



## Діабетологія

## Тиреоїдологія

## Метаболічні розлади



№ 4 (60) 2022 р.

12 750 примірників\*  
Передплатний індекс 37632



Академік НАМН України

**Микола Тронько**

**Хвороба Альцгеймера  
й інші когнітивні  
порушення  
при цукровому діабеті**

Читайте на сторінці **8**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Вікторія Сергієнко**

**58-й конгрес  
Європейської асоціації  
з вивчення цукрового  
діабету**

Читайте на сторінці **14**



Доктор медичних наук

**Любов Соколова**

**Надлишкова вага  
та ожиріння  
в умовах стресу:  
ігнорувати чи реагувати?**

Читайте на сторінці **17**



**Міжнародні  
рекомендації**

**Дитяче ожиріння:  
огляд поточних  
і майбутніх  
варіантів лікування**

Читайте на сторінці **20**

**Лантус® СолоСтар®**

**Аналог інсуліну тривалої дії<sup>1</sup>  
зі зручним алгоритмом титрації  
для пацієнтів та лікарів<sup>2</sup>**



**Для лікування ЦД  
у дорослих, підлітків  
та дітей віком від 2 років<sup>1</sup>**



**Менша імовірність  
виникнення  
гіпоглікемії\*<sup>1</sup>**

**Інформація\*\* про лікарський засіб ЛАНТУС® СолоСтар®, розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл.**

Склад: діюча речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину для ін'єкцій містить 3,6378 мг інсуліну гларгіну, що еквівалентно 100 Од. інсуліну гларгіну; 1 картридж містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що відповідає 300 Од. інсуліну гларгіну; допоміжні речовини: цинку хлорид, м-крезол, гліцерин (85%), кислота хлористоводнева концентрована, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ A10AE04. Спосіб застосування та дози. Дозування. Лантус® СолоСтар® містить інсулін гларгін — аналог інсуліну тривалої дії. Препарат вводять один раз на день, у будь-який час доби, але щоразу в один і той самий час. Режим дозування препарату Лантус® СолоСтар® (доза та час введення) слід підбирати індивідуально. Пацієнтам, хворим на цукровий діабет II типу, Лантус® СолоСтар® також можна застосовувати одночасно з пероральними протидіабетичними лікарськими засобами. Сила дії цього лікарського засобу виражається в одиницях. Ці одиниці застосовуються винятково для препарату Лантус® СолоСтар® і відрізняються від МО чи одиниць, в яких виражається сила дії інших аналогів інсуліну. Діти і підлітки. Безпечність і ефективність інсуліну Лантус® СолоСтар® були доведені при його застосуванні підліткам та дітям віком від 2 років. Застосування препарату Лантус® СолоСтар® дітям віком до 2 років не вивчалося. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Побічні реакції. Гіпоглікемія (спостерігається дуже часто), як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсуліноterapi. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну перевищує потребу у ньому. Випадки. Клінічні дані, отримані у ході контрольованих клінічних досліджень, стосовно застосування інсуліну гларгіну у період вагітності немає. Значний обсяг даних щодо застосування цього препарату вагітним жінкам (більш ніж 1000 випадків вагітності), які отримали під час постмаркетингового спостереження, вказує на те, що інсулін гларгін не має шкідливого впливу на перебіг вагітності, а також не спричиняє ані вад розвитку у плода/новонародженого, ані токсичного впливу на нього. Годування груддю. На сьогодні невідомо, чи виділяється інсулін гларгін у грудне молоко. Виникнення будь-яких метаболічних ефектів, спричинених проникненням інсуліну гларгіну в організм новонародженого/немовляти із грудним молоком, не очікується, оскільки інсулін гларгін є пептидом, який у шлунково-кишковому тракті людини розщеплюється на амінокислоти. Однак жінки, які годують груддю, можуть потребувати корекції дози препарату та діти. Категорія відпуску. За рецептом.

\*Внаслідок більш стабільного надходження в організм базального інсуліну при застосуванні препарату ЛАНТУС® СолоСтар® слід очікувати меншої імовірності виникнення гіпоглікемії у нічний час, тоді як у ранні ранкові години гіпоглікемія є більш імовірною.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛАНТУС® СолоСтар®, розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл. РП UA/8106/01/01. Наказ МОЗ України №1053 від 20.06.2022

2. Seufert J, Fritsche A, Pscherer S, Anderten H, Borck A, Pegelow K, Bramlage P, Pfohl M. Titration and optimization trial for the initiation of insulin glargine 100 U/mL in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on oral antidiabetic drugs. Diabetes Obes Metab. 2019 Feb;21(2):439-443. doi: 10.1111/dom.13535. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30226296.

\*\*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЛАНТУС® СолоСтар®, розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл.

Інформація для розміщення на спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна, 01033, м. Київ, вул. Жиланська, 48-50А тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. MAT-UA-2200865-1.0-12/2022



# Йодомарин®

калію йодид



## ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності<sup>1,2</sup>
- у період годування груддю<sup>1,2</sup>
- у дорослих та дітей<sup>1,2</sup>

Інформація про безрецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження на конференціях та спеціалізованій пресі для медичних та фармацевтичних працівників.

**Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200)**

**Склад:** 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А.

**Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вузликів щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легенів. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а

також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузликів автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду у дозових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульозна або туберозна йододерма, екзофоліативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин®100, Йодомарин®200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймати після їди та запивати достатньою кількістю рідини, наприклад, склянкою води. Немовлятам та дітям до 3-х років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП №UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування. Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

\*\* Згідно даних роздрібною аудиту Системи дослідження ринку «Фармаксплорер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код ЗН03С за 2021 р.

UA\_Jod\_01-2022\_V1\_Press. Матеріал затверджено 09.02.2022.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП № UA/0156/01/01;
2. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02.



Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмБХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389.



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

# Йод і йододефіцит: всебічний огляд проблеми, яка знову набирає обертів

**Йод – мікроелемент, що є головним компонентом гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) тироксину (Т4) і трийодтироніну (Т3), які, своєю чергою, важливі для функціонування печінки, нирок, м'язів, мозку та центральної нервової системи [1]. Йод регулює загальний метаболізм і відіграє вирішальну роль у розвитку нервової системи плода й дитини, функції органів і тканин [1]. В організмі здорової дорослої людини міститься 15–20 мг йоду, з яких 70–80% припадає на ЩЗ [2]. Для плода, що розвивається, дефіцит йоду є однією з найчастіших причин порушень інтелектуального розвитку, якій можна запобігти. Тому статус йоду у вагітних і жінок репродуктивного віку є загально визнаною міжнародною проблемою [3].**

**Ключові слова:** йододефіцитні захворювання, концентрація йоду в сечі, тиреотропний гормон, йодована сіль, харчові добавки.

Йод надходить в організм із кількох харчових джерел, проте до початку збагачення кухонної солі в 1920-х роках його дефіцит спостерігали по всій території США, особливо в регіонах із вичерпаними ресурсами йоду у верхньому шарі ґрунту [4]. З 1940-х років статус йоду в США не вважали проблемою, на відміну від багатьох інших частин світу [5], однак дані, зібрані за останні десятиліття, доводять, що його рівень падає [6]. Після 1990 року були запроваджені програми йодування солі, які зменшили поширеність дефіциту йоду в багатьох популяціях в усьому світі, проте сьогодні він загрожує 30% населення [7, 5]. Нещодавно в таких індустріально розвинених країнах, як США, Велика Британія та Австралія, спостерігали зниження вмісту йоду, що може бути пов'язано зі змінами моделей харчування, способів приготування їжі та сільськогосподарських методів [4]. Woodside і Mullan опублікували всебічний огляд того, як зміни способів приготування і споживання їжі, а також сільськогосподарських методів можуть зменшити споживання йоду [8]. Особливе занепокоєння викликає зниження рівня йоду в жінок репродуктивного віку в цих країнах [9].

Таким чином, метою цього огляду є проаналізувати дослідження, в яких йод представлений важливою та недостатньо вивченою поживною речовиною, і зосередити увагу на актуальній проблемі дефіциту йоду, а також на стрімкому зниженні споживання йоду в країнах із високим рівнем доходів. В огляді висвітлено питання поширеності йоду та його метаболізму, методи оцінки вмісту йоду з акцентом на концентрацію йоду в сечі (urinary iodine concentration, – UIC), норми споживання йоду з їжею (Dietary Reference Intakes, – DRI), дефіцит (групи ризику і пов'язані з цим наслідки), надмірне споживання, зміни режиму харчування, розглянуто їжу як джерело йоду, маркування і регулювання, добавки і глобальне споживання йоду.

## Поширення йоду в навколишньому середовищі

Йод є найважчим стабільним галогеном, у природі існує переважно у формі йодиду (I<sup>-</sup>), що його зазвичай використовують для виробництва добавок і йодованої кухонної солі у формі йодиду калію (KI) [2]. В природі він також існує у формі йодату (IO<sup>3-</sup>), його використовують для збагачення кухонної солі у формі йодату калію (KIO<sub>3</sub>) [2]. Йодид природним чином міститься в ґрунті й морській воді, впливаючи на вміст йоду в продуктах [7]. Однак у багатьох регіонах поверхневі ґрунти збіднені йодом. Оскільки йодид міститься в морській воді, він випаровується в атмосферу і може повертатися в ґрунт [10]. У неприбережних регіонах цей цикл є неповним, унаслідок цього рослинна їжа та питна вода збіднюються йодом [10]. Таким чином, історично дефіцит йоду спостерігали в населенні внутрішніх регіонів

світу (Центральна Азія та Африка, Центральна і Східна Європа, центральні райони США), гірських районів (Альпи, Анди, Атлас, Гімалаї) та районів із частими повеннями (Південно-Східна Азія) [10]. Таким чином, ці популяції залежать від наявності йодованої солі, тому географічний розподіл дефіциту може бути більш однорідним.

## Метаболізм йоду

У кишечнику людини йод метаболізується до йодиду, у здорових людей >90% його всмоктується [10]. Потрапляючи в кровотік, йодид здебільшого накопичується в ЩЗ або виділяється нирками. У невеликій кількості він може накопичуватися в слинних залозах, молочних залозах або судинному сплетенні шлуночків мозку [1]. Кліренс йоду нирками є постійним, тоді як поглинання ЩЗ залежить від статусу йоду та його споживання. У разі достатнього надходження йоду в організм його поглинання ЩЗ може становити 10%, тоді як при хронічному дефіциті – >80% [2]. Після активного транспортування в ЩЗ йодид зберігається у вигляді білка тиреоглобуліну (Тг), перш ніж перетвориться на Т3 і Т4. Гормони Т3 і Т4 надходять у кровообіг, зв'язуючись з білками-носіями, потім – з тканинами-мішенями, однак Т3 є первинною фізіологічно активною формою і переважно зв'язується з власними рецепторами [2]. Сироватковий рівень тиреотропного гормону (ТТГ) є найкращим маркером індивідуального статусу ЩЗ і використовується в клінічній практиці. Зміни рівнів гормонів Т3 і Т4 через дефіцит йоду є недостатніми, щоб бути клінічно значущими [1].

Понад 90% спожитого йоду виводиться із сечею, тому UIC вважається одним із найкращих біомаркерів нещодавнього споживання йоду з їжею [1, 11]. Гормон ТТГ виділяється гіпофізом і є основним регулятором метаболізму Т3 і Т4, що здійснюється за допомогою механізму негативного зворотного зв'язку, регулюється тиреоїдними гормонами та модулюється ТТГ-релізінг-гормоном [2]. Окрім сигналізації про розщеплення Тг і вивільнення Т3 і Т4 у кровообіг ТТГ також збільшує поглинання йоду; тому підвищена концентрація ТТГ, як правило, є симптомом гіпотиреозу, тоді як низький рівень ТТГ вказує на гіпертиреоз [2].

## Методи оцінки йодного статусу

Для оцінки йодного статусу на популяційному рівні використовують чотири основні методи: визначення UIC, сироваткового рівня Тг, сироваткового рівня ТТГ і розмірів ЩЗ [12]. Оскільки йодид у крові поглинається ЩЗ і перетворюється на її гормони або виділяється із сечею, визначення рівня йодиду в сироватці крові не використовують як індикатор йодного статусу в окремих людей [13].

Концентрації йоду в сечі є чутливими маркерами, що відображають нещодавнє споживання йоду (дні), тоді як рівні Тг є проміжними показниками (від тижнів до місяців), а зміни розміру ЩЗ відображають довгострокове споживання йоду [2, 12]. В окремих людей UIC значно коливається щодня, але ця варіація має тенденцію вирівнюватися на рівні популяції, тому середня UIC є кращим методом моніторингу йодного статусу на популяційному рівні [13]. Йодний статус визначають по-різному в різних підгрупах населення. Наприклад, у дітей старшого віку і дорослих із дефіцитом йоду значення ТТГ не відрізняються від показників у разі достатнього споживання йоду в дозі, що перевищує 50 мкг/добу, – при нижчому рівні надходження запаси йоду в ЩЗ є низькими, що призводить до гіпотиреозу [12]. Незважаючи на те що сироватковий рівень ТТГ є найкращим показником функції ЩЗ, він не є чутливим індикатором йодного статусу в дорослих і рекомендований лише для новонароджених як доповнення до скринінгу UIC [14]. Не рекомендується використовувати як індикатори йодного статусу концентрації гормонів ЩЗ, оскільки рівні Т3 і Т4 у популяціях із дефіцитом йоду часто залишаються в межах норми [2]. Сироватковий рівень Тг є неспецифічним маркером активності ЩЗ і, традиційно, – інструментом моніторингу у хворих на рак ЩЗ; однак рівень Тг, визначений у висушеному зразку крові, використовували як маркер йодного статусу в дітей [14, 15]. Крім того, нещодавно проведене клінічне дослідження продемонструвало потенційну значущість рівня Тг як маркера йодного статусу в дорослих, оскільки він пов'язаний із концентрацією UIC під час прийому добавок йоду [16]. Збільшення розмірів ЩЗ і розвиток зоба внаслідок тривалого дефіциту йоду може розвинути в немовлят, дітей і дорослих при адаптації до хронічного дефіциту йоду. На ранніх стадіях симптомом зоба є дифузне збільшення ЩЗ, а з прогресуванням захворювання можуть з'являтися вузлики в результаті накопичення нових фолікулів ЩЗ, переважно в дорослих [12]. Розміри або об'єм ЩЗ можна використовувати при визначенні тяжкості дефіциту йоду. Обидва параметри під час оцінки популяційних даних обернено корелюють із величиною дефіциту [12].

## Концентрація йоду в сечі

Визначення медіани UIC в пробах разової сечі є найкращим методом визначення йодного статусу населення, зазвичай виражається в мкг/л [14]. Через значні добові коливання екскреції йоду не рекомендується використовувати UIC в разовій порції сечі як діагностичний метод визначення йодного статусу на індивідуальному рівні [14]. Проте добове споживання йоду людиною можна розрахувати за допомогою рівняння, яке враховує UIC і базується на кількох припущеннях [17]. Екскрецію йоду із сечею можна визначати за період 24 год (мкг/добу) в сечі, зібраній у певний час, або по відношенню до екскреції креатиніну (мкг/г креатиніну) [17]. Індивідуальний йодний статус найточніше оцінювати за рівнем, виділеним із сечею впродовж 24 годин. Для надійності рекомендують використовувати декілька 24-годинних зборів [18]. При оцінці на рівні популяції 24-годинний збір сечі зазвичай неможливий, тому використовують разові рівні йоду в сечі, виражені як медіана в мкг/л [2].

Продовження на стор. 5.

# ВІСНИК online

щомісячний дайджест  
для лікарів

Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!







# З М І С Т

## ТИРЕОІДОЛОГІЯ

### Йод і йододефіцит: всебічний огляд проблеми, яка знову набирає обертів

Йод є головним компонентом гормонів щитоподібної залози тироксину і трийодтироніну, які, своєю чергою, важливі для функціонування печінки, нирок, м'язів, мозку та центральної нервової системи. В організмі здорової дорослої людини міститься 15-20 мг йоду, з яких 70-80% припадає на щитоподібну залозу. Для плода, що розвивається, дефіцит йоду є однією з найчастіших причин порушень інтелектуального розвитку, якій можна запобігти. Тому статус йоду у вагітних і жінок репродуктивного віку є загальновізною міжнародною проблемою. .... 3, 5-6

### Чинники, що впливають на дозування левотироксину

#### в разі замісної гормональної терапії первинного гіпотиреозу в дорослих

Левотироксин (L-тироксин) вважають безпечним і ефективним препаратом для замісної гормональної терапії гіпотиреозу, спричиненого аутоімунним тиреоїдитом, частковою або тотальною тиреоїдектомією, лікуванням радіоактивним йодом або побічними діями препаратів. Хронічний характер і висока поширеність гіпотиреозу (~4% дорослих у країнах Заходу), на додачу до незміненої тривалості життя пацієнтів, що пройшли лікування, пояснює, чому L-тироксин є одним із найчастіше призначуваних препаратів. Ph. Caron, S. Grunenwald, L. Persani та ін. .... 25-28

## ДІАБЕТОЛОГІЯ

### Місце і переваги аналогів інсуліну в лікуванні цукрового діабету

Сьогодні більшість осіб із цукровим діабетом 1 типу за допомогою інсулінотерапії досягають належного глікемічного контролю, і тривалість їхнього життя практично не відрізняється від показників у загальній популяції. Водночас застосування інсуліну при цукровому діабеті 2 типу часто розглядають як «терапію порятунку», або терапію резерву. Більшість лікарів і пацієнтів сприймають подібну доступність і широке застосування інсуліну як належне, і мало хто з них замислюється над тим, що всього 100 років тому ситуація була кардинально іншою. .... 10-12

### 58-й конгрес Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету

У вересні 2022 року в м. Стокгольм (Швеція) відбувся 58-й конгрес Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD). Щорічна зустріч EASD є однією з найочікуваніших подій у світі діабетології, оскільки наукова програма передбачає понад 1200 доповідей і презентацій щодо останніх результатів фундаментальних і клінічних досліджень. Ця грандіозна подія об'єднала більш як 15 тисяч делегатів із різних куточків світу (130 країн).

V.O. Сергієнко ..... 14-15

## ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

### Зміна способу життя здатна знизити генетичний ризик розвитку

раку щитоподібної залози. Дайджест ..... 24



# Відчуї РІЗНИЦЮ

## ТУРБОТА ПРО ЧУТЛИВІСТЬ<sup>4</sup>

### ДІАБЕТИЧНА НЕЙРОПАТІЯ

- Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії<sup>1-3</sup>
- Широкий вибір доз та форм<sup>1-3</sup>
- Вироблено в Німеччині<sup>1-3</sup>



Інформація про рецептурний лікарський засіб, для розміщення у спеціальних виданнях, призначених для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Екскорировані інструкції для медичного застосування препаратів BERLITON® 300 OD, BERLITON® 600 OD, BERLITON® 600 КАПСУЛИ<sup>1</sup>. **Склад:** діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінову сіль тіктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінову сіль тіктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тіктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітрон® 600 містить 600 мг тіктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Падіння чутливості до діабетичної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Спосіб застосування.** Після розведення концентрату для розчину для інфузій застосовувати внутрішньовенно протягом 2-4 тижнів на початковій стадії лікування. Вміст 1 або 2 ампул препарату Берлітрон® 300 OD розводити у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду та вводити внутрішньовенно, тривалість інфузії має становити не менше 30 хвилин. Для задоволення потреби застосувати пероральні форми тіктової кислоти у дозі 300-600 мг на добу. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів Берлітрон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінкер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій реакції, протипоказань, особливостей застосування препаратів BERLITON® 300 OD від 2019.2021.192272.PT.NP.UA-64-26-0101, BERLITON® 600 OD від 26.04.2019.N9803.PT.NP.UA-64-26-0102, BERLITON® 600 КАПСУЛИ від 21.09.2021.N91994.PT.NP.UA-64-26-0202.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»  
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



## ДАЙДЖЕСТ

# НОВИНИ МОЗ

## Зміни умов атестації лікарів: за володіння цифровими навичками нараховуватимуть додаткові бали

Для стимулювання розвитку цифрової компетентності медичних працівників Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України внесло зміни до Порядку проведення атестації лікарів, затвердженого наказом МОЗ від 09.09.2022 № 1640, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 23 вересня 2022 року за № 1115/38451. Вони передбачають нарахування додаткових балів під час атестації за підвищення рівня володіння цифровими компетенціями медичними працівниками.



Усі лікарі, які здійснюють професійну діяльність, зобов'язані щороку проходити атестаційну комісію і за її результатами підтверджувати щонайменше 50 балів.

Раніше за освітні заходи, зокрема, з питань цифрових навичок, які не стосуються відповідної лікарської спеціальності, але є частиною кваліфікаційних вимог, нараховувалося максимум 8 балів. Тепер вагомий вплив на результат атестації має не лише медична освіта та навички, а і цифрова грамотність лікаря.

Зміни до умов атестації передбачають, що можна буде отримати 20 балів за володіння відповідним рівнем цифрової компетентності. Водночас додаткові 8 балів, згідно зі змінами до Порядку проведення атестації, можна отримати за освітні заходи, які не стосуються лікарської спеціальності, але є частиною кваліфікаційних вимог, такі як питання медичної етики, деонтології, комунікаційні навички тощо.

«Сьогодні навички використання електронної системи охорони здоров'я, застосування телемедицини, забезпечення захисту інформації тощо є необхідними для лікаря і суттєво впливають на його професійну діяльність, – говорить Марія Карчевич, заступник міністра охорони здоров'я з питань цифрового розвитку. – Ми очікуємо, що результатом впровадження стимулюючих засобів атестації буде розвиток цифрової компетентності медичних працівників».

<https://moz.gov.ua/>





## З М І С Т

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

## Хвороба Альцгеймера й інші когнітивні порушення при цукровому діабеті

У черговому засіданні «Школи ендокринолога» взяв участь науковий керівник проекту, президент Української асоціації клінічних ендокринологів, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), віцепрезидент НАМН України, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, доктор медичних наук, професор Микола Дмитрович Тронько з колективною доповіддю «Когнітивні порушення при цукровому діабеті». Співавтори доповіді – член-кореспондент НАН України, доктор біологічних наук, професор Олена Ігорівна Ковзун і доктор біологічних наук Володимир Михайлович Пушкар'єв. У ролі спікера виступила професор О.І. Ковзун. .... 8

## Аменорея на фоні стресу: як зберегти репродуктивну функцію?

Через війну багато жінок в Україні та за її межами переживають чималий стрес, який може призвести до порушення менструального циклу. Представляємо вашій увазі останні дані щодо функціональної гіпоталамічної аменореї, зумовленої стресом, а також підходи до лікування цього стану. .... 13

## МЕТАБОЛІЧНІ ПРОБЛЕМИ

## Надлишкова вага та ожиріння в умовах стресу: ігнорувати чи реагувати?

Війна та вплив хронічного стресу внесли свій вклад у поширеність ожиріння та супутніх проблем зі здоров'ям. Надлишкова вага та ожиріння в умовах хронічного стресу стали темою доповіді старшої наукової співробітниці, керівниці відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктора медичних наук Любові Костянтинівни Соколової і завідувачки кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, професора, доктора медичних наук Ольги Василівни Булавенко. Доповідь прозвучала на черговому засіданні освітнього проекту «Школа ендокринолога». .... 17-19

## Дитяче ожиріння: огляд поточних і майбутніх варіантів лікування

Дитяче ожиріння чинить вплив на багато органів в організмі та пов'язане як зі значною захворюваністю, так і з передчасною смертю. Поширеність ускладнень, спричинених ожирінням, як-от дисліпідемія, гіпертензія, жирове переродження печінки і психосоціальна стигматизація, у дітей також зростає дедалі більше. Louise J. Apperley, James Blackburn, Karen Erlandson-Parry та ін. .... 20-23

## Медична газета «Здоров'я України».

### Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

## Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України  
**О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет  
**О.М. Біловол**, академік НАМН України, д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету  
**Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»  
**Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України  
**Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»  
**І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології  
**Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»  
**Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»  
**В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»  
**Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України  
**В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України  
**О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»  
**Н.В. Пасєчнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»  
**С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»  
**І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»  
**М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»  
**Ю.І. Феценко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»  
**Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України  
**В.П. Черних**, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України  
**Л.О. Яшина**, д. мед. н., професор, завідувач відділення діагностики, клінічної фармакології і терапії захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Видавець ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»

Медична газета «Здоров'я України».  
 Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»  
 Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Черкасов**ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Анна Артюх**

Свідоцтво КВ №14878-3849Р від 15.01.2009 р.

Передплатний індекс 37632

## Адреса для листів:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

E-mail: zu@health-ua.com; [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

## Контакти:

Редакція ..... [artyukh.kiai@gmail.com](mailto:artyukh.kiai@gmail.com)Відділ маркетингу ..... [v.koroleva@health-ua.com](mailto:v.koroleva@health-ua.com)Відділ передплати та розповсюдження ..... [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

Підписано до друку: грудень 2022 р.

Газету віддруковано:

Замовлення №

Загальний наклад **12 750** прим.

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

# Місце і переваги аналогів інсуліну в лікуванні цукрового діабету

Цукровий діабет (ЦД) – це хронічний стан, що впливає на життя майже пів мільярда людей в усьому світі [1]. За оцінками, здоров'я 150-200 млн світової популяції залежать від інсулінотерапії (ІТ), хоча, імовірно, ця цифра може бути вища [2]. У пацієнтів із ЦД 2 типу інсулін – одна з багатьох доступних терапевтичних опцій, однак для тих, хто має ЦД 1 типу, ІТ є життєво необхідною. Сьогодні більшість осіб із ЦД 1 типу за допомогою ІТ досягають належного глікемічного контролю, і тривалість їхнього життя практично не відрізняється від показників у загальній популяції. Водночас застосування інсуліну при ЦД 2 типу часто розглядають як «терапію порятунку», або терапію резерву. Більшість лікарів і пацієнтів сприймають подібну доступність і широке застосування інсуліну як належне, і мало хто з них замислюється над тим, що всього 100 років тому ситуація була кардинально іншою.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1 типу, цукровий діабет 2 типу, інсулінотерапія, інсулін NPH, аналоги інсуліну, глікемічний контроль, ADA 2022, гларгін, гіпоглікемія, DCCT, EDIC.

## ЕВОЛЮЦІЯ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ, СТВОРЕННЯ АНАЛОГІВ ІНСУЛІНУ

До 1920-х рр. прогноз для людей із ЦД, які потребували ІТ, був украй невтішним: обмежені можливості лікування і висока захворюваність і летальність, особливо серед дітей і молодих осіб [3]. Було правилом, що підтвердження діагнозу діабету в «доінсулінову» еру означало можливу кому та подальшу смерть, часто протягом 2 років після встановлення діагнозу. Відкриття інсуліну стало визначним моментом в історії медицини, за що Фредерік Грант Бантінг і Джон Маклеод 1923 року були нагороджені Нобелівською премією з фізіології та медицини [4, 5]. Доступність інсуліну означала, що люди з інсулінозалежним діабетом нарешті отримали можливість виживати й успішно контролювати свою хворобу. Перші препарати інсуліну були свинячого і/або бичачого походження. Лише в 1980-х рр. став клінічно доступним напівсинтетичний людський інсулін [6-8]. Уперше успішно синтезувати напівсинтетичний інсулін вдалося Обермаєру і Гейгеру в 1976 р., однак метод виявився досить затратним для широкого використання в клінічній практиці [9]. Широкомасштабне виробництво людського інсуліну стало можливим тільки після ще одного

проривного відкриття. Було виявлено, що гідроліз, який зазвичай виникає в присутності протеаз, можна повернути, якщо провести реакцію в суміші води й органічного розчинника, що уможливить утворення пептидних зв'язків [10]. До кінця 1980-х, завдяки впровадженню технології рекомбінантної ДНК, більшість людського інсуліну виробляли біосинтетичним шляхом [11]. Проте минуло ще багато часу, перш ніж ученим вдалося досягнути основної мети екзогенної ІТ – імітації нормальної ендогенної секреції інсуліну, яка адаптується до умов голодування та прийому їжі. Основні віхи розробки модифікованих інсулінів із подовженим часом дії відображені на рисунку. Увесь досвід і знання, накопичені за десятиліття експериментальних і клінічних досліджень, уможливили створення аналогів базального інсуліну, які, у порівнянні з людським інсуліном, характеризуються більш тривалим і передбачуваним ефектом, меншою варіабельністю, а також рідше спричиняють гіпоглікемію (особливо нічну), що неодноразово підтверджувалося в масштабних клінічних дослідженнях.

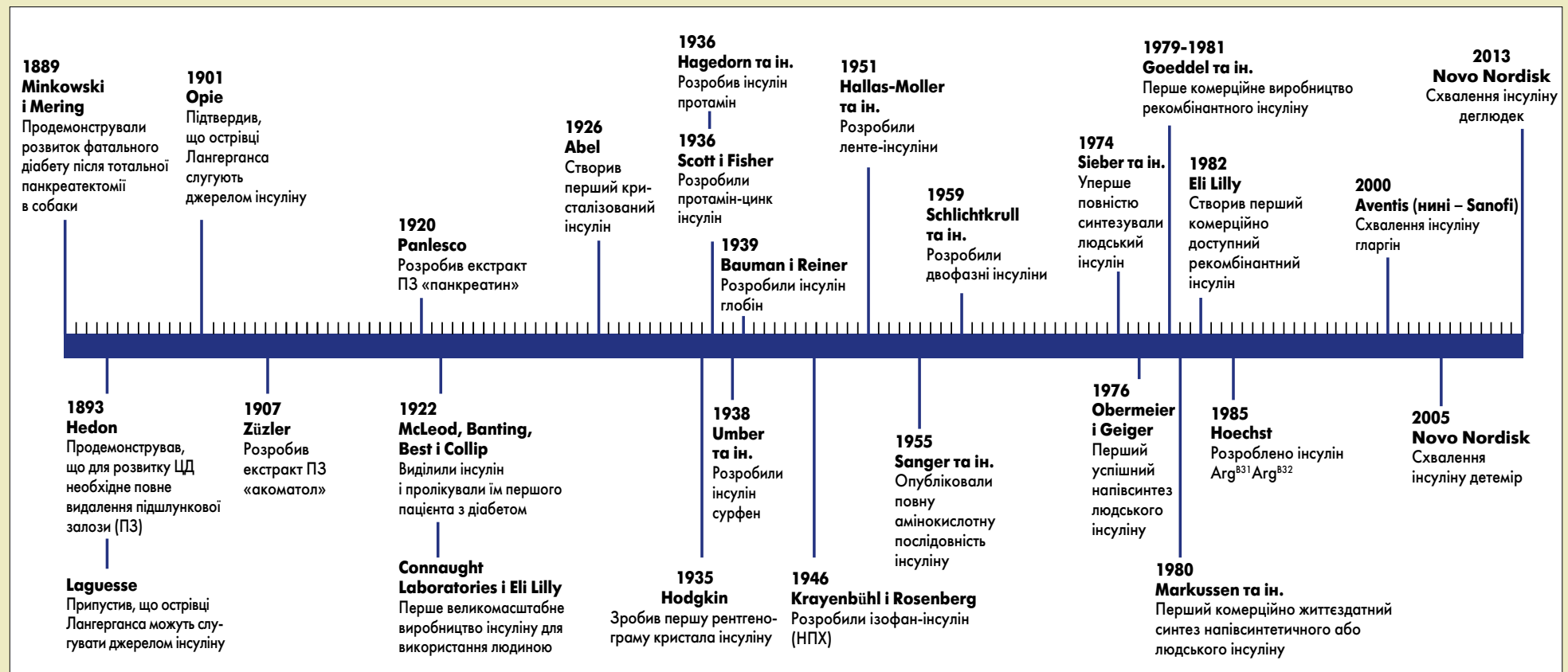


Рис. Хронологія, яка висвітлює основні віхи в розробці модифікованих інсулінів із подовженим часом дії

## ВИМОГИ ДО ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ: ЕФЕКТИВНІСТЬ, БЕЗПЕКА, ПРОСТОТА

Висока ефективність, безпека і доступність аналогів інсуліну змінили підхід до ведення пацієнтів із ЦД і дали можливість розробити сучасні вимоги до цукрознижувальної терапії. Використання засобів, які відповідають основним вимогам, допомагають досягти головної цілі терапії ЦД – контролю глікемії. Значущість контролю глікемії при лікуванні діабету будь-якого типу важко переоцінити, що підтверджує безліч клінічних досліджень.

Так, проспективне рандомізоване контрольоване дослідження контролю й ускладнень діабету (Diabetes Control and Complications Trial – DCCT) оцінювало вплив інтенсивного глікемічного контролю (середній рівень глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) приблизно 7%) проти стандартного (середній рівень HbA<sub>1c</sub> приблизно 9%) на розвиток і прогресування мікросудинних (ретинопатія, нейропатія та діабетична хвороба нирок) і макросудинних (серцево-судинні події) ускладнень у пацієнтів із ЦД 1 типу. Отримані результати остаточно підтвердили, що кращий глікемічний контроль пов'язаний зі зниженням на 50-76% частоти розвитку і прогресування

мікросудинних ускладнень [12]. Позитивна тенденція спостерігалась і стосовно зниження ризику серцево-судинних подій. Подальше спостереження за когортами DCCT у дослідженні EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications; Епідеміологія втручань і ускладнень діабету) продемонструвало, що стійкість описаних мікросудинних переваг зберігалась впродовж двох десятиліть, незважаючи на те що різниця рівнів HbA<sub>1c</sub> між групами лікування зменшилася і зникла під час спостереження [13, 14]. Така сама динаміка спостерігалась і стосовно макросудинних ускладнень.

Під час 9-річного дослідження EDIC в учасників, попередньо рандомізованих до групи інтенсивної терапії в DCCT, відбулося достовірне зниження ризику нефатального інфаркту міокарда (ІМ), інсульту або смерті від серцево-судинних захворювань на 57% порівняно з групою стандартного контролю [15]. Було показано, що переваги інтенсивного контролю глікемії в цій когорті з діабетом 1 типу зберігаються протягом кількох десятиліть і пов'язані з помірним зниженням смертності від усіх причин [16, 17].

Не менш важливим є контроль глікемії в разі ЦД 2 типу. Так, у своєму популяційному ретроспективному когортному дослідженні Brunetti

та співавт. оцінювали ризик виникнення серцево-судинних наслідків у пацієнтів із ЦД 2 типу при використанні аналогів інсуліну тривалої дії в порівнянні з нейтральним протаміновим інсуліном Хагедорна (NPH). У дослідження було включено 57 334 пацієнти. Первинними кінцевими точками визначили серйозні серцево-судинні події (Major Adverse Cardiovascular Events – MACE; комбінована кінцева точка ІМ, ішемічного інсульту та серцево-судинної смерті). У результаті було встановлено, що застосування аналогів інсуліну тривалої дії асоціювалося зі зниженим ризиком MACE порівняно з NPH (ВР 0,89; 95% ДІ 0,83-0,96) [18].

**Згідно з останніми рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (ADA) 2022 р., глікемічними цілями для досягнення контролю діабету є такі:**

- цільовий рівень HbA<sub>1c</sub> для більшості невагітних дорослих становить <7% (53 ммоль/моль);
- якщо для оцінки глікемії використовують метод безперервного моніторингу рівня глюкози (БМГ), можна вважати валідним цільовий показник часу в діапазоні (TIR) >70%, а часу нижче діапазону <4% і часу в діапазоні <54 мг/дл <1%;
- досягнення рівнів HbA<sub>1c</sub>, нижчих за цільові (<7%), може бути прийнятним і навіть доцільним за відсутності ризиків для пацієнта або інших несприятливих результатів такого лікування;
- менш жорсткі глікемічні цілі, зокрема <8% (64 ммоль/моль), можуть бути доцільними в пацієнтів з обмеженою тривалістю життя або якщо шкода від лікування більша за користь.

Глікемічні цілі для інших категорій пацієнтів відображені в таблиці.

**Таблиця. Цілі глікемічного контролю (HbA<sub>1c</sub>) в різних категоріях пацієнтів із ЦД (ADA, 2022)**

Категорія	HbA <sub>1c</sub>
Більшість невагітних дорослих	<7% (53 ммоль/моль) за відсутності вираженої гіпоглікемії
Невагітні дорослі з обмеженою тривалістю життя або в разі, коли шкода від лікування перевищує користь	<8,0% (64 ммоль/моль)
Здорові особи похилого віку з невеликою кількістю супутніх хронічних захворювань і непорушеними когнітивними функціями та функціональною незалежністю від інших	<7,0-7,5% (53-58 ммоль/моль) за відсутності вираженої гіпоглікемії
Особі похилого віку з когнітивними порушеннями або функціональною залежністю	<8,0% (64 ммоль/моль)
Більшість дитячої популяції	<7% (53 ммоль/моль)
Діти, які: <ul style="list-style-type: none"> <li>• не можуть розповісти про симптоми гіпоглікемії;</li> <li>• не усвідомлюють стан гіпоглікемії;</li> <li>• не мають доступу до аналогових інсулінів, передових технологій доставки інсуліну і/або постійного моніторингу глікемії;</li> <li>• не можуть регулярно перевіряти рівень глюкози в крові;</li> <li>• мають неглікемічні фактори, які підвищують рівень HbA<sub>1c</sub> (наприклад, високі глікатори)</li> </ul>	<7,5% (58 ммоль/моль)
Діти з тяжкою гіпоглікемією в анамнезі, обмеженою тривалістю життя або якщо шкода від лікування перевищує користь	<8% (64 ммоль/моль)
Вагітні з ЦД або гестаційним діабетом	<6% (42 ммоль/моль), якщо цього можна досягти без значної гіпоглікемії, але цільовий показник може бути знижений до <7% (53 ммоль/моль), якщо це необхідно для запобігання гіпоглікемії

## ГЛАРГІН – ПЕРШИЙ ПРОЛОНГОВАНИЙ АНАЛОГ ІНСУЛІНУ З ТРИВАЛІСТЮ ДІЇ 24 ГОДИНИ

Гларгін – перший аналог інсуліну тривалої дії, який широко застосовують у клінічній практиці вже понад 20 років [19]. Цей аналог інсуліну був створений у результаті модифікацій, які забезпечили підтримання низької розчинності при фізіологічному рН для досягнення тривалішої біодоступності [20, 21]. Патент на аналог інсуліну GlyA<sup>21</sup>Arg<sup>B31</sup>Arg<sup>B32</sup>, тобто інсулін гларгін, було подано в 1988 р., а заявку на реєстрацію нового препарату в США та Європі – у квітні 1999 року. Після обширної програми клінічних випробувань інсулін гларгін для підшкірного введення 1 раз на добу для лікування ЦД 1 і 2 типу був схвалений у 2000 р. Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) США і Європейським агентством із лікарських засобів (EMA).

Інсулін гларгін має низку переваг у порівнянні з людським інсуліном. Так, завдяки своїй хімічній структурі інсулін гларгін гірше розчиняється при нейтральному рН і після ін'єкції випадає в осад

у підшкірній клітковині, що уповільнює його всмоктування і подовжує тривалість дії [22]. Саме це дає можливість використовувати гларгін 1 раз на добу. Структурні властивості інсуліну гларгін також забезпечують його високу розчинність у кислому середовищі (рН 4), тому, на відміну від людського інсуліну, він не потребує ресуспендування перед ін'єкцією. Саме потреба в ресуспендуванні була основною причиною збільшення варіабельності часу дії інсуліну NPH [23]. Крім того, інсулін гларгін, по суті, виконує функцію «проліків» у підшкірній клітковині, причому більша частина активності здійснюється за рахунок його метаболітів.

Клінічні дослідження показали, що, порівняно з NPH, гларгін має довшу тривалість дії – до 24 год – завдяки повільнішій та сповільненій абсорбції з підшкірної клітковини, зниженій варіабельності та відносно стабільному безпіковому профілю «концентрація-час», що знижує ризик гіпоглікемії [24-27].

Продовження на стор. 12.

# Місце і переваги аналогів інсуліну в лікуванні цукрового діабету

Продовження. Початок на стор. 10.

## ЗАСТОСУВАННЯ ГЛАРГІНУ ПРИ ЦД 1 ТИПУ: СИСТЕМАТИЧНИЙ І МЕТААНАЛІЗ, ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА У ПОРІВНЯННІ З ІНШИМИ БАЗАЛЬНИМИ ІНСУЛІНАМИ

### Цілі лікування ЦД 1 типу:

- досягнення цільового рівня глікемії, рекомендованого настановою ADA 2022;
- запобігання розвитку діабетичного кетоацидозу;
- профілактика тяжких гіпоглікемій;
- підтримання нормального росту і розвитку дітей і підлітків;
- запобігання довгостроковим діабетичним ускладненням;
- забезпечення належної якості і тривалості життя.

Для оптимізації лікування, покращення комплаєнсу та полегшення досягнення описаних цілей лікування ADA рекомендує перехід на аналоги інсуліну, у тому числі гларгін, усім пацієнтам із ЦД 1 типу.

Ефективність і безпека гларгін при ЦД 1 типу підтверджена багатьма дослідженнями. Так, Laranjeira та співавт. провели систематичний огляд і метааналіз для порівняння ефективності й безпеки аналогів інсуліну тривалої дії при ЦД 1 типу в порівнянні з інсуліном NPH. Критеріями оцінки були рівень HbA<sub>1c</sub> і кількість епізодів гіпоглікемій. Джерела даних – Pubmed, Cochrane Library, EMBASE і ручний пошук. Методологічну якість досліджень незалежно оцінювали два рецензенти за шкалою AMSTAR і Jadad. В огляд було включено 11 придатних систематичних оглядів, які загалом містили 25 відповідних клінічних досліджень. У результаті було встановлено, що окрім надійного контролю глікемії використання аналогів інсуліну тривалої дії, у порівнянні з інсуліном NPH, супроводжувалося зменшенням кількості епізодів нічної гіпоглікемії (OR 0,66; 95% ДІ 0,57-0,76) і зниженням рівня HbA<sub>1c</sub> (95% ДІ 0,23-0,12) [28].

Ці дані співвідносяться з результатами обсерваційного багатоцентрового перехресного дослідження, метою якого стала оцінка ефективності інсуліну гларгін (Gla) порівняно з інсуліном деглюдек (IDeg) [29]. Загалом у дослідження було включено 199 пацієнтів із ЦД 1 типу, 104 з яких отримували Gla, а 95 – IDeg. Час перебування в діапазоні (TIR) 70-180 протягом доби був подібним в обох групах і становив 52,4±14,0 проти 49,3±13,9% для Gla і IDeg відповідно. Додаткові глюкометричні параметри тривалого моніторингу глікемії були порівнянними в обох групах. Показник задоволеності пацієнтів лікуванням, оцінений за допомогою опитувальника з оцінки задоволеності лікуванням діабету (DTSQ) для обох інсулінів, був високим і порівнянним у групах. Це дослідження в умовах реальної клінічної практики підтверджує, що інсулін гларгін є не менш ефективним і безпечним, ніж деглюдек.

## ЗАСТОСУВАННЯ ГЛАРГІНУ ПРИ ЦД 2 ТИПУ: ПОЗИТИВНІ ЕФЕКТИ ПЕРЕВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ NPH-ІНСУЛІНУ НА ІНСУЛІН ГЛАРГІН; РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ DELIVER

### Оптимальною метою лікування ЦД 2 типу є:

- досягнення цільових показників глікемії;
- уникнення гіпоглікемій;
- запобігання розвитку та прогресуванню мікросудинних уражень;
- підтримання належної якості життя;
- зниження ризику серцево-судинних ускладнень.

Спільні рекомендації ADA і Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) наголошують на важливості базальної ІТ для пацієнтів із ЦД 1 типу і для осіб із ЦД 2 типу. Таким пацієнтам рекомендована індивідуалізація лікування та поступова інтенсифікація терапії до досягнення цільових показників глікемії (HbA<sub>1c</sub> <7,0%) [30].

Проте значна частка пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримують інсулін, не досягають цільових значень HbA<sub>1c</sub>, що, у кінцевому підсумку, підвищує ризик довгострокових мікро- і макросудинних ускладнень. Одним із потенційних варіантів покращення контролю діабету в цих пацієнтів може бути використання нових форм інсуліну, у тому числі аналогів базального інсуліну II покоління, таких як інсулін гларгін. Кілька опублікованих рандомізованих контрольованих досліджень оцінювали клінічну ефективність гларгін 300 Од/мл (Gla-300), переважно порівняно з інсуліном гларгін 100 Од/мл (Gla-100; Лантус®, Sanofi), а також інсуліном деглюдек. Для оцінки ефективності Gla-300, визначену як відсоток пацієнтів із ЦД 2 типу, в яких спостерігали зниження рівня HbA<sub>1c</sub> на ≥0,5%, через 6 міс після переходу з інсуліну NPH (первинна кінцева точка), Wolnik та співавт. було проведено дослідження в умовах реальної клінічної практики. Вторинними кінцевими точками були: оцінка безпеки на основі відсотка пацієнтів, в яких спостерігався ≥1 епізод гіпоглікемії; кількість епізодів гіпоглікемії за категоріями: тяжка, симптоматична, симптоматично підтверджена, денна чи нічна; зміна маси тіла і доза інсуліну. Загалом 6-місячний період спостереження завершили 469 учасників. Середній початковий рівень HbA<sub>1c</sub> становив 9,19%. Відсоток учасників із покращенням рівня HbA<sub>1c</sub> на ≥0,5% порівняно з початковим рівнем через 6 міс спостереження становив 71,7%. Середній рівень HbA<sub>1c</sub> знизився через 3 і 6 міс на 0,77% (±0,98) і 1,01% (±1,12) відповідно (p<0,00001 порівняно з вихідним рівнем), тоді як глікемія

натще знизилася на 32 мг/дл і 37 мг/дл відповідно (p<0,00001 порівняно з вихідним рівнем). Протягом 6 міс спостереження доза інсуліну помірно збільшилася при використанні як гларгін, так і інсулінів короткої дії. Відсоток учасників із ≥1 випадком гіпоглікемії протягом попередніх 4 тиж значно зменшився проти початкового рівня на 3-му і 6-му міс спостереження, як і частка пацієнтів із симптоматичною гіпоглікемією вночі (p<0,00001 порівняно з початковим рівнем). Жоден учасник не мав тяжкої гіпоглікемії після переходу на гларгін. Маса тіла, окружність талії та стегон, а також співвідношення талії до стегон істотно не змінилися. Таким чином, це велике проспективне обсерваційне дослідження продемонструвало, що перехід з інсуліну NPH на гларгін призвів до достовірного зниження рівня HbA<sub>1c</sub> та ризику гіпоглікемії без збільшення маси тіла [31].

Отримані результати повністю співвідносяться з даними, отриманими в програмі DELIVER. Метою цієї групи досліджень в умовах реальної клінічної практики була оцінка клінічних наслідків у пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримували гларгін або інші аналоги базального інсуліну. У результаті було встановлено, що гларгін забезпечував антигіперглікемічну ефективність, порівнянну з іншими аналогами базального інсуліну; утім ризик гіпоглікемії при застосуванні гларгін був достовірно нижчим за такий у разі використання аналогів базального інсуліну I покоління. У тих, хто раніше не отримував інсулін, початок ІТ гларгіном, зокрема Gla-300 був пов'язаний із достовірно кращою антигіперглікемічною ефективністю і подібним або нижчим ризиком розвитку гіпоглікемії так само як і терапія Gla-100, яка продемонструвала порівняні результати. Крім того, дослідження DELIVER2 показало, що пацієнти з ЦД 2 типу, які перейшли на гларгін, використовували менше ресурсів охорони здоров'я, із загальною економією 1439 доларів США на людину на рік проти тих, хто перейшов на інший аналог базального інсуліну. Загалом програма реальної клінічної практики DELIVER показала, що контроль глікемії з низьким ризиком гіпоглікемії, який спостерігали в рандомізованих клінічних дослідженнях у разі використання гларгін, зберігався і в разі використання цього аналогу інсуліну в стандартній клінічній практиці [32].

## ВИСНОВОК

Таким чином, інсулін гларгін демонструє високу ефективність і безпеку при застосуванні в пацієнтів із ЦД 1 і 2 типу як у масштабних клінічних дослідженнях, так і в умовах реальної клінічної практики. Препарат демонструє переваги в порівнянні із людським інсуліном за всіма основними вимогами до цукрознижувальної терапії, зокрема ефективності (краще досягнення цілей глікемії), безпеки (нижча частота гіпоглікемій) та простоти використання (1 раз на добу). Ці переваги сприяють оптимальній компенсації ЦД, покращують якість життя пацієнтів, підвищують їхню прихильність до лікування та запобігають серйозним ускладненням ЦД.

Список літератури – у редакції.

Підготувала **Ганна Кирпач**

37

## Аменорея на фоні стресу: як зберегти репродуктивну функцію?

Через війну багато жінок в Україні та за її межами переживають чималий стрес, який може призвести до порушення менструального циклу. Представляємо вашій увазі останні дані щодо функціональної гіпоталамічної аменореї, зумовленої стресом, а також підходи до лікування цього стану.

### Функціональна гіпоталамічна аменорея з точки зору пацієнта

Діагноз функціональної гіпоталамічної аменореї встановлюється, якщо у жінки протягом трьох або більше місяців відсутня менструація, а інші причини цього стану не вдається встановити. У дослідженні L. Lines (2021) було проведено опитування 1035 жінок із 71 країни. Результати показали, що більшість жінок із діагнозом функціональної гіпоталамічної аменореї повідомляли також про високі очікування від себе, тривожність, нав'язливу поведінку та перфекціонізм, що говорить про значну роль психологічних факторів у генезі цього захворювання.

Менше половини учасників опитування отримали діагноз «функціональна гіпоталамічна аменорея», а приблизно третина з них не отримали жодного діагнозу. При цьому 20% жінок не було проведено жодного лікування, яке б допомогло відновити менструальний цикл; 72% були незадоволені проведеним лікуванням; 93% жінок із тих, що одужали, заявили, що вони набрали вагу, зменшили фізичні навантаження й/або пройшли когнітивно-поведінкову терапію (КПТ). Таким чином, результати цього дослідження вказують на те, що функціональна гіпоталамічна аменорея часто є недостатньо або неправильно діагностованою проблемою громадського здоров'я, яка негативно впливає на жінок у всьому світі.

Джерело: Lines L. Functional Hypothalamic Amenorrhea: Affected Women's Perspective on Diagnosis and Treatment. Master Thesis in Public Health Science, 2021

### Функціональна гіпоталамічна аменорея як результат стресу

У дослідженні A. Podfigurna та співавт. (2021) було проаналізовано 38 оригінальних та оглядових статей, що стосуються функціональної гіпоталамічної аменореї. Функціональна гіпоталамічна аменорея є найбільш поширеною причиною вторинної аменореї у жінок дітородного віку. Це оборотний розлад, спричинений стресом, пов'язаним із втратою ваги, надмірними фізичними навантаженнями та/або травматичними психічними переживаннями. В основі функціональної гіпоталамічної аменореї лежить порушення пульсуючої секреції гонадотропін-рилізінг-гормона в гіпоталамусі, потім зниження секреції гонадотропінів і, як наслідок, порушення гормональної функції яєчників. Це порушення спричиняє гіпоестрогенію, яка проявляється порушенням менструального циклу у вигляді аменореї, що призводить до ановуляції. Тривалий стан гіпоестрогенії може негативно впливати на здоров'я, призводячи до багатьох негативних короткострокових і довгострокових наслідків (рис.).



Рис. Наслідки функціональної гіпоталамічної аменореї

Лікування функціональної гіпоталамічної аменореї має бути розпочате якомога швидше й передусім має включати зміну способу життя. Тільки після цього слід застосовувати фармакологічне лікування. Важливо, що лікування зазвичай є тривалим, але воно призводить до одужання більшості пацієнок.

Найбільш відповідним та ефективним лікуванням функціональної гіпоталамічної аменореї є лікування основної причини гіпогонадотропного гіпогонадізму. Це включає забезпечення необхідної кількості енергії у вигляді достатньої кількості калорій, припинення надмірних фізичних навантажень, зменшення стресу або збільшення стресостійкості. Тільки за ефективного лікування можна запобігти численним ускладненням функціональної гіпоталамічної аменореї. Фармакологічне лікування із застосуванням замісних доз гормонів слід розпочинати через 6-12 міс неефективної немедикаментозної терапії.

Джерело: Podfigurna, A., Meczekalski, B. Functional Hypothalamic Amenorrhea: A Stress-Based Disease. *Endocrines* 2021, 2, 203-211. <https://doi.org/10.3390/endocrines2030020>

### Сучасні підходи до лікування гіпоталамічної аменореї

Дослідження L. Falsetti (2002), що оцінювало прогноз при функціональній гіпоталамічній аменореї, показало, що 71% пацієнок одужали протягом періоду спостереження 7-9 років, і виявило, що прогностичними факторами одужання були вищий базальний індекс маси тіла та нижчі значення сироваткового кортизолу. Сучасні підходи до лікування функціональної гіпоталамічної аменореї представлені у таблиці.

Категорія лікування	Ціль лікування	Можливості лікування		
		1-й крок	2-й крок	3-й крок
Поради щодо зміни способу життя	Відновлення циклу	Прості поради щодо фізичних вправ/зменшення стресу/споживання калорій	Звернення до дієтолога	
Психологічна допомога	Відновлення циклу	Когнітивно-поведінкова терапія (КПТ)	Лікування розладів харчової поведінки	Фармакотерапія тривоги або депресії
Замісна гормональна терапія (ЗГТ)	Відновлення рівня естрогену	Комбінація естрогену і прогестерону		
Допоміжні репродуктивні технології	Вагітність	Індукція овуляції екзогенними гонадотропінами в поєднанні із запланованим статевим актом або внутрішньоматковою інсемінацією	Екстракорпоральне запліднення	
Експериментальне лікування	Відновлення циклу	Терапія рекомбінантним лептином	Введення кіспептину	

Психологічний стрес є відомим фактором ризику розвитку функціональної гіпоталамічної аменореї. До того ж було показано, що жінки із функціональною гіпоталамічною аменореєю мають більше дисфункціональних установок (що продемонстровано вищим рівнем контролю, перфекціонізмом, жорсткістю ідей і тривогою щодо судження інших) та труднощі з адаптацією до щоденних стресів. Поведінкові та психологічні втручання, такі як КПТ, показали свою ефективність у відновленні менструального циклу.

Фармакотерапія може бути розглянута у жінок для лікування психологічних або психіатричних захворювань, таких як тривожність або депресія, що можуть бути пов'язані із функціональною гіпоталамічною аменореєю, або разом із КПТ, або у тих випадках, коли вона була неуспішною.

ЗГТ може бути прийнятною у жінок із функціональною гіпоталамічною аменореєю за відсутності відновлення менструального циклу протягом 6-12 міс немедикаментозної терапії. Вона може призначатися як трансдермально, так і перорально. Хоча ЗГТ забезпечує заміщення естрогенів, проте не відновлює вивільнення гонадотропінів і не стимулює овуляцію.

Гормональне лікування з метою стимуляції пізньої овуляції клінічно показане лише тоді, коли пацієнтка бажає завагітніти. Важливо, щоб лікування безпліддя не було розпочате до тих пір, поки не будуть зроблені спроби лікувати основну причину аменореї. Дуже важливо для жінки досягти та підтримувати індекс маси тіла  $\geq 18,5$   $\text{kg/m}^2$ , щоб запобігти підвищеній ймовірності розвитку поганих акушерських та неонатальних результатів, пов'язаних із низькою масою матері, включаючи втрату вагітності, передчасні пологи, низьку вагу при народженні та необхідність кесаревого розтину.

Переважаючою терапією, яка використовується для індукування овуляції у пацієнтів із функціональною гіпоталамічною аменореєю, є екзогенні гонадотропіни. Пацієнтці призначають щоденні ін'єкції гонадотропіну, що містить фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), зазвичай відповідно до протоколу підвищення. Проте жінки із функціональною гіпоталамічною аменореєю мають дефіцит як ФСГ, так і лютеїнізуючого гормону (ЛГ), тому для індукції овуляції необхідний деякий екзогенний ЛГ, що має вирішальне значення для андрогенного стероїдогенезу (субстрату для біосинтезу естрогену). Такі препарати, як високоочищений менопаузний гонадотропін людини, забезпечують достатню кількість ЛГ. Якщо ж використовується рекомбінантний ФСГ, слід одночасно вводити й рекомбінантний ЛГ.

Джерело: Roberts R.E. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, July 2020, 11:204201882094585, DOI:10.1177/2042018820945854

# 58-й конгрес Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету



В.О. Сергієнко

Восени 2022 року в м. Стокгольм (Швеція) відбувся 58-й конгрес Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD). Щорічна зустріч EASD є однією з найочікуваніших подій у світі діабетології, оскільки наукова програма передбачає понад 1200 доповідей і презентацій щодо останніх результатів фундаментальних і клінічних досліджень. Ця грандіозна подія об'єднала більш як 15 тисяч делегатів із різних куточків світу (130 країн).

Уперше після 2 років онлайн-зустрічей під час пандемії конгрес проведено в гібридному форматі, що забезпечило можливість участі для широкого кола науковців і практичних лікарів-ендокринологів.

Науково-програмний комітет доклав усіх зусиль, розробивши програму, яка охопила останні події та новини в різних галузях досліджень цукрового діабету (ЦД) і асоційованих з ним ускладнень. На конгресі в синхронному режимі працювали 9 офлайн-секцій; було охоплено широкий спектр тематики під час проведення симпозіумів, лекцій, усних дискусій, а також паралельно працювала спеціальна платформа онлайн-навчання.

Під час роботи конгресу відбулися презентація і обговорення консенсусу Американської діабетичної асоціації (ADA) й EASD Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes (2022). ADA та EASD скликали групу науковців для оновлення попередніх консенсусних заяв щодо лікування гіперглікемії при ЦД 2 типу в дорослих. Цільовою аудиторією є професійні медичні працівники, які надають допомогу хворим на ЦД у США та Європі. Систематичний аналіз результатів багатоцентрових рандомізованих клінічних випробувань із 2018 року надав поштовх для написання нових рекомендацій. Консенсус ADA/EASD (2022) додатково акцентує увагу на питаннях соціальних детермінант здоров'я, системи охорони здоров'я та фізичної активності, в т. ч. годин сну. Особлива увага зосереджена на контролі маси тіла як частини цілісного підходу до лікування ЦД. Аналіз результатів досліджень ефективності застосування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (iN3KTG-2) та агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), в т. ч. оцінка підгруп, дозволив опрацювати нові рекомендації щодо особливостей кардіоренального захисту в хворих на ЦД 2 типу і високого ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АССЗ), діабетичної хронічної хвороби нирок (ХХН). Після стислого переліку узгоджених рекомендацій надаються практичні поради щодо впровадження.

Традиційно, ґрунтуючись на результатах масштабних клінічних досліджень, оновлено алгоритм індивідуалізованого глікемічного контролю ЦД 2 типу, який охарактеризовано як цілісний персоналізований підхід. Основними цілями є попередження ускладнень ЦД та оптимізація якості життя.

Увагу клініцистів акцентовано на необхідності ухвалення комплексу рішень для індивідуалізованого глікемічного контролю при ЦД 2 типу, що дає можливість обрати оптимальний підхід та уникнути терапевтичної інертності. Зокрема, доцільним вважається зупинитися на моментах, які необхідно періодично переглядати, що забезпечить реалізацію принципу циклічності.

## Оцінка основних особистісних характеристик:

- особисті пріоритети;
- поточний спосіб життя та здорові звички;
- супутні захворювання (зокрема, серцево-судинні захворювання (ССЗ), ХХН, серцева недостатність, СН);
- клінічні характеристики (зокрема, вік, глікований гемоглобін  $A_{1c}$  ( $HbA_{1c}$ ), маса тіла);
- деякі проблеми (як-от мотивація, депресія, когнітивні функції);
- соціальні детермінанти здоров'я.

## Розгляд специфічних чинників, що впливають на обрання терапії:

- індивідуалізована глікемічна мета та цільова маса тіла;
- вплив на масу тіла, розвиток гіпоглікемій і кардіоренальний захист;
- профілі побічних ефектів лікарських засобів (ЛЗ);
- складність режиму лікування (тобто частота, спосіб застосування);
- обрання режиму для оптимізації застосування ЛЗ і зниження частоти припинення терапії;
- доступність, вартість і наявність ЛЗ.

## Використання процесу спільного ухвалення рішень для створення плану лікування:

- забезпечення доступу до DSMES (навчання та підтримка самоконтролю ЦД);
- залучення до процесу спільного ухвалення рішень освіченої та поінформованої особи / родини хворого / особи, яка доглядає за пацієнтом;
- аналіз особистих уподобань;
- спосіб подання інформації (використовуйте формулювання, орієнтовані на пацієнта, на переваги та розширення можливостей);
- використання мотиваційного консультування, визначення цілей та спільне ухвалення рішень.

## Узгодження плану лікування:

- визначення SMART-цілей:
  - конкретні;
  - вимірювані;
  - досяжні;
  - реалістичні;
  - обмежені в часі.

## Запровадження плану лікування

Забезпечення регулярного перегляду, навчання та підтримання самоконтролю ЦД на початку лікування, запровадження плану лікування можуть потребувати частіших контактів.

## Забезпечення постійного підтримання та контролю:

- емоційного благополуччя;
- способу життя та здорових звичок;
- переносимості ЛЗ;
- біологічного зворотного зв'язку, у тому числі моніторинг глікемії / безперервний моніторинг глікемії (BGM/CGM), маси тіла, числа кроків за добу,  $HbA_{1c}$ , артеріального тиску, ліпідів.

## Огляд та узгодження плану лікування:

- огляд плану лікування;
- взаємне узгодження змін;
- забезпечення своєчасного впровадження узгодженої корекції лікування для запобігання терапевтичній інерції;
- регулярне повторення циклу ухвалення рішень (щонайменше 1-2 р./рік);
- робота в єдиній системі медичного обслуговування.

## Фармакологічна терапія ЦД

Медикаментозне лікування ЦД 2 типу залежить від наявності супутніх захворювань і хронічних ускладнень, їхнього перебігу, особливостей лікування і необхідності корекції маси тіла. Головною метою є зниження кардіоренального ризику в хворих на ЦД 2 типу з високим ризиком АССЗ, тому особливої уваги потребують обрання раціональної медикаментозної терапії, зокрема з кардіо- та ренопротекторними властивостями, контроль маси тіла і кардіоваскулярних чинників ризику.

Зокрема, у пацієнтів із СН, діагностованими АССЗ або декількома чинниками ризику ССЗ перевагу потрібно надавати арГПП-1 з доведеною користю при ССЗ та iN3KTG-2 з доведеною користю в разі ССЗ.

Якщо показники  $HbA_{1c}$  перебувають поза межею цільових значень, вважається доцільним використання комбінованого призначення препаратів вищезазначених груп і ТЗД у низьких дозах. Пацієнтам із ХХН (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> та/або альбумінурія — альбумін/креатинін ≥3,0 мг/ммоль, 30 мг/г), які отримують максимально толерантні дози iАПФ/БРА II, бажано першочергово використання групи iN3KTG-2 з первинними доказами припинення прогресування ХХН або арГПП-1 з доведеною користю при ССЗ (у разі відсутності ефективності чи протипоказань для призначення iN3KTG-2).

Важливим є те, що рішення про використання арГПП-1 або iN3KTG-2 з доведеною користю в пацієнтів із СН, ХХН, діагностованими АССЗ або декількома чинниками ризику ССЗ треба ухвалювати незалежно від фонового використання метформіну. Крім того,

спостерігаються більш високе абсолютне зниження ризику АССЗ, отже, і менша потреба в ЛЗ, необхідних для лікування.

**Досягнення та підтримання цільових рівнів контролю глікемії та маси тіла**

Перед призначенням медикаментозної терапії необхідно встановити індивідуальні цілі управління масою тіла:

- використати загальні поради щодо способу життя (лікувальне харчування / схеми харчування / фізична активність);
- запропонувати інтенсивну, засновану на доказах, структуровану програму контролю маси тіла.

Після цього варто розглянути необхідність призначення ЛЗ для схуднення або доцільність використання бариатричної хірургії.

Під час обрання цукрознижувальної терапії необхідно розглянути:

- режим лікування з подвійною ефективністю контролю рівня глюкози та маси тіла;
- ефективність цукрознижувальних засобів щодо контролю маси тіла: перевагу слід надавати препаратам із дуже високою ефективністю (семаглутид, тирзепатид); високу (дулаглутид, ліраглутид), проміжну ефективність мають арГПП-1 (не зазначені вище), іНЗКТГ-2, а нейтральну – інгібітори ДПП-4 та метформін.

Приємним є те, що цьогоріч науковим комітетом були відібрані роботи двох авторських колективів з України. Перша – Glycaemic variability is associated with diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes – виконана в ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії» МОЗ України (м. Київ) та в Національному університеті охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), представлена кандидатом медичних наук, доцентом Яною Саєнко під науковим керівництвом члена-кореспондента НАМН України, професора



Обговорення виступу з головою секції Autonomic rhythm професором Gerry Rayman (Велика Британія)

Бориса Микитовича Маньковського. Друга робота – Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: link between arterial stiffness, insulin resistance, melatonin and some vasoactive peptides – виконана у Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького та в КНП Львівської обласної ради «Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний ендокринологічний центр», представлена доктором медичних наук,

професором Вікторією Сергієнко спільно з доктором медичних наук, професором Олександром Сергієнко.

Організатори досягли своєї мети: діабетична спільнота змогла скористатися даними останніх досліджень та інноваціями в галузі ЦД незалежно від форми участі, наявної поточної невизначеності щодо правил зустрічі й подорожей усім світом.



**Анкета читача**



Здоров'я України  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Анкету також можна заповнити тут:



**Для нас важливо знати вашу думку!**

Чи сподобався вам тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»?

Назвіть три найкращі матеріали номера.  
1. ....  
2. ....  
3. ....

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?

Публікації яких авторів вас цікавлять?

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»?

На яку тему?

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання»  
Вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Прізвище, ім'я, по батькові: .....

Спеціальність, місце роботи: .....

Індекс: .....

місто: .....

село: .....

район: ..... область: .....

вулиця: ..... будинок: .....

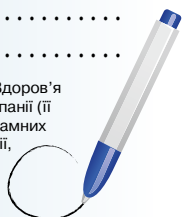
корпус: ..... квартира: .....

Телефон контактний: .....

E-mail: .....

\* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис: \_\_\_\_\_



# Saxenda®

Ліраглутид ін'єкція

Інноваційна терапія  
ожиріння, яка знижує масу тіла  
у 9 з 10 людей<sup>1, 2, 4</sup>



**9 з 10 пацієнтів досягли  
достовірного зменшення маси тіла<sup>2</sup>**



**У 1 з 3 пацієнтів зниження ваги більше 10%<sup>3</sup>**



**Утримання результату протягом 3 років<sup>1, 3</sup>**

Список літератури:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу САКСЕНДА® (ліраглутид), розчин для ін'єкцій, 6 мг/мл. РП UA/18651/01/01, Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.21.  
2. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group; A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med 2015; 373:11-22. 3. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al; for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017;389(10077):1399-1409. 4. <https://www.novonordisk.com/about/who-we-are.html> доступно станом на 9.09.21

**Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу САКСЕНДА® (SAXENDA®)**

**Реєстраційне посвідчення № UA/18651/01/01, Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.2021.** *Склад:* діюча речовина: ліраглутид; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду – аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виготовленого за технологією рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*; одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл; *допоміжні речовини:* натрію гідрофосфат, дигідрат; пропіленгліколь; фенол; кислота хлористоводнева (для корекції рН); натрію гідроксид (для корекції рН); вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ А10В J02. **Показання.** Лікарський засіб Саксенда® застосовують для зменшення маси тіла як доповнення до дієти зі зниженою калорійністю та збільшеною фізичною активністю у дорослих пацієнтів з початковим індексом маси тіла (ІМТ) більше 30 кг/м<sup>2</sup> (ожиріння) або від 27 до 30 кг/м<sup>2</sup> (надмірна маса тіла) за наявності хоча б одного супутнього захворювання, пов'язаного з масою тіла, такого як дислікемія (переддіабет або цукровий діабет 2 типу), гіпертензія, дисліпідемія або обструктивне апное сну. Якщо через 12 тижнів після прийому добової дози 3,0 мг хворий не втратив щонайменше 5 % від початкової маси тіла, застосування лікарського засобу Саксенда® слід припинити. **Противопоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** **Дозування.** Початкова доза становить 0,6 мг на добу. Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту дозу слід збільшувати щотижня на 0,6 мг до досягнення добової дози 3,0 мг. **Спосіб введення.** Лікарський засіб Саксенда® призначений тільки для підшкірного введення. Його не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат вводять підшкірно 1 раз на добу у будь-який час незалежно від вживання їжі. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями були розлади травної системи (67,9 %). **Список побічних реакцій з боку імунної системи; порушення метаболізму і харчування; психічні розлади; з боку нервової системи; з боку серцево-судинної системи; з боку травної системи; з боку печінки та жовчних шляхів; з боку шкіри та підшкірних тканин; з боку нирок та сечовивідних шляхів; загальні розлади та реакції в місці ін'єкції; лабораторні дослідження.** **Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування – 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2–8 °С) подалі від морозильної камери. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник/Виробник.** АЛТ Ново Нордск. **Дата останнього перегляду.**

Інформацію подано скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, перш ніж застосовувати або призначати препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики.



# Надлишкова вага та ожиріння в умовах стресу: ігнорувати чи реагувати?

Актуальність проблеми зайвої ваги та ожиріння важко переоцінити. Починаючи з 1980 року їх поширеність у світі зросла вдвічі і тепер охоплює приблизно третину населення планети. Рівень ожиріння різко виріс в обох статях і в усіх вікових групах, особливо серед осіб молодого віку і жінок. На жаль, Україна не стала винятком, що пов'язано, зокрема, з пандемією COVID-19, яка негативно позначилася на рівні фізичної активності популяції. Війна та вплив хронічного стресу також внесли свій вклад у поширеність ожиріння та супутніх проблем зі здоров'ям.

Надлишкова вага та ожиріння в умовах хронічного стресу стали темою доповіді старшої наукової співробітниці, керівниці відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), докторки медичних наук Любові Костянтинівни Соколової і завідувачки кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, професорки, докторки медичних наук Ольги Василівни Булавенко. Доповідь прозвучала на черговому засіданні освітнього проєкту «Школа ендокринолога».

**Ключові слова:** ожиріння, надлишкова вага, індекс маси тіла, лептин, адипокіни, грелін, інсулінорезистентність, цукровий діабет, безпліддя, репродуктивна функція, синдром полікістозних яєчників, ліраглутид, стрес, COVID-19.

Для формування правильного підходу до ведення пацієнтів із надлишковою вагою та ожирінням необхідно насамперед розуміти, що собою являє жирова тканина (ЖТ) в людському організмі та які функції вона виконує.

В анатомії органи визначаються як макроскопічно розрізнені структури, які мікроскопічно складаються щонайменше з двох різних тканин, що взаємодіють для загальних функціональних цілей. Жировий орган відповідає цьому визначенню, оскільки він анатомічно відокремлений і складається з двох ЖТ: білої і бурої. Біла ЖТ розподіляється підшкірно і вісцерально, утворюючи жирові депо, і преважує в організмі дорослої людини, становлячи 15-40% від загальної маси тіла. Своєю чергою, бура ЖТ здебільшого локалізується в шийних, надключичних, паравертебральних, пахових ділянках і заочеревинному просторі,

на неї припадає лише 0,1-0,5% маси тіла. ЖТ в організмі людини виконує низку важливих функцій, забезпечуючи термоізоляцію, механічний захист і зберігання енергії. Але однією з найважливіших і найцікавіших, із клінічної точки зору, є її ендокринна функція (Cypess A.M., 2022).

Білі та бурі адипоцити виділяють багато пептидних гормонів (адипокінів), біоактивних ліпідів (ліпокінів) і молекул РНК з локальним (паракринним) і системним (ендокринним) впливом на мозок,  $\beta$ -клітини підшлункової залози, печінку, скелетні м'язи і серцево-судинну систему. Продукція та секреція адипокінів і ліпокінів залежить від енергетичного статусу ЖТ. Завдяки ендокринній дії ці фактори сприяють системному енергетичному метаболізму, регулюючи апетит, термогенез, метаболізм глюкози і ліпідний обмін.

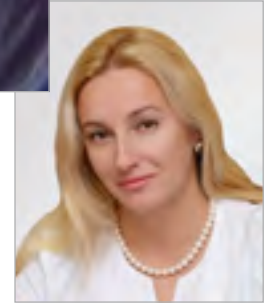
Ендокринні фактори, що їх у здоровому стані виділяють біла і бура ЖТ, підтримують функції органів і метаболічний гомеостаз (Scheja L. et al., 2019). При цьому клінічно значущий вплив ЖТ на організм зумовлений центральними гормонами ЖТ, до яких належать лептин, адипонектин. Регуляція передачі сигналів і реалізація біологічної функції гормонів ЖТ відбувається на різних рівнях, у тому числі і на рівні екзосомальної мікроРНК і ліпокінів, що в подальшому впливає на епігенетику. Саме тому варто говорити про прогностично негативний вплив ожиріння на функціонування деяких органів і систем у майбутньому. Детальніше функція та біологічний вплив кожного з гормонів, що секретує ЖТ, наведені в таблиці 1.

При ожирінні гіпертрофічні адипоцити й імунні клітини, які містяться в ЖТ, прискорюють формування хронічного прозапального профілю зі зміненою секрецією адипокінів і ліпокінів, що супроводжується метаболічним дисбалансом (Scheja L. et al., 2019).

Надлишок ЖТ супроводжується порушенням апетиту, гомеостазу глюкози, секреції інсуліну, функції  $\beta$ -клітин підшлункової залози з підвищенням ризику розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Усе це відбувається



Л.К. Соколова



О.В. Булавенко

на тлі неспецифічного запалення, що спричинює ремоделювання судин, впливає на серцево-судинний ризик і призводить до розвитку метаболічної жирової хвороби печінки. Саме тому лікар будь-якої спеціальності має ставитися до ожиріння як до системного хронічного захворювання, яке потребує обов'язкового лікування, а не як до косметично-естетичної проблеми.

Ожиріння – це не лише медико-соціальна, але й демографічна проблема, адже адипокіни – важливі регулятори репродуктивної функції у відповідь на зміни енергетичного балансу.

Так, лептин, ціліарний нейротрофічний фактор (CNTF) і несфатин посилюють секрецію лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і пригнічують апетит. Крім того, лептин підвищує тону симпатичної системи і тим самим регулює функцію адипоцитів. Лептин, адипонектин і фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) безпосередньо впливають на функцію яєчників, тоді як ангіопетин-подібний білок-4, резистин і вісфатин регулюють чутливість до інсуліну, гомеостаз глюкози і ліпідний обмін. Основні адипокіни та їх вплив на репродуктивну систему відображені в таблиці 2.

Продовження на стор. 18.

Таблиця 1. Регуляція, передача сигналів і фізіологічні функції гормонів ЖТ (Scheja L. et al., 2019)

Гормон ЖТ	Фізіологічні функції
Лептин	Центральний механізм (ЦНС): • посилення реакції на голодування • зниження апетиту • збільшення витрат енергії • зменшення втрат тепла • посилення глюконеогенезу в печінці • зниження резистентності до інсуліну Периферичний механізм: • зменшення секреції інсуліну • зниження атерогенезу
Адипонектин	• зменшення запалення • підвищення чутливості до інсуліну • підвищення метаболізму жирних кислот • зниження глюконеогенезу
Адипсин	• зменшення запалення завдяки очищенню від мертвих клітин • посилення запалення внаслідок хемотаксису • підвищення секреції інсуліну через рецептор С3а
FAVR4	• посилення глюконеогенезу • підвищення інсулінорезистентності • посилення атерогенезу
Нейрорегулін 4	• зниження DNL гепатоцитів • зменшення загибелі еритроцитів • зниження резистентності до інсуліну • зменшення ознак стеатогепатиту • посилення ангіогенезу ЖТ • підвищення іннервації ЖТ
Екзосомальні мікроРНК	• зниження експресії FGF21 в печінці • зниження ангіогенезу • зменшення ожиріння
Ліпокіни: FAHFAz з DNL	• підвищення толерантності до глюкози • підвищення секреції ГПП <sub>1</sub> • підвищення секреції інсуліну
Ліпокіни: пальмітолеат	• зменшення запалення • зменшення атерогенезу • покращення гомеостазу глюкози
Ліпокіни: 12,13-diHOME	• підвищення активності бурої ЖТ • посилення окислення жирних кислот у скелетних м'язах • підвищення транспорту жирних кислот

**Примітки.** DNL – ліпогенез de novo; FGF21 – фактор росту фібробластів-21, FAHFAz – складні ефіри жирних кислот і оксикислот; ГПП<sub>1</sub> – глюкагоноподібний пептид-1.

Таблиця 2. Основні адипокіни та їх вплив на репродуктивну систему (Hausman G.J. et al., 2010)

Фактор, який секретується ЖТ	Зв'язок з ожирінням	Відомий або прогнозований вплив на репродукцію або метаболізм
Лептин	Збільшення рівня в разі накопичення ЖТ	Регуляція секреції ЛГ і стероїдогенезу фолікулів
Адипонектин	Зменшення рівня в разі ожиріння	Плейотропний вплив на овуляцію, стероїдогенез і функцію плаценти
Несфатин	Невідомо	Пригнічує апетит і стимулює секрецію ЛГ
Вісфатин	Збільшення рівня в разі вісцерального ожиріння в щурів. Немає зв'язку з ожирінням у свиней	Підвищення чутливості до інсуліну
TNF- $\alpha$	Збільшення рівня в разі ожиріння	Впливає на функцію жовтого тіла, преовуляторного фолікула
Інтерлейкін (ІЛ) -6, цитокіни	Збільшення рівня в разі ожиріння	Залучається до запальних процесів, овуляції, стероїдогенезу, апоптозу
CNTF	Невідомо	Пригнічує апетит, стимулює секрецію ЛГ
Ангіопетин-подібний білок-4	Рівень корелює з ожирінням	Регулює гомеостаз глюкози, ліпідний обмін і чутливість до інсуліну
Резистин	Збільшення рівня в разі ожиріння	Зниження чутливості до інсуліну
Кістковий морфогенетичний білок-15	Відсутня кореляція з ожирінням у зростаючої свині	Потужний стимулятор проліферації гранулозних клітин і селективний модулятор дії фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ)

# Надлишкова вага та ожиріння в умовах стресу: ігнорувати чи реагувати?

Продовження. Початок на стор. 17.

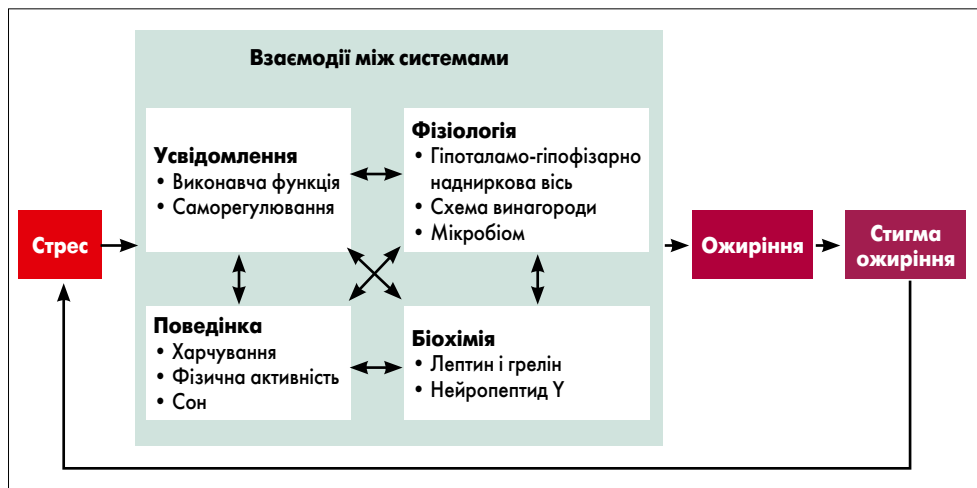


Рис. 1. Стрес та ожиріння: модель взаємозв'язку (Tomiyama A.J., 2019).

Таким чином, ЖТ є ендокринним органом, який впливає на репродуктивну вісь шляхом (Татарчук Т.Ф., 2021):

- ароматизації андрогенів в естрогени (з підтриманням ароматазних ферментів);
- метаболізму естрогенів у 17-гідроксильованих формах (високоактивні метаболіти) з підтриманням ферментів 17-гідроксистероїддегідрогенази;
- накопичення стероїдних гормонів;
- зниження синтезу секс-стероїд-зв'язувального глобуліну (СССГ) в печінці, тим самим підвищуючи рівень вільно циркулюючих андрогенів і естрогенів.

Ожиріння негативно впливає на жіночу фертильність і призводить до порушення менструального циклу, нерегулярної овуляції та тривалої відсутності зачаття. Пацієнткам із цією патологією важче завагітніти, навіть застосовуючи допоміжні репродуктивні технології. Так, жінки з ожирінням, які проходять через процедуру екстракорпорального запліднення, мають менші ооцити і нижчу ймовірність нормального запліднення. Метаболічний дисбаланс, спричинений надлишком ЖТ, впливає і на перебіг вагітності та пологів: у жінок з ожирінням класу III (індекс маси тіла (ІМТ) >40 кг/м<sup>2</sup>) ймовірність

народження живої дитини на 50% нижча, ніж у жінок із нормальним ІМТ (Marquard et al., 2011; Shah et al., 2011).

Репродуктивна дисфункція при ожирінні зумовлена складним багатофакторним патогенезом, що призводить до формування замкненого кола. Однією з його складових є метаболічний дисбаланс, який спричиняє підвищення утворення активних форм кисню і розвитку оксидативного стресу. Останній стає причиною апоптозу гранульозних клітин, зниження рівня естрадіолу, росту і розвитку ооцитів, що безпосередньо впливає на якість ооцитів і призводить до негативних репродуктивних наслідків (Agrimo Prasad S. et al., 2016).

Іншою важливою складовою патогенезу зазначеного стану є стрес, зумовлений як впливом зовнішніх факторів (зміни довкілля, психоемоційний тиск, вимоги, пандемія, війна), так і власне стигмою ожиріння, яка супроводжується гіперкортизолемією, порушенням поведінкових реакцій, пов'язаних із харчуванням, і ще більше поглиблює метаболічний дисбаланс. Модель взаємозв'язку стресу й ожиріння відображена на рисунку 1.

Говорячи про взаємозв'язок стресу й ожиріння, не можна не згадати про

посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), який є гострою проблемою в умовах воєнного часу.

Відомо, що ПТСР призводить до центрального ожиріння, змін у мозку та, ймовірно, змін рівнів гормонів апетиту (лептину, нейропептиду Y, греліну, адипонектину, РР). Зміни в мозку, а також зміни рівнів гормонів апетиту можуть пояснювати зв'язок між ПТСР і центральним ожирінням. Своєю чергою, центральне ожиріння призводить до підвищення кров'яного тиску, рівнів маркерів запалення і розвитку таких супутніх захворювань, як метаболічний синдром, ЦД, серцево-судинні захворювання та порушення репродуктивної функції (Farr O.M. et al., 2014).

Факторами, що погіршують перебіг ПТСР, є дієта, сімейний анамнез, стать, раса, прийом антипсихотиків і наявність супутньої психіатричної патології (депресія та ін.).

Дослідження харчової поведінки людей в умовах стресу показали, що особи, які початково мають надлишкову вагу або масу тіла на верхній межі норми, зазвичай більш схильні до збільшення ваги під час стресу, тоді як особи з нормальною або недостатньою вагою – ні. Так, 70% учасників проспективних досліджень повідомили про збільшення споживання їжі під час стресу, тоді як зниження апетиту спостерігали лише у 30% спостережуваних (Herhaus et al., 2020).

Під час стресу, незалежно від того, чи збільшується загальне споживання калорій, відбувається зміщення харчової поведінки в бік споживання «комфортної їжі», до якої належать солодощі, випічка, пікантні закуски. Це легко пояснюється, адже швидке всмоктування глюкози з цих продуктів супроводжується викидом ендорфінів і сприймається тілом як задоволення (Dallman M.F., 2010).

Ще одним фактором, що зумовлює прогресування ожиріння в умовах стресу, є хронічний дефіцит нічного сну (<6 год), який збільшує схильність до підвищення маси тіла й адипозопатії з більшим умістом вісцерального жиру. Підраховано, що на кожну втрачену годину сну підвищення ІМТ може становити 1,22 кг/м<sup>2</sup>.

Порушення сну супроводжується такими патогенетичними процесами (Kessler C., 2021):

- підвищенням рівня кортизолу;
- зміною центральних і периферичних сигнальних шляхів гормонів голоду;
- стимуляцією адипоцитами синтезу прозапальних цитокінів, оскільки зниження рівня мелатоніну автоматично призводить до гіперінсулінемії та зменшення чутливості тканин до інсуліну;
- зниженням рівнів гормонів насичення (лептину), тиреотропного гормону (ТТГ) й адипонектину – потужного протизапального гормону, який утворюється з жирів.

Реалізація негативного впливу стресу на організм відбувається через вісь гіпоталамус-гіпофіз-наднирники. Ця жорстко регульована система являє собою один із механізмів реагування організму на гострий і хронічний стрес. Тривалий стрес і/або неадекватна регуляція системи стресу можуть призвести до хронічного гіперкортицизму або, у деяких випадках, притуплення реакції кортизолу на стрес, що сприяє інсулінорезистентності, прогресуванню ожиріння та ЦД 2 типу (Gianotti I., 2021).

Ба більше, гострий і хронічний стрес через вісь гіпоталамус-гіпофіз-наднирники та ЦНС може посилити метаболічні порушення, підтримуючи запальний процес. ЖТ і запалення тісно взаємопов'язані, а хронічне запалення ЖТ призводить до інсулінорезистентності, коли надмірне збільшення вісцеральної білої ЖТ спричинює каскад біологічних процесів, зокрема мітохондріальну дисфункцію, гіпоксію та загибель адипоцитів, які, як вважають, сприяють запаленню (Gianotti I., 2021).

Хронічні стресові ситуації, порушення сну та гіперстимуляція надниркових залоз або гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи призводять до підвищення рівня циркулюючого кортизолу. А це – головний чинник серед адипогенних ушкоджувальних факторів. Порушена (або згладжена) циркадна варіабельність рівня кортизолу прямо корелює з розподілом жиру у верхній частині тіла. Аномальні добові ритми кортизолу в разі нерегулярного графіка харчування підвищують ризик гіпертрофії вісцеральних адипоцитів (Kessler C., 2021).

Усі ці патогенетичні процеси негативно відображаються на здоров'ї організму як системи і призводять до розвитку численних ускладнень і супутніх захворювань, пов'язаних з ожирінням (табл. 3).

З огляду на це, стає зрозуміло, що ожиріння – це хронічне комплексне багатофакторне прогресуюче рецидивне захворювання, яке потребує обов'язкового моніторингу і лікування. Лікар кожної спеціальності має виносити це захворювання в діагноз, тим самим наголошуючи на його впливі на здоров'я загалом.

Своєю чергою, зниження і контроль маси тіла при ожирінні супроводжується низкою позитивних наслідків для здоров'я та репродуктивної функції зокрема, а саме (Gill L. et al., 2021):

- покращенням фертильності;
- зниженням рівнів андрогенів;
- покращенням якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я;
- підвищенням чутливості до інсуліну;
- профілактикою або досягненням ремісії ЦД 2 типу;
- зменшенням рівня глікованого гемоглобіну;
- зниженням артеріального тиску;
- покращенням ліпідного профілю крові;
- зниженням ризику смерті від кардіоваскулярних причин;
- зменшенням тяжкості апное уві сні;
- зниженням ризику розвитку раку грудей;
- покращенням стану при НАЖХП;
- профілактикою або покращенням перебігу СПКЯ;

Таблиця 3. Коморбідні стани та ускладнення, пов'язані з ожирінням (Cypess A.M., 2022)

<p><b>Нейропсихосоціальні</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Інсульт</li> <li>• Катаракта</li> <li>• Депресія</li> <li>• Ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія</li> <li>• Псевдопухлина головного мозку</li> </ul> <p><b>Легеневі</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Обструктивне апное уві сні</li> <li>• Тромбоемболія легеневої артерії</li> <li>• Легенева гіпертензія</li> </ul> <p><b>Шлунково-кишкові</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• НАЖХП і НАСГ</li> <li>• Захворювання жовчного міхура</li> <li>• Панкреатит</li> </ul> <p><b>Ендокринні</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЦД 2 типу</li> </ul> <p><b>Репродуктивні</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Аномальні менструації</li> <li>• Безпліддя</li> <li>• СПКЯ</li> <li>• Чоловічий гіпогонадизм</li> </ul>	<p><b>Онкологічні</b></p> <p>Рак грудей, матки, яєчників, стравоходу, шлунка, товстої кишки або прямої кишки, печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, нирок, щитоподібної залози та мозкових оболонок і множинної мієломи</p> <p><b>Імунологічні</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хронічне запалення</li> <li>• Підвищена схильність до інфекції, зокрема COVID-19</li> </ul> <p><b>Серцево-судинні</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ішемічна хвороба серця</li> <li>• Гіпертонія</li> <li>• Дисліпідемія</li> <li>• Тромбоз</li> <li>• Флебіт</li> <li>• Набряки гомілок і стоп</li> </ul> <p><b>Опорно-руховий апарат</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Біль у попереку</li> <li>• Дегенерація хребцевого диска</li> <li>• Остеоартроз</li> <li>• Подагра</li> </ul>
---	--

**Примітки.** НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки; НАСГ – неалкогольний стеатогепатит; СПКЯ – синдром полікістозу яєчників.

- зменшенням ризику розвитку онкогінекологічних захворювань;
- нормалізацією овуляції;
- зменшенням стресового нетримання сечі;
- зниженням ризику дисменореї;
- покращенням стану суглобів і зниженням ризику остеоартрозу.

У жінок з ожирінням для покращення перебігу СПКЯ рекомендується досягнення зниження маси тіла на 5-15%, при лікуванні безпліддя – зниження ваги на  $\geq 10\%$  спрямоване на збільшення ймовірності зачаття та живонародження (Garvey W. et al., 2016).

При цьому обов'язковою умовою успішного лікування ожиріння є комплексний підхід, що передбачає лікувальне харчування, фізичні вправи, поведінкову терапію, фармакотерапію, і, у крайньому разі, – баріатричну хірургію.

Однією з основних перешкод, що знижує прихильність пацієнтів до лікування ожиріння, є повторний набір втрачених кілограмів. Так, спостереження за пацієнтами, які втратили вагу за допомогою обмеження калоражу раціону і поведінкової психотерапії, виявило, що через 5 років вага поверталася до вихідних показників, незважаючи на обрану тактику модифікації життя (Wadden et al., 1993). При цьому повторне лікування ожиріння цими методами буде вже менш ефективним через адаптивні механізми.

Маса тіла суворо регулюється складною гомеостатичною системою, і потужні нейроендокринні механізми захищають організм від втрати ваги, унаслідок чого пояснюється понад 95% рецидивів (повторного набору ваги), які зазвичай пов'язані з поведінковою терапією ожиріння. Те саме спостерігають, коли відмінюють фармакологічне лікування або виконують оборотну баріатричну операцію (Ogunlele M. et al., 2015; Karmall S. et al., 2013).

При цьому втрата ваги через обмеження калорій може спричинити реакцію організму у вигляді сповільнення метаболізму і зміни рівнів гормонів, що

регулюють апетит (Jam Y.V. et al., 2016; Sumithran P. et al., 2011).

Саме тому лікар має сприяти припиненню фізіологічного «перетягування канату» між втратою і відновленням ваги за допомогою фармакотерапії. Згідно з міжнародними рекомендаціями щодо лікування надмірної ваги та ожиріння в дорослих, одночасна модифікація способу життя і фармакотерапія для довготривалого контролю ваги показана пацієнтам:

- з  $IMT \geq 27$   $kg/m^2$  і такими коморбідними станами, як предіабет, ЦД, артеріальна гіпертензія (АГ), СПКЯ, обструктивне апное уві сні;
- з  $IMT \geq 30$   $kg/m^2$ .

Ці показання відображені в рекомендаціях із лікування ожиріння в дорослих Американської асоціації клінічної ендокринології (ААСЕ) / Американської колегії ендокринологів (АСЕ) і Канадських клінічних гайдлайнів із лікування ожиріння (рис. 2).

Поки налтрексон/бупропіон не зареєстрований в Україні, тому ключовим препаратом для лікування ожиріння, ефективним і безпечним, що підтверджено низкою клінічних рандомізованих досліджень, є ліраглутид у терапевтичній дозі 3,0 мг/добу. Препарат маркетується на ринку України фармацевтичною компанією Novo Nordisk під торговою назвою Саксенда®.

У дослідженні з ефективності та безпеки препарату Саксенда® SCALE MAINTENANCE взяли участь 422 пацієнти з ожирінням. Протягом 12-тижневого вступного періоду пацієнти мали втратити  $\geq 5\%$  початкової маси тіла за рахунок низькокалорійної дієти (від 1200 до 1400 ккал на день) і збільшення фізичних навантажень. Після цього учасники до низькокалорійної дієти та фізичних вправ додатково отримували або препарат Саксенда® 3,0 мг/добу, або плацебо (контроль) протягом року.

У результаті було встановлено, що застосування ліраглутиду (Саксенда®) в дозі 3,0 мг/добу сприяє додатковій втраті ваги на 6,2%, порівняно з 0,2% у групі плацебо, та утриманню результату зниження маси тіла, досягнутому при застосуванні дієти і фізичних вправ. 81% осіб з ожирінням, рандомізованих у групу застосування препарату

Саксенда® + дієта і фізичні вправи, зберегли втрату ваги на рівні  $\geq 5\%$  порівняно з 49% осіб у групі плацебо + дієта і фізичні вправи (Wadden T.A. et al., 2013)

Ще одним об'єктивним параметром, що свідчить про клінічну ефективність препарату Саксенда® в дозі 3,0 мг підшкірно 1 раз на добу, є зменшення окружності талії в середньому на 8,2 см на 56-му тиж лікування (дослідження SCALE Obesity and Prediabetes, Pi-Sunyer X. et al., 2015). Це підтверджує, що зниження маси тіла при застосуванні ліраглутиду відбувається саме завдяки втраті переважно вісцерального жиру порівняно з підшкірним (Sunyer X. et al., 2015).

Під час терапії ожиріння ліраглутидом варто пам'ятати таке:

- ✓ Лікування потрібно починати з дози 0,6 мг, повільно збільшуючи її щотижня на 0,6 мг до досягнення підтримувальної добової дози – 3,0 мг.
- ✓ Відповідь на лікування ліраглутидом у терапевтичній дозі потрібно оцінювати не раніше ніж через 3 міс, тобто в середньому через 4,5 міс після початку прийому Саксенда® (1,5 міс – період титрації дози). При цьому втрата 5% від вихідної маси тіла уже є показником достатньої ефективності лікування.
- ✓ За необхідності перед початком лікування варто провести УЗД черевної порожнини з акцентом на жовчний міхур і жовчовивідні шляхи, оскільки і втрата ваги, і застосування ліраглутиду призводять до згущення жовчі і підвищують ризик розвитку жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ). Потрібно розглянути можливість проведення планового оперативного втручання в пацієнтів із ЖКХ перед початком прийому ліраглутиду, для мінімізації ризиків, пов'язаних із лікуванням.
- ✓ Якщо пацієнт незадовільно переносить підвищення дози, можна тимчасово повернутися до попередньої дози, яка добре переносилася, і знову спробувати підвищити дозу через кілька днів або через тиждень залежно від переносимості, або ж відкласти збільшення дози на тиждень. Також можна змінити час введення

препарату, наприклад увечері перед сном.

- ✓ Порадити пацієнтам пристосувати їхні харчові звички з метою запобігання побічним ефектам, зокрема їсти часто, але малими порціями, добре пережовувати їжу, обмежувати об'єм напоїв під час прийому їжі, уникати різких запахів і жирних продуктів.
- ✓ Нагадати пацієнту, що більшість побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту мають зазвичай тимчасовий характер і легкий або помірний ступінь, зникають з часом і не потребують припинення лікування.
- ✓ Якщо лікування препаратом Саксенда® було перервано з будь-яких причин й при відновленні застосування його необхідно розпочинати з дози 0,6 мг/добу і проводити повільну титрацію, навіть якщо попередньо пацієнт добре переносив дозу 3,0 мг/добу.

Таким чином, ЖТ – це метаболічно динамічний орган, який є основним місцем зберігання надлишку енергії, але також служить і ендокринним органом, здатним синтезувати низку біологічно активних сполук, які регулюють метаболічний гомеостаз.

Пептидні гормони (адипокіни), біоактивні ліпіди (ліпокіни) та мікроРНК, які секретуються адипоцитами, чинять множинний вплив на інші органи і системи. Ці біологічно активні сполуки відіграють важливу роль у підтриманні здоров'я, але також залучені в розвиток патологічних станів, пов'язаних з ожирінням. Надмірне відкладення жиру спричинює порушення регуляції цих сполук, що негативно впливає на здоров'я та призводить до численних супутніх захворювань, спричинених ожирінням.

Ожиріння – це складне прогресуюче рецидивне хронічне захворювання, яке характеризується патологічним або надмірним умістом жиру в організмі і погіршує здоров'я. Хронічний перебіг ожиріння, як і метаболічна адаптація, спричинена втратою маси тіла, потребує боротьби впродовж усього життя людини, а розуміння складного патогенезу ожиріння та його наслідків допоможе вибрати кращу стратегію лікування.

Фармакотерапія ожиріння має застосовуватися в пацієнтів з  $IMT \geq 30$   $kg/m^2$  або  $IMT \geq 27$   $kg/m^2$  за наявності супутніх хвороб, пов'язаних з ожирінням (предіабет, ЦД, АГ, обструктивне апное уві сні, СПКЯ).

Препаратом 1-ї лінії при лікуванні ожиріння є ліраглутид (Саксенда®) в дозі 3 мг/добу, підшкірно. Результати клінічних досліджень і досвід застосування препарату в умовах реальної клінічної практики показують, що ліраглутид може застосовуватися для зниження маси тіла, утримання результату втрати ваги, а також для запобігання відновленню набору маси тіла. Окрім того цей препарат сприяє покращенню загального здоров'я і самопочуття, зменшенню ризику розвитку ускладнень і прогресування супутньої патології, відповідно покращуючи загальний прогноз, якість і тривалість життя пацієнтів, що і є метою кожного лікаря.

Список літератури – у редакції.

Підготувала Ганна Кирпач

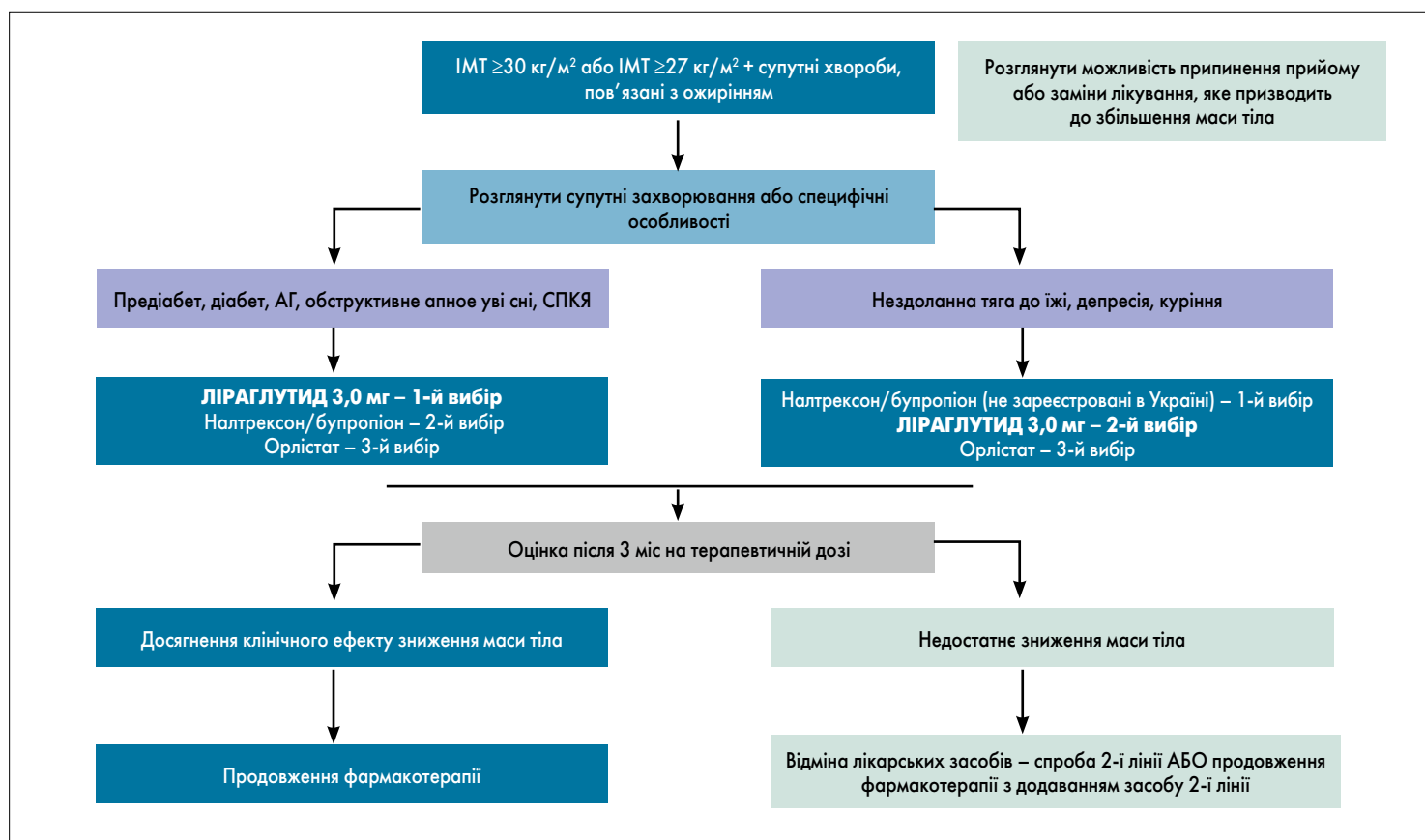


Рис. 2. Алгоритм фармакотерапії ожиріння згідно з рекомендаціями Канадських клінічних гайдлайнів із лікування ожиріння в дорослих

# Дитяче ожиріння: огляд поточних і майбутніх варіантів лікування

Ожиріння все більш поширюється в педіатричній популяції по всьому світу. Водночас зі збільшенням поширеності також зростає і тяжкість ожиріння. У сукупності ці результати демонструють тривожну тенденцію і наголошують на значущості однієї з найбільших проблем громадського здоров'я. Дитяче ожиріння чинить вплив на багато органів в організмі та пов'язане як зі значною захворюваністю, так і з передчасною смертю. Поширеність ускладнень, спричинених ожирінням, як-от дисліпідемія, гіпертензія, жирове переродження печінки і психосоціальна стигматизація, у дітей також зростає дедалі більше.

**Ключові слова:** ІМТ, дитяче ожиріння, зміна способу життя, педіатрія, фармакотерапія

Рекомендації щодо лікування наразі зосереджені на зміні способу життя та поведінки. Тоді як фармакотерапія і хірургічне лікування призначені для пацієнтів, в яких попередні заходи виявилися неефективними. Дослідження ожиріння в дорослих дало можливість розробити нові фармакологічні методи лікування, які були схвалені і запроваджені в клінічну практику; однак дослідження і впровадження цих методів лікування в педіатричну практику поки дещо відстає. Незважаючи на відносну нестачу широкомасштабних досліджень у порівнянні з дорослим населенням, проводяться випробування нових методів лікування, що допоможе в майбутньому розширити можливості лікування дитячого ожиріння. У цьому огляді підсумовано сучасні дані щодо лікування ожиріння у дітей, зокрема медикаментозні і хірургічні підходи, розглянуто як перспективні терапевтичні засоби, так і ті, що спричиняють втрату ваги, але мають інші показання. Для кожного з варіантів лікування наведено останні дослідження і продемонстровано потенційну ефективність і обмеження щодо застосування.

## Вступ

Дитяче ожиріння стало проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Щороку кількість дітей із надмірною вагою або ожирінням зростає. В Англії за Національною програмою вимірювання дітей проводять огляди серед дітей, що навчаються в нульовому (віком 4-5 років) і 6-му (віком 10-11 років) класах. Результати досліджень у 2019-2020 рр. показали, що поширеність ожиріння в нульових (підготовчих) класах становила 9,9% і зростала до 21,0% у 6-х класах [1]. За допомогою програми було з'ясовано, що хлопчики частіше страждають на ожиріння; також було встановлено, що діти, які мешкають у бідних районах, більш ніж удвічі схильніші до ожиріння порівняно з тими, хто живе в заможних районах [1]. Серед дорослого населення поширеність ожиріння зросла з 14,9% у 1993 р. до 28,7% у 2017 р. [3]. З ожирінням пов'язана низка ускладнень, це, зокрема, серцево-судинні захворювання, проблеми із суглобами, цукровий діабет (ЦД) 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, апное уві сні, проблеми статевого дозрівання та підвищений внутрішньочерепний тиск [4]. Ці стани чинять значний вплив не лише на фізичне, а й на психічне здоров'я та якість життя.

Важливим є вирішення проблеми дитячого ожиріння на ранніх стадіях, щоб запобігти появі ускладнень у майбутньому. Зі зменшенням кількості дітей з ожирінням зменшиться поширеність ожиріння серед дорослих.

Нині лікування дитячого ожиріння зосереджено на зміні способу життя і витрачання більшій кількості калорій, аніж споживається [5]. У деяких пацієнтів зміни способу життя спрацьовували, але загальна тенденція зростання цієї проблеми показала, що цього не завжди достатньо [6]. Фармакотерапія набирає оберти серед дорослого населення, і попри те, що дані щодо ефективності цих ліків у дітей і молоді обмежені, імовірно, вони можуть бути цінним доповненням у лікуванні ожиріння в пацієнтів зазначеної категорії.

**Метою цього огляду** є оцінка як поточних методів лікування ожиріння в дітей, так і можливих терапевтичних варіантів для застосування в майбутньому, з основним акцентом на фармакологічних утручаннях.

## Матеріали і методи

Головним джерелом для пошуку літератури, використаної в огляді, був PubMed. Ключовими словами були: дитяче ожиріння, підлітки, фармакотерапія, метморфін, орлістат, глюкагоноподібний пептид-1, сибутрамін, топірамаат, фентермін, лоркасерин, сетмеланотид, ліздеksamфетамін, налтрексон, бупропіон, флуоксетин, зонісамід, метрелептин та бариатрична хірургія. Пошук даних зосереджувався на педіатричних дослідженнях осіб молодших 18 років, але, там, де дані були обмеженими, розглядали дослідження, проведені серед дорослого населення.

## Визначення

Ожиріння характеризується надмірним накопиченням жиру в жировій тканині, діагностується за допомогою показника індексу маси тіла (ІМТ), що є відношенням ваги людини до її зросту.

У людей із сильно розвиненою мускулатурою ступінь ожиріння не корелює з ІМТ; однак для більшості людей ІМТ вважають точним показником для оцінки ожиріння. У дорослих ожиріння діагностують, якщо ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, а надмірну вагу – якщо ІМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>. У педіатрії ожиріння виявляють, порівнюючи вагу з віком дитини, що відображає зміну складу тіла під час фізичного розвитку.

У багатьох країнах для визначення ваги і зросту використовують довідкові таблиці, що зумовлює різні визначення «ожиріння». Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) надлишкова вага встановлюється, якщо ІМТ для певного віку більш ніж на 1 стандартне відхилення перевищує медіану нормативного показника росту й розвитку за ВООЗ, а ожиріння – якщо перевищує більш як 2 стандартні відхилення [7]. Міжнародна цільова група з питань ожиріння використовує для діагностування надмірної ваги в осіб віком 18 років граничні значення ІМТ 25, для ожиріння – 30, а також LMS-криві для кількох країн, створені для дитячої вікової групи [8].

У США Центри з контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) визначають надлишкову вагу, якщо показник ІМТ перебуває в діапазоні від 85-го до 95-го перцентіля, а ожиріння – на рівні  $\geq 95$ -го перцентіля, на основі центилів ІМТ за віком і статтю [9].

У Сполученому Королівстві Королівський коледж педіатрії та дитячого здоров'я (Royal College of Paediatrics and Child Health) визначає дитяче ожиріння як ІМТ, що становить  $\geq 98$ -го перцентіля для дітей і підлітків того самого віку і статі. Надмірну вагу визначають як ІМТ, що становить  $\geq 91$ -го перцентіля та  $< 98$ -го перцентіля для дітей і підлітків того самого віку і статі.

## Нефармакологічні методи лікування

Рекомендації Національного інституту охорони здоров'я та догляду (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) наразі рекомендують зміну способу життя як основний підхід до лікування дитячого ожиріння, що передбачає необхідні зміни в дієті задля зменшення споживання калорій [5, 10].

У рекомендаціях NICE стверджується, що не доцільно заохочувати дотримуватися обмежувальних і незбалансованих дієт, оскільки вони неефективні в довгостроковій перспективі й можуть бути небезпечними.

Усіх дітей з ожирінням потрібно заохочувати змінити свій раціон, але це не має бути єдиним підходом до лікування [11]. Ojeda Rodriguez та співавт. довели, що інтенсивне втручання у спосіб життя (помірна гіпокалорійна дієта, фізичні вправи і навчання раціональному харчуванню) успішно знижує показник стандартного відхилення ІМТ (SDS) у дітей і молодих осіб з абдомінальним ожирінням [12].

На лікування ожиріння в дітей можуть впливати фактори довкілля. Важливо враховувати умови в школах: щоб фонтани з водою були у вільному доступі і щоб харчування зосереджувалося на забезпеченні дітей здоровими варіантами обіду [13]. Не дивно, що такі фактори, як відсутність сніданку, підвищений вміст жирів і вуглеводів у раціоні і низьке споживання здорової їжі (фруктів, овочів і молочних продуктів), пов'язані з розвитком ожиріння в дітей [14-16].

Було доведено, що підсолоджені напої підвищують ризик надмірної ваги або ожиріння в дітей, також було виявлено зв'язок між меншим вмістом цукру і зниженням ІМТ [5, 17, 18-21]. У 2015 р. ВООЗ надала рекомендації щодо зменшення вмісту цукру в раціоні як дорослих, так і дітей [16, 22].

У 2018 р. Сполучене Королівство запровадило податок на солодкі напої, і, навіть незважаючи на те що загальний обсяг продажів безалкогольних напоїв не змінився, дані показують, що за останні декілька років люди купують менше солодких напоїв, а отже, споживають менше цукру [23]. Уряд Великої Британії продовжує підтримувати здоровий спосіб життя серед населення, обмежуючи з квітня 2022 року рекламу нездорової їжі [24]. Намапо та співавт. виявили, що доступність закладів швидкого харчування була значною мірою пов'язана з дитячим ожирінням [25]. Настанова, розроблена Ендокринним товариством, рекомендує зменшити споживання жиру й цукру, фаст-фуду та вживати свіжі фрукти замість соків [4, 26, 27]. У настанові також рекомендовано контролювати розмір порції та регулярність харчування, щоб уникнути перекусів впродовж дня [4, 6, 28-31]. Тгієг та співавт. довели, що мультидисциплінарна програма лікування значно знижує SDS ІМТ, але споживання солодких напоїв і закусок перед програмою не вплинуло на ступінь ожиріння на початку терапії або втрату ваги впродовж року лікування [32].

З огляду на обмежувальні дієти, Eneli та співавт. дослідили результат 12-місячної протеїно-зберігаючої модифікованої швидкої дієти (protein sparing modified fast, PSMF) за участю 21 дорослого з тяжким ступенем ожиріння. Дієта полягала в зменшенні вмісту калорій і вуглеводів і збільшенні кількості білків. Результати показали, що вага й ІМТ зменшилися на 3-му і 6-му міс, проте прихильність до цієї дієти впродовж дослідження знизилася [33]. Andela та співавт. опублікували огляд літератури для оцінки ефективності й безпеки в дітей і молодих людей дієти з дуже низьким вмістом енергії (very low energy diet, VLED). В основі VLED лежить споживання менш ніж 800 кілокалорій на добу або менш ніж 50% загальних витрат енергії людиною [34]. З цього огляду можна зробити висновок, що зниження маси тіла в дітей і молоді є суттєвим, за умов дотримання VLED впродовж щонайменше 6 міс [34]. Безпосереднє порівняння VLED і звичайної дієти становить труднощі через обмеження даних, але з огляду зрозуміло, що зниження ваги є значнішим за дієти VLED [34]. Були помітними покращення показників артеріального тиску (АТ), а також рівнів інсуліну і загального холестерину [34].

За умов дотримання VLED в молоді покращувався рівень глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) і зменшувалася потреба в медикаментозній терапії ЦД 2 типу [34-36]. Схожі результати були задокументовані серед дорослого населення [37]. Науковці зазначили, що дані про побічні ефекти в переглянутих дослідженнях описані не дуже детально. Загалом, задокументованими побічними ефектами були втома і постуральна гіпотензія [34]. Незмінними залишаються занепокоєння щодо дефіциту

електролітів, тому їх рекомендують приймати у вигляді добавок. Таким чином, дієта VLED є безпечною в разі короткострокового її дотримання, проте в разі довготривалих досліджень спостерігатимуться несприятливі ефекти [34].

Відповідно до Національних рекомендацій дітям варто вдаватися до вправ із помірним фізичним навантаженням по 60 хв щодня [11, 15, 16]. З'ясувалося, що поєднання аеробних і силових тренувань є кориснішим для втрати ваги і зменшення окружності талії [38]. Було доведено, що школа є важливим фактором у заохоченні дітей і молоді до фізичної активності та значно знижує ризик розвитку ожиріння [39, 40]. У ході розгляду підходів до боротьби з ожирінням виявилось, що фізична активність у школах сама по собі здатна зменшувати ІМТ, окружність талії в жінок, товщину шкірної складки та жири відкладення [39]. Підмічено, що більш доступна фізична активність, як у школі, так і вдома, є кориснішою для дітей з ожирінням [39]. Сьогодні зміна способу життя є першим методом лікування дитячого ожиріння. Для отримання ефекту зміна способу життя має передбачати поєднання покращення дієти та фізичну активність.

Фізіологічні наслідки дитячого ожиріння широко описані в літературі, не лишаються непоміченими також емоційні і психологічні наслідки життя з ожирінням.

Дослідження показують, що діти й підлітки з надмірною вагою схильні до розладів психічного здоров'я,

таких як депресія, тривога, низька самооцінка, а також до психосоціальних проблем [41-44]. Park та співавт. довели, що діти, які живуть з ожирінням, відчувають стрес у 4,5 рази частіше, ніж їхні однолітки зі здоровою масою тіла [45]. Вважають, що психосоціальні проблеми і стигматизація життя з ожирінням разом із фізичними обмеженнями і зниженням якості життя замикають хибне коло. Це, своєю чергою, ще більше закарбовує проблеми з психічним здоров'ям і такий спосіб життя, що сприяє розвитку ожиріння. Таким чином, ожиріння відіграє роль провокаційного і підтримувального фактора, що призводить до серйозних наслідків для здоров'я молодої людини.

Враховуючи, що сім'я є основною складовою розвитку дитини, вважається, що вибір способу життя батьків формуватиме поведінку дитини через такі процеси, як рольова модель, стиль виховання, підкріплення, обмеження і контроль [46, 47].

Рекомендації NICE підкреслюють, що найуспішнішими підходами для зниження ваги є втручання, спрямовані на сім'ю [47, 48]. Доведено, що сімейноорієнтовані підходи, поведінкова терапія і когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) є ефективними методами лікування в разі їх поєднання з підтримуваними модифікаціями способу життя [47-51, 48, 52].

Програми, що передбачають підходи, спрямовані на зміну поведінки, виявилися ефективними щодо контролю ваги при зосередженні на контролі стимулів, самоконтролі й постановці цілей [48]. КПТ досліджує взаємозв'язки між думками, почуттями й поведінкою. Вона являє собою директивний і структурований підхід для лікування багатьох станів і спрямована на полегшення дистресу й покращення якості життя, тим самим допомагаючи пацієнтам навчитися ставити під сумнів свої припущення і розвивати більш адаптивні когнітивні функції та моделі поведінки [53]. Існує обмежена кількість високоякісних досліджень, які вивчають ефективність КПТ та інших терапевтичних моделей, що дещо утруднює формування висновків з цього приводу [48]. Проте важливим є врахування психологічних і системних компонентів, що провокують і підтримують ожиріння, супроводжуючися водночас із медичними і фізіологічними ускладненнями. Для забезпечення найкращого догляду необхідно боротися з ожирінням за допомогою комплексного підходу.

#### Фармакотерапія

У разі неефективності зміни способу життя для лікування ожиріння в дітей варто розглянути медикаментозну терапію як доповнення до модифікації способу життя (табл. 1) [54, 55].

Таблиця 1. Медикаменти, що їх використовують у клінічній практиці для лікування ожиріння в дорослих і дітей

Препарат	Механізм дії	Ліцензований/Схвалений	Доза	Частота прийому	Шлях введення	Побічні дії	Протипоказання
Орлістат	Інгібітор ліпази, блокування абсорбції жирів	FDA схвалило препарат для лікування ожиріння в пацієнтів >12 років	120 мг	Тричі на добу	Перорально	Тривожність, шлунково-кишкові розлади (біль у животі, діарея)	Холестаз; хронічний синдром мальабсорбції
Ліраглутид	Агоніст ГПП-1	EMA схвалює препарат для лікування ожиріння в пацієнтів >12 років. FDA схвалило препарат для лікування ЦД 2 типу в пацієнтів >10 років	0,6-3 мг 0,6-1,8 мг	Один раз на добу	Підшкірно	Шлунково-кишкові симптоми, гіпоглікемія, панкреатит (нечасто), ниркова недостатність (нечасто)	Ниркова недостатність, карцинома щитоподібної залози / синдром множинної ендокринної неоплазії типу 2 (МЕН-2) в сімейному анамнезі
Сетмеланотид	Агоніст MC4R	FDA і EMA схвалили препарат для лікування дефіциту POMC, PCSK1 або LEPR у пацієнтів >6 років	Н/Д	Один раз на добу	Підшкірно	Реакції в місці ін'єкції, гіперпігментація, нудота, блювання	Жодних
Метрелептин	Рекомбінантний аналог лептину	FDA і EMA схвалили для лікування вродженого дефіциту лептину і генералізованої ліподистрофії	До 0,13 мг/кг або 10 мг	Один раз на добу	Підшкірно	Втома, гіпоглікемія, втрата ваги, Т-клітинна лімфома (нечасто)	Загальне ожиріння не пов'язане з вродженою недостатністю лептину
Семаглутид	Агоніст ГПП-1	FDA схвалило для лікування ЦД 2 типу в дорослих	0,25 мг (макс. 1 мг) (дорослі)	Щотижня	Підшкірно	Панкреатит, ретинопатія, гіпоглікемія, гостре ураження нирок, реакції гіперчутливості, шлунково-кишкові розлади	Медулярна карцинома щитоподібної залози, МЕН-2
Екзенатид	Агоніст ГПП-1	Жоден	5-10 мкг (дорослі)	Двічі на добу	Підшкірно	Шлунково-кишкові симптоми, гіпоглікемія, панкреатит (нечасто), ниркова недостатність (рідко)	Ниркова недостатність, сімейний анамнез карциноми щитоподібної залози / МЕН-2
Метморфін	Пригнічення глюконеогенезу, підвищення чутливості до інсуліну	FDA схвалило для лікування ЦД 2 типу в дітей >10 років	Початкова доза 200-500 мг (макс. 2 г/добу)	Двічі на добу	Перорально	Розлади шлунково-кишкового тракту (біль у черевній порожнині, зниження апетиту, діарея, нудота, зміна смаку, блювання)	Метаболічний ацидоз
Топірамаат	Інгібітор карбоангідрози, пригнічення апетиту через потенційне збільшення вмісту ГАМК	Жоден	Н/Д	Один раз / двічі на добу	Перорально	Парестезії, труднощі, пов'язані із зосередженням, зміни настрою та проблеми з пам'яттю	Порфірія, вагітність
Ліздексамфетамін	Агоніст TAAR1 та інгібітор везикулярного переносника моноамінів 2	Жоден	Н/Д	Один раз на добу	Перорально	Шлунково-кишкові симптоми, запаморочення, сухість у роті, раптова смерть	Серцево-судинні захворювання
Налтрексон SR з Бупропіоном SR	Опіоїдний антагоніст і антидепресант [56, 57]	FDA і EMA схвалили для лікування ожиріння в дорослих	Н/Д	Один раз на добу	Перорально	Нудота, головний біль, сухість у роті і запаморочення	Опіатна залежність
Флуоксетин	Неселективне пригнічення зворотного захоплення серотоніну	Жоден	Н/Д	Один раз на добу	Перорально	Тривога, аритмії; артралгія, сплутаність свідомості, сонливість, сухість у роті, головний біль, парестезії, подовження інтервалу QT, шум у вухах, тремор, розлади сечовипускання	Погано контрольована епілепсія, манія
Зонісамід	Сульфаніламідний протиепілептичний засіб, полегшує дофамінергічну і серотонінергічну нейротрансмісію	Жоден	Н/Д	Один раз на добу	Перорально	Алопеція, занепокоєння, сплутаність свідомості, втома, втрата пам'яті, зміни настрою, ністагм, парестезії, периферичні набряки, порушення мови, сечокам'яна хвороба, порушення зору	Гіперчутливість до сульфаніламідів
Фентермін	Агоніст TAAR1	FDA схвалило для схуднення особам >16 років, але не схвалено в Сполученому Королівстві	Н/Д	Один раз на добу	Перорально	Тахікардія, шлунково-кишкові розлади, запаморочення, безсоння та сухість у роті	Серцево-судинні захворювання, глаукома, гіпертиреоз, вагітність

**Примітки.** Н/Д – рекомендації щодо дозування для клінічного застосування недоступні; ГПП-1 – глюкагоноподібний пептид-1; EMA – Європейське агентство з лікарських засобів; FDA – Управління з контролю якості харчових продуктів і медикаментів США; LEPR – рецептор лептину; PCSK1 – пропротеїнова конвертаза субтилізин/кексин типу 1; POMC – проопіомеланокортин.

Продовження на стор. 22.





### Зміна способу життя здатна знизити генетичний ризик розвитку раку щитоподібної залози

Згідно з дослідженням, яке ґрунтується на даних понад 260 тис осіб, здоровий спосіб життя зменшує вплив генетичних факторів на ризик розвитку раку щитоподібної залози (РЩЗ).

Частота виявлення РЩЗ останніми роками зростає і посідає 9-те місце серед 36 видів раку в усьому світі. Сюмін Фенг із Медичного університету Гуансі (м. Наннін, Гуансі, Китай) та його колеги пишуть, що це коштуватиме значних витрат для системи охорони здоров'я.

Генетика і спосіб життя пов'язані з розвитком РЩЗ; попередні дослідження свідчать про генетичну схильність до розвитку РЩЗ приблизно в 50% випадків, проте, за словами дослідників, дані про вплив модифікованих факторів, пов'язаних зі способом життя, обмежені.

У когортному дослідженні, опублікованому в JAMA Network Open, автори використовували дані з Біобанку Великої Британії і набирали дорослих віком 40-69 років протягом березня 2006 р. – жовтня 2010 р. Остаточна популяція дослідження становила 264 956 осіб європейського походження. Середній вік учасників становив 57 років, 52% були жінками.

Дані про спосіб життя збирали за допомогою інтерв'ю та анкет. Дослідники побудували загальну оцінку способу життя на основі 5 факторів: дієта, фізична активність, вага, куріння і вживання алкоголю. Кожному фактору було присвоєно оцінку 0 або 1, де 1 означало сприятливий спосіб життя. Спосіб життя за кількістю балів розділили на 3 категорії: несприятливий (оцінка 0-1), середній (оцінка 2) і сприятливий (оцінка 3-5). Показник полігенного ризику (PRS) кожної особи класифікували як низький, проміжний або високий на основі метагеномного дослідження асоціацій 3 категорій піддослідних. Головним результатом був розвиток РЩЗ.

Дослідники виявили 423 випадки РЩЗ протягом середнього періоду спостереження 11,1 року. Загалом, вищі показники PRS були достовірно пов'язані з розвитком РЩЗ (відношення ризиків (BP) 2,25; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,91-2,64;  $p < 0,00001$ ), так само як і несприятливий спосіб життя (BP 1,93; 95% ДІ 1,50-2,49;  $p < 0,001$ ).

Несприятливий спосіб життя був пов'язаний із розвитком РЩЗ у групі з найвищим показником PRS, а особи з високим показником PRS і несприятливим способом життя мали майже в'ятеро вищий ризик розвитку РЩЗ (BP 4,89; 95% ДІ 3,03-7,91;  $p < 0,001$ ).

Крім того, дослідники в своєму обговоренні пишуть, що дотримання здорового способу життя може знизити захворюваність на РЩЗ в осіб із вищим PRS.

Дослідники зазначали, що висновки обмежувалися кількома факторами, зокрема наявністю лише базових даних про спосіб життя, а також відсутністю даних про споживання йоду, радіаційне опромінення, життєвий і сімейний анамнез. Іншими обмеженнями дослідження є відсутність можливості узагальнення даних для неєвропейських популяцій. Проте це перше дослідження, в якому вивчали зв'язок між способом життя, генетичними факторами і ризиком розвитку РЩЗ і яке було підкріплене великою кількістю досліджуваних, а його результати свідчать про те, що зміна способу життя може допомогти знизити ризик РЩЗ в осіб із генетичною схильністю.

### Здоровий спосіб життя може змінити ситуацію

Захворюваність на РЩЗ щороку зростає, і вивчення можливих факторів ризику могло б йому запобігти. Про це заявив доктор філософії Сяобо Янг.

За його словами, попередні дослідження показали, що РЩЗ пов'язаний із генетикою і способом життя. Сяобо Янг зазначив, що вплив здорового способу життя на генетичні варіації РЩЗ залишається неоднозначним, тому вкрай важливо визначити зв'язок генетичних факторів і способу життя з розвитком РЩЗ.

Він також повідомив, що, на його подив, вони виявили, що дотримання здорового способу життя також може знизити ризик розвитку РЩЗ в людей із високою генетичною схильністю. Отримані дані підкреслюють потенційну роль змін способу життя в запобіганні РЩЗ, особливо в осіб із генетичним ризиком, оскільки спадковість у разі РЩЗ є дуже частим фактором, приблизно в 50% випадків. Сяобо Янг додав, що потрібно приділяти більше уваги здоровому способу життя для профілактики раку і що це є важливим повідомленням для клініцистів.

Взаємозв'язок між статевоспецифічними факторами способу життя, такими як куріння та вживання алкоголю, і РЩЗ залишається невизначеним і потребує додаткового дослідження. Також Янг додав, що необхідні додаткові дослідження для підтвердження складного зв'язку між способом життя й генетикою при РЩЗ.

Дослідження було підтримано Національною програмою ключових досліджень і розробок Китаю і Національним фондом природничих наук Китаю. Дослідники не мали жодних фінансових конфліктів після закінчення дослідження.

За матеріалами <https://www.medscape.com>

### Не всі діти з діабетом 2 типу мають ожиріння

Як повідомляється в глобальному систематичному огляді і метааналізі, ожиріння не є універсальним фенотипом у дітей із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Насправді, як показало дослідження, кожна 4-та дитина з ЦД 2 типу не має ожиріння, а в деяких показники маси тіла перебувають у межах референтного діапазону.

Автори міжнародного аналізу дійшли висновку, що подальші дослідження мають розглянути інші механізми, крім ожиріння, у генезі дитячого ЦД.

Спеціаліст з ендокринології доктор медичних наук, магістр, доцент педіатрії в Макмастерському університеті в Гамільтоні (Канада) М. Костянтин Самаан сказав, що деякі діти й підлітки з ЦД 2 типу не мають ожиріння. Проте вони не знали масштабів ожиріння при ЦД 2 типу або що може впливати на розвиток ЦД в дітей. Таким чином, аналіз допоміг детальніше зрозуміти розподіл мас тіла в цій популяції.

Міжнародні дослідники включили в метааналіз 53 статті з 8942 учасниками з різних регіонів світу, рас та етнічних груп. Загальна поширеність ожиріння в пацієнтів дитячого віку з ЦД 2 типу становила 75,27% (95% ДІ 70,47-79,78). Поширеність ожиріння на момент встановлення діагнозу в 4688 учасників становила 77,24% (95% ДІ 70,55-83,34). В учасників чоловічої статі шанси мати ожиріння були вищими, ніж у жінок: відношення шансів 2,10 (95% ДІ 1,33-3,31), хоча дівчата, як правило, більш схильні до розвитку ЦД 2 типу. Найбільшу поширеність ожиріння спостерігали в осіб європейської раси – 89,86% (95% ДІ 71,50-99,74), тоді як найнижчою вона була серед азіатів – 64,50% (95% ДІ 53,28-74,99).

Автори зазначили, що дитяче ожиріння вражає приблизно 340 млн дітей в усьому світі і є основним фактором ризику розвитку ЦД 2 типу в дітей, агресивного захворювання з високою частотою поганого ефекту лікування. Розуміння ролі надлишкової маси тіла в розвитку інсулінорезистентності, порушення толерантності до глюкози та ЦД 2 типу із супутніми захворюваннями та ускладненнями, такими як неалкогольна жирова хвороба печінки, залишається вирішальним для розробки персоналізованого лікування.

Доктор Костянтин Самаан зазначив, що факторами ризику є взаємодія між генетикою і навколишнім середовищем, зокрема способом життя, що охоплює дієту і низьку фізичну активність; приналежність до певних етнічних груп, а також вплив діабету або ожиріння в матері під час внутрішньоутробного розвитку та багато інших поки не визначених факторів ризику.

За словами Тімоті Йооса, доктора медичних наук, педіатра зі Шведського медичного центру в Сіетлі (США), результати дослідження піднімають питання про те, скільки випадків ЦД 2 типу в дітей залишаються невиявленими через те, що вони не відповідають сучасним критеріям скринінгу. У дітей, хворих на ЦД 2 типу без ожиріння, генетика відіграє більшу роль.

Йоос зазначив, що було б цікаво подивитися, який відсоток пацієнтів із ЦД 2 типу без ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) <95 перцентіля) відповідає критеріям надмірної ваги (ІМТ >85 перцентіля), оскільки це є основним критерієм для скринінгу відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації.

Дослідницька група Самаана зазначає, що сучасні рекомендації щодо скринінгу зазвичай розглядають як показання надмірної маси тіла. Але, на думку дослідників, хоча такі фактори, як етнічна приналежність і внутрішньоутробний вплив діабету в матері в поєднанні з показниками ІМТ, уже використовують для обґрунтування скринінгу, для підтримання більш комплексного підходу до скринінгу необхідні досконаліші моделі прогнозування предіабету і діабету.

Тімоті Йоос сказав, що, оскільки надмірна вага є основним критерієм для діагностики ЦД 2 типу, дітей із декількома іншими критеріями не обстежують. Він погодився з тим, що необхідно провести додаткові дослідження, щоб з'ясувати інші фактори ризику розвитку ЦД 2 типу в дітей без ожиріння, щоб таких пацієнтів можна було виявити раніше.

Автори пишуть, що нові моделі скринінгу, можливо, мають охоплювати такі фактори, як спосіб життя, рівень гормонів, статеве дозрівання, ріст і стать. Для точнішої ідентифікації тих, кому треба пройти скринінг, необхідні маркери інсулінорезистентності, здатності до вироблення інсуліну та ін.

Група Самаана планує детальніше вивчити отримані результати для уточнення впливу маси тіла на супутні захворювання й ускладнення ЦД 2 типу в дітей.

На додаток до обмеження дослідження внаслідок значущої гетерогенності між дослідженнями автори зазначають різний ступінь глікемічного контролю і дисліпідемії в учасників. Спеціального фінансування для цього огляду і метааналізу надано не було. Автори не повідомляли про конфлікт інтересів. Йоос не розкрив жодних конкуруючих інтересів щодо своїх коментарів.

<https://www.medscape.com/viewarticle/985815>

Підготував **Олександр Пасічник**



Ph. Caron, S. Grunenwald, L. Persani, F. Borson-Chazot, R. Leroy, L. Duntas

# Чинники, що впливають на дозування левотироксину в разі замісної гормональної терапії первинного гіпотиреозу в дорослих

Левотироксин (L-тироксин) вважають безпечним і ефективним препаратом для замісної гормональної терапії гіпотиреозу, спричиненого аутоімунним тиреоїдитом, частковою або тотальною тиреоїдектомією, лікуванням радіоактивним йодом або побічними діями препаратів [1-5]. Хронічний характер і висока поширеність гіпотиреозу (~4% дорослих у країнах Заходу), на додачу до незміненої тривалості життя пацієнтів, що пройшли лікування, пояснює, чому L-тироксин є одним із найчастіше призначуваних препаратів [6-9].

**Ключові слова:** L-тироксин, абсорбція, метаболізм, дейодинази, тест на абсорбцію L-тироксину, псевдомальабсорбція.

Клінічна ефективність будь-якого препарату залежить від фармацевтичних, патофізіологічних (внутрішніх) і поведінкових (зовнішніх) факторів. Більшість із цих факторів впливають на абсорбцію, розподіл, метаболізм та екскрецію (APME). Увесь цей процес наведено на рисунку 1.

Орально прийнятий L-тироксин (зазвичай у вигляді натрієвої солі) розчиняється в шлунку за низького рН, але абсорбується переважно в тонкому кишечнику (порожній, клубовій кишці) впродовж 3 год травлення [14-15]. Біодоступність прийнятого натше L-тироксину в осіб з еутиреозом і гіпотиреозом становить 65-80% [16, 17].

Після всмоктування епітелієм кишечника і потрапляння в кровоносне русло препарат майже повністю (~99,9%) зв'язується з білками плазми крові (переважно з альбуміном, тироксин-зв'язувальним глобуліном (ТЗГ), транскретиніном, ЛПВЩ).

Середній об'єм розподілу L-тироксину в пацієнтів з еутиреозом становить 11-12 л, у пацієнтів із гіпотиреозом – до 15 л (через затримку рідини) [18, 19]. Т4 метаболізується в деяких органах, залозах і ділянках мозку (переважно в печінці, а також у щитоподібній залозі (ЩЗ), передній частці гіпофіза і нирках) і в периферичних тканинах (наприклад, у м'язах) [20].

Приблизно 20% прийнятої дози L-тироксину виводиться з калом; сюди входять Т4 і Т3, що виділяються з жовцю після глюкуронізації або сульфатування в ході enteroгепатичного циклу [20]. Решта 80% виводиться із сечею [20]. Встановлено, що період напіврозпаду Т4 становить 6-7 днів у пацієнтів з еутиреозом і 7-8 днів у пацієнтів із гіпотиреозом [22]. Однак зв'язок між рівнями ТТГ, вільного Т4 і вільного Т3 у пацієнтів, які отримували L-тироксин, не є таким самим, як у здорових осіб з еутиреозом, а розподіл, метаболізм і екскреція екзогенного L-тироксину відрізняються від таких ендogenous Т4 [23].

Коли лікар стикається з проблемою недостатньої початкової ефективності L-тироксину або її втрати в раніше стабільних пацієнтів, він зазвичай розглядає можливість збільшення щоденної дози препарату. Однак у цій ситуації лікар має запитати себе, чи пов'язана недостатня ефективність L-тироксину з факторами, що впливають на APME препарату.

Проте потрібно завжди проводити диференційну діагностику між справжньою мальабсорбцією і псевдомальабсорбцією; остання зазвичай розвивається в результаті низького комплаєнсу (недотримання правил прийому L-тироксину). Тест на абсорбцію L-тироксину тривалістю 4-6 год (моніторинг рівнів Т4 в крові після контрольованого введення дози L-тироксину, підібраної з урахуванням ваги) є головним для диференціації [24]. Тест на абсорбцію парацетамолу використовують як контроль; враховуючи те, що парацетамол і L-тироксин мають різні фізико-хімічні властивості та механізми абсорбції, єдиною причиною мальабсорбції обох препаратів є тяжкі порушення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а порушення абсорбції L-тироксину в разі нормальної абсорбції парацетамолу вказує на недотримання правил прийому L-тироксину під час лікувального процесу [25].

Отже, **основною метою** цього огляду було скласти повний перелік фармацевтичних, патофізіологічних (внутрішніх) і поведінкових (зовнішніх) факторів, які впливають на APME L-тироксину і, зрештою, можуть визначати ефективність, безпеку та необхідну дозу препарату. Інша ціль полягала в наданні практичної підтримки під час прийняття рішень лікарями, які ведуть пацієнтів із «резистентним до лікування» гіпотиреозом, з несподівано низькою ефективністю L-тироксину або з підозрою на його мальабсорбцію.

## Методи

### Літературний пошук та аналіз

Було здійснено пошук у базі даних PubMed із 1 січня 2000 р. по 30 квітня 2021 р., з використанням логічних комбінацій термінів (лише англійською мовою).

Теми були перевірені на відповідність. У разі визнання анотації актуальною повний її зміст корегувався та рецензувався. Звіти про випадки, огляди та редакторські статті були виключені. Ми довільно класифікували фактори, що впливають на зв'язок між призначеною пероральною дозою L-тироксину і клінічною ефективністю препарату, на три великі категорії: фармацевтичні (режим дозування, час прийому препарату, шлях введення, фармацевтична форма), патофізіологічні (етіологія, тип гіпотиреозу, статус захворювання, супутні хвороби або коморбідні стани, антропометричні дані, генетична складова тощо) і поведінкові (супутнє лікування лікарськими засобами, продукти харчування, дотримання режиму, досвід лікаря, який призначає препарат тощо) (табл. 1).

### Фактори, що перешкоджають абсорбції L-тироксину

Фактори, що знижують або уповільнюють абсорбцію L-тироксину, наведені в таблиці 2 і узагальнені на рисунку 2.

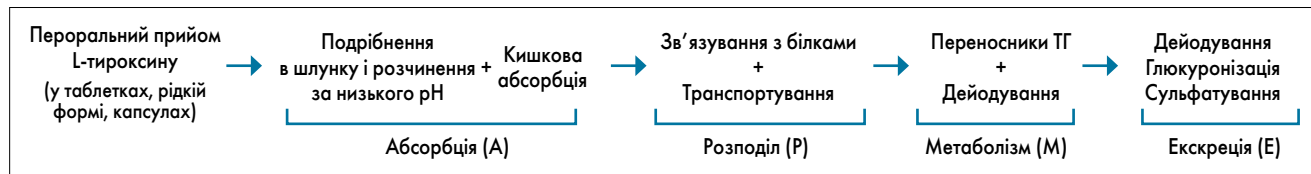


Рис 1. Огляд процесів APME при пероральному прийомі L-тироксину пацієнтами з гіпотиреозом

Таблиця 1. Класифікація факторів, що впливають на ефективність L-тироксину: на вибір дози, необхідної для досягнення цільового рівня ТТГ у сироватці крові

Тип фактора	Приклади
Фармацевтичні	<ul style="list-style-type: none"> <li>Фармацевтична форма (таблетка, капсула, рідка форма, допоміжні речовини, умови зберігання тощо).</li> <li>Шлях введення (пероральний, внутрішньовенний або внутрішньом'язовий).</li> <li>Режим дозування (частота і час прийому, до або після їди тощо).</li> <li>Одначасний прийом інших гормонів ЩЗ (наприклад, комбінована терапія L-тироксин + L-трийотироніном)</li> </ul>
Патофізіологічні (внутрішні)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Захворювання ЩЗ (тип, ступінь і прогресування) та етіологія (аутоімунні захворювання, оперативні втручання на ЩЗ, радіоїодтерапія тощо).</li> <li>Супутні захворювання (тип, ступінь і прогресування).</li> <li>Вік, стать, ІМТ, вагітність тощо.</li> <li>Генетична складова (наприклад, мутації генів, що кодують дейодинази, транспортери або рецептори ТГ) або можливі набуті мутації функції ТГ (у деяких пацієнтів із вродженим гіпотиреозом спостерігають складнощі в нормалізації рівня ТТГ).</li> <li>Порушення абсорбції.</li> <li>Зміни основної залишкової функції ЩЗ</li> </ul>
Поведінкові (зовнішні)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Одначасний прийом ліків, продуктів харчування та харчових добавок.</li> <li>Недотримання правил прийому, псевдомальабсорбція та низька якість життя.</li> <li>Характеристики лікаря, який призначає ліки (спеціальність, країна практики тощо)</li> </ul>

Примітки. ІМТ – індекс маси тіла; ТГ – тиреоїдний гормон; ТТГ – тиреотропний гормон.

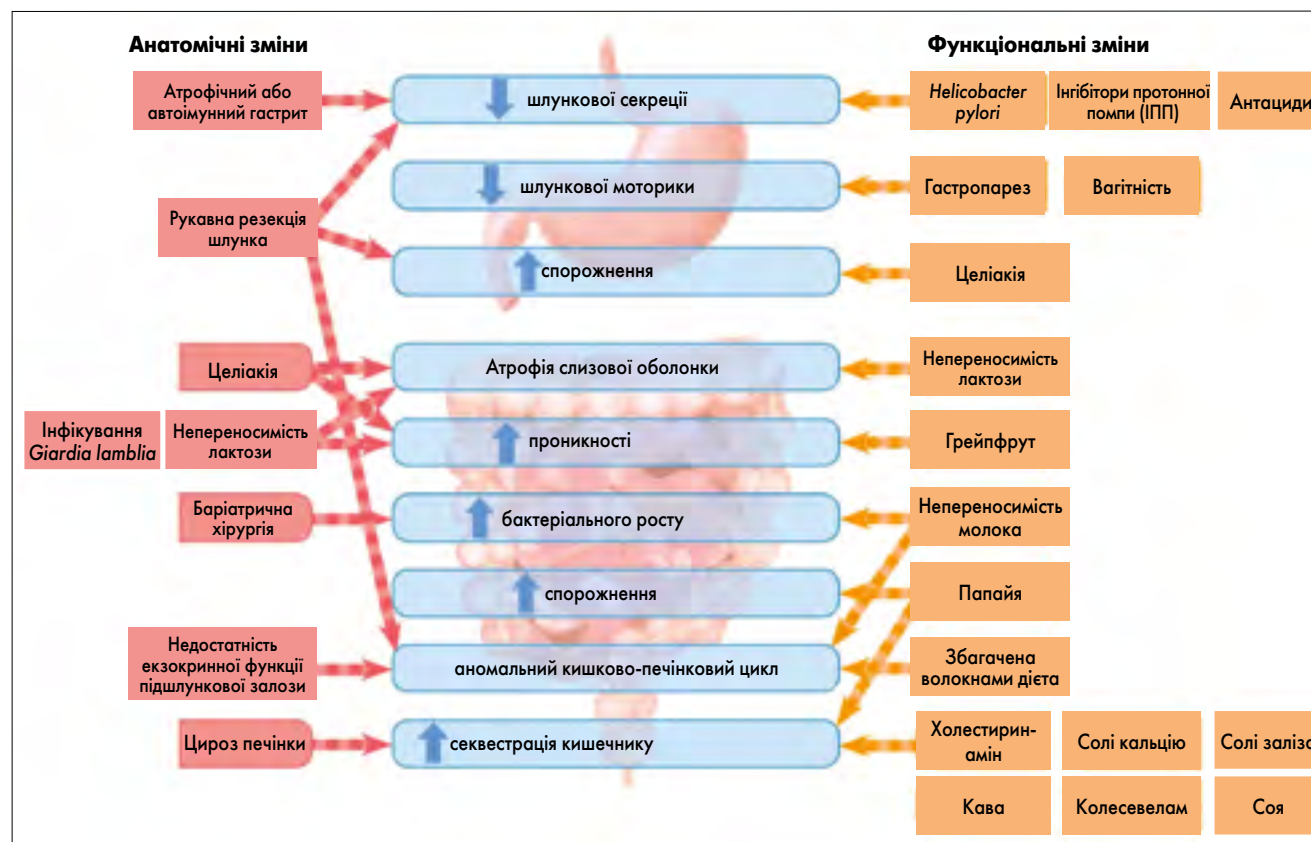


Рис 2. Анатомічні і функціональні зміни, які можуть зменшувати або сповільнювати всмоктування L-тироксину в ШКТ

Продовження на стор. 26.

# Чинники, що впливають на дозування левотироксину в разі замісної гормональної терапії первинного гіпотиреозу в дорослих

Продовження. Початок на стор. 25.

Таблиця 2. Фактори, що впливають на абсорбцію L-тироксину

Фактор	Категорія	Підкатегорія	Ефект	Рекомендовані клінічні стратегії	Посилання
Виразковий коліт	Патофізіологічна	патологічна	↑ дози L-тироксину, необхідної для досягнення цільового рівня ТТГ	Скринінг на виразковий коліт	[49]
Целиакія	Патофізіологічна	патологічна	↑ дози L-тироксину, необхідної для досягнення цільового рівня ТТГ	Обстеження на целиакію	[50]
Баріатрична хірургія	Патофізіологічна	патологічна	↓ ІМТ, ↓ дози L-тироксину, але ↓ абсорбції левотироксину, ↑ часу досягнення пікового сироваткового рівня Т4, ↑ середніх рівноважних рівнів ТТГ	Періодичний контроль рівнів ТТГ і тиреоїдних гормонів під час схуднення і корегування за необхідності	[56-60]
Автоімунний гастрит	Патофізіологічна	патологічна	↑ дози L-тироксину, необхідної для досягнення цільового рівня ТТГ	Скринінг сироваткових рівнів антитіл до парієтальних клітин	[53]
Інфекція <i>Helicobacter pylori</i>	Патофізіологічна	патологічна	↑ у дозі L-тироксину, необхідній для досягнення цільового рівня ТТГ	Скринінг на інфекцію <i>Helicobacter pylori</i> і його ерадикація в разі виявлення. Варіант переходу на рідкі форми L-тироксину	[43, 52, 73]
ІПП (наприклад, омепразол, лансопразол, езомепразол і пантопразол)	Поведінкова	препарати	Ефект, що підлягає дискусії: ↑ рівня ТТГ в дослідженнях омепразолу і лансопразолу, але без істотного ефекту, або ж не було прийнято спільного рішення стосовно езомепразолу і пантопразолу	Перевірка ефективності лікування ІПП, рівня ТТГ і збільшення дози L-тироксину, якщо рівень ТТГ підвищений	[72-76]
Інгібітори тирозинкінази (наприклад, іматиніб, сорафеніб)	Поведінкова	препарати	↑ на рівні ТТГ при прийомі іматинібу ↓ у сироватці вТ4 і вТ3 при прийомі сорафенібу, після корегування дози L-тироксину і маси тіла. ↓ Т3/Т4 і Т3/рТ3, можливо, через підвищення активності дейодинази 3 типу	Перевірка ефективності інгібіторів тирозинкінази; при позитивній відповіді збільшити дозу L-тироксину	[113, 115]
Алендронат	Поведінкова	препарати	↔ немає значущого ефекту або не було досягнуто консенсусу	Шипуча форма алендронату не стане на заваді супутньому лікуванню L-тироксином	[133]
Патіромер (смола, що зв'язує калій)	Поведінкова	препарати	↓ абсорбції L-тироксину	Відстрочення введення патіромеру на кілька годин у пацієнтів, які приймають L-тироксин	[69]
Ципрофлоксацин (антибіотик)	Поведінкова	препарати	↓ рівня Т4 у плазмі	Перевірка одночасного застосування ципрофлоксацину; при позитивній відповіді збільшити дозу L-тироксину	[71]
Рифампін (антибіотик)	Поведінкова	препарати	↑ рівня Т4 у плазмі	Перевірка одночасного застосування рифампіну; при позитивній відповіді зменшити дозу L-тироксину	[71, 117]
Симвастатин (статин)	Поведінкова	препарати	↔ немає значного ефекту або не було досягнуто консенсусу	Не потрібно вдаватися до жодних дій, оскільки взаємодія малоімовірна	[134]
Колесевелам НСІ (секвестрант жовчних кислот)	Поведінкова	препарати	↓ рівня Т4 у сироватці крові	Перевірити на використання секвестранта жовчних кислот колесевелам; при позитивній відповіді збільшити дозу L-тироксину	[123]
Карбонат лантану (зв'язувач фосфату)	Поведінкова	препарати	↓ рівня Т4 у сироватці крові	Перевірка використання зв'язувачів фосфату; при позитивній відповіді збільшити дозу L-тироксину	[123]
Севеламера гідрохлорид (зв'язувач фосфатних речовин)	Поведінкова	препарати	↓ рівня Т4 у сироватці крові	Перевірка використання зв'язувачів фосфату; при позитивній відповіді збільшити дозу L-тироксину	[70]
Флуоксетин і сертралін (інгібітори зворотного захоплення серотоніну, СІЗЗС)	Поведінкова	препарати	↓ рівня Т3 і Т4 у сироватці крові	Перевірити на використання СІЗЗС (незначний ефект); у разі позитивної відповіді збільшити дозу L-тироксину	[129]
Фамотидин (H <sub>2</sub> -антигістамінний засіб, антацид)	Поведінкова	препарати	↔ немає значного ефекту або не було досягнуто консенсусу	Не потрібно вдаватися до жодних дій, оскільки взаємодія малоімовірна	[76]
Пероральний гонадотропін (лікування безпліддя)	Поведінкова	препарати	↔ немає значного ефекту або не було досягнуто консенсусу	Не потрібно вдаватися до жодних дій, оскільки взаємодія малоімовірна	[139]
Добавки кальцію	Поведінкова	харчові добавки	↑ рівня ТТГ, ↓ абсорбції L-тироксину	Добавки карбонату кальцію потрібно приймати через 6-8 год після прийому L-тироксину. Варіант переходу на рідку форму L-тироксину в пацієнтів, які приймають карбонат кальцію	[64-67]
Добавки заліза	Поведінкова	харчові добавки	↑ рівня ТТГ, ↑ потреби в корегуванні дози L-тироксину, необхідної для досягнення цільового рівня ТТГ	Моніторинг використання заліза або мінерального кальцію	[39]
Прийом їжі (сніданок)	Поведінкова	харчові добавки	↔ немає значного негативного впливу або не було досягнуто консенсусу стосовно сніданку загалом при прийомі їжі деякі її компоненти (перераховані нижче, наприклад коров'яче молоко); виявляли свої ефекти	Переконайтеся, що L-тироксин приймається в той самий час, незалежно від того, чи до, чи під час сніданку. Частіше перевіряйте рівень ТТГ пацієнтів, які приймають L-тироксин з їжею	[27-31]
Грейпфрутовий сік	Поведінкова	харчові добавки	↓ піку Т4 та ППК. ↔ рівнів ТТГ	Моніторинг рівня ТТГ	[82]
Кава	Поведінкова	харчові добавки	↔ немає значного ефекту або не було досягнуто консенсусу	Розглянути можливість переходу на рідку форму пацієнт продовжує пити каву під час прийому L-тироксину	[77-79]
Коров'яче молоко	Поведінкова	харчові добавки	↓ абсорбції L-тироксину	Перевірити, чи пацієнт уникає коров'ячого молока та подібних речовин під час прийому L-тироксину	[80]
Соеве молоко (формула)	Поведінкова	харчові добавки	↑ рівня ТТГ і час до нормалізації його рівня	Переконайтеся, що пацієнт уникає молока та подібні речовини під час прийому L-тироксину	[81]
Харчові волокна (хліб цільнозерновий і збагачений клітковиною)	Поведінкова	харчові добавки	↑ рівня ТТГ і необхідної дози L-тироксину	Розгляньте можливість відмови від харчових волокон	[68]
Екстракт куркуміну	Поведінкова	харчові добавки	↔ немає значного ефекту або не було досягнуто консенсусу	Добавка куркуміну не стане на заваді лікуванню L-тироксином	[132]
Вітамін С	Поведінкова	харчові добавки	↓ рівня ТТГ і ↑ рівнів вТ4 і загального Т3	Розглянути доповнення до лікування вітаміном С у пацієнтів із мальабсорбцією	[141, 142]

Примітки. ↓ – зменшення; ↑ – збільшення; ↔ – без змін; Т4 – тироксин; вТ3 – вільний Т3; вТ4 – вільний Т4; рТ3 – реверсивний Т3; ППК – площа під кривою.

**Фактори, що впливають на розподіл, метаболізм і екскрецію L-тироксину**

Фактори, що модулюють розподіл, метаболізм і виведення L-тироксину, наведені в таблиці 3.

Фактори, що модулюють ефективність L-тироксину, проте з невичченими механізмами, наведені в таблиці 4 [124].

**Обговорення**

Проведений огляд літератури дав можливість скласти широкий перелік фармацевтичних, патофізіологічних і поведінкових факторів, які впливають на абсорбцію, розподіл, метаболізм і виведення L-тироксину. Переважна більшість цих факторів впливала на абсорбцію або (меншою мірою) на метаболізм (рис. 4). Якщо лікар стикається з аномально високим рівнем ТТГ у пацієнта, який приймає рекомендовану дозу L-тироксину з урахуванням ваги (>2 мкг/кг/добу або високі дози для досягнення та підтримання нормальної концентрації ТТГ), ми рекомендуємо розглянути аспекти, узагальнені на рисунку 4. Перш за все необхідно визначити рівень вТ4 у сироватці крові. Підвищений рівень вТ4 у сироватці може свідчити про нещодавнє відновлення (на попередньому тижні) лікування L-тироксином, збільшення його дози або введення Т4 за 60-90 хв до забору крові. Зазвичай лікар знає про вищесказане і тому перевірить рівні ТТГ і вТ4 пацієнта через 4-6 тижнів.

Синдроми резистентності до гормонів ЩЗ спостерігають рідко, але їх наявність можна запідозрити після детально задокументованого ендокринного профілю пацієнта для

отримання повнішої клінічної картини і виключення спадкових факторів. Можливо, варто визначити рівні ТТГ і вТ4 у членів родини пацієнта [143].

Також не варто забувати про автономну секрецію ТТГ ТТГ-секретувальною аденомою гіпофіза [144]. Наостанок, у пацієнтів із вродженим гіпотиреозом (через мутації *GLIS3*, наприклад) може розвинути резистентність до дії тиреоїдних гормонів [145]. Нормальний рівень вТ4 у сироватці крові має навести лікаря на думку про необхідність перевірки на наявність гострої надниркової недостатності (особливо в пацієнтів, які лікуються від хронічного та первинного захворювання надниркових залоз) або гетерофільних антитіл до ТТГ.

Зрештою, низький рівень вТ4 у сироватці крові може бути пов'язаний із помилкою у виборі дози, проблемою зберігання L-тироксину, мальабсорбцією L-тироксину або псевдомальабсорбцією (тобто недотримання правил прийому L-тироксину).

У пацієнтів із нормальним або низьким рівнем вТ4 у сироватці крові та підвищеним рівнем ТТГ наступним кроком є детальний збір анамнезу, під час якого пацієнта опитують про його та сімейну історію хвороби (наприклад, будь-які попередні хірургічні операції, пов'язані з травним трактом), вагітність і прийом медикаментів. Зокрема, пацієнтів треба опитувати як саме і коли він/вона приймає L-тироксин (час прийому, до/під час/після їди, з напоями, окрім води тощо) та будь-які інші варіабельні чинники. Огляд медикаментів (тобто систематична оцінка всіх аспектів лікування пацієнта лікарськими засобами з метою

оптимізації і досягнення кращих результатів) може бути корисним, особливо в людей похилого віку, які можуть не згадати повний список ліків під час збору анамнезу [146]. Варто також урахувати можливе зниження функції залишкової частини ЩЗ (у пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом).

Якщо під час опитування пацієнта не виявлено очевидного фактора нормальної або низької концентрації L-тироксину, можна призначити кілька лабораторних досліджень. Серед них скринінг на наявність антитіл проти компонентів шлунка (наприклад, циркулюючих IgG проти парієтальних клітин і кишкових антитіл проти ендомізіуму або тканинної трансглутамінази 2 як специфічного маркера целиакії) та на інфекцію *Helicobacter pylori* [54, 147]. Аномально високий рівень реверсивного Т3 (reverse T3, rT3) свідчить про те, що перетворення Т4 на rT3 за допомогою фермента дейодинази типу 3 є більш сприятливим у порівнянні з продукуванням Т3 у контексті набутого гіпотиреозу [148]. Для перевірки наявності стеатореї як ознаки захворювання тонкої кишки і можливого порушення всмоктування використовують для дослідження калові маси (рідко в пацієнтів із гіпотиреозом). Смужки для аналізу сечі можна використовувати для скринінгу нефротичного синдрому з протеїнурією.

Якщо клінічна проблема не була виявлена під час опитування пацієнта і/або проведення лабораторних досліджень, наступним кроком є проведення фармакодинамічного тесту на абсорбцію L-тироксину (LAT). Хоч і було використано багато різних протоколів, LAT зазвичай передбачає пероральний прийом (під наглядом лікаря) L-тироксину з водою

**Таблиця 3. Фактори, що впливають на розподіл, метаболізм і виведення L-тироксину**

Фактор	Категорія	Підкатегорія	Спостереження / передбачуваний ефект	Рекомендовані клінічні стратегії	Посилання
Лікування естрогеном в постменопаузі	Поведінкова	препарати	↑ рівні загального Т4, Т3Г і ТТГ у сироватці. ↓ рівня вТ4 у сироватці, імовірно, унаслідок підвищення сироваткового рівня Т3Г	Збільшити дозу L-тироксину, якщо починається терапія естрогенами	[89]
Активність транспортера ліків OATP2B1	Патофізіологічна	фізіологічна	↑ рівні експресії гена OATP2B1 <i>in vitro</i> (дослідження на культурі клітин) під впливом гормонів ЩЗ	Систематичне генотипування OATP2B1 не рекомендується. Лікувати пацієнта на підставі інших даних	[85]
<b>Метаболізм</b>					
Дефіцит селену	Патофізіологічна	патологічна	↓ рівня вТ3, ↑ глутатіонпероксидази, яка конкурує з дейодиназою за селен	Скринінг на окислювальний стрес	[109]
Окислювальний стрес	Патофізіологічна	патологічна	↓ рівня малонового діальдегіду в сироватці після лікування L-тироксином	Скринінг на окислювальний стрес	[111]
Вагітність	Патофізіологічна	фізіологічна	фізіологічне ↑ рівня вТ4 під час вагітності в жінок із гіпотиреозом. Основними детермінантами рівня вТ4 були вага і вік	Відкорегувати дозу L-тироксину відповідно до змін маси тіла під час вагітності	[138]
<b>Екскреція</b>					
Нефротичний синдром	Патофізіологічна	патологічна	↑ протеїнурії та ниркової екскреції Т4, зв'язаного з транспортними білками	Скринінг на нефротичний синдром	[118, 119]
Секвестранти жовчних кислот (холестирамін, коlestипол і колесевелам)	Поведінкова	препарати	↑ кишково-печінкової циркуляції Т4	Скринінг на використання секвестрантів жовчних кислот	[120, 121]
Колесевелам	Поведінкова	препарати	Утворення комплексу колесевелам-Т4 у шлунку, ↑ виділення з калом	Скринінг на застосування колесевеламу	[122]
Фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін і рифампін	Поведінкова	препарати	↑ рівня ферменту, відповідального за глюкуронування L-тироксину	Моніторинг на застосування фенобарбіталу, фенітоїну, карбамазепіну і рифампіцину	[116, 117]
<b>Примітка.</b> OATP2B1 – органічний аніон, що транспортує поліпептид 2B1.					

**Таблиця 4. Інші фактори, які модулюють ефективність L-тироксину (механізми невідомі)**

Фактор	Категорія	Підкатегорія	Спостереження / Передбачуваний ефект	Рекомендовані клінічні стратегії	Посилання
Жіноча стать	Патофізіологічна	фізіологічна	↑ рівня естрогену під час таких станів, як вагітність і менопауза, які можуть знижувати концентрацію вТ4 і таким чином зменшувати надходження гормонів ЩЗ в клітини	Контролювати підтримувальну дозу L-тироксину у пацієнтів жіночої статі, залежних від життєвих подій	[89-91]
Трансплантація нирки	Патофізіологічна	патологічна	Трансплантація нирки була пов'язана з помітним зниженням необхідної дози L-тироксину. Пацієнти, які згодом повернулися на діаліз, потребували збільшення дози L-тироксину	Зменшити дозу L-тироксину після трансплантації нирки	[124]
Харчові антигени	Патофізіологічна	харчові продукти	↑ перехресну імунну реактивність між ТГ/ферментами і сирими або вареними харчовими продуктами як можливий тригер захворювань ЩЗ	Розглянути можливість повторного аналізу на гормони ЩЗ за допомогою наборів/методик	[86]
Цинк	Патофізіологічна	харчові продукти	↑ рівня вТ3 у сироватці після додавання Zn (окремо або в поєднанні із Se)	Розглянути можливість прийому добавок цинку при надмірній вазі або ожирінні в пацієнтів із гіпотиреозом	[135]

Продовження на стор. 28.

# Чинники, що впливають на дозування левотироксину в разі замісної гормональної терапії первинного гіпотиреозу в дорослих

Продовження. Початок на стор. 25.

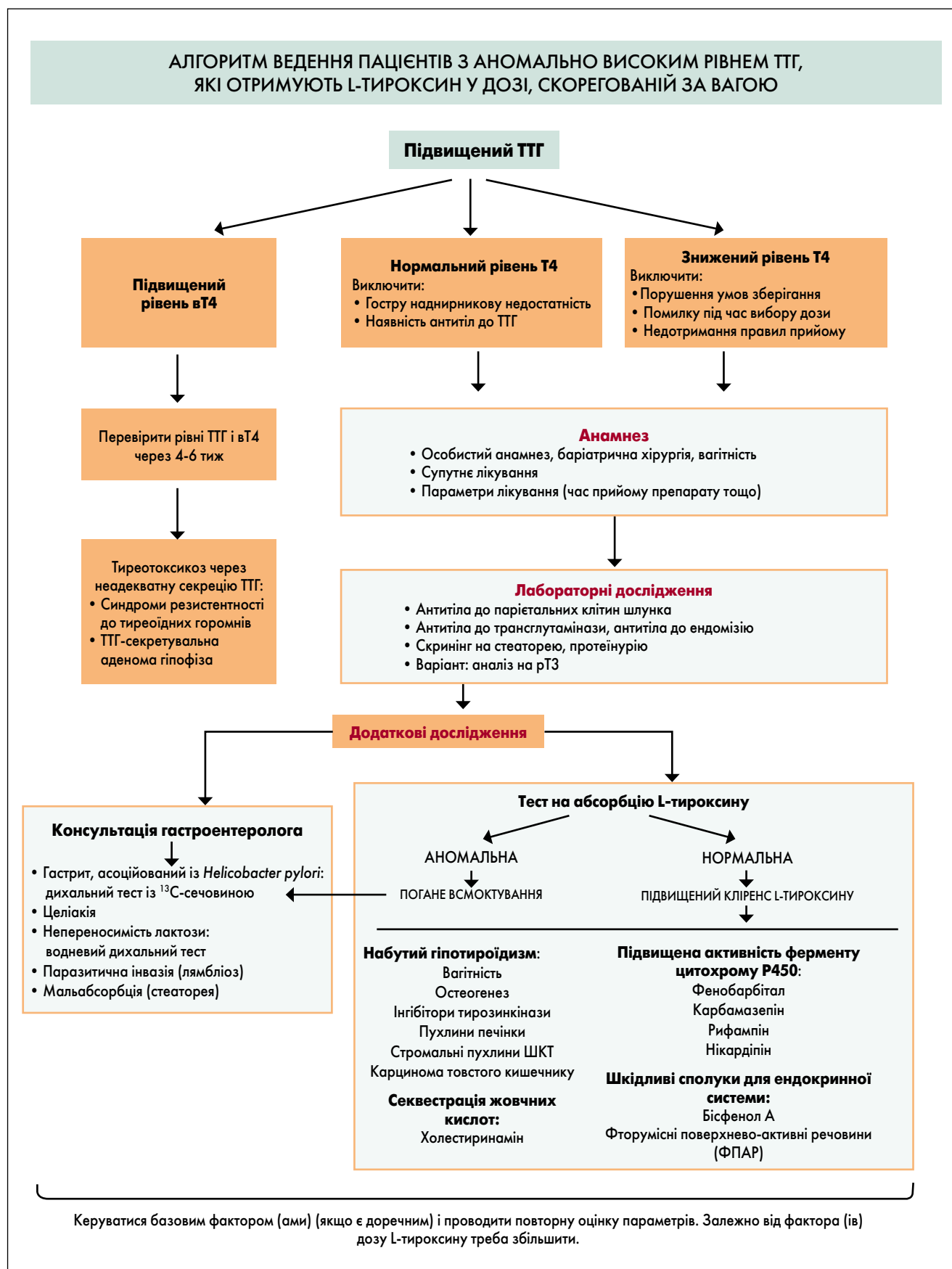


Рис. 4. Алгоритм ведення пацієнтів з аномально високим рівнем ТТГ, які отримують L-тироксин у дозі, скорегованій за вагою

вранці через щонайменше 8 год після останнього прийому їжі. Зразки венозної крові беруть через 1; 2; 3; 4; 5 і 6 год після прийому L-тироксину і аналізують рівень Т4. Проте відсутність стандартизації означає, що параметри LAT в різних центрах відрізняються: гостра пероральна доза L-тироксину (фіксована доза 1000 мкг проти звичайної добової дози пацієнта), визначення рівня загального Т4 або вТ4, рівнів, що використовують для розрахунку абсорбції, порогу нормального результату (зазвичай 60% або 65% введеної дози через 3 год) і перелік протипоказань (переважно ішемічна хвороба серця) [24, 149-152].

Позитивний результат тесту на абсорбцію L-тироксину (тобто нормальне поглинання) свідчить про вищезгадані проблеми: неправильний вибір дози, порушення зберігання і/або недотримання режиму прийому препарату. Однак є й інші можливі пояснення

нормального результату тесту на абсорбцію L-тироксину:

- збільшення екскреції Т4 ШКТ унаслідок стимуляції кишково-печінкового циклу (наприклад, холестираміном);
- підвищення активності дейодинази типу 3;
- вплив ліків (таких як фенітоїн, фенобарбітал, рифампін і нікардіпін).

Можливі наслідки впливу на роботу ендокринної системи хімічних сполук (бісфенол А і пер/поліфторалкільні сполуки) [153]. До того ж хімічні сполуки, що негативно впливають на ендокринну систему, такі як бісфенол А та інші бісфеноли (наприклад, бісфенол В), схожі за структурою із Т4 і Т3 та призводять до серйозних наслідків у роботі ендокринної залози [154, 155]. На додачу до антагонізму ядерних рецепторів ЩЗ, а отже, і втручання в стимульовану гормонами транскрипційну активність,

бісфеноли безпосередньо впливають на експресію генів у ЩЗ та гіпофізі [156].

Більше того, da Silva та співавт. з'ясували, що бісфенол А інгібує активність у лабораторних умовах дейодинази типу 1 і типу 2 і (призначався перорально дорослим щурам Wistar чоловічої статі) це пов'язано з вираженим зниженням активності печінкової дейодинази типу 1 (але не активності дейодинази типу 2 коричневої жирової тканини) [157]. Рівні Т4 в сироватці крові щурів, яким призначали бісфенол А, були аномально високими, тоді як рівні Т3 залишалися незмінними [157].

Хоча гідроксильовані і галогенізовані бісфеноли конкурентно зв'язуються з білками-переносниками ТГ, такими як ТЗГ і транстиретин, слабкі контакти (подібні до Т3 і Т4) і низькі концентрації бісфенолу в живому організмі не чинять значного впливу на транспорт у пацієнтів, що лікуються L-тироксином [158, 159].

Аномально повільне або недостатнє підвищення рівнів Т4 у тесті на абсорбцію є приводом для консультації в гастроентеролога, який у зазначених випадках зазвичай проводить скринінг на гастрит, спричинений *H. pylori* (за допомогою дихального тесту з <sup>13</sup>C-сечовиною), аутоімунний гастрит (тест на антитіла проти парієтальних клітин і гастроскопію для виявлення атрофії слизової оболонки шлунка), целиакію, непереносимість лактози (за допомогою водневого дихального тесту), паразитарні інфекції (лямбліоз) і стеаторею (підвищення виведення L-тироксину з калом).

Виключаючи справжню мальабсорбцію L-тироксину, лікар має припустити наявність псевдомальабсорбції. Її першопричиною вважають радше недотримання режиму прийому препарату або фізіологічні причини, аніж неналежне зберігання L-тироксину або неправильний вибір дозування.

Проте низький комплаєнс може не одразу визнаватися пацієнтом. Lips та співавт. запропонували чіткий і неконфронтаційний підхід до усунення такої проблеми, як псевдомальабсорбція [160]. Лікар має пояснити пацієнтові процес лікування гіпотиреозу, підкреслити переваги хорошого комплаєнсу і, навпаки, висвітлити несприятливі наслідки хронічного гіпотиреозу за низького комплаєнсу. Якщо такий підхід не вирішує проблему, варто вдатися до інших, зокрема до зміни лікарської форми для перорального прийому препарату, щотижневого прийому L-тироксину під наглядом медичного персоналу або, у виняткових випадках (бажано в спеціальному центрі), – до парентерального введення L-тироксину.

Літературний пошук не виявив публікацій щодо зв'язку між бактеріальними або вірусними інфекціями й ефективністю L-тироксину.

Початкові дані, зібрані впродовж пандемії коронавірусної хвороби 2019 року, свідчать, що вилікований гіпотиреоз не є чинником ризику розвитку чи тяжчого перебігу інфекції, спричиненої коронавірусом-2 (SARS-CoV-2) [161].

Проте потрібно брати до уваги той факт, що тиреоїдний статус необхідно оцінювати повторно в першому триместрі вагітності у вагітних жінок з еутиреозом, інфікованих SARS-CoV-2, особливо якщо вони мають високий ризик розвитку дисфункції ЩЗ або аутоімунні захворювання в анамнезі [162, 163].

Реферативний огляд статті Caron Ph. et al.  
Factors influencing the levothyroxine dose in the hormone replacement therapy of primary hypothyroidism in adults.  
Endocrine and Metabolic Disorders, 2022:23.

Підготувала Дарина Павленко

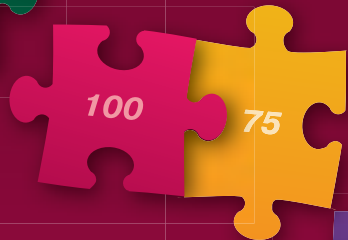
Повну версію дивіться:  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11154-021-09691-9>

# L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



## Стабільність дози<sup>5</sup> проти гіпотиреозу<sup>1-4</sup>

### СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ  
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/ L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE)

#### Склад:

1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;

1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;

1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;

1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгліколят (тип А), гліцериди довголанцюгові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкардит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.

**Побічні реакції.** Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при занадто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку та ін.. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИНУ.

Категорія відпуску. За рецептом.

#### Показання.

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ,  
L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ:

доброякісний зоб з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020 № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/05 від 12.10.2020 № 2313, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.

2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.

3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.

4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.

5. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA\_THY\_02-2022\_V1\_PRESS. Матеріал затверджено 04.02.2022.



Інформація про рецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозиумах для медичних та фармацевтичних працівників.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.:(044) 494-3388, факс:(044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

Електронні версії усіх друкованих видань  
Видавничого дому «Здоров'я України»  
на одному сайті!



## Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



[t.me/HealthUAcom](https://t.me/HealthUAcom)



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)

