а фармакологічна корекція потрібна лише у випадку недостатності таких заходів.

Обізнаність щодо фармакологічної корекції предіабету.

Лише близько 20% опитаних змогли коректно співставити антидіабетичні препарати з механізмами їхньої дії. Усі респонденти коректно обрали метформін у якості препарату вибору для корекції предіабету відповідно до міжнародних рекомендацій, але при цьому лише 36.36% змогли назвати рекомендації щодо його прийому для запобігання побічної дії з боку ШКТ. Абсолютна більшість коректно відповіла на питання щодо функції нирок при вживанні метформіну та дефіциту вітаміну B12 як наслідку його тривалого прийому.

Половина опитаних правильно відзначила глюкозу, як засіб усунення гіпоглікемії у пацієнтів, що приймають акарбозу. Менше половини змогли правильно назвати протипоказання до прийому цього препарату.

Також лише половина опитаних змогли назвати протипоказання та побічні дії препаратів групи тiazолідиндіони. Так само і для групи аналогів глюкагонподібного пептиду-1.

Обізнаність щодо змін способу життя та поведінки у корекції предіабету. 5 респондентів зазначили зниження маси тіла на 5%-10% як ціль для корекції. Також ці респонденти зазначили бажану тривалість фізичної активності на тиждень.

Також респонденти зазначили корекцію режиму сну, харчування, відмову від шкідливих звичок.

Обізнаність щодо корекції предіабету за допомогою засобів альтернативної і комплементарної медицини. Респондентами були названі йога і медитація, а також засоби фітотерапії (куркума, алое вера) та дієтичні добавки вітаміну D.

Оцінка ролі фармацевта у корекції предіабету і профілактиці цукрового діабету другого типу. Абсолютна більшість респондентів оцінила роль фармацевта як значну. 86.36% опитаних вважають, що роль фармацевта полягає у консультуванні пацієнтів щодо особливостей прийому препаратів, можливих побічних ефектів та їх уникнення. 54.55% вважають, що фармацевт має надавати консультації щодо ризиків предіабету і цукрового діабету, 31.82% - щодо методів діагностики глікемічного статусу, 36.36% - щодо модифікації способу життя, спрямованої на поліпшення глікемічного статусу.

3.4. Роль фармацевта у попередженні прогресування предіабету до ЦД-2

Визначення ризиків. Роль фармацевта саме у профілактичній медицині є значною. Дуже часто фармацевт є найпершим фахівцем із галузі охорони здоров'я, до кого пацієнти звертаються по допомогу, не обов'язково безпосередньо із питань діабету. Тому фармацевт повинен мати чітке розуміння, для яких пацієнтів необхідно оцінити ризики розвитку ЦД-2, які чинники найбільш на це впливають.

Фармацевти повинні знати, якими шкалами ризику можна скористатися, зокрема форма оцінку ризиків, наведену в Уніфікованому клінічному протоколі допомоги при ЦД-2 МОЗ України, FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score), або ж ADA Risk Test.

Консультавання щодо діагностики. У випадку виявлених факторів ризику розвитку ЦД-2 фармацевт може поради́ти пацієнту пройти лабораторне дослідження для підтвердження або спростування загроженого статусу. Такими методами діагностики є пероральний тест на толерантність до глюкози, рівень глюкози плазми натще або рівень глікозильованого гемоглобіну. При цьому фармацевт має бути обізнаний щодо переваг і недоліків кожного з методів, аби запропонувати пацієнтові оптимальний (табл. 3.3).

Таблиця 3.4 – Переваги і недоліки діагностичних методів визначення глікемічного статусу

Метод	Переваги	Недоліки
Пероральний тест на толерантність до глюкози	Простота Низька вартість	Результат не є стійкий, варіабельність від проби до проби

		<p>Тест є неприйнятний для певних категорій пацієнтів (наприклад викликати нудоту у вагітних жінок)</p> <p>Незручність у підготовці (8-годинне голодування)</p>
Рівень глюкози плазми натще	Простота	<p>Результат не є стійкий, варіабельність від проби до проби</p> <p>Незручність у підготовці (8-годинне голодування)</p> <p>Відображає глікемічний статус лише на момент взяття проби</p>
Рівень глікозильованого гемоглобіну	<p>Висока стабільність результатів, відображає концентрацію глюкозу протягом тривалого часу</p> <p>Зручність</p>	<p>Висока вартість</p> <p>Недоцільність використання методу у таких категорій пацієнтів: діти, вагітні і жінки менш ніж 2 місяці після пологів, пацієнти, що мають патології гемоглобіну та/або обміну заліза, сильну ниркову недостатність</p>

Оскільки артеріальна гіпертензія часто асоційована із ЦД, фармацевт має надавати консультації щодо правильно вимірювання артеріального тиску, або ж сам вимірювати АТ в умовах аптеки.

Консультування щодо можливих ускладнень. Фармацевт має бути обізнаний щодо можливих ускладнень ЦД-2, такі як: ангіопатії, нейропатії, серцева недостатність, атеросклероз, нефропатії, патології порожнини рота, пародонта.

Консультування щодо зміни способу життя. Фармацевт може навчати пацієнтів принципам способу життя, що покращує глікемічний статус, включаючи зміни харчової поведінки, фізичної активності, режиму дня та ін. Фармацевт має розуміти і вміти пояснити зв'язок між способом життя та розвитком ЦД.

Консультування щодо вживання антидіабетичних препаратів. Провідна роль фармацевта полягає у наданні фармацевтичної опіки пацієнтам із предіабетом та ЦД-2. Фармацевт повинен знати механізми дії препаратів для зниження рівня глюкози в крові, особливості їхнього застосування, можливі побічні дії та взаємодії з іншими лікарськими засобами. У певних випадках фармацевт повинен вміти підібрати альтернативну лікарську форму призначеного препарату або ж змінити дозування.

Також фармацевт має вміти збирати історію призначень ліків, бути обізнаним щодо способів підвищення комплаєнсу пацієнтів, за можливості підбираючи індивідуальний підхід до кожного.

Висновки до розділу 3

У даному розділі було розглянуто і співставлено рекомендації провідних національних і міжнародних діабетичних організацій, а саме рекомендації Американської асоціації діабету, Канадської асоціації діабету, Міжнародної федерації діабету та Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, цукровий діабет 2-го типу, Міністерство охорони здоров'я України. Було виділено спільні особливості і відмінності у методах діагностики і корекції предіабету. В цілому, українські клінічні настанови відповідають світовим, але фармакологічна корекція предіабету ними не передбачена.

Було проведено аналіз препаратів, рекомендованих для фармакологічної корекції предіабету, на фармацевтичному ринку України. Було проаналізовано такі групи препаратів, як похідні бігуанідів, тiazолідиндіони, аналоги глокгоноподібного пептида-1, інгібітори дипептидил пептидази-4, інгібітори α -глюкозидази, інгібітори ліпаз, що представлені 27 торговими назвами. Препарати представлені у формах і дозуваннях, що відповідають рекомендаціям для корекції предіабету. Із них лише препарати метформіну підлягають реімбурсації за програмою «Доступні ліки».

Для визначення обізнаності здобувачів вищої освіти щодо предіабету та профілактики ЦД-2 було проведено опитування серед 22 здобувачів вищої освіти НФаУ.

ВИСНОВКИ

1. Предіабет – порушення вуглеводного обміну, що передує цукровому діабету. Міжнародна класифікація хвороб визначає 2 нозологічні одиниці, що узагальнюються під цим поняттям: порушення толерантності до глюкози та порушення рівня глюкози натще. Патогенетичним механізмом, що призводить до предіабету є інсулінрезистентність, що буває вроджена і набута. Основним чинником формування набутої інсулінрезистентності є надмірна маса тіла. Корекція предіабету є надзвичайно важливою для профілактики цукрового діабету 2-го типу та його ускладнень. Основні зусилля докладаються на нормалізацію способу життя, модифікацію харчової поведінки і фізичної активності. Водночас, при недостатності таких заходів вдаються до фармакологічної корекції.

2. Було проведено порівняльний аналіз провідних національних і міжнародних діабетичних організацій щодо корекції предіабету та профілактики його переходу у цукровий діабет 2-го типу. Було встановлено, що клінічні настанови України збігаються із міжнародними рекомендаціями у частині визначення ризиків, діагностики і нефармакологічної корекції предіабету, але не містять фармакологічної корекції, на відміну від національних настанов США і Канади.

3. Проведено аналіз препаратів для корекції предіабету, наявних на фармацевтичному ринку України. Для цього були використані Державний реєстр ЛЗ, Наказ МОЗ України №1495 від 21.08.2023 р. та Державний формуляр лікарських засобів. Аналіз показав, що на ринку України наявні 27 торгових назв препаратів досліджуваних груп, як вітчизняного, так і зарубіжного виробництва. Слід зазначити, що лише препарати метформіну підлягають реімбурсації за програмою «Доступні ліки».

4. Проведено опитування серед здобувачів вищої освіти щодо їхньої обізнаності на корекції предіабету та профілактиці його переходу у цукровий діабет.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Petersen M. C., Shulman G. I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological Reviews*. 2018. Vol. 98, no. 4. P. 2133–2223. URL: <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017> (date of access: 20.11.2023).
2. Freeman A. M., Acevedo L. A., Pennings N. Insulin Resistance. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL)*. 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839> (date of access: 20.11.2023).
3. Himsworth H. Diabetes Mellitus: Its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *International Journal of Epidemiology*. 2013. Vol. 42, no. 6. P. 1594–1598. URL: <https://doi.org/10.1093/ije/dyt203> (date of access: 20.11.2023).
4. Thrifty Genotype Rendered Detrimental by Progress?. *The Lancet*. 1989. Vol. 334, no. 8667. P. 839–840. URL: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)93002-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)93002-x) (date of access: 20.11.2023).
5. Watve M. G., Yajnik C. S. Evolutionary origins of insulin resistance: a behavioral switch hypothesis. *BMC Evolutionary Biology*. 2007. Vol. 7, no. 1. P. 61. URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2148-7-61> (date of access: 20.11.2023).
6. WHO-FIC Foundation. *ICD-11*. URL: <https://icd.who.int/dev11/f/en#/http://id.who.int/icd/entity/343459534> (date of access: 20.11.2023).
7. Angelidi A. M., Filippaios A., Mantzoros C. S. Severe insulin resistance syndromes. *Journal of Clinical Investigation*. 2021. Vol. 131, no. 4. URL: <https://doi.org/10.1172/jci142245> (date of access: 20.11.2023).
8. Samuel V. T., Shulman G. I. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *Journal of Clinical Investigation*. 2016. Vol. 126, no. 1. P. 12–22. URL: <https://doi.org/10.1172/jci77812> (date of access: 20.11.2023).
9. O'Neill S., O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obesity Reviews*. 2014. Vol. 16,

no. 1. P. 1–12. URL: <https://doi.org/10.1111/obr.12229> (date of access: 20.11.2023).

10. Punthakee Z., Goldenberg R., Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*. 2018. Vol. 42. P. S10–S15. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.003> (date of access: 20.11.2023).

11. Prevalence of metabolic syndrome in the United States National Health and Nutrition Examination Survey 2011–18 / X. Liang et al. *Postgraduate Medical Journal*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1093/postmj/qgad008> (date of access: 20.11.2023).

12. Калмикова Ю. С. ПОШИРЕНІСТЬ ОЖИРІННЯ ТА МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ. *Реабілітаційні та фізкультурно-рекреаційні аспекти розвитку людини (Rehabilitation & recreation)*. 2023. № 14. С. 49–55. URL: <https://doi.org/10.32782/2522-1795.2023.14.5> (дата звернення: 20.11.2023).

13. WHO-FIC Foundation. *ICD-11*. URL: <https://icd.who.int/dev11/f/en#/http://id.who.int/icd/entity/1877346353> (date of access: 20.11.2023).

14. WHO-FIC Foundation. *ICD-11*. URL: <https://icd.who.int/dev11/f/en#/http://id.who.int/icd/entity/1085399840> (date of access: 20.11.2023).

15. Ukraine diabetes report 2000 – 2045. *IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition*. URL: <https://www.diabetesatlas.org/data/en/country/207/ua.html> (date of access: 24.11.2023).

16. DeFronzo R. A., Tobin J. D., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1979. Vol. 237, no. 3. P. E214. URL: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.237.3.e214> (date of access: 20.11.2023).

17. Turcotte L. P., Fisher J. S. Skeletal Muscle Insulin Resistance: Roles of Fatty Acid Metabolism and Exercise. *Physical Therapy*. 2008. Vol. 88, no. 11. P.

1279–1296. URL: <https://doi.org/10.2522/ptj.20080018> (date of access: 20.11.2023).

18. Vasseur F. Adiponectin and its receptors: Partners contributing to the “vicious circle” leading to the metabolic syndrome?. *Pharmacological Research*. 2006. Vol. 53, no. 6. P. 478–481. URL: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2006.03.013> (date of access: 20.11.2023).

19. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes–2021. *Diabetes Care*. 2020. Vol. 44, Supplement 1. P. S34–S39. URL: <https://doi.org/10.2337/dc21-s003> (date of access: 20.11.2023).

20. Reducing the Risk of Developing Diabetes / A. P. H. Prebtani et al. *Canadian Journal of Diabetes*. 2018. Vol. 42. P. S20–S26. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.033> (date of access: 20.11.2023).

21. Association Between Eating Speed and Metabolic Syndrome in a Three-Year Population-Based Cohort Study / B. Zhu et al. *Journal of Epidemiology*. 2015. Vol. 25, no. 4. P. 332–336. URL: <https://doi.org/10.2188/jea.je20140131> (date of access: 20.11.2023).

22. TSUTSUMI C., KAKUMA T. Regular Tooth Brushing is Associated with a Decreased Risk of Metabolic Syndrome According to a Medical Check-Up Database. *The Kurume Medical Journal*. 2014. Vol. 61, no. 3.4. P. 43–52. URL: <https://doi.org/10.2739/kurumemedj.ms64004> (date of access: 20.11.2023).

23. Wannamethee S. G., Shaper A. G., Whincup P. H. Modifiable Lifestyle Factors and the Metabolic Syndrome in Older Men: Effects of Lifestyle Changes. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006. Vol. 54, no. 12. P. 1909–1914. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00974.x> (date of access: 20.11.2023).

24. Ratner R. E., Prevention Program Research Group D. AN UPDATE ON THE DIABETES PREVENTION PROGRAM. *Endocrine Practice*. 2006. Vol. 12, Supplement 1. P. 20–24. URL: <https://doi.org/10.4158/ep.12.s1.20> (date of access: 20.11.2023).

25. Shaw J. E. Prediabetes: lifestyle, pharmacotherapy or regulation?. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2019. Vol. 10. P. 204201881986302. URL: <https://doi.org/10.1177/2042018819863020> (date of access: 20.11.2023).
26. Daniele G., Abdul-Ghani M., DeFronzo R. A. What are the pharmacotherapy options for treating prediabetes?. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2014. Vol. 15, no. 14. P. 2003–2018. URL: <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.944160> (date of access: 20.11.2023).
27. Smith S. M., Meyer M., Trinkley K. E. Phentermine/Topiramate for the Treatment of Obesity. *Annals of Pharmacotherapy*. 2013. Vol. 47, no. 3. P. 340–349. URL: <https://doi.org/10.1345/aph.1r501> (date of access: 20.11.2023).
28. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: *Standards of Care in Diabetes–2023* / N. A. ElSayed et al. *Diabetes Care*. 2022. Vol. 46, Supplement_1. P. S128–S139. URL: <https://doi.org/10.2337/dc23-s008> (date of access: 20.11.2023).
29. Rena G., Hardie D. G., Pearson E. R. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017. Vol. 60, no. 9. P. 1577–1585. URL: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z> (date of access: 20.11.2023).
30. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: *Standards of Care in Diabetes–2023* / N. A. ElSayed et al. *Diabetes Care*. 2022. Vol. 46, Supplement_1. P. S41–S48. URL: <https://doi.org/10.2337/dc23-s003> (date of access: 20.11.2023).
31. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Care in Diabetes–2023* / N. A. ElSayed et al. *Diabetes Care*. 2022. Vol. 46, Supplement_1. P. S140–S157. URL: <https://doi.org/10.2337/dc23-s009> (date of access: 20.11.2023).
32. Rendell M. Pharmacotherapeutic options for prediabetes. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2020. P. 1–10. URL: <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1817381> (date of access: 20.11.2023).

33. Laar F. Alpha-glucosidase inhibitors in the early treatment of type 2 diabetes. *Vascular Health and Risk Management*. 2008. Volume 4. P. 1189–1195. URL: <https://doi.org/10.2147/vhrm.s3119> (date of access: 20.11.2023).