



Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА
www.health-ua.com

Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади



Додаток 1, 2022 р.

**ЗБІРНИК
КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ:
ЕНДОКРИНОЛОГІЯ**

Saxenda[®]
liraglutide injection

ВАШІ ПАЦІЄНТИ
З ОЖИРІННЯМ
ПОТРЕБУЮТЬ
ДОПОМОГИ



НЕ ЗВОЛІКАЙТЕ,
КОЛИ ЙДЕ МОВА
ПРО ВАГУ


novo nordisk[®]




novo nordisk[®]
UA22SX00039

ТОВ «Ново Нордиск Україна»,
Україна, 01014, м. Київ,
вул. Болсуновська, 13-15,
телефон: (044) 389 44 00,
факс: (044) 389 44 01.

www.novonordisk.ua
www.novonordisk.com

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 шприць-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. **Клінічні характеристики. 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/м² (ожиріння) або від 27 до 30 кг/м² (надмірна маса тіла) за наявності хоча б одного супутнього захворювання, пов'язаного з масою тіла, такого як дисліпемія (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. **Протипоказання.** 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 нірок 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) подальше від морозильної камери. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник/Виробник.** А/Т Ново Нордиск. **Дата останнього перегляду.**

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

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



Стабільність дози⁵ проти гіпотиреозу¹⁻⁴



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 крохмалігліколят (ТМ А), гідроксиди двогалоценової парцаліна.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Протипоказання. Певідана чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Непокований гіпертиреоз будь-якого походження. Неповнозначна недостатність кори надниркових залоз. Неповнозначна гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиростатичного засобу протипоказане.

Побічні реакції. Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при значно швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчувствивості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (набряки, шкірні висипи, кропив'янка) дихальних шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток знобінгачиваючого 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.

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

Обсяг зава уважно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020 № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № 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.
Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препарату 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 симпозіумах для медичників 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**



Збірник клінічних рекомендацій: ендокринологія

Додаток № 1 до Медичної газети «Здоров'я України»,
Тематичного номера «Діабетологія. Тиреоїдологія. Метаболічні розлади»

— 2022 —

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

Передплатний індекс 37632

Адреса для листів:

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

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Підписано до друку: грудень 2022 р.

Надруковано: ТОВ «ЛІВ ПРИНТ»

03134, м. Київ, вул. Симиренка, буд. 5-В, кв.32

Загальний наклад **12 750** прим.

Засновник – **Ігор Дмитрович Іванченко**

Генеральний директор – **Сергій Черкасов**

Головний редактор – **Анна Артюх**

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.



Відгук РІЗНИЦЮ

ТУРБОТА ПРО ЧУТЛИВІСТЬ⁴

ДІАБЕТИЧНА НЕЙРОПАТІЯ

- Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії¹⁻³
- Широкий вибір доз та форм¹⁻³
- Вироблено в Німеччині¹⁻³



Інформація про рецептурний лікарський засіб, для розміщення у спеціальних виданнях, призначених для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ^{1,3}. **Склад:** діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містять етилендіамінової солі тiоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тiоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містять етилендіамінової солі тiоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тiоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 600 капсули містять 600 мг тiоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Спосіб застосування.** Після розведення концентрат для розчину для інфузій застосовувати внутрішньовенно протягом 2-4 тижнів на початковій стадії лікування. Вміст 1 або 2 ампул препарату Берлітiон® 300 ОД розводити у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду та вводити внутрішньовенно, тривалість інфузії має становити не менше 30 хвилин. Для подальшої терапії застосовують пероральні форми тiоктової кислоти у дозі 300-600 мг на добу. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходяться в інструкції для медичного застосування препаратів Берлітiон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінкер Бер 125, 12489, Берлін, Німеччина. Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій реакцій, протипоказань, особливостей застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД від 20.10.2021 №2272 РП № UA/6426/01/01, БЕРЛІТІОН® 600 ОД від 26.04.2018 №803 РП № UA/6426/01/02, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ від 21.09.2021 №1994 РП № UA/6426/02/02.

1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 300 ОД. 2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 600 ОД. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Берлітiон® 600 КАПСУЛИ. 4. Arnetov AS and The SYDNEY Trial. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy are Improved with alpha-lipoic acid. Diabetes Care 2003; 26:3770-776.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»

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



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

ЗМІСТ

Практичні аспекти ведення пацієнтів із зайвою вагою:

5 кроків у менеджменті ожиріння

Л.К. Соколова, А.М. Урбанович 4

Гіпотиреоз: сучасний алгоритм скринінгу, діагностики й лікування 10

ADA 2022: рекомендації щодо менеджменту

дітей і підлітків із цукровим діабетом 27

Ожиріння в дорослих: ведення пацієнтів у клінічній практиці

Канадська медична асоціація (Canadian Medical Association) 37

Дитяче ожиріння: огляд поточних

і майбутніх варіантів лікування 51

Пероральне і місцеве лікування больової форми діабетичної полінейропатії

Резюме оновлених практичних рекомендацій Американської академії неврології 62

Практичні аспекти ведення пацієнтів із зайвою вагою: 5 кроків у менеджменті ожиріння

Сучасні світові тенденції показують, що проблема зайвої ваги й ожиріння з кожним роком стає все актуальнішою. Так, за останні півстоліття кількість людей з ожирінням на планеті зросла більш ніж утричі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), станом на 2016 рік понад 1,9 млрд дорослих старше 18 років мали надмірну вагу, із них понад 650 млн – ожиріння (ВООЗ, 2021).

Не дивно, що тема ожиріння та зайвої ваги обговорюється на багатьох вітчизняних і міжнародних заходах, спрямованих на безперервний професійний розвиток лікарів. Не став винятком і науково-освітній проєкт «Школа ендокринолога», у рамках якого був проведений майстер-клас «5 кроків у менеджменті ожиріння». Спікерами заходу стали провідні українські ендокринологи – старший науковий співробітник, керівник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова і завідувач кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Аліна Мечиславівна Урбанович. Майстер-клас відбувався в інтерактивному форматі і супроводжувався жвавим діалогом доповідачів з аудиторією.



Л.К. Соколова



А.М. Урбанович

Ключові слова: ожиріння, зайва вага, індекс маси тіла, фармакотерапія, ліраглутид, Саксенда, здоровий спосіб життя.

Незважаючи на те що більшість людей розуміють масштабність проблеми і негативні наслідки впливу на здоров'я зайвої ваги, мало хто досягає успіху в корекції цього стану. Це пов'язано з кількома факторами, які залежать не лише від пацієнта з ожирінням, а й від лікарів. Отже, розглянемо їх нижче.

1. Відсутність мотивації схуднути. Проблема мотивації відіграє важливу роль у менеджменті ожиріння, адже людина не вносить корективи у звичний ритм життя, поки не зрозуміє, яка в цьому користь. Згідно з даними дослідження АСТІОН ІО, лікарі вважають, що 68% їхніх пацієнтів з ожирінням не мають мотивації щодо зменшення своєї ваги. Тому вони навіть не обговорюють цю проблему з хворим, вирішивши, що його все влаштує. Насправді лише 20% осіб з ожирінням недостатньо мотивовані працювати над нормалізацією маси тіла (Caterson I.D., 2019).

2. Відсутність віри в те, що схуднення можливе. Встановлено, що від моменту першої спроби схуднути до обговорення проблеми ваги з лікарем у середньому проходить 6 років (Caterson I.D., 2019). За цей час людина зазвичай випробує

декілька, часто екстремальних, методик схуднення (голодування, монодієти), які або не приносять ефекту, або забезпечують втрату кількох кілограмів, які з надлишком повертаються після відновлення звичного режиму активності й харчування. У результаті 15% осіб вважають, що не здатні схуднути. Щодо лікарів, то 46% із них не вірять, що пацієнт зможе знизити вагу.

3. Відсутність розуміння негативних наслідків ожиріння. 10% осіб з ожирінням вважають себе здоровими. Вони просто не обізнані в тому, що ожиріння – це не просто естетична проблема, а предиктор виникнення артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету (ЦД) і серцево-судинних ускладнень. Сумно, але 39% медичних працівників також вважають, що зайва вага не є медичною проблемою (Caterson I.D., 2019).

У результаті виникає ситуація перекладання відповідальності один на одного: 68% пацієнтів чекають, поки лікар сам почне розмову про ожиріння, а 71% лікарів упевнені, що пацієнта не цікавлять питання схуднення (Caterson I.D., 2019). Для того щоб розірвати це замкнене коло, лікар має першим почати говорити про проблему.

Безумовно, це непросте завдання, оскільки надмірна вага – болюча і водночас делікатна тема. Проте 5 послідовних кроків допоможуть розпочати і продовжити розмову про ожиріння, розробити план дій і активно рухатися на шляху до досягнення успіху в зниженні та контролі ваги, покращенні стану здоров'я та якості життя пацієнтів.

Крок 1. Ініціація обговорення проблеми ожиріння з пацієнтом

На початку бесіди важливо запитати дозволу, оскільки ця тема доволі чутлива для багатьох пацієнтів. Якщо пацієнт відмовляється розмовляти про свою вагу, не наполягайте, а скажіть, що зможете обговорити це питання в майбутньому, якщо він передумає. Отримавши дозвіл обговорювати вагу, важливо надалі використовувати позитивні, мотиваційні й орієнтовані на пацієнта формулювання (Wadden T., Didie E., 2003).

Приклади корисних запитань для підвищення мотивації пацієнта до змін (Schutz D. et al., 2019):

- Чи можна поговорити про вашу вагу?
- Як ви зараз ставитеся до своєї ваги?
- Наскільки для вас зараз важливо змінити спосіб поведінку?
- Наскільки ви впевнені, що зможете змінити свій спосіб життя?
- Чи відбуваються зараз у вашому житті якісь стресові події, які можуть стати на заваді?
- Якби ви вирішили змінити свій спосіб життя, що саме ви б змінили? Які дві-три переваги ви могли б отримати від цього?
- Якщо ви вирішите внести цю зміну, як би ви це зробили?
- Як наша дискусія допомогла вам рухатися вперед?
- Якими ви бачите подальші дії?
- Що для вас означає «здорове харчування»?
- Чи відчуваєте ви голод і ситість?
- Чи їсте ви, коли вам нудно, у стресі або сумуєте?
- Який час дня (або вечора) ви вважаєте найкращим для занять фізичними вправами?
- Що для вас означає фізична активність?
- Яка фізична активність вам подобається зараз чи подобалася раніше?
- Які розумні цілі ви можете поставити щодо своєї ваги?
- З яких змін ви б хотіли почати?
- Яку допомогу ви хотіли б отримати для досягнення ваших цілей?

Треба визнати, що 7% популяції з ожирінням не висловлюють бажання щось у собі змінювати

і змінюватися (Caterson I.D. et al., 2019), і, безумовно, лікар не має їх примушувати. Якщо пацієнт відмовляється розмовляти про свою вагу, потрібно сказати, що ви завжди готові обговорити це питання в майбутньому, якщо він передумає. Якщо ж особа зацікавлена в зменшенні ваги, треба перейти до наступного етапу.

Крок 2. Діагностика

Діагностика ожиріння починається з оцінки індексу маси тіла (ІМТ) пацієнта. Формула для її визначення добре відома:

$$\text{ІМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{вага (кг)} / \text{ріст (м)}^2$$

Відповідно, необхідно виміряти зріст і вагу особи. Якщо з першим показником проблем не виникає, то під час оцінки другого необхідно дотримуватися кількох правил, які зроблять процедуру максимально комфортно для пацієнта (NHLEI, 2003; WHO, 2020):

- переконайтеся, що ваги розміщені в місці, яке забезпечує приватність;
- переконайтеся, що шкала ваг розрахована більш як на 200 кг;
- утримуйтеся від оголошення ваги пацієнта в неприватній обстановці.

На основі показників ІМТ ВООЗ пропонує класифікацію, наведену в таблиці 1, яка призначена для визначення стратегій і ухвалення рішень на рівні населення і в ході клінічних досліджень.

Окружність талії (ОТ) – ще один важливий показник для оцінки ризиків для здоров'я. Він дає можливість оцінити кількість вісцерального жиру і є корисним предиктором метаболічних і серцево-судинних захворювань, пов'язаних із розподілом жиру в організмі (Schutz D. et al., 2019). У нормі ОТ має бути <80 см для жінок і <94 см

Таблиця 1. Класифікація відповідно до ІМТ (ВООЗ)

Класифікація ¹⁻²	ІМТ, кг/м ²
Недостатня маса тіла	<18,5
Нормальна маса тіла	18,5-24,9
Надмірна маса тіла	25-29,9
Ожиріння	≥30,0
Ожиріння I типу	30,0-34,9
Ожиріння II типу	35,0-39,9
Ожиріння III типу	≥40,0

1. Yumuk V. et al. *European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes Facts.* 2015;8(6):402-24. 2. WHO. *Body mass index – BMI.* <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>

у чоловіків. ОТ >88 см у жінок і >102 см у чоловіків треба розглядати як граничні значення, які вказують на підвищений кардіометаболічний ризик.

Лабораторна діагностика є важливою частиною оцінки стану пацієнта на початковому етапі та повинна ґрунтуватися на клінічній оцінці. Лабораторна діагностика доповнює збір анамнезу та клінічне обстеження. Додатковими лабораторними дослідженнями, які можуть бути корисними в пацієнтів з ожирінням, є визначення:

- Рівня глюкози крові натще.
- Ліпідного профілю (рівні загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїнів високої щільності, ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів).
- Функції печінки (рівні аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гамма-глутамілтрансферази). Якщо підвищені рівні печінкових ферментів, УЗД, біопсія печінки.
- Функції нирок (рівень креатиніну).
- Функції щитоподібної залози (рівень тиреоїдного гормону).
- Наявності ендокринних порушень (синдром Кушинга, захворювання гіпоталамуса) за наявності клінічних показань.
- Наявності апное сну за показаннями.
- Індексу запалення (рівні високочутливого С-реактивного протеїну, феритину).
- Рівня сечової кислоти в крові в разі подагри.
- Функції серцево-судинної системи (ергометрія, ехокардіографія) за показаннями.

Метою антропометричної, клінічної та лабораторної оцінки хворого з ожирінням є виявлення ускладнень, пов'язаних з ожирінням, і визначення ступеня їх тяжкості.

Крок 3. Обговорення

Після комплексної діагностики достатньо часу необхідно приділити обговоренню отриманих результатів і встановленню майбутніх цілей. Потрібно пояснити пацієнтові, що ожиріння не є його провиною. Важливо допомогти йому зрозуміти, що на масу тіла впливає багато різних факторів, у тому числі генетика, чинники довкілля і гормони, і саме

тому схуднення й утримання зменшеної ваги може стати викликом для кожного, в кого є така проблема (Wright S.M. et al., 2012; NIH, 2020).

Під час розмови про зниження та утримання ваги треба детально вивчити й обговорити анамнез зміни ваги пацієнта, щоб зрозуміти можливі причини її набору, проаналізувати вже зроблені до цього спроби схуднення й мати можливість обговорити будь-які проблеми, з якими пацієнт стикався.

Після того як ви зрозумієте поточну ситуацію з вагою і попередній досвід пацієнта, можна переходити до спільного обговорення і постановки цілей. Для початку з'ясуйте цілі вашого пацієнта. Мотивація щодо зменшення ваги різна в кожній людині: хтось просто переймається своїм зовнішнім виглядом, хтось хоче вести активне життя, займатися улюбленою справою і проводити час з дітьми, а для інших ожиріння – це медична проблема, яка не дає можливості завагітніти або створити сім'ю.

З'ясувавши мотивацію пацієнта, ви можете допомогти йому визначити реалістичні й досяжні цілі. Так, реалістичною ціллю є втрата 5-10% від початкової ваги впродовж наступних півроку. Для прикладу: якщо пацієнт важить 100 кг, то за наступних 6 міс він має втратити 5-10 кг, тобто 1-2 кг за місяць. Така ціль цілком реальна.

Потрібно враховувати як короткострокові, так і довгострокові цілі. Разом зі своїм пацієнтом з'ясуйте, яким чином він зможе їх досягти. Кроки мають бути вимірюваними і згодом ставати базою один для одного. Зрештою встановіть реалістичні дати, до яких пацієнт прагнутиме досягти як короткострокових, так і довгострокових цілей, і, що важливо, налаштуйте його на те, що боротьба з ожирінням – процес довготривалий.

Приклади постановки цілей відображені в таблиці 2.

Крок 4. Лікування

Ожиріння – хронічне рецидивне прогресувальне захворювання, при якому лікування має бути спрямоване як власне на ожиріння, щоб

Таблиця 2. Постановка цілей при менеджменті ожиріння

Нечітка ціль	Конкретна ціль	Відстеження	Кінцева точка
Втратити вагу	Втратити 15% поточної маси тіла	Втрата 0,5 кг на тиждень	Досягнення мети протягом 12 міс
Виглядати краще в одязі	Зручно носити (конкретний предмет або розмір одягу)	Зменшення розміру одягу на один кожні 3 міс	Досягнення мети до (дата завершення)
Більше часу грати з дітьми	Можу ходити до парку з дітьми, не зупиняючись і не відпочиваючи	Зменшення вдвічі кількості зупинок щомісяця	Досягнення мети протягом 6 міс

поліпшити загальний стан здоров'я та якість життя пацієнта, так і на корекцію ускладнень, пов'язаних із надлишковою вагою.

Ожиріння можна ефективно лікувати за допомогою різноманітних доступних підходів залежно від індивідуальних особливостей пацієнта і тяжкості захворювання. Зміна способу життя має бути першочерговим способом втручання для всіх осіб з $IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$.

Важливо, що корекція способу життя має бути частиною будь-якого втручання, націленого на схуднення. Більшість ключових настанов із лікування ожиріння наголошують на обов'язковості трьох компонентів зміни способу життя (Garvey W.T. et al., 2016). Це:

- план харчування;
- фізична активність;
- модифікація поведінки.

Однак цих втручань не завжди достатньо для зниження та утримання втрати ваги, і тоді виникає потреба в медикаментозній корекції ожиріння. Поетапний підхід до лікування осіб із надмірною масою тіла та ожирінням відображений на рисунку 1.

Таким чином, за наявності в пацієнтів ожиріння ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$) або надмірної ваги ($IMT > 25 \text{ кг/м}^2$), коморбідних станів (предіабет, ЦД, АГ, синдром полікістозних яєчників, депресія, нездоланна тяга до їжі) можна розпочинати застосування медикаментозної терапії на додаток до змін способу життя. При цьому необхідно пояснити пацієнтові, що в нього є супутні захворювання, які прогресуватимуть зі збільшенням ваги, тому ви вирішили призначити засіб, який допоможе знизити вагу і контролювати масу тіла.

На сьогодні єдиним доступним в Україні засобом із надійною доказовою базою щодо терапії ожиріння є ліраглутид у дозі 3 мг/добу

(Саксенда®). Клінічна ефективність і безпека препарату Саксенда® доведені в клінічних дослідженнях програми SCALE за участю 5358 осіб (Pi-Sunyer X. et al., 2015; Wadden T.A. et al., 2013; Davies M.J., 2015; Blackman A. et al. 2016). Було доведено, що Саксенда® дає можливість знизити вагу та утримувати результат у різних популяціях пацієнтів з ожирінням.

Встановлено, що застосування підшкірних ін'єкцій ліраглутиду (3 мг/добу) протягом року в осіб з ожирінням і предіабетом сприяло достовірному зниженню маси тіла в середньому на 9,2%. У кожного 3-го пацієнта, який застосовував препарат Саксенда®, маса тіла знизилася на $\geq 10\%$, що відображено на рисунку 2 (Pi-Sunyer X. et al., 2015).

Крім того, Саксенда® 3,0 мг/добу сприяє додатковій втраті ваги й утриманню результату зниження маси тіла, досягнутого при застосуванні дієти і фізичних вправ. У дослідженні SCALE Maintenance було показано, що 81% осіб з ожирінням, рандомізованих у групу застосування препарату Саксенда® + дієта і фізичні вправи, зберегли втрату ваги $\geq 5\%$ проти 49% учасників групи плацебо + дієта і фізичні вправи. Сумарна середня втрата ваги при застосуванні препарату становила 12,2%, що відображено на рисунку 3.

Загалом застосування підшкірно препаратом Саксенда® в дозі 3 мг 1 раз на добу призвело до зменшення ОТ в середньому на 8,2 см. **Зниження маси тіла відбувалося завдяки переважній втраті вісцерального жиру порівняно з підшкірним. Застосування препарату Саксенда® сприяло достовірному зниженню маси тіла та супроводжувалося низкою додаткових переваг:**

- зниженням ризику розвитку ЦД 2 типу на $\sim 80\%$;
- зниженням артеріального тиску;
- покращенням показників ліпідного профілю;
- покращенням якості життя, пов'язаної зі здоров'ям.

	Надмірна маса тіла		Ожиріння		
	ІМТ 25-26,9 кг/м ²	ІМТ 27-29,9 кг/м ²	I ступеня ІМТ 30-34,9 кг/м ²	II ступеня ІМТ 35-39,9 кг/м ²	III ступеня ІМТ $\geq 40 \text{ кг/м}^2$
Дієта, фізична активність і зміни поведінки	+	+	+	+	+
Фармакотерапія		За наявності коморбідності	+	+	+
Хірургічне втручання				За наявності коморбідності	+

Рис. 1. Поетапний підхід до лікування осіб із надмірною масою тіла та ожирінням

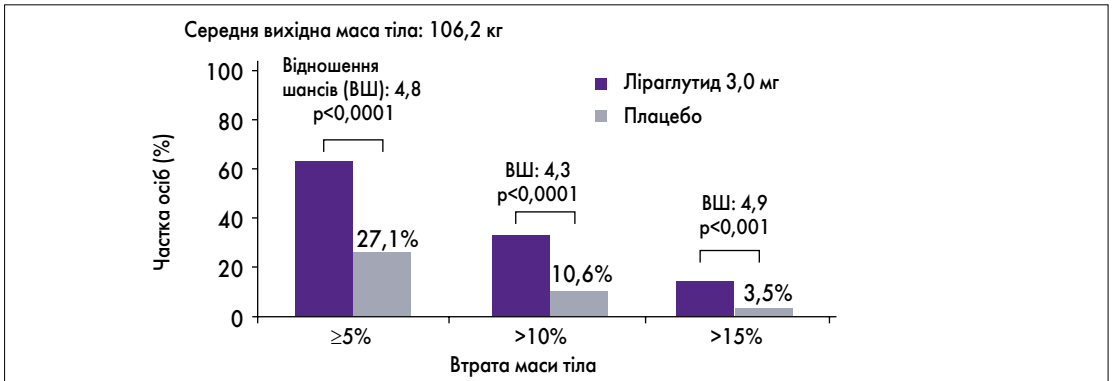


Рис. 2. Частка осіб, які втратили ≥5%, >10%, >15% вихідної маси тіла при застосуванні підшкірних ін'єкцій ліраглутиду в дозі 3,0 мг/добу або плацебо до 56-го тиж (дослідження SCALE Obesity and Prediabetes, Pi-Sunyer X. et al., 2015)

Завдяки ефективності та профілю безпеки, доведеним у міжнародних клінічних дослідженнях за участю тисяч осіб з ожирінням і надмірною вагою ліраглутид увійшов до низки міжнародних ендокринологічних рекомендацій із лікування ожиріння.

Варто підкреслити, що для досягнення всіх вищезгаданих ефектів зі зниження та контролю маси тіла в осіб з ожирінням ліраглутид (Саксенда®) має застосовуватися в підтримувальній лікувальній дозі 3 мг. Лікування потрібно починати з дози препарату Саксенда® 0,6 мг/добу і проводити поступову титрацію, збільшуючи дозу на 0,6 мг щотижня до досягнення терапевтичної підтримувальної дози 3 мг/добу.

Для покращення переносимості терапії необхідно дотримуватися таких рекомендацій:

1. Повільно збільшувати дозу щотижня на 0,6 мг до досягнення добової дози 3,0 мг.
2. Якщо пацієнт погано переносить підвищення дози, можна тимчасово повернутися до попередньої дози, яка добре переносилась, і знову спробувати підвищити дозу через кілька днів або через тиждень, залежно від тяжкості проявів небажаних симптомів; або відкласти збільшення дози на тиждень.
3. Можна змінити час введення препарату, наприклад увечері перед сном, залежно від відповіді пацієнта на лікування.
4. Порадити пацієнтам пристосувати харчові звички для запобігання побічним ефектам, зокрема їсти часто малими порціями, добре пережувати їжу, обмежувати об'єм напоїв під час прийому їжі, уникати страв із різким запахом і жирних продуктів.



Рис. 3. Зміна маси тіла від початку вступного періоду до кінця 56-го тиж дослідження (дослідження SCALE Maintenance, Wadden T.A. et al., 2013)



Рис. 4. П'ять кроків контролю захворювання ожиріння

5. Нагадати пацієнту, що більшість побічних ефектів із боку травної системи зазвичай мають тимчасовий і легкий або помірний характер і не призводять до припинення лікування.

6. Рекомендувати пацієнтам збільшити споживання води.

7. У тяжких випадках нудоти і блювання можна розглянути доцільність призначення антиеметиків (метоклопраміду і ондансетрону).

Крок 5. Контроль динаміки

Дані свідчать про те, що часті консультації щодо обговорення утримання ваги на нормальному рівні допомагають пацієнтам у боротьбі з ожирінням. Саме тому контроль динаміки не менш важливий, ніж усі попередні етапи менеджменту ожиріння.

У разі призначення фармакотерапії її ефективність оцінюється через 3 міс застосування повної терапевтичної дози препарату (наприклад, ліраглутиду 3,0 мг на добу). За умови досягнення клінічного ефекту зниження ваги (на 5% від початкової маси тіла) фармакотерапію варто продовжувати.

Протягом перших 6 міс лікування бажано зустрічатися з пацієнтом не рідше 1 разу на місяць, для того щоб оцінювати досягнутий результат, обговорювати проблеми, з якими зіштовхнувся хворий, і шукати варіанти їх вирішення. Під час прийому необхідно зосередитися на трьох основних сферах.

1. Оцінка прогресу в зниженні та утриманні ваги

Розрахуйте ІМТ пацієнта і виміряйте в нього ОТ. Оцініть прогрес, визнаючи досягнення й корегуючи цілі, якщо необхідно. Дайте зрозуміти пацієнту, що зважування – не єдина причина для візиту: визнайте інші його досягнення окрім схуднення (наприклад, він став більше ходити пішки або харчуватися здоровою їжею).

2. Зміна підходу до лікування

Важливо змінити або посилити лікування, якщо необхідно, щоб запобігти поверненню ваги. Враховуйте анамнез ваги кожного пацієнта і його поточний стан, щоб визначити план подальшого лікування. Окрім менеджменту ожиріння

потрібно контролювати і коморбідні стани пацієнта і, за потреби, вносити корективи в терапію АГ, дисліпідемії та інших супутніх захворювань.

3. Призначення нової зустрічі

Варто нагадувати пацієнту, що ви чекаєте його на прийом через місяць, – це покаже вашу зацікавленість у досягненні результату і підвищить мотивацію хворого.

Таким чином, ожиріння – це хронічне рецидивне прогресувальне захворювання, яке, однак, можна успішно контролювати, використовуючи 5 послідовних кроків (рис. 4).

Важливо встановити чіткі та вимірювані коротко- і довгострокові цілі лікування та контактувати з пацієнтом на всіх етапах терапії. Треба постійно контролювати результати лікування й обговорювати проблеми, з якими зіштовхнувся пацієнт, що покаже вашу зацікавленість у досягненні результату і підвищить мотивацію хворого.

Окрім зміни способу життя, який є першочерговим способом зменшення ваги для всіх осіб з ІМТ ≥ 25 кг/м², сьогодні є доведений спосіб медикаментозного лікування ожиріння – ліраглутид (Саксенда®) у дозі 3 мг/добу. Саксенда® показана при ІМТ ≥ 30 кг/м² або ≥ 27 кг/м² за наявності супутніх захворювань, пов'язаних з ожирінням.

Доведено, що застосування препарату Саксенда® в дозі 3 мг 1 раз на добу забезпечує зниження маси тіла і ОТ завдяки переважній втраті вісцерального жиру, що супроводжується низкою додаткових переваг, зокрема зниженням ризику розвитку ЦД 2 типу, артеріального тиску, покращенням показників ліпідного профілю та якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, що повністю відповідає цілям терапії ожиріння. Відповідно, препарат Саксенда® справедливо можна вважати препаратом першого вибору при лікуванні ожиріння, що знайшло відображення в низці міжнародних ендокринологічних настанов.

Список літератури – у редакції.

Підготувала **Ганна Кирпач**

Гіпотиреоз: сучасний алгоритм скринінгу, діагностики й лікування

Гормони щитоподібної залози (ЩЗ) необхідні для нормального розвитку більшості тканин людського організму і відіграють ключову роль у регуляції метаболізму практично всіх клітин і органів людини протягом життя. Гіпотиреоз, клінічний стан дефіциту гормонів ЩЗ, достатньо поширений у світовій популяції.

Ключові слова: гіпотиреоз, субклінічний гіпотиреоз, первинний гіпотиреоз, центральний гіпотиреоз, периферичний гіпотиреоз, тироксин, трийодтиронін, тиреоїдит Хашимото, мікседема, тироксин, йод, селен.

Явний (маніфестний) гіпотиреоз визначають, якщо рівень тиреотропного гормону (ТТГ) перевищує верхню межу референтного діапазону, при цьому рівень вільного тироксину (vT_4) нижче нижньої межі референтного діапазону. Референтний діапазон зазвичай статистично встановлюють 2,5-м і 97,5-м процентилями рівнів циркулюючого тиреоїдного гормону в здорових популяціях. При субклінічному гіпотиреозі рівень ТТГ підвищений, але рівень vT_4 все ще перебуває в межах референтного діапазону.

Нелікований гіпотиреоз, особливо явний, може призвести до серйозних негативних наслідків для більшості систем органів як у короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі. У більшості дорослих пацієнтів гіпотиреоз є набутим, зумовленим патологією або ЩЗ (первинний гіпотиреоз), або гіпофіза чи гіпоталамуса (центральний гіпотиреоз). Гіпотиреоз також може бути наслідком серйозного дефіциту йоду, оскільки для синтезу гормонів ЩЗ

цей мікроелемент життєво необхідний. Тиреоїдит Хашимото – найпоширеніша причина первинного гіпотиреозу в регіонах із високим умістом йоду в ґрунті. Оскільки гормони ЩЗ також необхідні для багатьох аспектів нормального розвитку в дитинстві, більшість економічно розвинених країн запровадили програми неонатального скринінгу для виявлення вродженого гіпотиреозу (поширеність 1 на 500-3000 новонароджених, залежно від етнічної приналежності), а також програми профілактики тяжкого дефіциту йоду (наприклад, обов'язкове йодування солі) [1, 2].

Початок гіпотиреозу в більшості випадків не виражений, симптоми можуть проявлятися на пізній стадії захворювання. Прояви захворювання, як правило, неспецифічні. Найпоширенішими є втома, непереносимість холоду і закрепи. У результаті спостерігається значна варіативність клінічних проявів, що відображено на рисунку 1, а наявність симптомів має низьку чутливість

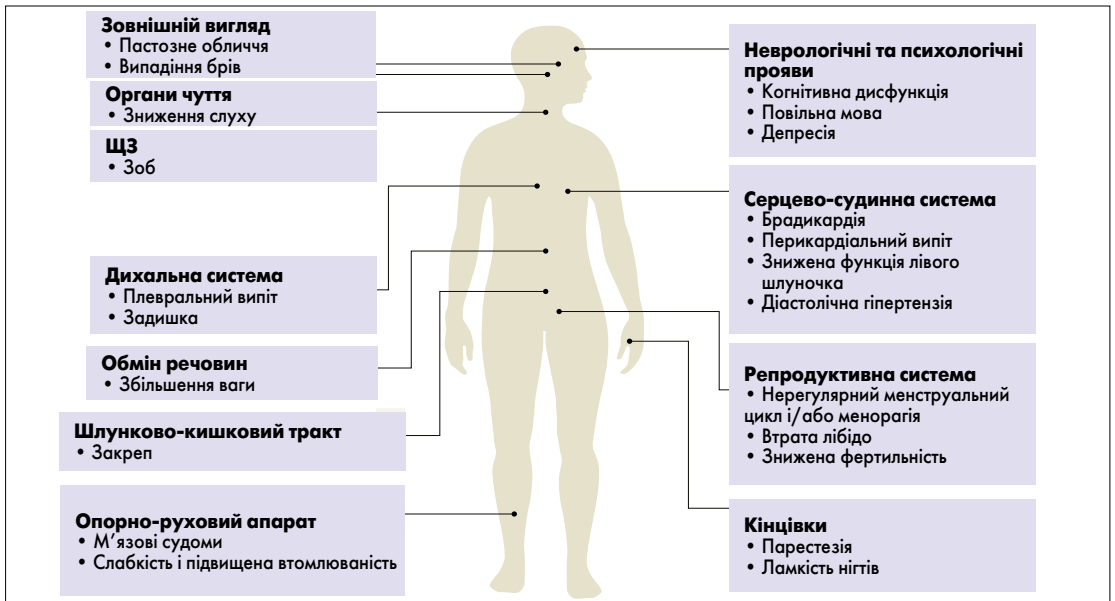


Рис. 1. Найпоширеніші симптоми гіпотиреозу

і малу позитивну прогностичну цінність (тобто симптоми не є специфічними) для діагностики.

Таким чином, визначальним для діагностики гіпотиреозу є виявлення високого рівня ТТГ і низького рівня вТ₄ [3].

Більшість симптомів, пов'язаних із гіпотиреозом, поширені в загальній популяції і не є специфічними. Менш поширеними симптомами гіпотиреозу є сухість шкіри (у тяжких випадках – щільний набряк, при натисканні на який не утворюються ямки, відомий як мікседема), охриплість голосу, анемія (зазвичай нормохромна нормоцитарна, іноді макроцитарна), підвищений ризик тромбозу (через порушення коагуляції та фібринолізу), а також різні неврологічні (синдром зап'ястного каналу й енцефалопатія), кістково-м'язові (міалгія і підвищення рівня креатинкінази в сироватці крові) і метаболічні (гіпонатріємія та підвищення рівня креатинкінази в сироватці крові) симптоми.

Епідеміологія

Первинний гіпотиреоз

Первинний гіпотиреоз – поширена патологія ЩЗ, головними причинами якої є дефіцит йоду і тиреоїдит Хашимото. Іншими, менш поширеними, причинами первинного гіпотиреозу є вроджені, індуковані ліками, ятрогенні й інфільтративні захворювання, що відображено в таблиці 1.

Оцінки поширеності первинного гіпотиреозу в загальній популяції зазвичай не враховують етіологію і залежать від кількох факторів, зокрема типу досліджуваної популяції та власне визначення захворювання (наприклад, чи враховується субклінічний гіпотиреоз). Дані Національного дослідження здоров'я та харчування США (National Health and Nutrition Examination Survey) оцінили поширеність гіпотиреозу (як явного, так і субклінічного) у 4,6% [8]. Скринінгове дослідження в США встановило, що поширеність явного і субклінічного гіпотиреозу становить 0,4% і 9% відповідно, причому поширеність останнього зростає до більш як 20% серед жінок віком ≥ 75 років [9].

За даними метааналізу, проведеного в Європі, поширеність явного і субклінічного

гіпотиреозу дорівнювала 0,37% і 3,8% відповідно, з урахуванням як діагностованих, так і недиагностованих випадків, а захворюваність, за оцінками, становила 226 випадків на 100 тис осіб на рік [10].

Поширеність первинного гіпотиреозу найвища в популяціях із надмірним споживанням йоду або тяжким йододефіцитом порівняно з популяціями з нормальним йодним статусом [11]. Поширеність знижується зі зменшенням тяжкості йодного дефіциту і зростає, коли споживання йоду змінюється від легкого дефіциту до оптимального або надмірного споживання. Крім того, покращення йодного статусу також супроводжується частішим виявленням антитіл до ЩЗ і, відповідно, збільшенням ризику розвитку тиреоїдиту Хашимото [12].

Виникнення гіпотиреозу залежить від генетичних, вроджених (наприклад, статі) і зовнішніх факторів. Метааналіз загальногеномних асоціаційних досліджень (GWAS), в який були включені дані понад 70 тис учасників із 22 когорт, виявив 42 локуси, пов'язані з рівнями циркулюючого ТТГ у межах референтного діапазону [13]. Лише 7 із цих 42 локусів були пов'язані з гіпотиреозом, у тому числі тиреопероксидаза (ТПО), яка кодує фермент, незамінний для синтезу тиреоїдного гормону [13]. Особи з оцінкою генетичного ризику на основі ТТГ у найвищому квартилі мали в 2,5 рази більші шанси розвитку гіпотиреозу порівняно з особами з оцінкою генетичного ризику в найнижчому квартилі [13]. Результати метааналізу GWAS не виявили жодних відмінностей між чоловіками й жінками щодо генетичних варіантів ТТГ і вТ₄ [13]. Незважаючи на це, ризик розвитку первинного гіпотиреозу в жінок удесятеро вищий, ніж у чоловіків, що свідчить про важливість негенетичних факторів ризику [14].

Концентрації антитіл до ТПО нижчі в курців проти некурців [15, 16]. Крім того, рівень ТТГ нижчий в активних курців порівняно з колишніми курцями і нижчий у колишніх курців, якщо порівняти з тими, хто ніколи не курил [15, 16]. Через рік після початку куріння в чоловіків значно знижуються рівні сироваткового ТТГ. Ожиріння пов'язане з вищим рівнем ТТГ у сироватці крові в дорослих і дітей, хоча

спрямованість зв'язку обговорюється і навіть може бути двонаправленою [17, 18]. Діти, народжені малими для гестаційного віку, мають вищі рівні ТТГ у сироватці крові, ніж діти, народжені відповідно до гестаційного віку, отже, у них частіше діагностують субклінічний гіпотиреоз [19]. Зовнішніми факторами, пов'язаними з розвитком гіпотиреозу і тиреоїдиту Хашимото, є дефіцит вітаміну D і селену, а також помірне споживання алкоголю [16].

Центральний і периферичний гіпотиреоз

Центральний гіпотиреоз – рідкісна патологія, яка може розвиватися внаслідок вторинного (патологія гіпофіза) або третинного (патологія гіпоталамуса) гіпотиреозу і може бути вродженою або набутою. За різними оцінками, захворюваність на вроджений центральний гіпотиреоз коливається від 1:21 000 до 1:160 000, причому варіабельність принаймні частково пояснюється відмінностями в стратегіях неонатальної діагностики [20, 21]. Найпоширенішими причинами центрального гіпотиреозу в дорослих є аденома гіпофіза, інфільтративне захворювання гіпофіза та променева терапія. Активне використання інгібіторів імунних контрольних точок для лікування раку протягом останнього десятиліття призвело до різкого зростання частоти центрального гіпотиреозу, пов'язаного з гіпофізитом, хоча точні патогенетичні механізми все ще вивчені недостатньо [22]. Периферичний (екстратиреоїдний) гіпотиреоз охоплює різноманітну групу розладів, що супроводжуються дефектами, які знижують ефективність гормонів ЩЗ шляхом порушення їх транспорту крізь клітинну мембрану та метаболізму. Ці розлади можуть бути зумовлені генетичними (вродженими) змінами, що супроводжуються зниженням чутливості до біологічної активності хімічно інтактних гормонів і, як правило, тканинспецифічним гіпотиреозом. Іншим прикладом периферичного гіпотиреозу є гіпотиреоз споживання, зумовлений підвищеною експресією йодтироніндейодинази 3 типу (DIO3, ферменту, який інактивує тиреоїдні гормони) у пухлинах (наприклад, стромальних пухлинах шлунково-кишкового тракту) [23].

Механізми/патофізіологія

Первинний гіпотиреоз

Первинний гіпотиреоз може бути зумовлений різними причинами, які переважно впливають на функцію тироцитів, і характеризується широким спектром основних патофізіологічних механізмів, відображених у таблиці 1. Хронічний автоімунний тиреоїдит є найпоширенішою причиною первинного гіпотиреозу і найчастіше проявляється у вигляді тиреоїдиту Хашимото. Розвитку хронічного автоімунного тиреоїдиту може сприяти безліч причин, зокрема генетичні і зовнішні фактори, мікронутрієнти (переважно йод і селен), ліки, інфільтрація і/або інфекція, дефекти імунної системи (наприклад, полігландулярні синдроми) та молекулярна мімікрія між антигенами мікроорганізмів і хазяїна [32]. Високі концентрації антитиреоїдних антитіл (переважно антитіла до ТПО (АТ-ТПО) і антитиреоглобулінові антитіла) виявляють у більшості пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом, але також спостерігають у приблизно 10% загальної популяції з еутиреозом [8]. АТ-ТПО виявляють у 2-17% жінок під час вагітності, що може супроводжуватися підвищенням рівня ТТГ у сироватці крові протягом першого триместру [14]. У більш ніж 40% вагітних жінок з автоімунною патологією ЩЗ на пізніх термінах вагітності концентрація в T_4 у сироватці крові падає до рівня гіпотиреозу, що може ускладнити діагностику явного гіпотиреозу протягом третього триместру вагітності [33]. Це пов'язано з недостатньою активністю ЩЗ матері у відповідь на підвищені потреби у виробленні тиреоїдних гормонів, зумовлені стимуляцією ЩЗ хоріонічним гонадотропіном людини, збільшенням рівня тироксин-зв'язувального глобуліну, а також змінами плацентарного дейодування і ниркового кліренсу йоду під час вагітності [34]. У вагітних з автоімунною патологією ЩЗ зростає частота викиднів і передчасних пологів [35]. Було висунуто припущення щодо негативного зв'язку між АТ-ТПО під час вагітності з нервовим розвитком нащадків, але це потребує подальшого дослідження [36].

Хронічний автоімунний тиреоїдит зумовлений порушенням запальних реакцій, опосередкованих Т-клітинами, через складні механізми, за участю, зокрема, антигенпрезентувальних Т- і В-клітин, що

Таблиця 1. Етіологія і патогенетичні механізми гіпотиреозу

Етіологія	Механізм/патогенез
Первинний гіпотиреоз (ЩЗ)	
Хронічний аутоімунний тиреоїдит (тиреоїдит Хашимото)	Недостатність опосередкованої Т-клітинами запальної відповіді, вивільнення цитокінів, інфільтрація ЩЗ лімфоцитами і розростання фіброзної тканини в ЩЗ
Порушення метаболізму йоду	Дефіцит йоду призводить до зниження вироблення гормонів ЩЗ
	Надлишок йоду призводить до гіпофункції ЩЗ в пацієнтів з основним захворюванням ЩЗ
Опромінення і/або тиреоїдектомія	Руйнування клітин ЩЗ
Генетична патологія	Втрата функції, патогенетичні варіанти
Інфільтративні захворювання і лімфома	Інфільтрація різними клітинами або речовинами, утворення гранульоми, фіброз і руйнування клітин ЩЗ
Інфекція і/або запалення	Руйнування клітин ЩЗ (наприклад, COVID-19)
Ліки	Літій: підвищений уміст йоду в ЩЗ, зниження зв'язування йодтирозину і вивільнення тиреоїдних гормонів
	ФНП- α і ІЛ-2: можлива активація аутоімунного процесу
	Інгібітори тирозинкінази: описані численні механізми, у тому числі вплив на метаболізм і транспорт гормонів ЩЗ, а також деструктивний тиреоїдит
	Інгібітори контрольних імунних точок: побічні реакції, пов'язані з активацією імунної системи, у тому числі первинний гіпотиреоз, якому іноді передують тиреоїдит
Промислові агенти й агенти довкілля	Втручання в різні етапи інтра-тиреоїдного метаболізму
Центральний гіпотиреоз (гіпоталамічний або гіпофізарний)	
Ураження і/або ушкодження гіпофіза або гіпоталамуса	Гетерогенні механізми, що призводять до зміни секреції ТТГ тиреотрофами і/або біоактивності ТТГ, із залученням як гіпоталамічних, так і гіпофізарних структур, зазвичай у поєднанні з іншими дефіцитами гормонів гіпофіза, у тому числі хірургічне втручання, травма голови, неопластичні ураження, апоплексія, некроз гіпофіза, синдром (частково) «порожнього» турецького сідла, інфільтративні ураження або опромінення
Інфекція і/або запалення	Інфекційні (наприклад, туберкульоз) або запальні (наприклад, саркоїдоз) причини, що призводять до гіпофізарної або гіпоталамічної інфільтрації або гіпофізиту (наприклад, при використанні інгібіторів контрольних імунних точок)
Вроджені дефекти	Дефекти середньої лінії, кіста кишені Ратке або генетична мутація; вроджені генетичні мутації рідко спричиняють ізольований центральний гіпотиреоз, але частіше є частиною комбінованого дефіциту гормонів гіпофіза, а найпоширенішими дефектними генами є PROP1 і POU1F1
Периферичний гіпотиреоз (периферичні тканини)	
Гіпотиреоз споживання	Підвищена експресія йодтироніндейодинази типу 3 (наприклад, пухлинними клітинами)
Резистентність до гормонів ЩЗ	Тканинний гіпотиреоз через зниження чутливості до гормонів ЩЗ (унаслідок мутацій, наприклад, MCT8, THRA або THRB)
Примітки. ФНП – фактор некрозу пухлин; ІЛ – інтерлейкін.	

відображено на рисунку 2. Інфільтрація тканини ЩЗ лімфоцитами, переважно Т-хелперами 1 типу (Th1), може безпосередньо змінювати функцію фолікулярних клітин ЩЗ через ІЛ-1, ФНП та інтерферон (ІФН)- γ [37, 38]. Хемокіни (малі хемоатрактантні молекули, структурно схожі на цитокіни) також беруть участь в інфільтрації ЩЗ, яка може бути індукована ІФН- γ [39].

Йод – незамінний мікроелемент, який відіграє вирішальну роль у біосинтезі гормонів ЩЗ. Як дефіцит, так і надлишок йоду можуть спричинювати гіпотиреоз, але явний гіпотиреоз здебільшого виникає в контексті важкого йододефіциту і зазвичай супроводжується зобом [40]. Споживання великої кількості йоду з їжею більшість людей переносять добре, але, у разі впливу високих концентрацій йоду на осіб із високим ризиком (наприклад, на схильних до тиреоїдиту Хашимото), синтез тиреоїдного гормону може бути пригнічений так званім ефектом Вольфа–Чайкова без відновлення органіфікації йоду через кілька днів [41]. Отже, гіпотиреоз із зобом або без нього може розвиватися в разі постійного надходження великих доз йоду з йодовмісних контрастних матеріалів, аміодарону, повідон-йоду або безрецептурних йодовмісних дієтичних добавок [42].

Оптимальне функціонування ЩЗ також залежить від споживання незамінного мікроелемента селену, який безпосередньо впливає на метаболізм тиреоїдних гормонів і окисно-відновні процеси [43]. Недостатнє споживання селену

пов'язане з підвищеним ризиком захворювань ЩЗ [44].

Як внутрішнє, так і зовнішнє опромінення ЩЗ може призводити до гіпотиреозу. Терапію радіоактивним йодом (^{131}I) можна застосовувати для лікування гіпертиреозу або раку ЩЗ. Руйнівні дози ^{131}I , рекомендовані для лікування хвороби Грейвса (автоімунного гіпертиреозу), призводять до стійкого гіпотиреозу в більшості пацієнтів [45]. Лікування токсичного або нетоксичного вузлового зоба (збільшення ЩЗ з або без гіпертиреозу відповідно) ^{131}I призводить до гіпотиреозу приблизно у 25% пацієнтів [46, 47]. Зовнішнє опромінення при злоякісних пухлинах голови та шиї дозами ≥ 25 Гр (2500 рад) може спричинити стійкий гіпотиреоз у більш як 50% пацієнтів [48]. Тотальна або майже повна тиреоїдектомія в контексті лікування раку ЩЗ, хвороби Грейвса або багатовузлового зоба є важливими причинами явного ятрогенного гіпотиреозу. Субтотальна тиреоїдектомія призводить до гіпотиреозу в майже 50% пацієнтів [49].

Іншими причинами гіпотиреозу є транзиторний тиреоїдит або різноманітні форми деструктивного тиреоїдиту. Післяпологовий тиреоїдит із наступним гіпотиреозом – поширене явище, через що поширеність післяпологової дисфункції ЩЗ становить 2-10% [50]. Явний і субклінічний гіпотиреоз спостерігають у 14-27% пацієнтів із первинною лімфою ЩЗ і в 30-40% пацієнтів із тиреоїдитом Рейделя [51-53]. Повідомлялося про гіпотиреоз, зумовлений ураженням ЩЗ

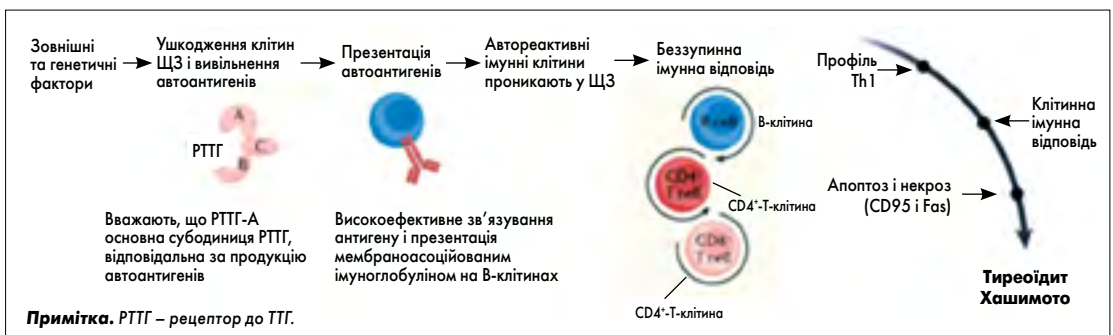


Рис. 2. Патогенетичні механізми тиреоїдиту Хашимото

Автоімунна патологія ЩЗ розвивається в результаті взаємодії генетичних і зовнішніх факторів, які призводять до ушкодження тиреоїдних клітин із наступним вивільненням та презентацією автоантигену. Надходження аутореактивних імунних клітин у ЩЗ призводить до активації клітинної і гуморальної імунної відповіді, продукції цитокінів, цитотоксичності й апоптозу.

Pneumocystis jirovecii, туберкульозом і бруцельозом [54, 55]. Також описана дисфункція ЩЗ, пов'язана з COVID-19, при цьому гіпотиреоз, імовірно, виникає внаслідок підгострого тиреоїдиту, хоча точний механізм ще не з'ясований [56]. Гіпотиреоз також частіше спостерігають у пацієнтів з іншими автоімунними захворюваннями, зокрема цукровим діабетом 1 типу, автоімунною атрофією шлунка і целиацією.

Гіпотиреоз може розвинути внаслідок прийому ліків, які порушують ендогенну функцію ЩЗ [57]. Наприклад, гіпотиреоз розвивається у 20% пацієнтів, які використовують літій. Останній підвищує вміст йоду в ЩЗ, зменшує зв'язування залишків йодтирозину з T_4 і T_3 та пригнічує вивільнення тиреоїдних гормонів [58]. Гіпотиреоз також виникає в 5-15% осіб, які приймають аміодарон [59]. Клінічно значуща дисфункція ЩЗ розвивається у 58% і 32% пацієнтів, які отримували ФНП- α і ІЛ-2 відповідно. Частково це зумовлено активацією автоімунних процесів [60]. Гіпотиреоз виникає у 18-52% пацієнтів, які отримують інгібітори тирозинкінази [61]. Інгібітори імунних контрольних точок пов'язані з побічними ефектами з боку імунної системи, у тому числі дисфункцією ЩЗ і гіпофізитом, що може призвести до центрального гіпотиреозу. Більш як у 20% пацієнтів, які отримували моноклональні антитіла проти цитотоксичного Т-лімфоцит-асоційованого антигену 4 (CTLA4) або антигену запрограмованої клітинної смерті-1 (PD-1) – переважно комбінацію цих препаратів, – розвивається або тиреоїдит із подальшим гіпотиреозом, або первинний гіпотиреоз [62], а в майже 15% пацієнтів – гіпофізит [63, 64].

Куріння сигарет супроводжується зниженням сироваткових рівнів ТТГ і АТ-ТПО й ризику гіпотиреозу в пацієнтів із хронічним автоімунним тиреоїдитом [15]. Повідомлялося, що численні хімічні сполуки, що забруднюють навколишнє середовище, гербіциди, пестициди і промислові хімікати спричинюють гіпофункцію ЩЗ [65].

Причинами вродженого первинного гіпотиреозу можуть бути відсутність, недорозвиненість або ектопія ЩЗ (дисгенезія) або порушення біосинтезу тиреоїдних гормонів (дисгормоногенез). Мутації в генах TSHR, FOXE1, NKX2-1, PAX8 і NKX2-5 пов'язані з дисгенезом ЩЗ, тоді як мутації в генах SLC5A5, TPO, DUOX2, DUOXA2,

SLC6A4 і DHEAL1 – з дисгормоногенезом. Більшість випадків вродженого гіпотиреозу є наслідком ектопії ЩЗ, причому менше 5% випадків пов'язані з мутацією в гені, який бере участь у диференціації, міграції або рості ЩЗ [66, 67].

Центральний і периферичний гіпотиреоз

Центральний гіпотиреоз характеризується недостатньою стимуляцією нормальної ЩЗ ТТГ, що призводить до порушення вироблення тиреоїдних гормонів. Вроджений центральний гіпотиреоз спостерігається вкрай рідко, на відміну від поширенішого набутого центрального гіпотиреозу, що переважно розвивається в дорослих, має варіабельний патогенез і найчастіше зумовлений аденомою гіпофіза. У більшості випадків недостатність ТТГ поєднується з дефіцитом багатьох інших гормонів [68]. Концентрація сироваткового ТТГ у пацієнтів із центральним гіпотиреозом часто перебуває в межах референтного діапазону, але секретована ізоформа ТТГ хоча і є імунореактивною, характеризується серйозним порушенням біологічної активності. Отже у пацієнтів із центральним гіпотиреозом поширене поєднання недоречно нормального сироваткового ТТГ і низького рівня циркулюючого в T_4 [69]. Крім того, у пацієнтів із тривалим тиреотоксикозом, новонароджених від матерів із гіпертиреозом, а також в осіб, які отримували соматостатин, глюкокортикоїди, протипухлинні засоби або дофамінергічні сполуки, можуть виникати транзиторні або оборотні форми захворювання [68-70].

Периферичний гіпотиреоз охоплює різноманітну групу розладів, які знижують ефективність гормонів ЩЗ внаслідок порушення їх транспорту крізь клітинну мембрану та метаболізму і є рідкісними причинами гіпотиреозу [71]. До таких розладів належать гіпотиреоз споживання (наприклад, підвищення рівня DIO3 у пухлинних клітинах), а також тканинно-специфічний гіпотиреоз унаслідок зниження чутливості до гормонів ЩЗ в пацієнтів із мутаціями, наприклад, генів MCT8, THRα або THRβ.

Діагностика, скринінг і профілактика Загальні симптоми і клінічна картина

Гіпотиреоз клінічно впливає практично на всі органи людського організму і, відповідно, може супроводжуватися безліччю симптомів різного

ступеня тяжкості залежно від ступеня дефіциту тиреоїдних гормонів і незалежно від причини [72].

Майже всі прояви гіпотиреозу зумовлені загальним зниженням метаболічних процесів (наприклад, такими симптомами, як втома, непереносимість холоду, брадикардія, збільшення ваги) або накопиченням матричних глікозаміногліканів в інтерстиціумі тканин (унаслідок чого волосся стає жорстким, а голос — осиплим). Прояви гіпотиреозу можуть варіюватися від легких, з невеликою кількістю або майже повною відсутністю симптомів (особливо в разі субклінічного гіпотиреозу) до дуже тяжких (у тому числі з небезпечною для життя мікседемною комою).

У більшості випадків гіпотиреоз розвивається непомітно, його симптоми й ознаки можуть бути нечіткими, широко варіювати і з'являтися на пізніх стадіях захворювання, що ускладнює диференційну діагностику. Одним із найпоширеніших симптомів є втома або слабкість. Іншими поширеними симптомами є сухість шкіри, збільшення ваги й закрепи.

Вважають, що основними механізмами розвитку закрепи, гіпотонії жовчного міхура й утворення каменів у жовчних протоках при гіпотиреозі є зниження моторики шлунково-кишкового тракту і жовчного міхура [73]. При гіпотиреозі може розвинути легка гепатоцелюлярна дисфункція, тому він вважається фактором ризику неалкогольної жирової хвороби печінки та, інколи, стеатогепатиту [74].

Зміни з боку нирок полягають у порушенні функції клубочків, зміні функції ниркових каналців, порушенні виведення вільної води й розвитку гіпонатріємії [75].

Явний гіпотиреоз у дорослих може сприяти розвитку компресійних нейропатій (таких як синдром зап'ястного каналу) і метаболічних полінейропатій, погіршенню пам'яті, поганій концентрації, м'язово-скелетним симптомам, апное уві сні, депресії та іншим психіатричним розладам [76].

Тяжкий і тривалий гіпотиреоз призводить до збільшення опору судин, зниження серцевого викиду та зниження функції лівого шлуночка [77]. Іншими серцево-судинними ефектами є ушкодження міокарда, перикардіальний випіт і елементи метаболічного синдрому, зокрема

гіпертензія, збільшення окружності талії та дисліпідемія [78, 79].

Однак більшість симптомів і ознак, пов'язаних із гіпотиреозом, є неспецифічними та діагностично незначущими. Крім того, низка загальних симптомів, пов'язаних із гіпотиреозом, часто спостерігається в дорослих [80]. Так, у дослідженні осіб, які відвідували ярмарку здоров'я, 12% осіб із явним гіпотиреозом, 7,4% — з легким (або субклінічним) гіпотиреозом і 7,7% — з еутиреозом скаржилися на симптоми гіпотиреозу [9]. Таким чином, наявність симптомів гіпотиреозу сама по собі має низьку чутливість і мале позитивне прогностичне значення. Крім того, невідомо, скільки симптомів, пов'язаних із гіпотиреозом (таких як втома або збільшення ваги), можуть бути зумовлені старінням, особливо тому, що рівень ТТГ у сироватці крові з віком підвищується [81]. Насправді зростання тяжкості симптомів може бути предиктором гіпотиреозу, оскільки в дослідженні було встановлено, що в разі зміни ≥ 7 симптомів за попередній рік коефіцієнт вірогідності розвитку гіпотиреозу становить 8,7 [3]. Але використання лише симптомів для діагностики гіпотиреозу призведе до помилкового встановлення діагнозу в осіб з еутиреозом [82, 83]. Пацієнти з гіпотиреозом можуть мати ≥ 1 симптом гіпотиреозу або відхилення від норми в результатах аналізів функції ЩЗ, які зазначають у рамках рутинних скринінгових тестів на тлі інших захворювань, таких як дисліпідемія, фібриляція передсердь, зниження когнітивних функцій, незрозуміле збільшення ваги або знижена фертильність. Оскільки функцію ЩЗ оцінюють доволі часто, не дивно, що багатьом людям випадково діагностують гіпотиреоз, зазвичай субклінічний [84].

Діагностувати гіпотиреоз особливо складно у вагітних жінок і дітей. Під час вагітності пацієнтки з гіпотиреозом можуть мати один або кілька симптомів, які зазвичай пов'язані з гіпотиреозом (наприклад, втома або збільшення ваги), але їх можна неправильно пов'язати з власне вагітністю. На практиці, особливо в регіонах, де не застосовують скринінгові стратегії, у більшості жінок діагноз встановлюють на пізніх термінах вагітності або випадково, або за допомогою скринінгу на дисфункцію ЩЗ у тих, хто має супутні

ускладнення, такі як гестаційна гіпертензія або прееклампсія [85, 86]. Через важливу роль тиреоїдних гормонів у нормальному розвитку мозку в ранньому віці гестаційний гіпотиреоз, спричинений дефіцитом йоду, нелікований або недіагностований явний гіпотиреоз під час вагітності і нелікований вроджений гіпотиреоз можуть призвести до серйозної нейрокогнітивної і психомоторної дисфункції в нащадків. Кретинізм, стан, спричинений тяжким гестаційним дефіцитом йоду, характеризується серйозною затримкою фізичного і розумового розвитку в ранньому дитинстві [87]. У дітей тривалий і тяжкий явний гіпотиреоз може проявлятися не лише типовими симптомами, що спостерігають у дорослих (такими як втома, незрозуміле збільшення ваги або непереносимість холоду), але також зобом,

затримкою росту або статевого дозрівання [88]. Оскільки симптоми гіпотиреозу є неспецифічними і варіабельними, під час диференційної діагностики треба пам'ятати про низку інших захворювань із подібними проявами, які відображені в таблиці 2.

Мікседематозна кома

Мікседематозна кома (МК) є найтяжчою формою гіпотиреозу, яка, за відсутності вчасної діагностики і лікування, може прогресувати до смерті. У разі МК летальність становить 50-60%; таким чином, раннє розпізнавання є життєво необхідним [89].

МК може розвинутися *de novo* або, що вірогідніше, виникнути на тлі гіпотиреозу внаслідок прийому низки ліків, системних захворювань

Таблиця 2. Диференційна діагностика гіпотиреозу на основі схожих симптомів

<p>Ендокринні захворювання</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хвороба Аддісона: може проявлятися підвищенням рівня ТТГ, який нормалізується після початку замісної терапії глюкокортикоїдами • Ожиріння (особливо пов'язане з обструктивним апное уві сні) • Менопауза • Гіпопітуїтаризм • Цукровий діабет 1 типу • Гіперкальціємія
<p>Автоімунні стани</p> <ul style="list-style-type: none"> • Целіакія • Перніціозна анемія • Ревматоїдний артрит
<p>Хронічні стани, що супроводжуються ураженням органів-мішеней</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хронічна хвороба нирок • Хронічні захворювання печінки • Хронічна серцева недостатність
<p>Гематологічні стани</p> <ul style="list-style-type: none"> • Залізодефіцитна анемія • Множинна мієлома
<p>Дефіцити нутрієнтів</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дефіцит вітамінів B₁, B₁₂ або D • Дефіцит фолатів
<p>Психічні розлади</p> <ul style="list-style-type: none"> • Депресія • Тривога • Хронічний стрес • Розлади сну
<p>Інші</p> <ul style="list-style-type: none"> • Синдром хронічної втоми • Фіброміалгія • Поствірусні синдроми • Деменція

(таких як пневмонія) або інших причин [89]. МК частіше спостерігається взимку в літніх жінок і може проявлятися типовими ознаками тяжкого гіпотиреозу, а також гіпотермією, гіпонатріємією, гіперкапнією та гіпоксемією. Дуже важливо, щоб лікування гормонами ЩЗ було розпочато негайно, в ідеалі – в умовах відділення інтенсивної терапії [89]. Утім досі до кінця не ясно, який тип тиреоїдних гормонів (тироксин, трийодтиронін або обидва) потрібно при цьому використовувати. Окрім замісної терапії гормонами ЩЗ використовують додаткові заходи, зокрема вентиляцію легень, зігрівання, інфузійну терапію, антибіотики, вазопресорні засоби і кортикостероїди.

Діагностичний алгоритм

До появи біохімічних досліджень для оцінки функції ЩЗ основою діагностики гіпотиреозу були симптоми. Наявність таких ознак, як уповільнені гомілковостопні рефлексі, низький рівень базального метаболізму і брадикардія, допомагали підтверджувати діагноз, але при цьому, імовірно, як легкі, так і тяжкі форми гіпотиреозу часто залишалися нерозпізнаними.

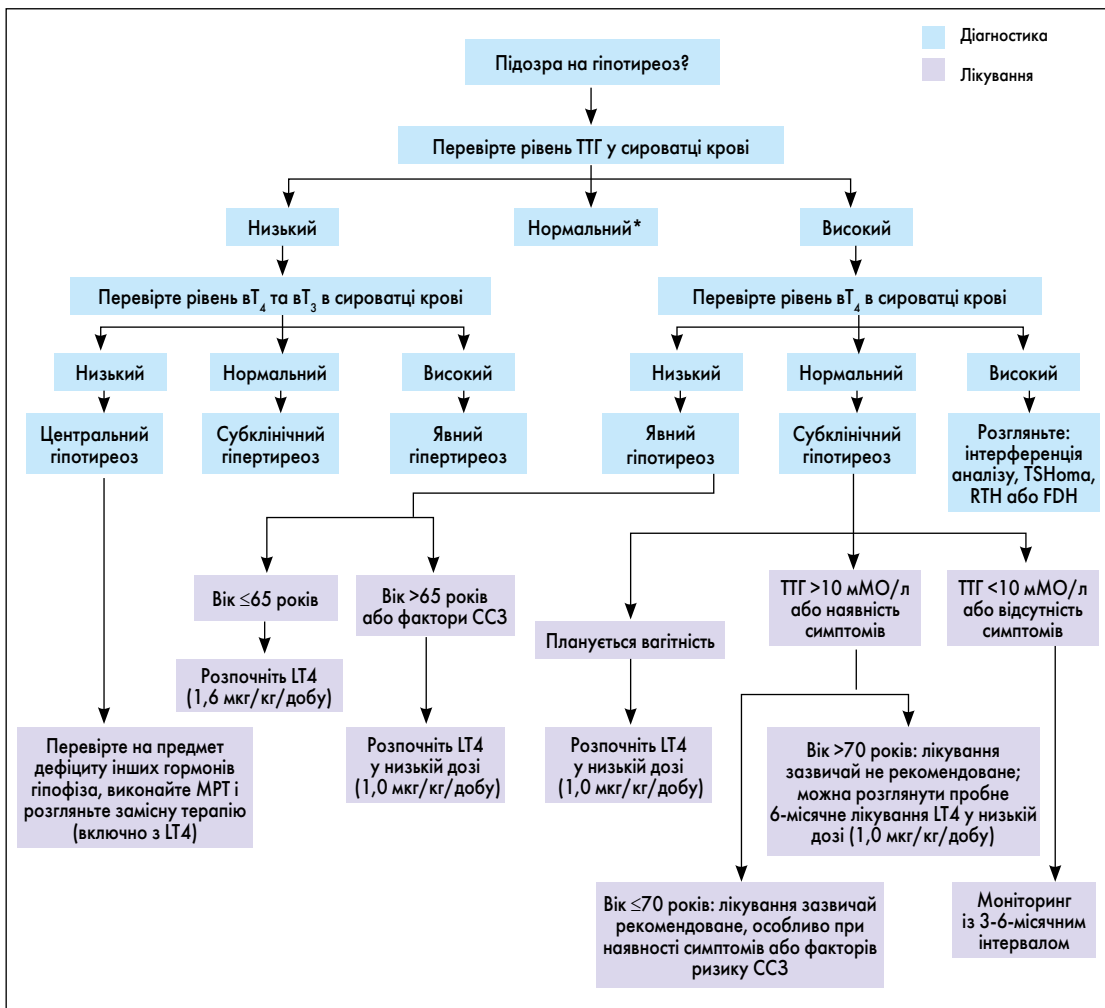
Поява аналізів для оцінки функції ЩЗ (спочатку рівні циркулюючих тиреоїдних гормонів у 1950-х роках, а потім ТТГ у 1960-х) змінила правила гри. Можливість вимірювати сироватковий рівень ТТГ і рівні гормонів ЩЗ (спочатку за допомогою радіоімунологічного аналізу, а пізніше за допомогою імунологічного аналізу) означала можливість виявлення легших форм, а також те, що пацієнтів можна було лікувати значно меншими дозами тиреоїдних гормонів [90].

Біохімічне дослідження функції ЩЗ, як правило, за допомогою імунологічних аналізів III покоління, сьогодні залишається наріжним каменем точності діагностики дисфункції ЩЗ. Визначення сироваткового рівня ТТГ – найнадійніший маркер оцінки стану ЩЗ в більшості пацієнтів за умови виключення патології гіпофіза і прийому ліків, що змінюють секрецію ТТГ. Між ТТГ і тироксином існує логарифмічно-лінійний зв'язок: зниження рівня вТ₄ удвічі асоціюється з підвищенням рівня циркулюючого ТТГ у 100 разів [91]. Проте зв'язок ТТГ–вТ₄ у деяких осіб може бути нелінійним і залежати від віку, статі, куріння та наявності АТ-ТПО [16]. Аномальний рівень циркулюючого ТТГ

є найбільш раннім показником дисфункції ЩЗ, оскільки гіпоталамус і гіпофіз рееструють, що рівень вТ₄ змінився від генетично визначеного значення для конкретної людини [92]. Є різні моделі тестів, які допомагають діагностувати дисфункцію ЩЗ (рис. 3).

Скринінг на гіпотиреоз

Скринінг на гіпотиреоз передбачає оцінку функції ЩЗ в безсимптомних осіб без дисфункції ЩЗ, але з підвищеним ризиком розвитку тиреоїдної патології. Незважаючи на високу поширеність гіпотиреозу в загальній популяції, легкість діагностики (визначення рівня ТТГ у сироватці крові) і доступність дешевого лікування, немає доказів того, що раннє виявлення й лікування гіпотиреозу супроводжується кращими клінічними наслідками для пацієнта. Деякі організації, такі як Американська тиреоїдна асоціація (American Thyroid Association), Американська асоціація клінічних ендокринологів (American Association of Clinical Endocrinologists) і Латиноамериканське тиреоїдне товариство (Latin American Thyroid Society), рекомендують проходити скринінг через різні проміжки часу для осіб старше певного віку, наприклад кожні 5 років починаючи з 35-річного віку [96, 97]. Однак у 1996 році Королівський коледж лікарів Великої Британії (Royal College of Physicians in the UK) дійшов висновку, що скринінг загальної популяції невиправданий, урахувавши низьку кількість випадків явного гіпотиреозу, виявлених під час скринінгу [98]. Подібним чином у 2015 р. Робоча група з профілактичних послуг США дійшла висновку, що наявних доказів для визначення співвідношення користь-ризик для скринінгу гіпотиреозу недостатньо [99]. Потенційним поясненням відмінностей у стратегіях перевірки між різними організаціями можуть бути відмінності в акцентах. Скринінг може виявити багатьох осіб із незначним підвищенням рівня ТТГ у сироватці крові, особливо серед людей похилого віку або тих, хто страждає на ожиріння, але надійних доказів того, що лікування подібних порушень приносить користь пацієнтам, бракує. Проте в осіб із високим ризиком дисфункції ЩЗ, у тому числі з факторами ризику гіпотиреозу (наприклад, зоб, попереднє лікування гіпертиреозу, таке як терапія



Примітки. ССЗ – серцево-судинні захворювання; вТ₃ – вільний трийодтиронін.

*Центральний гіпотиреоз може проявлятися нормальним рівнем ТТГ і низьким рівнем вТ₄. В осіб із високим ризиком центрального гіпотиреозу (наприклад, аденомою гіпофіза) рекомендовано одночасне вимірювання ТТГ і вТ₄.

Рис. 3. Алгоритм діагностики і лікування гіпотиреозу

Першим кроком в обстеженні пацієнта з підозрою на первинний гіпотиреоз є визначення рівня ТТГ у сироватці крові. Якщо рівень ТТГ у сироватці крові постійно підвищений, потрібно визначити периферичні рівні гормонів ЩЗ, щоб відрізнити субклінічний гіпотиреоз від явного. Терапія левотироксином (LT4) має бути розпочата в усіх пацієнтів з явним гіпотиреозом. Лікування LT4 може бути розпочато за наявності стійкого субклінічного гіпотиреозу в пацієнтів віком ≤ 70 років, які мають симптоми, потенційно спричинені гіпотиреозом, в осіб із серцево-судинним ризиком, зобом, АТ-ТПО, у тих, хто планує вагітність і/або чий рівень ТТГ у сироватці крові >10 мМО/л. Більшість пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом і старше 70 років можна вести без лікування. У пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом, які не розпочали терапію тироксином, слід періодично контролювати функцію ЩЗ. Низький рівень ТТГ у сироватці разом із низьким периферичним рівнем тиреоїдних гормонів має викликати підозру на центральний гіпотиреоз, тому необхідно оцінити функцію гіпофіза. Підвищення сироваткового рівня ТТГ з підвищеним периферичним рівнем гормонів ЩЗ може бути наслідком викривлення результатів аналізів, ТТГ-секретуючої аденоми гіпофіза, резистентності до тиреоїдних гормонів (РТГ) або сімейної дизальбумінемічної гіпертироксинемії (СДГ).

радіоактивним йодом або часткова тиреоїдектомія, опромінення шиї в анамнезі, прийом ліків, що впливають на функцію ЩЗ, або наявність інших аутоімунних захворювань) скринінг може бути корисним.

Скринінг на гіпотиреоз треба розглядати в пацієнтів із дисліпідемією, гіпонатріємією, незрозумілим високим рівнем м'язових ферментів, макроцитарною анемією або перикардальним чи плевральним випотом незрозумілої етіології [97]. Крім того, особи з високим ризиком розвитку захворювань ЩЗ, наприклад із синдромом Дауна, синдромом Тернера або захворюванням гіпофіза, також мають регулярно проходити обстеження на предмет розвитку гіпотиреозу.

Необхідно розглянути цілеспрямоване виявлення випадків дисфункції ЩЗ у вагітних жінок із регіонів із помірним і тяжким дефіцитом йоду, жінок із симптомами, які можуть свідчити про дисфункцію ЩЗ, в осіб з особистою і/або сімейною історією захворювань ЩЗ або в жінок із повторним викиднем чи безпліддям нез'ясованої етіології [97]. Під час вагітності скринінг легких форм гіпотиреозу є суперечливим і залишається предметом дискусій через можливість надмірного лікування і відсутність доказів того, що лікування легкої дисфункції ЩЗ тиреоїдними гормонами покращує нейрокогнітивні наслідки в нащадків [100, 101].

Користь скринінгу вродженого гіпотиреозу в новонароджених за допомогою оцінки тиреоїдної функції методом сухої краплі крові є беззаперечною. Це одна з найуспішніших програм неонатального скринінгу. Вроджений гіпотиреоз є однією з найпоширеніших причин інтелектуальних порушень, яким можна запобігти. Оскільки більшість немовлят із цим захворюванням не мають явних клінічних проявів і сімейного анамнезу, неможливо визначити групу високого ризику.

Універсальні програми скринінгу новонароджених доступні в багатьох країнах, і саме вони стали запорукою нормального або майже нормального нейрокогнітивного розвитку більшості немовлят із вродженим гіпотиреозом [102].

Модифікація харчування для запобігання гіпотиреозу в осіб із групи ризику

Йодування солі – успішний захід для зменшення частоти розвитку гіпотиреозу в регіонах, де раніше спостерігався тяжкий дефіцит йоду [11]. Однак дефіцит йоду залишається важливою проблемою громадського здоров'я, незважаючи на глобальні зусилля подолання цього дефіциту за допомогою програм йодування. Адекватне споживання йоду є важливим для всіх людей, але може мати особливе значення для осіб з аутоімунною патологією ЩЗ, оскільки дефіцит йоду може спровокувати або погіршити гіпотиреоз [11].

Рекомендована добова доза йоду становить 90 мкг для дітей дошкільного віку, 120 мкг для дітей шкільного віку, 150 мкг для дорослих і 250 мкг для вагітних жінок [103].

Хронічне надмірне споживання йоду також може спричинити зміни функції ЩЗ – як правило, підвищення рівня ТТГ у сироватці крові – у чутливих осіб. Підтримання оптимального споживання йоду має вирішальне значення, особливо під час вагітності [104].

Добавки із селеном можуть знижувати рівні АТ-ТПО у пацієнтів з аутоімунним захворюванням ЩЗ в короткостроковій або середньостроковій перспективі [105]. Треба зазначити, що клінічна користь зниження рівня АТ-ТПО неясна, і довгострокова безпека добавок селену досі не встановлена. Немає достатніх доказів того, що така терапія нормалізує підвищений рівень ТТГ у сироватці крові в осіб із хронічним аутоімунним захворюванням ЩЗ [106].

Ведення пацієнтів із гіпотиреозом Замісна терапія дефіциту тиреоїдних гормонів тироксином

Терапія тироксином є основою лікування гіпотиреозу. Лікування може зменшувати тканинні прояви і поліпшувати якість життя пацієнтів, а також сприяти розвитку нервової системи в немовлят і маленьких дітей. Типові повні замісні дози для дорослих становлять 1,6 мкг/кг/добу [7]. Нижчі початкові дози можна використовувати для людей похилого віку, тих, хто страждає легким гіпотиреозом або пацієнтів із нелікованими

ССЗ. Оскільки дозування на основі маси тіла може переоцінювати потреби в осіб з ожирінням, були розроблені алгоритми дозування з поправкою на індекс маси тіла (ІМТ) [107].

У пацієнтів із первинним гіпотиреозом лікування спрямоване на нормалізацію рівня ТТГ у сироватці крові. У пацієнтів із центральним гіпотиреозом рівень ТТГ у сироватці крові є значною мірою неінформативним, і натомість лікування має бути спрямоване на те, щоб рівень vT_4 у сироватці крові перебував у верхній половині референтного діапазону [108]. Лікування сприяє зникненню симптомів гіпотиреозу в більшості пацієнтів, хоча неспецифічний характер симптомів означає, що вони можуть бути зумовлені іншими причинами. Рівень ТТГ у сироватці крові слід контролювати через 6 тиж після початку лікування або будь-якої зміни дози, а потім кожні 6-12 місяців.

Потрібно уникати недостатнього і надмірного заміщення гормонів ЩЗ (окрім раку ЩЗ, коли для зниження ризику рецидиву пухлини може знадобитися дозування, що пригнічує виділення ТТГ) через потенційний токсичний вплив на серце і кістки та підвищений ризик смерті [108-110]. Тироксин треба приймати постійно, в ідеалі за 60 хв до сніданку, але також прийнятний прийом тироксину за 30 хв до сніданку або перед сном на щесерце [111]. Рівень ТТГ необхідно контролювати після початку або припинення прийому ліків, які можуть перешкоджати всмоктуванню, зв'язуванню або метаболізму тироксину [57]. Порушення всмоктування тироксину також може спостерігатися після баріатричних операцій або внаслідок шлунково-кишкових розладів. У пацієнтів із мальабсорбцією допомогти стабілізувати рівень ТТГ можуть допомогти рідкі, а не таблетовані форми тироксину [112].

Лікування субклінічного гіпотиреозу в дорослих

Ризик прогресування від субклінічного до явного гіпотиреозу становить приблизно 2-4% на рік і є ймовірнішим у пацієнтів з АТ-ТПО [113]. Підвищені рівні ТТГ у сироватці крові, особливо >10 мМО/л, пов'язані з підвищеними серцево-судинним ризиком і смертністю [114, 115]. Однак наразі немає єдиної думки щодо того, чи потрібно лікувати субклінічний гіпотиреоз.

Дослідження, які оцінювали ефективність тироксину в осіб віком ≥ 65 років, не виявили чіткої симптоматичної користі [116, 117]. Подібним чином дослідження з використання тироксину в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда і субклінічним гіпотиреозом не виявило покращення функції лівого шлуночка [118]. Метааналіз показав, що тироксин може знижувати смертність у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом віком $<65-70$ років, але не в літніх осіб [119]. Хоча одна настанова рекомендує не проводити лікування, коли рівень ТТГ <20 мМО/л [120], більшість авторів пропонують індивідуальний розгляд доцільності призначення низьких доз тироксину в пацієнтів, особливо ≤ 70 років, які мають симптоми, потенційно пов'язані з гіпотиреозом, серцево-судинні фактори ризику, зуб, АТ-ТПО, планують вагітність і/або рівень ТТГ у сироватці крові яких становить >10 мМО/л [97, 121-123].

Лікування вагітних

Плід, що розвивається, під час критичних фаз раннього розвитку мозку повністю залежить від гормонів ЩЗ матері (зазвичай до 16-20 тиж вагітності). Нелікований явний гіпотиреоз під час вагітності асоціюється з підвищеним ризиком викидня, передчасних пологів, гестаційної гіпертензії, прееклампсії, низької ваги при народженні, внутрішньоутробної смерті і порушення інтелектуального розвитку дитини [97, 124]. Явний гіпотиреоз під час вагітності потребує негайної ініціації замісного лікування тироксином [34, 125]. Рекомендації щодо потреби в лікуванні при легших формах гіпофункції ЩЗ в матері під час вагітності залишаються суперечливими. Субклінічний гіпотиреоз у матері асоціюється з підвищеним ризиком переривання вагітності, відшарування плаценти, передчасного розриву плодових оболонок, передчасних пологів і неонатальної смерті [126, 127]. Гіпотироксинемія у матері (низький рівень vT_4 за умов нормального рівня ТТГ у сироватці крові) також пов'язана з несприятливими акушерськими наслідками і порушенням розвитку нервової системи дитини [126, 128]. Проте проведені на сьогодні клінічні випробування не продемонстрували чіткої переваги лікування LT_4 у разі субклінічного гіпотиреозу або гіпотироксинемії під час вагітності [129-131]. Сучасні

рекомендації в клінічних практичних настановах широко варіюють і представлені в таблиці 3. Більшість вагітних жінок, які отримують терапію LТ4, для забезпечення еутиреозу під час вагітності потребуватимуть збільшення дози LТ4 (на 25-30%, щойно діагностовано вагітність). Протягом першої половини вагітності необхідно ретельно контролювати рівень ТТГ у сироватці крові, приблизно кожні 4 тиж [34]. Під час вагітності і в період до зачаття дозу тироксину потрібно підбирати для досягнення цільового рівня ТТГ у сироватці <2,5 мМО/л [34, 125].

Лікування жінок із недостатністю репродуктивної функції

Невеликі рандомізовані дослідження продемонстрували, що терапія тироксином, розпочата до зачаття, покращує результати допоміжних репродуктивних технологій, коли вихідний рівень ТТГ становить >4,0 мМО/л, особливо в жінок з АТ-ТПО [132]. Рекомендований цільовий рівень ТТГ у жінок, які отримували лікування, становить <2,5 мМО/л [133]. Хоча явний гіпотиреоз завжди треба лікувати, невідомо, чи покращує лікування субклінічного гіпотиреозу перед зачаттям фертильність або наслідки вагітності в жінок, які завагітніли без використання допоміжних репродуктивних технологій [134].

Лікування немовлят і дітей

Оскільки гормони ЩЗ необхідні для нормального росту і нейророзвитку в ранньому віці,

немовлята зі вродженим гіпотиреозом не здатні виробляти достатню кількість гормонів ЩЗ для підтримання їх фізіологічного рівня в тканинах після народження і потребують швидкого початку терапії тироксином протягом перших 2 тиж після пологів. Початкові дози тироксину для немовлят мають становити 10-15 мкг/кг на добу [7]. Контрольну лабораторну і клінічну оцінку необхідно проводити кожні 1-2 тиж, доки рівень ТТГ у сироватці крові не нормалізується, кожні 1-3 міс до 12-місячного віку, а потім кожні кілька місяців, доки не завершиться ріст. Терапія має бути спрямована на те, щоб у дітей із первинним гіпотиреозом рівень ТТГ у сироватці крові був у межах вікового референтного діапазону, а в дітей із центральним гіпотиреозом – у верхній половині референтного діапазону в T₄. У дітей без чіткої першопричини стійкого вродженого гіпотиреозу потрібно провести повторну оцінку гіпофізарно-щитоподібної системи приблизно у віці 3 роки, щоб визначити потребу в постійному прийомі тироксину.

Дітям молодшого віку потрібні вищі дози тироксину на кілограм маси тіла проти дітей старшого віку: рекомендовано 4-6 мкг/кг для дітей віком 1-3 роки, 3-5 мкг/кг віком 3-10 років і 2-4 мкг/кг віком 10-16 років [7]. У більшості дітей субклінічний гіпотиреоз не прогресує до явного і має безсимптомний перебіг. Лікування субклінічного гіпотиреозу в дітей старше 3 років зазвичай розглядають лише тоді, коли рівень ТТГ

Таблиця 3. Клінічні рекомендації щодо замісної терапії тироксином під час вагітності

Організація (рік рекомендацій)	Субклінічний гіпотиреоз	Ізольована гіпотироксинемія матері
Американський коледж акушерства та гінекології (2020) [125]	Не лікувати	Не обговорюється
Американська тиреоїдна асоціація (2017) [34]	Лікувати, якщо рівень ТТГ >10 мМО/л або є АТ-ТПО. Розгляньте можливість лікування, якщо рівень ТТГ >4 мМО/л за відсутності АТ-ТПО	Не лікувати
Американське товариство репродуктивної медицини (2015) [134]	Замісна терапія тироксином	Не обговорюється
Європейська тиреоїдна асоціація (2014) [137]	Замісна терапія тироксином	Розгляньте можливість лікування тироксином, якщо ізольована гіпотироксинемія виявлена в першому триместрі вагітності

у сироватці крові >10 мМО/л, особливо за наявності АТ-ТПО, гіперліпідемії [135] або побоювань щодо швидкості росту [136]. За дітьми з менш вираженим підвищенням рівня ТТГ можна спостерігати без терапії [137].

Лікування пацієнтів похилого віку

Особи старше 65-70 років мають підвищений ризик несприятливих ефектів від прийому надмірних доз тироксину, у тому числі серцевої аритмії, прогресуючої серцевої недостатності, посиленого метаболізму кісткової тканини, що призводить до остеопорозу, катаболічної атрофії м'язової тканини, погіршення якості життя і підвищення смертності [138]. Саме тому часто рекомендують починати лікування з низьких доз тироксину (25-50 мкг/добу) і поступово титрувати дози в осіб старше 65 років, особливо в тих, хто має ССЗ. При нормальному старінні може спостерігатися фізіологічне підвищення рівня ТТГ у сироватці крові [139], що є аргументом проти лікування помірного підвищення ТТГ у літніх пацієнтів. Якщо вирішено лікувати субклінічний гіпотиреоз, особливо важливо до початку лікування підтвердити протягом певного часу стійкість підвищення ТТГ вище відповідного віку рівня, оскільки функція ЩЗ може спонтанно нормалізуватися майже в 50% осіб віком ≥ 65 років [140]. Також важливо уникати надмірного лікування, а в пацієнтів старше 70 років рекомендовано досягти рівня ТТГ у сироватці крові 4-6 мМО/л [7].

Резюме

Хоча причини та наслідки гіпотиреозу були вперше описані більш як століття тому [90], важлива інформація щодо поширеності, генетичних причин, зовнішніх факторів і діагностичних порогів, лікування та оптимізації лікування гіпотиреозу все ще обмежена.

У багатьох регіонах світу відсутні дані щодо поширеності первинного гіпотиреозу і захворюваності на нього. Крім того, незважаючи на важливість програм неонатального скринінгу для раннього виявлення й лікування вродженого гіпотиреозу, понад 70% населення світу не проходять скринінг під час народження, що ускладнює оцінку частоти виникнення вродженого

гіпотиреозу [176] і, що важливіше, перешкоджає своєчасному лікуванню.

За оцінками, генотипова зумовленість мінливості рівня ТТГ становить 65%, тоді як у найбільшому на сьогодні загальногеномному асоціативному дослідженні (GWAS) усі 42 значущі асоціації разом становлять 33% генетичної варіації рівнів ТТГ, демонструючи чітку полігенність [13]. Хоча збільшення розміру вибірки в майбутньому GWAS сприятиме виявленню відсутньої генотипової зумовленості мінливості рівня ТТГ, очікується, що вдосконалені методи (такі як секвенування всього геному) також матимуть значний вплив. На додаток до генетичних і вроджених факторів (наприклад, статі) відомо, що фактори ризику довкілля, у тому числі куріння та надмірна вага, впливають на функцію ЩЗ. Однак варіабельність, що пояснюється віком, статтю, курінням, ІМТ, рівнями АТ-ТПО і вживанням алкоголю, разом становить лише $\sim 7\%$ варіації ТТГ і 5% вТ4 [16]. Тому дослідження інших факторів ризику, у тому числі впливу хімічних речовин, що порушують роботу ендокринної системи, необхідне для визначення їхнього впливу на ризик розвитку дисфункції ЩЗ, можливо, починаючи з періоду до або самого зачаття.

Для уникнення гіпотиреозу необхідно споживати оптимальну кількість йоду. Незважаючи на те що йодування солі було впроваджено в більш як 120 країнах світу, дефіцит йоду легкого і помірного ступеня все ще залишається проблемою громадського здоров'я в багатьох регіонах. Крім того, сіль усе частіше споживається з комерційно оброблених харчових продуктів, які зазвичай не використовують йодовану сіль, що призводить до змін у йодному статусі на національному і регіональному рівнях. Програми йодування солі потребують ретельного моніторингу з метою уникнення дефіциту або надлишку йоду в населення [177]. Групи, найвразливіші до дефіциту йоду, – це маленькі діти, особливо віком до 6 міс, а також вагітні й жінки, які годують груддю, оскільки дефіцит йоду в плода і в дитини раннього віку може призвести до когнітивних розладів. Низьке споживання йоду під час лактації призводить до зниження його вмісту в грудному молоці, що особливо важливо, оскільки останнє може бути єдиним джерелом йоду для

новонароджених до 6 міс [178]. Кілька національних опитувань показують, що багато вагітних жінок наразі споживають недостатньо йоду [179]. В одному з досліджень, проведених у Великій Британії, середня концентрація йоду в сечі вагітних жінок становила 85,3 мкг/л, що відповідає дефіциту йоду [179]. За рекомендаціями ВООЗ вагітні досягають оптимального йодного статусу, коли медіана концентрації йоду в сечі становить 150-249 мкг/л (у невагітних це значення становить 100-199 мкг/л). Гіпотиреоз під час вагітності особливо важко діагностується і лікується.

На сьогодні не встановлено консенсусу щодо порогових значень сироваткового рівня ТТГ для початку лікування, і дискусія щодо визначення дисфункції ЩЗ під час вагітності триває.

Діагностика гіпотиреозу базується на лабораторних вимірюваннях сироваткових рівнів ТТГ і вТ₄. Референтні діапазони ТТГ і вТ₄, визначені 2,5-м і 97,5-м перцентилями, зазнали критики через їх довільний характер і те, що вони не враховують потенційний довгостроковий ризик серйозних захворювань [99]. Як субклінічний, так і явний гіпотиреоз пов'язані з підвищеним ризиком ішемічної хвороби серця і факторів ризику ССЗ, таких як неалкогольна жирова хвороба печінки. Крім того, були запропоновані вікові референтні діапазони сироваткового рівня ТТГ для того, щоб уникнути необґрунтованого лікування людей похилого віку, особливо в контексті субклінічного гіпотиреозу [140]. Це уявлення ґрунтується на припущенні, що рівень ТТГ з віком зростає. Два дослідження, одне в Австралії (n=1100) [184], а інше в США (n=834), виявили, що рівень ТТГ у сироватці крові підвищується з віком, тоді як дослідження в Нідерландах (n=1225) повідомило про відсутність змін рівня ТТГ з віком [16]. Крім того, в одному з досліджень, проведених в Австралії, було встановлено, що в осіб із найвищим рівнем ТТГ на початку дослідження з часом спостерігали найменше його підвищення [184]. Ці суперечливі результати потребують подальших досліджень у більших популяціях дорослих для визначення відповідних вікових референтних меж.

Гормони ЩЗ зазнають тканинспецифічного метаболізму, у тому числі дейодування, сульфатування, глюкуронідації, дезамінування і декарбоксілювання. Відповідно, є широкий спектр метаболітів тиреоїдних гормонів [184]. У дослідженнях на тваринах і кількох дослідженнях на людях із невеликим розміром вибірки різні метаболіти гормонів ЩЗ продемонстрували чіткий вплив на серцево-судинну систему та серцево-судинні фактори ризику [185]. Проте на сьогодні бракує інформації про важливість метаболітів тиреоїдних гормонів для прогнозування результатів лікування пацієнтів із ССЗ та їх потенційну корисність як детермінанти ССЗ у загальній популяції, у тому числі осіб із гіпотиреозом.

Залишкові симптоми та інші прояви гіпотиреозу в пацієнтів, які отримували замісну терапію, пояснюють нездатністю монотерапії тироксिनном відновити нормальну фізіологію ЩЗ, особливо нормальне співвідношення Т4 і Т3 у сироватці крові. У кількох дослідженнях вивчали ефективність комбінованої терапії тироксिनном і трийодтироніном; результати виявилися неоднозначними. Ця невідповідність пояснюється невеликими розмірами вибірки і потенційною мінливістю частки учасників з одонуклеотидним поліморфізмом (ОНП) D102T92A. Вважають, що відсутність відповіді на монотерапію в підгрупі пацієнтів із гіпотиреозом пов'язана з наявністю ОНП, який знижує активність D102 і, отже, зменшує перетворення Т4 на Т3. Однак у жодному з включених у метааналіз досліджень, в якому оцінювали вплив комбінованої терапії, не повідомляли частку пацієнтів із ОНП [159]. Таким чином, необхідні подальші дослідження з більшою вибіркою пацієнтів для оцінки ефективності й безпечності комбінованої терапії.

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд статті Loyal Chaker et al.
Hypothyroidism. Nature Reviews Disease Primers
volume 8, 30 (2022)

Підготувала **Ганна Кирпач**

Повну версію статті дивіться: <https://www.nature.com/articles/s41572-022-00357-7>

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!



Айглімет

vildagliptin+metformin

- Вплив на декілька патофізіологічних механізмів¹
- Терапевтично оптимальна комбінація дозувань
- Надійний комплаєнс

Айгліп[®]

Vildagliptin

- Глюкозозалежна регуляція вуглеводного обміну²
- Мінімальний ризик гіпоглікемії³
- Протективний вплив на функцію β-клітин⁴



МИСТЕЦТВО ЦІНУВАТИ ЧАС

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІМЕТ

Склад. Діючі речовини: вільдагліптин, метформін гідрохлорид. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Код АТХ A10B D08. **Показання.** Айглімет показаний для лікування пацієнтів із цукровим діабетом II типу; дорослих пацієнтів, у яких належний контроль рівня глюкози не може бути забезпечений пероральним прийомом метформіну як монотерапевту у максимально переносимих дозах, або пацієнтів, які вже отримували лікування комбінацією вільдагліптину та метформіну у вигляді окремих препаратів; у комбінації зі сульфонілсечовиною (трикомпонентна комбінована терапія) як додатковий до дієти та вправ засіб при лікуванні пацієнтів, стан яких не контролюється належним чином при застосуванні метформіну та сульфонілсечовини; для проведення трикомпонентної комбінованої терапії з інсуліном як додатковий до дієти та вправ засіб для покращення контролю рівня глюкози при лікуванні пацієнтів, у яких застосування стабільної дози інсуліну та метформіну як монотерапії не забезпечує належного контролю рівня глюкози. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до вільдагліптину, або метформіну гідрохлориду, або до будь-яких інших компонентів препарату. Діти. Айглімет не рекомендується застосовувати для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років). **Побічні реакції.** Більшість випадків були легкими та зникали при продовженні лікування вільдагліптину та метформіну, повний перелік побічних дій можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Айглімет не замінює інсуліну для інсулінозалежних пацієнтів. Препарат не слід застосовувати у пацієнтів з діабетом I типу. **Умови зберігання.** Даний лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Упаковка. По 7 таблеток/білістри, по 4 білістри у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** № UA/18279/01/01 (Наказ МОЗ України від 04 вересня 2020 р. № 2032). **Р.П.** № UA/18310/01/01 (наказ МОЗ УКРАЇНИ від 17 вересня 2020 р. № 2119). **Виробник.** АТ «Фармак» (первинне та вторинне пакування, маркування, випуск серії з продукції in bulk фірма-виробника «Оман Фармасютікал Продактс Компані ЛІТС», Оман).

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Айглімет.

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІП

Склад: діюча речовина: вільдагліптин, 1 таблетка містить вільдагліптину 50 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні синтетичні та інші засоби. Інгібітори дипептидилпептидази-4. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з цукровим діабетом типу II. Як монотерапія, у складі подвійної пероральної терапії у комбінації з: метформіном, сульфонілсечовиною, тіазолідиндоном, у складі потрійної пероральної терапії в комбінації з: сульфонілсечовиною та метформіном, у комбінації з інсуліном (з метформіном або без), коли дієта та фізичні вправи разом зі стабільною дозою інсуліну не забезпечують адекватного глікемічного контролю. **Противпоказання.** Відомо гіперчутливість до вільдагліптину або до будь-якої допоміжної речовини. Застосування у період вагітності та годування груддю. Дітям та підліткам віком до 18 років застосування препарату Айгліп[®] не рекомендується. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована добова доза вільдагліптину становить 100 мг, яку розділяють на два прийоми: 50 мг вранці та 50 мг ввечері. **Побічні реакції.** Більшість побічних реакцій, що виникали при прийомі вільдагліптину, були легкими за характером та тимчасовими і не вимагали припинення лікування. Повний перелік побічних ефектів можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Препарат не слід застосовувати для лікування пацієнтів з діабетом типу I або діабетичним кетоацидозом. Досвід застосування препарату для лікування пацієнтів з помірними або тяжкими порушеннями функції нирок, а також пацієнтів із ННТЗ на гемодіалізі обмежений. Порушення функції печінки. Айгліп[®] не рекомендований для застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки, у тому числі пацієнтам, у яких до лікування рівень АЛТ або АСТ більше ніж у 3 рази перевищував верхню межу норми. Контроль рівнів ферментів печінки. **Умови зберігання.** Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. **Упаковка.** По 10 таблеток у білістрі. По 3 білістри у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** № UA/17556/01/01, від 12 серпня 2019 р. (наказ МОЗ України від 12 серпня 2019 р. № 1772). **Виробник.** АТ «Фармак».

2. El-Ouaghli A, Rehling E, Holst JJ, et al. The dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin does not accentuate glibenclamide-induced hypoglycemia but reduces glucose-induced glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide secretion. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Nov;92(11):4165-71. doi: 10.1210/jc.2006-1932. 3. Fonseca V, Scherzer A, Albrecht D. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. Diabetologia 2007; 50: 1148–1155. 4. Fowler J.J., Foley J.E., Banerji M.A. et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. Diabetes Obes Metab 2008; 10:1047–1056. 4. Eur J Pharmacol. 2011 Jan 15;650(2-3):703-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.10.062. Epub 2010 Nov 9. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell mass in neonatal rats. Duttaroy A, Voelker F, Meriam K, Zhang X, Ren X, Subramanian K, Hughes TE, Burkey BF.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування препаратів. Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

УКР/ПРОМО/06/2021/АЙМ/АЙГ/ДМ/001

АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.
Тел.: +38 (044) 239-19-40 | факс: +38 (044) 485-26-86
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua





ADA 2022: рекомендації щодо менеджменту дітей і підлітків із цукровим діабетом

Лікування дітей і підлітків із цукровим діабетом (ЦД) відрізняється від рутинної терапії дорослих із цим захворюванням. Епідеміологія, патофізіологія, особливості розвитку ЦД і відповідь на терапію у дітей і дорослих часто відрізняються. Існують також відмінності в догляді за дітьми й підлітками з ЦД 1/2 типів, а також іншими формами ЦД. У 2022 р. Американська діабетологічна асоціація (American Diabetes Association – ADA) оновила клінічні настанови «Стандарти надання медичної допомоги особам із ЦД». Пропонуємо ознайомитися з основними рекомендаціями щодо менеджменту дітей і підлітків із ЦД.

Навчання та підтримка педіатричних пацієнтів із ЦД

14.1. Особи молодого віку з ЦД 1 типу та їхні батьки мають отримувати індивідуалізоване навчання щодо самообслуговування при ЦД відповідно до національних стандартів діагностики й лікування пацієнтів (з урахуванням особливостей локальних протоколів; рівень доказів (РД) В).

Дієтоterapia

14.2. Індивідуальне дієтичне харчування дітей і підлітків із ЦД 1 типу є обов'язковою складовою терапії ЦД (РД А).

14.3. Контроль уживання вуглеводів є ключовим компонентом в оптимізації глікемічного контролю (РД В).

14.4. Повноцінність харчування особи з ЦД має оцінюватись досвідченим дієтологом під час встановлення діагнозу, а надалі – щороку (РД В).

Фізична активність

14.5. Усім пацієнтам молодого віку з ЦД 1 типу рекомендована фізична активність у межах 60 хв/день, а також інтенсивні силові вправи принаймні тричі на тиждень (РД С).

14.6. Часте вимірювання рівня глюкози перед, під час і після фізичних вправ (за допомогою глюкометра чи системи постійного моніторингу рівня глюкози) є важливим у профілактиці, виявленні й лікуванні гіпо- і гіперглікемії, пов'язаних із фізичною активністю (РД С).

14.7. Молодь та їхніх батьків/опікунів потрібно інформувати щодо цільових значень глікемії перед, під час і після фізичної активності, а також щодо методів її корекції (РД Е).

14.8. Люди молодого віку та їхні батьки/опікуни мають навчитися запобігати розвитку гіпоглікемії під час, безпосередньо після, а також наступної ночі після фізичної активності. Лікування гіпоглікемії має бути доступним перед, під час і після відповідної активності (РД С).

Психосоціальні питання

14.9. Під час діагностики та подальшого спостереження оцініть психосоціальні питання та сімейні стреси, які можуть впливати на лікування ЦД, а також направте пацієнта до досвідченого спеціаліста з психічного здоров'я, бажано з досвідом роботи з дітьми з ЦД (РД Е).

14.10. Фахівці з психічного здоров'я мають бути невід'ємною складовою мультидисциплінарної команди фахівців (РД Е).

14.11. Заохочуйте сім'ї осіб із ЦД до навчання і враховуйте, що передчасне виникнення ЦД в осіб молодого віку може призводити до діабетичного вигорання, субоптимального ведення захворювання чи погіршення контролю глікемії (РД А).

14.12. Надавачі медичних послуг мають оцінити безпечність їжі, наявність житла, медичну грамотність, фінансові бар'єри та соціальну підтримку і на підставі отриманої інформації обирати стратегію менеджменту (РД Е).

14.13. Надавачі медичних послуг мають запитувати осіб молодого віку та їхніх батьків/опікунів про соціальну адаптацію (відносини з однолітками) та успішність у школі для визначення необхідності подальших обстежень (РД В).

14.14. Оцініть психосоціальний і діабет-асоційований дистрес, який зазвичай починається із 7-8 років (РД В).

14.15. Пропонуйте підліткам проводити час наодинці з їхнім(-ими) опікуном(-ами), починаючи з 12 років, або коли це відповідає розвитку (РД Е).

14.16. Починаючи з пубертатного віку рекомендовано включати прегравідарну підготовку до рутинного менеджменту всіх дівчат репродуктивного віку з ЦД (РД А).

14.17. Проведіть скринінг серед пацієнтів віком 10-12 років із ЦД 1 типу щодо порушення харчування. Для скринінгу рекомендовано використовувати «Опитувальник розладів харчової поведінки при ЦД» (Diabetes Eating Problems Survey-Revised – DEPS-R), який є надійним, швидким і достовірним інструментом скринінгу для визначення порушень харчової поведінки (РД В).

Контроль глікемії, способи введення інсуліну і поставлені цілі

14.18. Усі діти й підлітки з ЦД 1 типу мають контролювати рівень глюкози (від 6 до 10 разів на день, за допомогою глюкометра чи системи безперервного моніторингу рівня глюкози), у тому числі перед їжею чи перекусами або в певних ситуаціях, наприклад під час фізичних вправ, водіння чи за наявності ознак гіпоглікемії (РД В).

14.19. Безперервний моніторинг рівня глюкози в режимі реального часу (РД В) чи періодичне визначення рівня глюкози (РД Е) рекомендовані для молодих осіб із ЦД, які отримують щоденні багаторазові ін'єкції інсуліну чи вводять його за допомогою інсулінової помпи і здатні застосовувати засіб безпечно (самостійно чи з допомогою членів родини). Вибір пристрою має ґрунтуватися на особливостях пацієнта, його бажанні і потребах (РД А).

14.20. Молодим людям із ЦД 1 типу слід рекомендувати системи доставки інсуліну тоді, коли пацієнти здатні їх безпечно використовувати (самостійно чи з допомогою членів родини). Під час вибору пристрою потрібно враховувати індивідуальні особливості пацієнта, його бажання та потреби (РД А).

14.21. Особам молодого віку з ЦД 1 типу, які отримують багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну, потрібно рекомендувати інсулінові помпи (у разі можливості їх безпечно використання). Вибір пристрою залежить від індивідуальних особливостей пацієнта, його бажання і потреб (РД А).

14.22. Необхідно стимулювати пацієнтів застосовувати в школах системи безперервного моніторингу рівня глюкози, інсулінових pomp, інсулінових ручок із можливістю підключення

до смартфона (connected insulin pens), а також автоматизованих систем доставки інсуліну (РД Е).

14.23. Цільовий рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) є індивідуальним і має періодично переглядатися. Рівень $HbA_{1c} < 7\%$ (53 ммоль/моль) підходить для більшості дітей (РД В).

14.24. Менш суворі цільові рівні HbA_{1c} (наприклад, $< 7,5\%$ (55 ммоль/моль) можуть підходити для пацієнтів, які:

- не можуть повідомити про симптоми гіпоглікемії;
- не знають ознак гіпоглікемії;
- не мають доступу до аналогових інсулінів, систем доставки інсуліну і/або систем безперервного моніторингу рівня глюкози;
- не можуть регулярно контролювати рівень глюкози;
- мають інші фактори, які підвищують рівень HbA_{1c} (РД В).

14.25. Ще менш суворе цільове значення HbA_{1c} (наприклад, $< 8\%$ (64 ммоль/моль) може бути оптимальним для пацієнтів із тяжкою гіпоглікемією в анамнезі, при очікуваній обмеженій тривалості життя, а також тоді, коли шкода від лікування може бути більшою за користь (РД В).

14.26. Суворіші цільові рівні HbA_{1c} (наприклад, $< 6,5\%$ (48 ммоль/моль) можна запропонувати для окремих пацієнтів за умови, що їх можна буде досягти без ризику розвитку значної гіпоглікемії і негативного впливу на самопочуття, а також у тих осіб, які мають неглікемічні фактори, які знижують рівень HbA_{1c} (наприклад, зниження тривалості життя еритроцитів). Нижчі цільові рівні можуть також бути доречними під час фази «медового місяця» (РД В).

14.27. Крім оцінки рівня HbA_{1c} бажано враховувати показники, отримані при безперервному моніторингу рівня глюкози протягом останніх 14 днів (або довше в пацієнтів із нестабільним рівнем глікемії). Треба оцінювати час у межах цільового рівня (70-180 мг/дл), а також нижче (< 70 і < 54 мг/дл) і вище цільового рівня (> 180 мг/дл) (РД Е).

Автоімунні захворювання

14.28. За наявності симптомів автоімунних захворювань їх потрібно оцінювати відразу після встановлення діагнозу ЦД 1 типу (РД В).

Захворювання щитоподібної залози

14.29. Після встановлення діагнозу ЦД 1 типу в дітей потрібно розглянути необхідність

визначення антитіл до тиреоїдної пероксидази і тиреоглобуліну (РД В).

14.30. Визначте рівень тиреотропного гормону (ТТГ) після стабілізації стану пацієнта чи невдовзі після корекції глікемії. У разі нормального значення ТТГ перевіряйте його кожні 1-2 роки, а за наявності антитіл до тиреоїдної пероксидази і тиреоглобуліну, симптомів дисфункції чи збільшення щитоподібної залози (ЩЗ) – частіше (РД В).

Целиакія

14.31. Обстежуйте молодих осіб із ЦД 1 типу на целиакію шляхом визначення антитіл (IgA) до тканинної трансглутаминази, у разі задокументованих нормальних сироваткових рівнів IgA, відразу після встановлення діагнозу ЦД або IgG до тканинної трансглутаминази й дезамінованих пептидів гліадину, якщо рівень IgA недостатній (РД В).

14.32. Проведіть повторний скринінг через 2 роки після встановлення діагнозу ЦД, а потім – кожні 5 років. Частіше обстежуйте пацієнтів за наявності відповідних симптомів, а також целиакії в родичів першого ступеня споріднення (РД В).

14.33. Особи з підтвердженою целиакією мають отримувати безглютенову діету для лікування і профілактики ускладнень захворювання. Пацієнтів слід направити на консультацію до дієтолога, який має досвід менеджменту пацієнтів із ЦД і целиакією (РД В).

Оцінка кардіоваскулярного ризику Скринінг артеріальної гіпертензії

14.34. Пацієнтам під час кожного візиту слід рутинно вимірювати артеріальний тиск (АТ). У молодих пацієнтів із високим АТ оцінку його рівня рекомендовано розглядати на підставі трьох окремих вимірювань (≥ 90 -го перцентилу для віку, статі і зросту або в підлітків ≥ 13 років АТ $\geq 120/80$ мм рт. ст.) (РД В).

Лікування АГ

14.35. Лікування підвищеного АТ (АТ від 90-го до 95-го перцентилу для статі, віку і зросту або в підлітків ≥ 13 років 120-129/ <90 мм рт. ст.) полягає у зміні способу життя, який має охоплювати здорове харчування, фізичну активність, сон і, за потреби, корекцію маси тіла (РД С).

14.36. При підтвердженій артеріальній гіпертензії (АГ) (стійке підвищення АТ ≥ 95 -го перцентилу для віку, статі і росту або в підлітків ≥ 13 років – $\geq 130/90$ мм рт. ст.) крім модифікації способу життя слід призначати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) чи блокатори

рецепторів ангіотензину (БРА). У зв'язку з потенційними тератогенними ефектами цих препаратів їх застосування треба уникати в жінок репродуктивного віку, які не користуються надійними засобами контрацепції (РД В).

14.37. Мета лікування АГ полягає в досягненні рівня АТ < 90 -го перцентилу для статі, віку і зросту або в підлітків ≥ 13 років – $< 130/80$ мм рт. ст. (табл. 1, 2) (РД С).

Скринінг дисліпідемії

14.38. Ліпідний профіль потрібно визначати після встановлення діагнозу, бажано після покращення рівня глікемії, у віці ≥ 2 роки. Якщо початковий рівень холестерину (ХС) ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) становить ≤ 100 мг/дл (2,6 ммоль/л), повторне обстеження потрібно провести у віці 9-11 років. Початкове обстеження має проводитися натще і може не включати визначення рівня ХС ЛПВЩ.

14.39. Якщо рівень ХС у межах норми [< 100 мг/дл (2,6 ммоль/л)], повторно ліпідний профіль треба оцінювати 1 раз на 3 роки (РД Е).

Лікування дисліпідемії

14.40. При дисліпідемії початкове лікування спрямоване на корекцію глікемії й обмеження вживання жирів (до 25-30% добової кількості калорій), насичених жирів ($< 7\%$ добової кількості калорій), зменшення вживання ХС (< 200 мг/добу), виключення трансжирів і збільшення вживання мононенасичених жирів ($< 10\%$ добової кількості калорій) (РД А).

14.41. У пацієнтів віком > 10 років можна розглянути застосування статинотерапії тоді, коли після зміни харчування і способу життя рівень ХС ЛПНЩ становить > 160 мг/дл (4,1 ммоль/л) в осіб без факторів ризику або > 130 мг/дл (3,4 ммоль/л) в осіб із більш як 1 фактором ризику серцево-судинних ускладнень (РД Е).

У зв'язку з потенційними тератогенними ефектами статинів їх не рекомендується застосовувати в жінок репродуктивного віку, які не користуються надійними засобами контрацепції (РД В).

14.42. При лікуванні цільовий рівень ХС ЛПНЩ становить < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) (РД Е).

Куріння

14.43. Під час кожного візиту до лікаря пацієнтів із ЦД треба опитувати щодо куріння. Особам, які не палять, потрібно рекомендувати утримуватися від паління, а тим, хто вже палить, – надати рекомендації щодо відмови від нього (РД А).

Таблиця 1. Рекомендації щодо виявлення і лікування ускладнень і супутніх станів у педіатричних пацієнтів із ЦД 1 типу

Захворювання ЦД	Цілі	АГ	Дисліпідемія	Нефропатія	Ретинопатія	Нейропатія
Відповідні рекомендації	14,29 і 14,30	14,4 і 14,37	14,38 і 14,42	14,45 і 14,46	14,47 і 14,49	14,50
Метод	ТГГ: розгляньте анти-тиреоглобулін і анти-тіла до антитиреоїдної пероксидазині рівні ІgA	Вимірювання АТ	Ліпідний профіль, спочатку можна визначати не натще	Альбумін-креатинінове співвідношення	Розширена фундоскопія чи фотографування сітківки	Обстеження ніг із визначенням пульсу, проведеним ріпріск-тесту, тесту на чутливість з 10-грамовим монофіламентом, дослідження вібраційної чутливості і рефлексів стопи
Коли розпочати	Відразу після встановлення діагнозу	У момент встановлення діагнозу	Відразу після встановлення після покращення глікемії та у дітей ≥ 2 років	Пубертатний період чи > 10 років (що настане раніше), при тривалості ЦД понад 3 роки	Пубертатний період чи > 11 років (що настане раніше), при тривалості ЦД не менше 3–5 років	Пубертатний період чи > 10 років (що настане раніше), при тривалості ЦД > 5 років
Частота наступної оцінки	При відсутності антитіл до тиреоглобуліну і тиреоїдної пероксидази – кожні 1–2 роки; частіше – при розвитку симптомів чи наявності таких антитіл	Через 2 роки, надалі – через 5 років; при виникненні симптомів – раніше	Якщо рівень ЛПНЩ ≤ 100 мг/дл – повторити у 9–11 років; якщо < 100 мг/дл – оцінювати кожні 3 роки	При нормальному значенні – щороку; у разі відхилення – отримати підтвердження у 2 із 3 зразків через 6 міс	У разі норми – кожні 2 роки; розглянути меншу частоту обстежень (кожні 4 роки) при значенні НbA _{1c} $< 8\%$ і за умови погодження з офтальмологами	У разі норми – щороку
Цілі	–	< 90 -го перцентилю для віку, статі і зросту; якщо вік ≥ 13 років, то $< 120/80$ мм рт. ст.	ЛПНЩ ≤ 100 мг/дл	Альбумін-креатинінове співвідношення < 30 мг/г	Відсутність ретинопатії	Відсутність нейропатії
Лікування	Відповідне лікування супутньої патології ЦД	Зміна способу життя при підвищеному АТ (визначається як АТ від 90-го до 95-го перцентилю для віку, статі і зросту, у підлітків ≥ 13 років – від 120–129/80 мм рт. ст.); Зміна способу життя та ІАПФ чи БРА при АТ ≥ 95 -го перцентилю для віку, статі, зросту, а у підлітків ≥ 13 років – $\geq 130/80$ мм рт. ст.	При відхиленні від норми – оптимізація глікемічного контролю і дієтологія; якщо через 6 міс ЛПНЩ > 160 мг/дл чи > 130 мг/дл з факторами кардіоваскулярного ризику, почніть статинотерапію (в осіб > 10 років)	Оптимізуйте глікемію та АТ; призначте альбумін-креатинінове співвідношення підвищене у 2 з 3 зразків через 6 міс	Оптимізуйте контроль глікемії; лікування в офтальмолога	Оптимізуйте контроль глікемії; направте на консультацію до невролога

Таблиця 2. Рекомендації щодо виявлення і лікування ускладнень і супутніх станів у піддіабетичних пацієнтів із ЦД 2 типу

	АГ	Нефропатія	Нейропатія	Ретинопатія	НАЖХП	Обструктивне апное під час сну	Синдром полікістозних яєчників (для підлітків жіночої статі)	Дисліпідемія
Відповідні рекомендації	14,77-14,80	14,81-14,86	14,87 і 14,88	14,89 і 14,94	14,93 і 14,94	14,95	14,96-14,98	14,100-14,104
Метод	Вимірювання АТ	Альбумін-креатинінове співвідношення	Обстеження ніг із визначенням пульсу, проведенням ріпрігскі-тесту, тесту на чутливість із 10-грамовим монофіламентом, дослідження вібраційної чутливості і рефлексів стопи	Розширена фундоскопія	Визначення рівнів АЛП і АСТ	Скринінг симптомів	Скринінг симптомів, лабораторне обстеження за наявності симптомів	Ліпідний профіль
Коли почати	При встановленні діагнозу	При встановленні діагнозу	При встановленні діагнозу	При встановленні діагнозу чи невдовзі після цього	При встановленні діагнозу	При встановленні діагнозу	При встановленні діагнозу	Невдовзі після встановлення діагнозу, бажано після нормалізації глікемії
Наступна частота	Під час кожного візиту	При нормальному значенні – щороку; при зміні – повторно для підтвердження у 2 із 3 зразків через 6 міс	При нормі – щороку	При нормі – щороку	Щороку	Під час кожного візиту	Щороку	Щороку
Цільове значення	<90-го перцентилу для віку, статі, зросту; якщо ≥ 13 років – то <130/80 мм рт. ст.	<30 мг/г	Відсутність нейропатії	Відсутність ретинопатії	-	-	-	ЛПНЩ <100 мг/дл, ЛПВЩ >35 мг/дл, тригліцериди <150 мг/дл
Лікування	Зміна способу життя при підвищеному АТ (визначається як АТ від 90-го до 95-го перцентилу для віку, статі і зросту, у підлітків ≥ 13 років – від 120–129 / <80 мм рт. ст.). Зміна способу життя та АІФФ чи БРА при АТ (АТ >95-го перцентилу для віку, статі, зросту, а в підлітків ≥ 13 років – $\geq 130/80$ мм рт. ст.	Оптимізуйте контроль глікемії та АТ. Призначте АІФФ тоді, коли альбумінокреатинінове співвідношення підвищене у 2 із 3 зразків через 6 міс	Оптимізуйте контроль глікемії; направте на консультацію до невролога	Оптимізуйте контроль глікемії; лікування в офтальмолога	При стійкому підвищенні чи зростанні рівня трансаміназ направте на консультацію до гастроентеролога	При позитивних симптомах направте на консультацію до спеціаліста зі сну та на полісомнографію	За відсутності протипоказань – пероральні таблетовані контрацептиви; дієтогенетерапія; метформін	При відхиленні від норми – оптимізуйте глікемічний контроль і медичне дитячине харчування; якщо через 6 міс ЛПНЩ >130, почніть статинотерапію (в осіб старше 10 років); якщо рівень тригліцеридів >400 мг/дл нагаче чи >1,000 після їди, призначте фібрати
Примітки.	НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки; АЛП – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза; АІФФ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза; АІФФ – аланінамінотрансфераза.							

14.44. Не рекомендуйте використання електронних сигарет (РДА).

Мікросудинні ускладнення

Скринінг на виявлення нефропатії

14.45. Потрібно щороку визначати альбумінурію (краще в ранковій порції сечі) для оцінки співвідношення альбумін/креатинін. Це дослідження рекомендовано проводити в пацієнтів віком >10 років або з початком статевого дозрівання (залежно від того, що настане раніше). Обстеження проводять за умови тривалості ЦД >5 років (РД В).

ЦД 2 типу

Сучасні дані свідчать, що частота ЦД 2 типу серед осіб молодого віку продовжує зростати. На сьогодні у США захворюваність становить приблизно 5 тис нових випадків на рік. Відповідно до прогнозу Центрів із контролю і профілактики

захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC), кількість пацієнтів із ЦД 2 типу збільшуватиметься на 2,3% щороку, а поширеність в осіб віком <20 років збільшиться вчетверо протягом наступних 40 років. Дані літератури свідчать, що ЦД 2 типу в молоді відрізняється не лише від ЦД 1 типу, але і від ЦД 2 типу в дорослих і характеризується швидким прогресувальним зниженням функції β-клітин і швидким розвитком ускладнень [3, 179].

Скринінг і діагностика

14.51. Оцінку ризику виникнення предіабету і/або ЦД 2 типу слід проводити з моменту статевого дозрівання чи з 10 років (залежно від того, що настане раніше) в осіб із надмірною масою тіла (індекс маси тіла (ІМТ) ≥85-го перцентилу) чи ожирінням (ІМТ ≥95-го перцентилу), а також у пацієнтів з >1 додатковим фактором ризику розвитку ЦД (рис.).

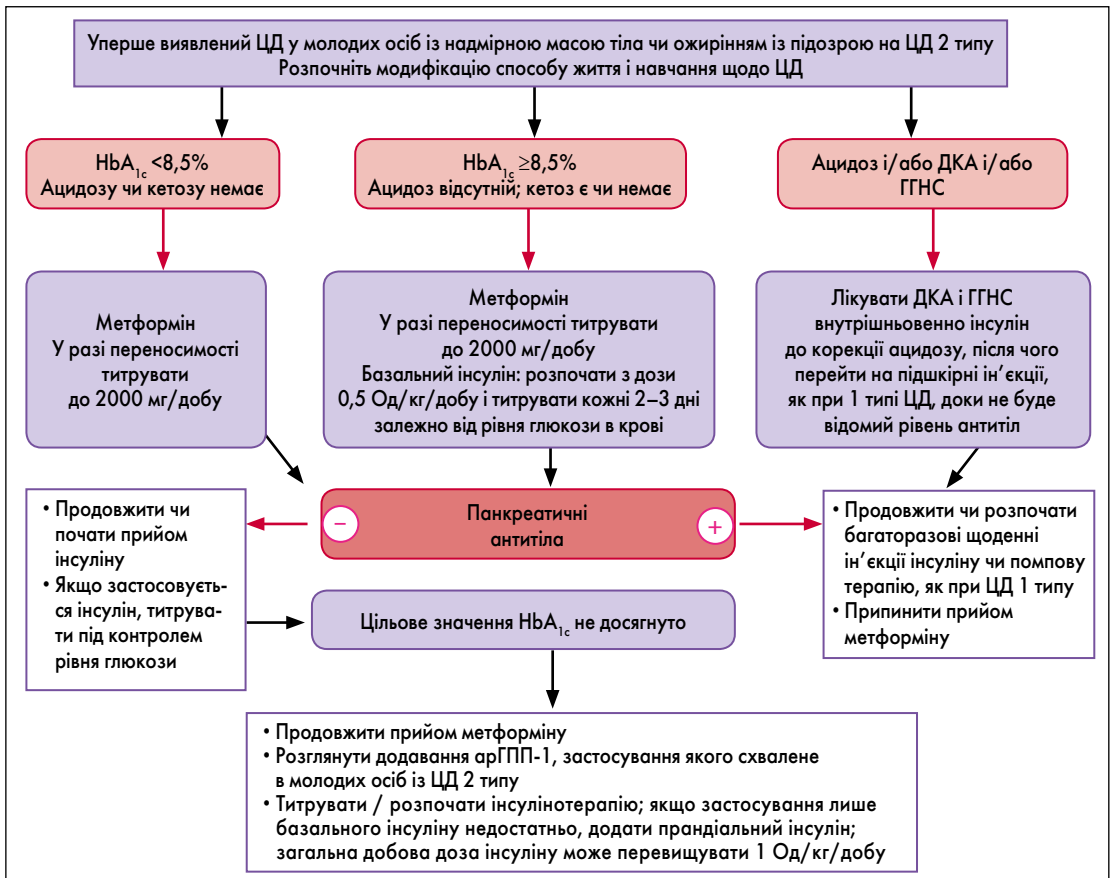


Рис. Лікування вперше виявленого ЦД у молодих осіб із зайвою вагою або ожирінням

Примітки. ДКА – діабетичний кетоацидоз; ГНС – гіперглікемічний гіперосмолярний некетоацидотичний синдром; арГПП-1 – агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1.

14.52. За відсутності відхилень скринінг проводять кожні 3 роки, а при підвищенні ІМТ – частіше (РД С).

14.53. Для діагностики предіабету чи ЦД в дітей і підлітків можна використовувати визначення глюкози в плазмі натще, глюкозотолерантний тест і визначення рівня HbA_{1c} (РД В).

Проблеми діагностики

Через значне поширення ожиріння в дітей відрізнити ЦД 1 типу від ЦД 2 типу може бути складно. Надмірна маса тіла й ожиріння часто наявні в дітей із ЦД 1 типу, а діабет-асоційовані антитіла і кетоацидоз можуть спостерігатись у педіатричних пацієнтів із ЦД 2 типу. Наявність антитіл до острівців підшлункової залози асоціюється зі швидшим прогресуванням інсулінової недостатності.

На момент встановлення діагнозу ЦД 2 типу серед осіб віком 10-19 років кетоацидоз визначався майже в 6% осіб. Також ЦД 2 типу (хоча і нечасто) може спостерігатися і в дітей віком <10 років, що необхідно враховувати при проведенні диференційної діагностики. Окрім того, ожиріння може сприяти розвитку ЦД 1 типу, що ще більше стирає межі між типами ЦД. Однак встановлення точного діагнозу є критично важливим, адже режим лікування, навчання, дієта і перебіг захворювання в пацієнтів із різними типами ЦД значно відрізняються.

Ведення пацієнтів

Модифікація способу життя

14.55. Усіх пацієнтів молодого віку з ЦД 2 типу та їхні родини слід навчати самообслуговуванню при ЦД, а також забезпечувати їм специфічну підтримку відповідно до локальних протоколів (РД В).

14.56. Молоді люди з надмірною вагою / ожирінням і ЦД 2 типу та члени їхніх родини мають бути навчені стратегії, спрямованій на зниження маси тіла на 7-10% (РД С).

14.57. Враховуючи необхідність довготривалого контролю маси тіла в молодих осіб із ЦД 2 типу, модифікація способу життя має ґрунтуватися на моделі постійного догляду, яка входить до схеми лікування ЦД (РД Е).

14.58. Дітей і підлітків із предіабетом і ЦД 2 типу потрібно заохочувати до щоденної середньо- і високоінтенсивної фізичної активності (не менш ніж 60 хв на добу), при цьому

силові вправи потрібно виконувати принаймні тричі на тиждень (РД В). Тривалість сидіння потрібно зменшити (РД С).

14.59. Діти і підлітки з ЦД 2 типу мають вживати достатню кількість поживних речовин. У харчуванні треба зменшити кількість калорійних харчових продуктів, бідних на поживні речовини, особливо це стосується цукровмісних напоїв (РД В).

Глікемічні цілі

14.60. Контроль рівня глюкози крові має бути індивідуальним і враховувати фармакологічне лікування пацієнта (РД Е).

14.61. Безперервний моніторинг рівня глюкози потрібно запропонувати пацієнтам із ЦД 2 типу молодого віку, які отримують інсулін за допомогою багаторазових щоденних ін'єкцій чи постійної підшкірної інфузії (у разі можливості безпечного використання). Вибір пристрою залежить від індивідуальних особливостей пацієнта, його бажання і потреб (РД Е).

14.62. Показники глікемії слід оцінювати кожні 3 міс (РД Е).

14.63. Для більшості дітей і підлітків із ЦД 2 типу рівень HbA_{1c} <7% (53 ммоль/моль) є оптимальним. Суворіший цільовий рівень HbA_{1c} (наприклад, <6,5% (48 ммоль/моль)) може підходити для окремих пацієнтів, якщо вони здатні його досягти без епізодів значної гіпоглікемії чи інших побічних ефектів терапії. До таких пацієнтів можуть належати особи з короткою тривалістю ЦД і незначним порушенням функції β -клітин, а також ті, у кого лікування лише за допомогою модифікації способу життя чи застосування метформіну забезпечило нормалізацію маси тіла (РД Е).

14.64. Менш суворі цільові рівні HbA_{1c} [наприклад, 7,5% (58 ммоль/моль)], можуть бути доречними при підвищеному ризику розвитку гіпоглікемії (РД Е).

14.65. Цільовий рівень HbA_{1c} для пацієнтів, які отримують інсулінотерапію, має визначатись індивідуально з урахуванням відносно низької частоти розвитку гіпоглікемії в осіб молодого віку з ЦД 2 типу.

Фармакологічне лікування

14.66. Після встановлення діагнозу ЦД 2 типу крім модифікації способу життя, здорового харчування і підвищення фізичної активності потрібно розпочати фармакологічну терапію (РД А).

14.67. Метформін є препаратом вибору для початкової фармакологічної терапії випадково виявлених і метаболічно стабільних пацієнтів ($HbA_{1c} < 8,5\%$, симптоми відсутні) (рис.) (РД А).

14.68. Молоді особи з вираженою гіперглікемією (глюкоза крові ≥ 250 мг/дл ($13,9$ ммоль/л), $HbA_{1c} \geq 8,5\%$ (69 ммоль/моль) без ацидозу, з такими симптомами, як поліурія, полідипсія, ніктурія і/або втрата маси тіла, мають спочатку лікуватися базальним інсуліном. У цей час потрібно розпочати титрувати метформін (РД В).

14.69. У пацієнтів із кетозом/кетоацидозом треба розпочати лікування інсуліном для швидкої корекції гіперглікемії та метаболічних розладів. Після корекції ацидозу потрібно розпочати прийом метформіну (одночасно з продовженням підшкірних ін'єкцій інсуліну) (РД А).

14.70. В осіб із тяжкою гіперглікемією [рівень глюкози крові ≥ 600 мг/дл ($33,3$ ммоль/л)] оцініть можливість розвитку ГГНС (РД А).

14.71. Якщо терапія метформіном (окремо чи в комбінації з базальним інсуліном) недостатня для досягнення глікемічних цілей, то в дітей із ЦД 2 типу (віком > 10 років) можна використовувати аргПП-1. Цю групу препаратів можна застосовувати за відсутності в сімейному анамнезі випадків медулярної карциноми ШЗ чи синдрому множинної ендокринної неоплазії 2 типу (РД А).

14.72. Пацієнтам, в яких застосування метформіну, аргПП-1 і базального інсуліну недостатньо для досягнення глікемічних цілей, потрібно призначити ін'єкції базального і прандіального інсуліну чи інсулінові помпи (РД Е).

14.73. У разі досягнення цільового рівня глікемії при застосуванні інсуліну і метформіну дозу інсуліну можна зменшити через 2-6 тиж (на 10-30% кожні декілька днів) (РД В).

14.74. У молодих осіб із ЦД 2 типу потрібно використовувати лише схвалені Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) препарати (окрім клінічних досліджень) (РД В).

Метаболічна хірургія

14.75. У лікуванні підлітків із ЦД 2 типу, які мають тяжкий ступінь ожиріння ($IMT > 35$ кг/м²), з неконтрольованою глікемією і/або серйозними супутніми захворюваннями (незважаючи на модифікацію способу життя і фармакологічні втручання) треба розглянути

проведення метаболічних оперативних втручань (РД А).

Профілактика і лікування ускладнень ЦД АГ

14.77. У молодих осіб із високим рівнем АТ (≥ 90 -го перцентилю для віку, статі і зросту або в підлітків віком ≥ 13 років – $\geq 120/80$ мм рт. ст.) при трьох повторних вимірах рекомендовано проводити амбулаторний моніторинг АТ (РД В).

14.78. Лікування підвищеного АТ (визначається як АТ від 90-го до 95-го перцентилю для віку, статі і зросту, у підлітків ≥ 13 років – від 120-129/ < 80 мм рт. ст.) полягає в модифікації способу життя, дотриманні здорового харчування, оптимальної фізичної активності та сну, а за можливості – корекції маси тіла (РД С).

14.79. БРА чи іАПФ слід призначати при підтвердженій АГ (стійкому підвищенні АТ ≥ 95 -го перцентилю для віку, статі, зросту, у підлітків ≥ 13 років – $\geq 130/80$ мм рт. ст.). У зв'язку з потенційними тератогенними ефектами цих препаратів їх не можна застосовувати в жінок репродуктивного віку, які не користуються надійними засобами контрацепції (РД В).

14.80. Метою лікування АГ є досягнення рівня тиску < 90 -го перцентилю для віку, статі і зросту, а в підлітків ≥ 13 років – рівня тиску $< 130/80$ мм рт. ст. (РД С).

Нефропатія

14.81. Щоденна кількість білка в раціоні має становити 0,8 г/кг (РД Е).

14.82. Альбумін-креатинінове співвідношення потрібно оцінювати після встановлення діагнозу, далі – щороку. Підвищення цього співвідношення має бути підтверджено у 2-3 аналізах (РД В).

14.83. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) потрібно визначати під час діагностики ЦД, далі – щороку (РД Е).

14.84. У пацієнтів із ЦД і АГ при помірному (30-299 мг/г), значному (> 300 мг/г) підвищенні альбумін-креатинінового співвідношення або при ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² рекомендовано призначити іАПФ чи БРА (РД Е). У зв'язку з потенційними тератогенними ефектами цих препаратів їх не рекомендується застосовувати в жінок репродуктивного віку, які не користуються надійними засобами контрацепції (РД В).

14.85. В осіб із нефропатією тривале спостереження (щорічне визначення альбумін-креатинінового співвідношення в сечі, ШКФ і рівня калію в сироватці крові) може допомогти в оцінці прихильності до терапії та у виявленні прогресування захворювання (РД Е).

14.86. При неясній етіології нефропатії, погіршенні альбумін-креатинінового співвідношення у сечі чи зменшенні ШКФ пацієнта необхідно направити на консультацію до нефролога (РД Е).

Нейропатія

14.87. В осіб молодого віку з ЦД 2 типу потрібно проводити скринінг на виявлення нейропатій під час встановлення діагнозу, далі – щороку. Обстеження має охоплювати загальний огляд, оцінку пульсації судин, визначення больової чутливості (pinprick-тест) і тест з 10-грамовим монофіламентом. Окрім цього оцінюють вібраційну чутливість (за допомогою камертона 128 Гц) і гомілково-стопний рефлекс (РД С).

14.88. Профілактика нейропатій полягає в досягненні цільових рівнів глікемії (РД С).

НАЖХП

14.93. Під час встановлення діагнозу ЦД потрібно провести скринінг на виявлення НАЖХП (шляхом визначення рівня АСТ й АЛТ). Надалі обстеження слід проводити щороку (РД В).

14.94. У разі стійкого підвищення або наростання рівня трансаминаз пацієнта потрібно направити на консультацію до гастроентеролога (РД В).

Серцево-судинні захворювання

14.99. Інтенсивні заходи, спрямовані на модифікацію способу життя, зменшення маси тіла, корекцію дисліпідемії, АГ і рівня глікемії, є важливими у профілактиці макросудинних захворювань у дорослому віці (РД Е).

Дисліпідемія

14.100. Скринінгове визначення вмісту ліпідів важливо провести відразу після покращення рівня глікемії, далі – щороку (РД В).

14.101. Оптимальний цільовий рівень ХС ЛПНЩ становить <100 мг/дл (2,6 ммоль/л), ХС ЛПВЩ – >35 мг/дл (0,91 ммоль/л), тригліцеридів – <150 мг/дл (1,7 ммоль/л) (РД Е).

14.102. Якщо рівень ліпідів не відповідає нормі, то початкова терапія полягає в оптимізації рівня глікемії та дотриманні дієти, яка охоплює обмеження вживання жирів (до 25-30% добової кількості калорій), насичених жирів (<7% добової кількості калорій), зменшення ХС (<200 мг/добу), виключення трансжирів і збільшення мононенасичених жирів (<10% добової кількості калорій). У разі підвищення рівня тригліцеридів дієта полягає у зменшенні вживання простих цукрів і збільшенні – омега-3-поліненасичених жирних кислот (РД А).

14.103. Якщо після 6 міс дієти рівень ХС ЛПНЩ становить >130 мг/дл, рекомендовано призначити статини (цільове значення ЛПНЩ – <100 мг/дл). Через потенційні тератогенні ефекти цих препаратів статини не рекомендується застосовувати в жінок репродуктивного віку, які не користуються надійними засобами контрацепції (РД В).

14.104. Якщо рівень тригліцеридів становить >400 мг/дл (4,7 ммоль/л) натще чи >1000 мг/дл (11,6 ммоль/л) після їди, необхідно відкорегувати рівень глікемії і призначити фіbrates (для досягнення рівня <400 мг/дл (4,7 ммоль/л) натще). Така терапія спрямована на зменшення ризику виникнення гострого панкреатиту (РД С).

Оцінка функції серця

14.105. У разі безсимптомного перебігу ЦД 2 типу в молодих осіб рутинний скринінг для виявлення серцево-судинних захворювань (ССЗ), у тому числі електрокардіографію, ехокардіографію і тест із фізичним навантаженням) проводити не рекомендовано (РД В). У молодих осіб із ЦД 2 типу на момент встановлення діагнозу можуть виявлятися інші супутні захворювання, у тому числі і ССЗ. Через це в таких пацієнтів після встановлення діагнозу треба контролювати рівень АТ, ліпідів, альбумін-креатинінове співвідношення у сечі, а також провести розширене офтальмологічне обстеження. Крім того, потрібно звернути увагу на такі супутні патології, як полікістоз яєчників, апное під час сну, ортопедичні ускладнення чи психосоціальні проблеми. Наявність у молодих осіб ЦД 2 типу підвищує ризик виникнення макро- і мікросудинних ускладнень. У таких пацієнтів майбутній ризик виникнення ССЗ є вищим, ніж при встановленні ЦД у більш пізньому віці.

Психосоціальні фактори

14.106. Особи, які здійснюють менеджмент пацієнтів із ЦД, мають оцінювати безпечність продуктів харчування, наявність житла, медичну грамотність, фінансові бар'єри і соціальну/громадську підтримку. Отриману інформацію використовують при призначенні лікування (РД Е).

14.107. У пацієнтів із ЦД 2 типу треба застосовувати стандартизовані валідовані інструменти оцінки діабетичного дистресу і психічного/поведінкового здоров'я. Додаткову увагу слід приділити симптомам депресії чи розладів харчової поведінки. За наявності відповідних симптомів пацієнтів необхідно направити до спеціалізованого центру (РД В).

14.108. Під час вибору антигіперглікемічних препаратів чи інших ліків для молодих осіб із ЦД 2 типу, які мають надмірну масу тіла чи ожиріння, треба оцінити вплив медикаментів на вагу тіла (РД Е).

14.109. Усім жінкам репродуктивного віку, починаючи з пубертатного періоду, необхідно надавати інформацію з приводу репродуктивних питань, адже в цих осіб є ризик несприятливих наслідків вагітності (РД А).

14.110. Після встановлення діагнозу необхідно регулярно проводити скринінг на виявлення куріння, використання електронних сигарет, а також на вживання алкоголю (РД С).

Перехід від педіатричної до дорослої медичної допомоги

14.111. Особи, які здійснюють менеджмент пацієнтів із ЦД, мають готувати молодих осіб до переходу до системи дорослої медичної допомоги ще з періоду раннього підліткового віку і принаймні не пізніше ніж за 1 рік до переходу (РД Е).

14.112. Спеціалісти з ЦД повинні забезпечити молодих осіб підтримкою та ресурсами для переходу до дорослої медичної допомоги (РД Е).

14.113. Молодих осіб із ЦД 2 типу потрібно передати під нагляд спеціаліста з ведення ЦД у дорослих тоді, коли пацієнт і надавач послуг вважають це за необхідне (РД Е). Протягом дитинства і підліткового віку ретельний нагляд за перебігом ЦД все більше зміщується від батьків чи інших дорослих до самих пацієнтів із ЦД 1/2 типу. Перехід від педіатричної до дорослої системи охорони здоров'я часто відбувається раптово, тоді, коли старші підлітки переходять на наступний етап розвитку, який позначають як початок дорослого життя. Саме цей період є критично важливим для молодих людей із ЦД (РД D).

Реферативний огляд «Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2022».

Підготував **Валерій Палько**

Друкується в скороченому обсязі.

Повну версію дивіться: <https://www.diabetes.org/>

Ожиріння в дорослих: ведення пацієнтів у клінічній практиці

Канадська медична асоціація (Canadian Medical Association)

Ожиріння – складне хронічне захворювання, при якому патологічне збільшення кількості жирової маси тіла завдає шкоди здоров'ю, підвищує ризик виникнення віддалених медичних ускладнень і скорочує тривалість життя [1]. В епідеміологічних дослідженнях ожиріння визначають за допомогою індексу маси тіла (ІМТ; вага/зріст²), що дає можливість оцінити пов'язані з ожирінням ризики для здоров'я на популяційному рівні.

Діагноз «ожиріння» встановлюють, якщо ІМТ перевищує 30 кг/м². Розрізняють такі ступені ожиріння: I – ІМТ становить 30–34,9 кг/м², II – ІМТ становить 35–39,9 кг/м² і III – ІМТ ≥ 40 кг/м².

Ключові моменти

- Ожиріння є поширеним складним захворюванням, що прогресує і рецидивує і характеризується аномальною або надмірною кількістю жирової маси в організмі (ожиріння), що погіршує стан здоров'я.
- Люди, які страждають на ожиріння, стикаються з упередженим ставленням і негативним їх виділенням у суспільстві, що призводить до підвищення рівня захворюваності та смертності незалежно від ваги чи ІМТ.
- Настанови відображають значні досягнення в епідеміології, визначенні, патофізіології, оцінці, профілактиці та лікуванні ожиріння і зміщують акцент лікування в бік покращення результатів терапії, орієнтованих на пацієнта, а не лише на втрату ваги.
- Допомога при ожирінні має базуватися на принципах лікування хронічних захворювань, фактичних даних, підтверджуватися життєвим досвідом пацієнтів, виходити за рамки спрощених підходів «їжте менше, рухайтесь більше» та полягати, зокрема, у боротьбі з основними причинами ожиріння.
- Особи з ожирінням мають право на доступ до науково обґрунтованих рекомендацій щодо лікувального харчування, фізичної активності, психологічної корекції, хірургічних і фармакотерапевтичних підходів.

На рівні популяції ризик розвитку ускладнень, спричинених надлишком жирової маси в організмі, зростає зі збільшенням ІМТ [2]. Розвиток ускладнень є суто індивідуальним, тому тригерами можуть виступати не лише надмірна маса тіла, особливості локалізації та розподілу жирової маси, а й багато інших чинників: екологічні, генетичні, біологічні та соціально-економічні (панель 1) [11].

Панель 1: Ускладнення ожиріння

Жирова тканина не лише впливає на центральну регуляцію енергетичного гомеостазу, але й може спричинювати дисфункції в організмі і розвиток багатьох ускладнень, таких як:

- цукровий діабет 2 типу [3];
- захворювання жовчного міхура [4];
- неалкогольна жирова хвороба печінки (НЖХП) [5];
- подагра [6].

Надлишковий та ектопічний жир в організмі

є важливими джерелами адипоцитокінів і медіаторів запалення, які можуть змінювати метаболізм глюкози й жиру, що призводить до підвищення кардіометаболічних і онкологічних ризиків і скорочення очікуваної тривалості життя на 6-14 років [1, 7, 8]. За підрахунками, 20% усіх випадків раку можна віднести до ожиріння, незалежно від дієти [9]. Ожиріння підвищує ризик виникнення таких видів раку:

- товстої кишки (в обох статей);
- нирок (в обох статей);
- стравоходу (в обох статей);
- ендометрію (у жінок);
- молочних залоз у постменопаузі (у жінок) [10].

Упродовж останніх трьох десятиліть поширеність ожиріння в усьому світі неухильно зростає, так у Канаді з 1985 року вона зросла втричі [13].

Варто зазначити, що частота важкого ожиріння зросла більш ніж у 4 рази за оцінками, у 2016 р. приблизно 1,9 млн дорослих канадців страждали на це захворювання [12].

Ожиріння стало значною проблемою у сфері охорони здоров'я, що збільшує витрати на медичні послуги і негативно впливає на фізичний і психологічний стан людей [14, 15]. Люди з ожирінням нерідко страждають від упередженого ставлення через вагу та навішені на них ярлики, що призводить (незалежно від ваги чи ІМТ) до підвищення захворюваності та смертності [16, 17].

Ожиріння зумовлене складною взаємодією багатьох генетичних, метаболічних, поведінкових та екологічних чинників, причому останні вважають безпосередньою причиною значного зростання поширеності ожиріння [18, 19]. Останніми роками розуміння біологічних основ цього захворювання покращилось [19]. Мозок відіграє центральну роль в енергетичному гомеостазі, регулюючи споживання їжі та витрати енергії (панель 2) [24].

Панель 2: Регулювання апетиту [20-23]

- Контроль апетиту є складним процесом і охоплює центральні нервові ланцюги, до яких входять гіпоталамус (гомеостатичний контроль), мезолімбічна система (гедонічний контроль) і лобова частка (виконавчий контроль).
- На взаємозв'язок між гомеостатичним і гедонічним харчуванням впливають медіатори жирової тканини, підшлункової залози, кишечнику та інших органів.
- Завдяки когнітивній функції префронтальної кори здійснюється виконавчий контроль над вибором їжі та рішенням поїсти. Взаємодія цих нейронних зв'язків впливає на харчову поведінку та, як було показано, змінюється при ожирінні.

Зменшення споживання їжі і збільшення фізичної активності призводять до негативного енергетичного балансу та запускають каскад метаболічних і нейрогормональних адаптаційних механізмів [25, 26]. Терапія, спрямована на зміни цих механізмів, може стати ефективним інструментом для довгострокового лікування ожиріння [27].

Були запропоновані нові підходи до діагностики й оцінки ожиріння в клінічній практиці [11, 18, 19, 28]. Незважаючи на те що ІМТ широко використовується для оцінки та класифікації

ожиріння, він не є точним інструментом для виявлення пов'язаних з ожирінням ускладнень [19]. Обхват талії не є достатньо точним прогностичним параметром відкладання вісцерального жиру в окремого пацієнта, проте в більшості випадків пов'язаний зі збільшенням ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [29]. Для клінічної оцінки фенотипу високого ризику ожиріння краще використовувати одночасно ІМТ і обхват талії, особливо в осіб із низьким ІМТ [30, 31]. Окрім вимірювання ІМТ й обхвату талії потрібно зібрати детальний анамнез для виявлення основних причин ожиріння, провести відповідний фізикальний огляд і лабораторні дослідження, що допоможуть у визначенні пацієнтів, для яких лікування буде результативним [32].

Для прийняття клінічних рішень на основі оцінки ступеня ожиріння та категорії ІМТ було запропоновано Едмонтонську систему визначення стадій ожиріння (Додаток 1, доступний на www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.191707/-/DC2) [28]. Ця 5-етапна система класифікації ожиріння враховує метаболічні, фізичні і психологічні параметри для призначення оптимального лікування. Популяційні дослідження демонструють, що вона є кращим показником прогнозування смертності від усіх причин у порівнянні з вимірюванням ІМТ чи обхвату талії [33, 34].

Визнано, що боротьба з ожирінням має бути націлена на покращення здоров'я та благополуччя, а не лише на зменшення ваги [34-36]. У цьому посібнику деякі рекомендації зосереджені на зменшенні надлишкової ваги, базуючися на даних сучасної літератури. Однак необхідно проводити додаткові дослідження, аби змістити акцент лікування ожиріння на результати лікування, орієнтовані на пацієнта, а не лише на зменшення ваги.

Попри зростаючу кількість доказів того, що ожиріння є серйозним хронічним захворюванням, у нашій системі охорони здоров'я боротьба з ним лишається неефективною [37, 38]. Канадські медики вважають себе недостатньо підготовленими для підтримання людей, які страждають на ожиріння [39-41]. Упереджені погляди щодо ожиріння також впливають на рівень і якість медичної допомоги, яку отримують такі пацієнти [42]. Домінуючий культурний нарратив щодо ожиріння підтверджує думку стосовно особистої безвідповідальності та відсутності сили волі, тому особи, що страждають на ожиріння, відчують провину та сором [41]. Важливо наголосити, що негативні стереотипи щодо

Ожиріння у дорослих

Настанова з клінічної практики



ІМТ **не є** точним інструментом для визначення ускладнень, пов'язаних з ожирінням

Ожиріння Складне захворювання, при якому аномальний або надлишковий жир в організмі погіршує стан здоров'я

Чинить вплив на:

▼ здоров'я ▼ якість життя ▼ тривалість життя

Люди з ожирінням стикаються з відчуттям упередженості та нав'язуванням суспільством негативних стереотипів



Збільшення кількості ускладнень і смертності незалежно від ваги або ІМТ

Упередження щодо ваги у людей з ожирінням сприймається як недостатність у них сили волі або неготовність визнати проблему та співпрацювати зі спеціалістами

Стигма націлена на формування необ'єктивної думки щодо ваги

Шлях пацієнта у лікуванні ожиріння



1 Згода пацієнта

«Ви не проти обговорити вашу вагу?»

Отримання згоди

- Показує співчуття та емпатію
- Зміцнює довіру між лікарем і пацієнтом



2 Аналіз історії

- Цілі, важливі для пацієнта
- Класифікація ожиріння (ІМТ та обхват талії)
- Тяжкість захворювання (Едмонтонська система оцінки ожиріння)

Лікування першопричин збільшення ваги є основою боротьби з ожирінням



Зосередження на результатах, орієнтованих на пацієнта, а не лише на втрату ваги



3 Поради щодо лікування

Терапія здоровим харчуванням

- Індивідуальна консультація сертифікованого дієтолога з акцентом на вибір здорової їжі та науково доведеної дієтотерапію

Фізичні вправи

- 30-60 хв помірної або інтенсивної активності



Психологічний

- Когнітивний підхід до змін поведінки
- Керування сном, часом і стресом
- Психотерапія за необхідності



Препарати

- Для схуднення та підтримання втрати ваги



Баріатрична хірургія

- Обговорення між хірургом і пацієнтом



4 Погодження цілей

Спільна робота над індивідуальним і підтримувальним планом лікування



Робота з мотивацією та психологічними бар'єрами

Рис. Шлях пацієнта у лікуванні ожиріння

ожиріння не найкращим чином впливають на рівень і якість догляду за людьми з цим захворюванням [42].

З огляду на поглиблення знань про захворювання та сучасніші підходи до його діагностики й лікування, видається доцільним оновити канадську клінічну практичну настанову 2006 року [43]. Метою цього оновлення є поширення серед лікарів первинної медичної ланки доказових матеріалів щодо варіантів діагностики і лікування пацієнтів з ожирінням. Потрібно зазначити, що до цієї настанови увійшли думки людей із життєвим досвідом, судження міжгалузевих спеціалістів первинної ланки, а також точки зору експертів і науковців щодо лікування ожиріння. Ця стаття є коротким викладом повної настанови, яка доступна в інтернеті (<http://obesitycanada.ca/guidelines/>).

Рекомендації

Ця настанова з клінічної практики описує шлях пацієнта і підхід до лікування в установі первинної медичної допомоги. Рекомендації наведено в таблиці 1. Повний опис і пояснення наведені в 19-му розділі цієї настанови (<http://obesitycanada.ca/guidelines/>).

Цей короткий огляд містить роз'яснення керівних принципів, які виконавчий комітет визначив як важливі для розвитку клінічної практики в Канаді.

Процес лікування пацієнта, якого веде профільний спеціаліст, складається з 5 кроків, кожен з яких із висвітленням відповідних рекомендацій і пояснень наведений нижче.

1. Профільні медичні працівники, які визначили ожиріння як хронічне захворювання, мають отримати в пацієнта згоду на те, що останній погоджується вислухати поради і отримати допомогу в неупередженому лікуванні цього захворювання.
2. Обстеження особи, яка страждає на ожиріння, має охоплювати проведення відповідних вимірювань, а також виявлення основних причин, ускладнень і перешкод у лікуванні.
3. Обговорення має висвітлювати основні варіанти лікування, зокрема дієтичне харчування і фізичну активність, а також додаткові методи, що можуть стати в нагоді, а саме: психологічні, фармакологічні і хірургічні.
4. Узгодження з пацієнтом цілей терапії, направленої на покращення стану здоров'я.
5. Взаємодія профільних спеціалістів із пацієнтами з ожирінням є важливим елементом для

подальшого спостереження і повторного аналізу, а також для заохочення пацієнтів до здорового способу життя.

Крок 1: Визнання ожиріння хронічним захворюванням і отримання дозволу пацієнта

Спеціалісти первинної медичної ланки мають уміти діагностувати й лікувати ожиріння як хронічне захворювання, спричинене аномальним або надлишковим накопиченням жиру в організмі (ожиріння), що погіршує здоров'я та підвищує ризик передчасної захворюваності та смертності [1, 2, 18, 44-47].

Ожиріння є складним і гетерогенним хронічним захворюванням, яке проявляється в кожного пацієнта по-різному і тому, як і будь-яке інше складне хронічне захворювання, потребує індивідуального лікування та тривалої профілактики.

Упередження щодо ваги в медичних установах може знизити якість догляду за пацієнтами з ожирінням [42]. Основною задачею, націленою на зменшення упередженості щодо ваги, стигми та дискримінації в закладах охорони здоров'я, є усвідомлення лікарем свого власного ставлення до людей з ожирінням [48]. Цього можна досягти, заповнивши анкету самооцінки, таку як Implicit Association Test, for weight bias [49]. Повний опис і рекомендації щодо відхилень у вазі доступний в інтернеті (<http://obesitycanada.ca/guidelines/>) у розділі під назвою «Зменшення відхилень у вазі в боротьбі з ожирінням у медичній практиці».

Медичні працівники мають допускати, що не всі пацієнти з ожирінням готові до співпраці. Лікари зобов'язані отримати згоду пацієнта на обговорення цієї проблеми, і лише у разі позитивної відповіді можна розпочати розгляд плану лікування [50, 51].

Крок 2: Аналіз

Клініцисти первинної медичної ланки мають запроваджувати цілісний підхід до покращення стану здоров'я, акцентуючи увагу на веденні здорового способу життя всіма пацієнтами, і підходити з обережністю до визначення основних причин збільшення ваги, уникаючи стигматизації та надто спрощених викладів.

Вимірювання зросту, ваги, обхвату талії і розрахунок ІМТ мають бути складовою звичайного медичного огляду всіх дорослих.

Таблиця. Рекомендації щодо лікування ожиріння в дорослих*

Рекомендації		Рівень доказів і сила рекомендації
Зменшення упередженості щодо ваги в лікуванні ожиріння, практиці і політиці		
1	Медичні працівники мають переглянути своє ставлення та свої переконання щодо ожиріння та обдумати, як вони впливатимуть на надання медичної допомоги.	Рівень 1а, клас А
2	Медичні працівники можуть виявляти, що хибно складена думка щодо ваги (упередженість до самого себе) в людей з ожирінням може впливати на поведінку і стан здоров'я.	Рівень 2а, клас В
3	Профільним спеціалістам потрібно уникати використання осудливих слів (рівень 1а, клас А), образів (рівень 2b, клас В) та досвіду (рівень 2а, клас В) під час спілкування з пацієнтами з ожирінням.	Дивіться рекомендацію
4	Ми рекомендуємо профільним спеціалістам уникати припущень, що нездужання або скарги пацієнта пов'язані з його масою тіла.	Рівень 3, клас С
Епідеміологія ожиріння в дорослих		
5	Медичні працівники можуть діагностувати ожиріння і лікувати його як хронічне захворювання, спричинене аномальним або надмірним накопиченням жиру в організмі, що погіршує стан здоров'я та супроводжується підвищеним ризиком передчасної захворюваності та смертності.	Рівень 2b, клас В
6	Розробка науково обґрунтованих стратегій на рівні системи охорони здоров'я може бути спрямована на боротьбу з ожирінням у дорослих.	Рівень 2b, клас В
7	Постійний національний і регіональний епідагляд за ожирінням, який охоплює самооцінку та самостійно вимірювані параметри (зріст, вага, окружність талії), можуть проводитися на регулярній основі.	Рівень 2b, клас В
Надання можливості людям з ожирінням брати участь у повсякденній діяльності		
8	Ми рекомендуємо профільним спеціалістам з'ясувати, чи є в людей з ожирінням занепокоєння щодо самообслуговування, наприклад купання, одягання, акту дефекації та сечовипускання, догляду за шкірою, ранами та ступнями.	Рівень 3, клас С
9	Ми рекомендуємо профільним спеціалістам оцінювати ризик падіння в людей з ожирінням, оскільки це може зашкодити їхній здатності та інтересу до фізичної активності.	Рівень 3, клас С
Переконання людей з ожирінням		
10	Ми пропонуємо профільним спеціалістам, що беруть участь у скринінгу, оцінці та веденні пацієнтів з ожирінням, використовувати методуку 5As (див. Додаток 2 [†]) для обговорення та оцінки готовності пацієнта розпочати лікування, попередньо отримавши його згоду.	Рівень 4, клас D (консенсус)
11	Медичні працівники можуть вимірювати зріст, вагу і розрахувати ІМТ у всіх дорослих (рівень 2а, клас В), а також вимірювати обхват талії в осіб з ІМТ 25-35 кг/м ² (рівень 2b, клас В).	Дивіться рекомендацію
12	Ми пропонуємо додати до обстеження повний збір анамнезу для визначення основних причин збільшення ваги, а також ускладнень ожиріння і потенційних перешкод для лікування.	Рівень 4, клас D
13	Ми рекомендуємо вимірювати АТ на обох руках, рівень глюкози або глікованого гемоглобіну натщесерце і ліпідний профіль для визначення кардіометаболічного ризику та, за необхідності, рівень АЛТ для скринінгу НЖХП в людей з ожирінням.	Рівень 4, клас D
14	Ми пропонуємо профільним спеціалістам розглянути можливість використання Едмонтонської системи оцінки ожиріння (див. Додаток 1) для визначення тяжкості ожиріння та прийняття клінічних рішень.	Рівень 4, клас D

Таблиця. Рекомендації щодо лікування ожиріння в дорослих* (Продовження)

Рекомендації		Рівень доказів і сила рекомендації
Роль психічного здоров'я в лікуванні ожиріння		
15	Ми рекомендуємо регулярно контролювати вагу, рівень глюкози та ліпідний профіль у людей із психічними розладами і тих, хто приймає ліки, що спричиняють збільшення ваги.	Рівень 3, клас С
16	Під час вибору психіатричних препаратів медичні працівники мають враховувати як ефективність засобів, так і їх вплив на масу тіла.	Рівень 2а, клас В
17	Поєднання метформіну та психологічного лікування, такого як когнітивна поведінкова терапія, треба використовувати для запобігання набору ваги в людей із тяжкими психічними захворюваннями, які лікуються антипсихотичними препаратами, побічним ефектом яких є збільшення ваги.	Рівень 1а, клас А
18	Профільні спеціалісти мають розглянути можливість застосування ліздексамфетаміну і топірамату як доповнення до психологічного лікування для зменшення проявів розладів харчової поведінки та ваги в людей із зайвою вагою або ожирінням і компульсивним переїданням.	Рівень 1а, клас А
19	Ми пропонуємо персоналізувати рекомендації щодо харчування для дорослих будь-якої статури, щоб відповідати індивідуальним параметрам, уподобанням і цілям лікування, забезпечувати, щоб дієтичний підхід був безпечним, ефективним, адекватним із точки зору харчування, культурно прийнятним і доступним для тривалого застосування.	Рівень 4, клас D
20	Дорослі пацієнти з ожирінням мають отримувати індивідуалізовану дієтотерапію, розроблену сертифікованим дієтологом (за його наявності) для покращення показників ваги (маса тіла, ІМТ), обхвату талії, глікемічного контролю, референтних значень ліпідів і досягнення цільових показників АТ.	Рівень 1а, клас А
21	Дорослі з ожирінням і порушенням толерантності до глюкози (предіабет) або діабетом 2 типу можуть отримувати медичну дієтотерапію, розроблену сертифікованим дієтологом (за наявності), для зменшення маси тіла й обхвату талії, а також покращення контролю глікемії і АТ.	Рівень 2а, клас В
22	Дорослі з ожирінням можуть розглядати будь-який із численних варіантів дієтотерапії для покращення результатів, пов'язаних зі здоров'ям, вибираючи схеми харчування та підходи, що базуються на здоровому харчуванні і сприяють його дотриманню впродовж тривалого часу. (Повні рекомендації, категорія і рівень доказовості доступні – у розділі «Медичне харчування в лікуванні ожиріння».)	Дивіться рекомендацію
23	Дорослим з ожирінням і порушенням толерантності до глюкози (предіабет) слід розглянути можливість інтенсивного корегування поведінки, спрямованої на зменшенні ваги на 5-7%, щоб покращити глікемічний контроль, показники АТ і вмісту ліпідів у крові (рівень 1а, ступінь А), а також зменшити ризик розвитку діабету 2 типу (рівень 1а, ступінь А), мікросудинних ускладнень (ретинопатії, нефропатії і нейропатії) (рівень 1а, ступінь В), а також смертності від серцево-судинних захворювань та інших причин (рівень 1а, ступінь В).	Дивіться рекомендацію
24	Дорослі, які страждають на ожиріння і діабет 2 типу, мають розглянути можливість інтенсивного корегування способу життя, спрямованого на зменшення ваги на 7-15%, продовження ремісії діабету 2 типу і зменшення частоти розвитку нефропатії, обструктивного апное уві сні та депресії.	Рівень 1а, клас А
25	Ми рекомендуємо не дієтотерапевтичний підхід для покращення якості життя, психологічних наслідків (загальне самопочуття, сприйняття свого тіла), серцево-судинних наслідків, маси тіла, фізичної активності, когнітивних обмежень і харчової поведінки.	Рівень 3, клас С
Фізична активність у лікуванні ожиріння		
26	Аеробна фізична активність (30-60 хв помірної або високої інтенсивності кілька днів на тиждень) може бути рекомендована дорослим, які хочуть: <ul style="list-style-type: none"> • незначно зменшити вагу та кількість жирової тканини (рівень 2а, клас В); • зменшити кількість абдомінального вісцерального (рівень 1а, ступінь А) і ектопічного жиру, такого як жир у печінці й серці (рівень 1а, ступінь А), навіть без втрати ваги тіла; • підтримувати вагу тіла після її зменшення (рівень 2а, клас В); • підтримувати зменшену кількість жирової маси при схудненні (рівень 2а, клас В); • підвищити кардіореспіраторну витривалість (рівень 2а, клас В) і рухливість (рівень 2а, клас В). 	Дивіться рекомендацію
27	Для дорослих із надмірною вагою або ожирінням силові тренування можуть сприяти підтриманню ваги або помірному збільшенню м'язової маси та рухливості.	Рівень 2а, клас В

Таблиця. Рекомендації щодо лікування ожиріння в дорослих* (Продовження)

Рекомендації		Рівень доказів і сила рекомендації
Терапія харчуванням при ожирінні		
Ефективні психологічні втручання і корекція поведінки в лікуванні ожиріння		
28	Збільшення інтенсивності вправ, у тому числі високоінтенсивні інтервальні тренування, допоможуть підвищити кардіореспіраторну витривалість і скоротити кількість часу, необхідну для досягнення результатів, подібних до таких при аеробній активності середньої інтенсивності.	Рівень 2а, клас Б
29	Регулярна фізична активність із втратою ваги або без неї може значно знизити кардіо-метаболічні фактори ризику в дорослих із надмірною вагою або ожирінням, у тому числі гіперглікемію і резистентність до інсуліну (рівень 2b, ступінь В), високий АТ (рівень 1а, ступінь В) і дисліпідемію (рівень 2а, клас В).	Дивіться рекомендацію
30	Регулярна фізична активність може покращити якість життя і зовнішній вигляд тіла в дорослих із надмірною вагою або ожирінням, а також усунути розлади настрою (наприклад, депресію, тривожність).	Рівень 2b, клас В
31	Багатокомпонентні психологічні втручання (поєднання модифікації поведінки [постановка цілей, самоконтроль, вирішення проблем], когнітивна терапія [переосмислення ситуації] та стратегії, зосереджені на цінностях для зміни дієти та активності) мають входити до плану лікування з метою зменшення ваги та покращення стану здоров'я та якості життя (рівень 1а, клас А), щоб сприяти прихильності до терапії, впевненості та внутрішній мотивації (рівень 1b, клас А).	Дивіться рекомендацію
32	Профільні спеціалісти мають надавати довготривалу допомогу людям з ожирінням, підвищувати в них впевненість у власних силах і сприяти подоланню перешкод, внутрішній мотивації (особисті, вагомі причини змінитися); заохочувати пацієнта до визначення мети, що є реалістичною і досяжною; відслідковувати зміни поведінки й аналізувати невдачі за допомогою когнітивного переформатування.	Рівень 1а, клас А
33	Медичні працівники мають отримати в пацієнтів з ожирінням згоду на роз'яснення того факту, що успіх у боротьбі з ожирінням пов'язаний із покращенням стану здоров'я, функцій організму та якості життя, забезпечується змінами способу життя, а не кількістю втраченої ваги.	Рівень 1а, клас А
34	Лікарі не мають забувати про повторні консультації для підтримання в пацієнтів самоєфективності і внутрішньої мотивації. (Повний список рекомендацій доступний у розділі «Ефективні психологічні та поведінкові втручання в боротьбі з ожирінням».)	Рівень 1а, клас А
35	Фармакотерапія для зниження ваги може застосовуватися в осіб з ІМТ ≥ 30 кг/м ² або ІМТ ≥ 27 кг/м ² за наявності ускладнень, пов'язаних з ожирінням, у поєднанні з дієтотерапією, фізичною активністю і психологічними втручаннями (ліраглутид 3,0 мг, комбінація налтрексон-бупропіон, орлістат).	Рівень 2а, клас Б
36	Фармакотерапія може використовуватися для підтримання ваги, зменшеної завдяки зміні способу життя, а також для запобігання зворотному набору ваги (ліраглутид 3,0 мг або орлістат).	Рівень 2а, клас Б
37	Для хворих на діабет 2 типу з ІМТ ≥ 27 кг/м ² фармакотерапія може застосовуватися разом зі змінами способу життя з метою зниження ваги і покращення глікемічного контролю: ліраглутид 3,0 мг (рівень 1а, ступінь А), комбінація налтрексон-бупропіон (рівень 2а, ступінь В), орлістат (рівень 2а, ступінь В).	Дивіться рекомендацію
38	Ми рекомендуємо поєднувати фармакотерапію зі змінами способу життя людям із предіабетом, надмірною вагою або ожирінням (ІМТ ≥ 27 кг/м ²), щоб відстрочити розвиток діабету 2 типу або запобігти йому (ліраглутид 3,0 мг; орлістат).	Рівень 2а, клас Б
39	Ми не рекомендуємо використовувати ліки, що відпускають за рецептом або без нього, крім тих, які дозволені для контролю ваги.	Рівень 4, клас D (консенсус)
40	Людям із надмірною вагою або ожирінням, які потребують фармакотерапії супутніх захворювань, ми пропонуємо обирати препарати без побічних ефектів у вигляді збільшення ваги.	Рівень 4, клас D (консенсус)

Таблиця. Рекомендації щодо лікування ожиріння в дорослих* (Продовження)		
Рекомендації		Рівень доказів і сила рекомендації
Баріатрична хірургія: вибір і передопераційне обстеження		
41	Ми пропонуємо завершити всебічний медичний і харчовий аналізи, а також відновити дефіцит поживних речовин у кандидатів на баріатричну хірургію.	Рівень 4, клас D
42	Передопераційна відмова від куріння може знизити ризик розвитку післяопераційних ускладнень.	Рівень 2а, клас B
43	Ми пропонуємо скринінг і лікування обструктивного апное в людей, які погодилися на баріатричну хірургію.	Рівень 4, клас D
Фармакотерапія ожиріння		
Баріатрична хірургія: варіанти хірургічного втручання і результати		
44	<p>Баріатричну хірургію можна рекомендувати людям з $IMT \geq 40$ кг/м² або $IMT \geq 35$ кг/м² із принаймні одним захворюванням, пов'язаним з ожирінням (рівень 4, ступінь D, консенсус), щоб:</p> <ul style="list-style-type: none"> • скоротити довгострокову загальну смертність (рівень 2b, ступінь B); • забезпечити значно краще довгострокове зменшення ваги порівняно лише з медичним лікуванням (рівень 1a, ступінь A); • сприяти контролю та ремісії діабету 2 типу в поєднанні з найкращим медикаментозним лікуванням, у порівнянні лише з використанням останнього (рівень 2a, ступінь B); • покращити якість життя (рівень 3, ступінь C); • індукувати тривалу ремісію більшості захворювань, пов'язаних з ожирінням, у тому числі дисліпідемії (рівень 3, ступінь C), гіпертензії (рівень 3, ступінь C), стеатозу печінки та НЖХП (рівень 3, ступінь C). 	Дивіться рекомендацію
45	Доцільність баріатричної хірургії слід розглядати в пацієнтів із діабетом 2 типу й ожирінням класу I, що погано контролюється (IMT від 30 до 35 кг/м ²), незважаючи на оптимальне медикаментозне лікування.	Рівень 1a, клас A
46	Баріатричну хірургію можна розглядати для зниження ваги і/або контролю пов'язаних з ожирінням захворювань в осіб з ожирінням 1 класу, в яких оптимальне медичне лікування і корекція поведінки не призвели до бажаного результату.	Рівень 2a, клас B
47	Вибір тактики баріатричної процедури (рукавна гастректомія, шунтування шлунка або виключення дванадцятипалої кишки) має здійснюватися відповідно до потреб пацієнта, у співпраці з досвідченою міжпрофесійною командою.	Рівень 4, клас D (консенсус)
48	Ми пропонуємо не радити пацієнтам корекційне бандажування шлунка через неприйнятні ускладнення та довготривалі негативні наслідки.	Рівень 4, клас D
49	Ми пропонуємо рутинно не радити проводити шунтування шлунка з одним обхідним анастомозом через довгострокові ускладнення порівняно з шунтуванням шлунка за Ру.	Рівень 4, клас D
Баріатрична хірургія: післяопераційне лікування		
50	Медичні працівники можуть заохочувати пацієнтів, які перенесли баріатричну хірургію, здійснювати корекцію поведінки й отримувати послуги, що надають у баріатричному хірургічному центрі, а також максимізувати доступ до них.	Рівень 2a, клас B
51	Профільні спеціалісти центрів баріатричної хірургії мають скласти комплексний план лікування пацієнтів, яких виписують, що охоплює власне проведення баріатричної процедури, обов'язкові щорічні аналізи крові, довгостроковий прийом вітамінів і мінеральних добавок, ліків, а також корекцію поведінки, контактні номери екстреної допомоги і дату повторного огляду.	Рівень 4, клас D (консенсус)
52	Ми рекомендуємо медичним працівникам після виписки пацієнта з баріатричного хірургічного центру щороку проводити вимірювання ваги, визначати результати дієтичного харчування, фізичної активності пацієнта, прийому полівітамінних і мінеральних добавок, оцінку перебігу супутніх захворювань, визначення показників лабораторних тестів і призначення, за потреби, відповідної корекції.	Рівень 4, клас D (консенсус)

Таблиця. Рекомендації щодо лікування ожиріння в дорослих* (Продовження)

Рекомендації		Рівень доказів і сила рекомендації
53	Ми рекомендуємо профільним лікарям розглянути питання щодо повторного направлення пацієнтів до центру бариатричної хірургії або до місцевого спеціаліста в разі виникнення технічних або шлунково-кишкових симптомів, проблем із харчуванням, ускладненого перебігу вагітності, потреби в психологічній підтримці, відновлення ваги або інших медичних проблем, пов'язаних із проведеною процедурою, як описано в розділі «Бариатрична хірургія: післяопераційне лікування».	Рівень 4, клас D (консенсус)
54	Ми рекомендуємо, щоб центри бариатричної хірургії забезпечували подальше регулярне післяопераційне спостереження і проведення лабораторних тестів із можливістю консультації з відповідними спеціалістами (дієтологом, медсестрою, соціальним працівником, бариатричним лікарем, хірургом, психологом або психіатром), доки не буде визнано доцільність виписки пацієнта.	Рівень 4, клас D (консенсус)
Первинна медична допомога при ожирінні		
55	Ми рекомендуємо лікарям первинної медичної ланки виявляти людей із надмірною вагою й ожирінням та встановлювати з ними контакт.	Рівень 3, клас C
56	Ми рекомендуємо медичним працівникам переконатися, що вони отримали згоду в пацієнта, перш ніж обговорювати вагу чи проводити антропометричні вимірювання.	Рівень 3, клас C
57	Лікувальні заходи на етапі надання первинної медичної допомоги мають бути спрямовані на підвищення медичної грамотності та покращення навичок щодо контролю ваги.	Рівень 1a, клас A
58	Лікарі первинної медичної ланки мають залучати пацієнтів із надмірною вагою або ожирінням до участі в багатокомпонентних програмах первинної медичної допомоги з персоналізованими стратегіями лікування.	Рівень 1b, клас B
59	Спеціалісти первинної медичної ланки можуть використовувати спільні обговорення з мотиваційним консультуванням, щоб підібрати план дій відповідно до життєвого контексту окремих осіб таким чином, щоб вони були прийнятними та раціональними для підтримання фізичного й емоційного здоров'я та контролю ваги.	Рівень 2b, клас C
60	Заходи, призначені для конкретної етнічної групи, мають враховувати різноманіття психологічних і соціальних практик щодо надмірної ваги, харчування та фізичної активності, а також соціально-економічні обставини, оскільки вони можуть різнитися.	Рівень 1b, клас B
61	Тривалі заходи первинної медичної допомоги мають зосереджуватися на поступових персоналізованих незначних змінах поведінки («методика невеликих змін») для ефективного підтримання контролю ваги.	Рівень 1b, клас B
62	Багатокомпонентні програми первинної медичної допомоги мають охоплювати персоналізовані стратегії лікування ожиріння як ефективний спосіб підтримання людей із цим захворюванням.	Рівень 1b, клас B
63	Для боротьби з надмірною вагою та ожирінням потрібно використовувати заходи первинної медичної допомоги, в основі яких лежать зміни способу життя (харчування, фізичні вправи) окремо або в поєднанні з фармакотерапією.	Рівень 1a, клас A
64	Групові заняття з обговоренням дієти і фізичних вправ, основою яких є Програма профілактики діабету та програми Look AHEAD (Action for Health in Diabetes), необхідно використовувати як ефективний варіант лікування дорослих із надмірною вагою та ожирінням.	Рівень 1b, клас A
65	Методи лікування, основою яких є технологія асинхронного залучення великої кількості людей, можуть сприяти зменшенню вартості лікування в амбулаторних умовах.	Рівень 1b, клас B
66	Викладачі для студентів, випускників, а також на курсах підвищення кваліфікації для спеціалістів первинної медико-санітарної допомоги мають проводити навчання та ділитися клінічним досвідом із метою усунення прогалин у практичних навичках і знаннях, необхідних для надійної і ефективної допомоги людям з ожирінням.	Рівень 1a, клас A
Комерційні продукти і програми з лікування ожиріння		
67	Для дорослих із надмірною вагою або ожирінням наведені комерційні програми мають сприяти незначному або помірному зменшенню ваги в короткий або середній термін у порівнянні зі звичайним лікуванням: <ul style="list-style-type: none"> • WW (раніше Weight Watchers) (рівень 1a, клас A) • Orlistat (рівень 1b, клас B) • Jenny Craig (рівень 1b, клас B) • Nutrisystem (рівень 1b, клас B) 	Дивіться рекомендацію

Таблиця. Рекомендації щодо лікування ожиріння в дорослих* (Продовження)

Рекомендації		Рівень доказів і сила рекомендації
68	Optifast, Jenny Craig, WW (раніше Weight Watchers) і Nutrisystem спрямовані на поступове зниження рівня глікованого гемоглобіну впродовж короткого часу порівняно із загальноприйнятим веденням дорослих з ожирінням і діабетом 2 типу.	Рівень 1b, клас B
69	Ми не рекомендуємо використовувати безрецептурні комерційні засоби для зниження ваги і лікування ожиріння через відсутність у них доказової бази.	Рівень 4, клас D
70	Ми не рекомендуємо використовувати комерційні програми зниження ваги для нормалізації АТ і контролю ліпідограми в дорослих з ожирінням.	Рівень 4, клас D
Нові технології та віртуальна медицина в лікуванні ожиріння		
71	Впровадження стратегій контролю при лікуванні ожиріння може здійснюватися через веб-платформи (наприклад, онлайн-навчання з лікувального харчування та фізичної активності) чи мобільні пристрої (наприклад, щоденне звітування про вагу через додаток для смартфонів).	Рівень 2a, клас B
72	Ми рекомендуємо медичним працівникам включити індивідуальні відгуки та результати спостереження в динаміці (наприклад, персоналізований інструктаж або зворотний зв'язок телефоном чи електронною поштою) у технологічні стратегії ведення хворих для покращення результатів лікування ожиріння.	Рівень 4, клас D
73	Використання переносних пристроїв для відстеження активності має бути частиною комплексної стратегії контролю ваги.	Рівень 1a, клас A
Контроль ваги в жінок пострепродуктивного віку, які страждають на ожиріння		
74	Ми рекомендуємо медичним працівникам первинної медичної ланки обговорювати цілі контролю ваги з жінками репродуктивного віку з ожирінням: втрата ваги до зачаття (рівень 3, ступінь C); гестаційне збільшення ваги від 5 до 9 кг упродовж усієї вагітності (рівень 4, ступінь D); післяпологове зменшення ваги – як мінімум – гестаційного збільшення ваги (рівень 3, ступінь C), для зменшення несприятливих наслідків під час поточної або майбутньої вагітності.	Дивіться рекомендацію
75	Медичні працівники первинної медичної ланки мають пропонувати жінкам з ожирінням, які планують завагітніти (рівень 3, ступінь C), вагітним (рівень 2a, ступінь B) і/або в анамнезі яких були пологи (рівень 1a, клас A) корекцію поведінки, у тому числі зміну харчування та фізичну активність для досягнення бажаних показників ваги.	Дивіться рекомендацію
76	Ми рекомендуємо медичним працівникам заохочувати вагітних жінок з ожирінням дотримуватися здорового харчування для досягнення цільового збільшення ваги під час вагітності.	Рівень 3, клас C
77	Ми рекомендуємо медичним працівникам первинної медичної ланки заохочувати та підтримувати вагітних жінок з ожирінням виконувати фізичні вправи помірної інтенсивності щонайменше 150 хв на тиждень, за відсутності протипоказань, для контролю гестаційного збільшення ваги.	Рівень 3, клас C
78	Медичні працівники не мають призначати метформін вагітним жінкам з ожирінням (рівень 1b, ступінь A). Під час вагітності й годування груддю не рекомендується використовувати препарати для контролю ваги (рівень 4, ступінь D).	Дивіться рекомендацію
79	Ми рекомендуємо надавати жінкам з ожирінням додаткове підтримання грудного вигодовування через зниження його частоти і тривалості.	Рівень 3, клас C

Таблиця. Рекомендації щодо лікування ожиріння в дорослих* (Продовження)

Рекомендації	Рівень доказів і сила рекомендації
Лікування ожиріння в корінних народів	
<p>80 Ми рекомендуємо медичним працівникам, що лікують представників корінного населення з ожирінням:</p> <ul style="list-style-type: none"> • враховувати соціальні реалії пацієнта; • розпитати пацієнта про перенесені стресові ситуації та загальні несприятливі чинники, що впливають на загальне самопочуття та спричиняють розвиток ожиріння, дослідити чинники, що оточують пацієнта, де зниження стресу може призвести до зміни поведінки; • виступати за надання доступу до ресурсів для боротьби з ожирінням у державних системах охорони здоров'я, визнаючи, що додаткові ресурси можуть бути для багатьох недоступними; • допомагати пацієнтам усвідомити, що бути здоровою людиною цілком реально і вони мають на це право; • обговорювати хоч і невеликі, але досяжні кроки індивідуально з кожним пацієнтом; • усувати опір, зовнішню апатію та відчуття повного безсилля в пацієнтів і медичних працівників; • переглянути ставлення до корінного населення, дослідити мотивацію пацієнтів і психічне здоров'я (наприклад, травми, перенесене горе) як альтернативне розуміння причин і вирішення їхніх проблем зі здоров'ям. <p>Дослідіть можливість власного упередженого ставлення під впливом системного расизму:</p> <ul style="list-style-type: none"> • припускайте, що пацієнт не матиме довіри до систем охорони здоров'я; пацієнт має розглядати вас як помічника, а не експерта, що може спричинити опір і перешкоджати лікувальному процесу; • у разі недовіри, зовнішньої апатії та повного безсилля в пацієнта поцікавтеся, що турбує його в психічному та емоційному відношенні, адже корінне населення в багатьох ситуаціях має унікальні чинники розвитку та прояви; • формуйте комплексну думку, укріплюючи відносини з пацієнтом; • розширюйте знання і покращуйте здатність пацієнта самостійно боротися з ожирінням шляхом тривалого спостереження за супутніми захворюваннями, вивчення соціальних, екологічних і культурних чинників. Прагніть вибудувати стосунки, які охоплюватимуть зцілення від застарілих травм, які через інтернати та залучення системи соціального захисту дітей можуть частіше полягати в сексуальному насильстві; • поглиблюйте власні знання про медичні традиції колоній – у тому числі постійну дискримінацію корінного населення в системах охорони здоров'я та суспільстві – для формування стосунків, основу яких є взаєморозуміння; • переконайтеся, що надана інформація узгоджується з переконанням та освітнім рівнем пацієнта, а також орієнтована на людину, що вчиться, у тому числі враховуючи можливість очікування пацієнтом від лікаря проявів расизму чи нерівного ставлення; • враховуйте поведінку, фізичні особливості, традиційні способи пізнання, діяльності та буття корінних народів; • з'ясовуйте і враховуйте індивідуальні та громадські уявлення про здоров'я і здорову поведінку щодо статури, фізичної активності, харчових уподобань (наприклад, віддавання переваги певній їжі або обмежений доступ до їжі та фізичної активності); • поглиблюйте знання щодо загальних цінностей і принципів спілкування та обміну знаннями в корінного населення (наприклад, реляційність, невтручання) 	Рівень 4, клас D (консенсус)
<p>Примітки. АЛТ – аланінаміотрансфераза. *Повний опис рекомендацій і доказів, що їх підтверджують, доступні за посиланням http://obesitycanada.ca/guidelines/.</p>	

Хоча ІМТ має свої обмеження, він залишається цінним показником для скринінгу та визначення показників здоров'я населення [52]. У пацієнтів із підвищеним ІМТ (від 25 до 34,9 мг/м²) потрібно регулярно вимірювати обхват талії, щоб ідентифікувати осіб із вісцеральним ожирінням і пов'язаними з ним ризиками для здоров'я [53].

До основних причин ожиріння належать біологічні чинники, такі як генетика, епігенетика, нейрогормональні механізми, супутні хронічні захворювання і ліки, що призводять до ожиріння, соціокультурні практики й вірування, соціальні детермінанти здоров'я, антропогенне середовище, особистий життєвий досвід, наприклад несприятливий досвід дитинства, а також психологічні фактори, як-от настрій, тривога, розлади харчової поведінки, синдром дефіциту уваги/гіперактивності, почуття власної гідності й ідентичності [50]. Для розуміння контексту й етіології, а також об'єднання першопричин необхідна робота з людьми, що, своєю чергою, допомагає в розробці індивідуальних планів лікування. Ці плани можуть бути інтегрованими в довгострокові терапевтичні відносини з подальшим спостереженням за перебігом хронічних захворювань, безпосередньо пов'язаних з ожирінням, а також усуненням основних його причин, одними з яких є наявні в пацієнта хвороби й ліки, що його спричиняють.

До рекомендацій входять повний збір анамнезу для визначення першопричин збільшення маси тіла, а також виявлення фізичних, психічних і психосоціальних бар'єрів. Фізичне обстеження, лабораторні дослідження, діагностична візуалізація та інші методи мають проводитися на основі клінічного аналізу. Рекомендації обов'язково мають охоплювати вимірювання артеріального тиску (АТ) на обох руках, перевірку рівнів глюкози / глікованого гемоглобіну натщесерце та дослідження показників ліпідної панелі для визначення кардіометаболічного ризику, а також, за показаннями, дослідження рівня АЛТ для скринінгу НЖХП.

Крок 3: Обговорення варіантів лікування

Дорослі пацієнти з ожирінням мають отримувати індивідуальні плани догляду, спрямовані на усунення першопричин хвороби й забезпечення підтримання їхнього стану

(наприклад, харчування, фізична активність), а також додаткову терапію, яка може полягати в психологічному, фармакологічному та хірургічному втручанні.

Харчування і фізичні вправи

Усім людям, незалежно від маси тіла чи статури, було б корисно дотримуватися здорового, збалансованого режиму харчування та регулярної фізичної активності. Аеробна гімнастика (по 30-60 хв щодня) може сприяти незначній втраті ваги й жиру, покращити кардіометаболічні показники та сприяти підтриманню ваги після схуднення [54].

Зменшення ваги та підтримання результату потребують зменшення на деякий час споживання калорій. Дотримання моделі здорового харчування, яка персоналізована відповідно до індивідуальних потреб і вподобань пацієнта і задовольняє харчові потреби й цілі лікування, є важливим елементом у керуванні своїм здоров'ям і вагою.

Медична дієтотерапія є основою для лікування хронічних захворювань, у тому числі ожиріння [55, 56]. Однак її не можна використовувати ізольовано, оскільки в довгостроковій перспективі підтримувати зменшену вагу може бути важко через компенсаторні механізми в головному мозку, спрямовані на споживання калорій у великих кількостях, що призводить до посилення відчуття голоду і збільшення ваги [57, 58].

Натомість терапія медичним харчуванням у поєднанні з іншими методами лікування (психологічними, фармакологічними, хірургічними) має бути адаптована до результатів, пов'язаних зі станом здоров'ям або вагою [56, 59]. Зменшення ваги, досягнуте в результаті змін способу життя, зазвичай становить 3-5% маси тіла, що може значно знизити ризик розвитку коморбідних станів [60]. Кількість зменшеної ваги суттєво різниться в різних індивідуумів і залежить не лише від зусиль кожної людини, але й від біологічних і психосоціальних факторів.

Вагу, яка встановлюється в разі дотримання здорового способу життя, можна назвати «найкращою»; це може бути не «ідеальна» вага за ІМТ. Досягти «ідеального» ІМТ часто дуже нелегко. Якщо для покращення стану здоров'я та самопочуття вагу необхідно й далі зменшувати, що не досягається шляхом зміни способу життя, можна розглянути доцільність

інтенсивніших фармакологічних і хірургічних варіантів лікування.

Психологічні втручання та корекція поведінки

Усі терапевтичні втручання, такі як розробка стратегій здорового харчування та фізичної активності, прихильність до фармакотерапії або підготовка до операції та корегувальні підходи, ґрунтуються на зміні способу життя [61]. Психологічні втручання та корекція поведінки — це про те, ЯК змінитися. Вони дають клініцисту можливість скерувати пацієнта до втілення рекомендованих змін способу життя, яких можна дотримуватися впродовж тривалого часу [60].

Повний опис психологічних і поведінкових методів лікування доступний в інтернеті (<http://obesitycanada.ca/guidelines/>) у розділі «Застосування ефективних психологічних і поведінкових методів лікування ожиріння».

Фармакотерапія

Ми рекомендуємо допоміжну фармакотерапію для схуднення та підтримання втрати ваги в осіб з ІМТ ≥ 30 кг/м² або ІМТ ≥ 27 кг/м² із пов'язаними з ожирінням ускладненнями, для підтримання дієтотерапії, фізичної активності та психологічної корекції. Рекомендації полягають у призначенні ліраглутиду в дозі 3,0 мг, комбінації препаратів налтрексону-бупропіону і орлістату. Фармакотерапія робить зменшення ваги значнішим, якщо порівнювати з тим, чого можна досягти за допомогою лише змін способу життя, і є важливою для запобігання зворотному набору ваги [62-66].

Повний опис і пояснення доступні в інтернеті (<http://obesitycanada.ca / guidelines/>) у розділі «Фармакотерапія ожиріння».

Баріатрична хірургія

Баріатричну хірургію можна рекомендувати людям з ІМТ ≥ 40 кг/м² або з ІМТ ≥ 35 кг/м² і принаймні одним супутнім захворюванням, пов'язаним з ожирінням. Рішення щодо типу хірургічного втручання має прийматися у співпраці з мультидисциплінарною командою, з урахуванням очікувань пацієнта, стану здоров'я, переваг і ризиків операції.

Повний опис і пояснення доступні в інтернеті (<http://obesitycanada.ca/guidelines/>) у розділах «Баріатрична хірургія: вибір і передопераційне обстеження», «Баріатрична хірургія: варіанти та результати», «Баріатрична хірургія: післяопераційне лікування».

Крок 4: Узгодження цілей терапії

Оскільки ожиріння є хронічним захворюванням, боротьба з ним у довгостроковій перспективі передбачає співпрацю між пацієнтом і лікарем [67]. Медичні працівники мають спілкуватися зі своїми пацієнтами та узгоджувати реалістичні очікування, персоніфіковане лікування і стійкі цілі щодо зміни способу життя і результатів лікування [68]. Корисним при консультуванні лікарями первинної медичної ланки з метою зменшення упередженого ставлення до надмірної ваги буде чітке визнання багатьох детермінант, що формують стереотипи, зумовлені особистими невдачами чи успіхами в зменшенні ваги, пов'язаними з конституцією; зосередження на корегуванні способу життя для покращення загального стану; визнання як успіху зміни поведінки в бік здорової незалежно від статури чи ваги [69]. Через хронічний характер захворювання лікування може тривати довго. Профільні спеціалісти мають розробляти персоналізований план лікування, спрямований на усунення причин збільшення ваги, та узгоджувати його з пацієнтами [70].

Крок 5: Подальше спостереження та підтримання

Необхідно виступати за ефективнішу допомогу людям з ожирінням, яка полягає в підвищенні рівня освіти й навчання медичних працівників. Також необхідно сприяти покращенню доступу в системі охорони здоров'я до ефективних поведінкових, фармакологічних і хірургічних терапевтичних підходів.

У Канаді є значні перешкоди, що обмежують доступ до лікування ожиріння, у тому числі повна відсутність міждисциплінарних програм лікування, недостатня кількість медичних працівників, які мають досвід роботи з пацієнтами з ожирінням, тривалий час очікування на направлення до хірурга, а також висока вартість деяких послуг [37, 71-73]. Загалом медичні працівники погано підготовлені до лікування ожиріння [74].

Жоден із препаратів для лікування ожиріння, доступних у Канаді, не значиться як пільговий і не охоплюється державною чи фармацевтичною програмами в жодному обласному чи територіальному формулярах [71]. Час очікування на баріатричну хірургію в Канаді є найдовшим серед будь-яких захворювань, які лікуються

хірургічно [37, 71]. Незважаючи на те що доступ до бариатричної хірургії в деяких регіонах Канади збільшився, він все ще обмежений у більшості провінцій і відсутній на трьох територіях [37, 71, 75]. Пацієнти, яких направляють на бариатричну хірургію, можуть чекати до 8 років, перш ніж зустрітися зі спеціалістом або отримати направлення на операцію.

Відсутність доступу до лікування ожиріння призводить до підвищення ступеня його тяжкості в Канаді [46]. Канадцям, які страждають на ожиріння, доводиться орієнтуватися в широкому асортименті продуктів і послуг для схуднення, багато з яких не мають наукового обґрунтування та відкрито пропагують нереалістичні та нестійкі цілі щодо схуднення [76].

Впровадження

Obesity Canada and the Canadian Association of Bariatric Surgeons and Physicians створили спільний веб-сайт (<http://obesitycanada.ca/guidelines>), на якому розміщено: настанови, проміжні оновлення, короткий довідник, ключові повідомлення, рекомендації для медичних працівників і пацієнтів з ожирінням, підбірку слайдів, відео та вебінари, перекладені англійською та французькою мовами. Посібник буде розміщено на веб-сайті як робочий документ. Керівник кожного відділення відстежуватиме дані і співпрацюватиме з виконавчим комітетом для оновлення рекомендацій. Загальні принципи щодо впровадження (5As Framework) доступні в Додатку 2.

Незважаючи на те що після випуску перших канадських рекомендацій у 2006 р. минуло понад 10 років, лікування ожиріння в Канаді залишається проблемою [37, 71]. Ожиріння офіційно не визнається хронічним захворюванням федеральними, провінційними, територіальними та муніципальними органами влади, незважаючи на заяви Канадської медичної асоціації та Всесвітньої організації охорони здоров'я [85, 86]. Відсутність визнання ожиріння як хронічної патології чинить «ефект просочування вниз» на доступ до лікування [72]. Ожиріння й далі розглядається як стан, що виникає сам по собі і впливає на тип втручань і підходів, які впроваджуються закладами охорони здоров'я або покриваються планами медичного страхування [87].

Реалізація цієї настанови потребуватиме цілеспрямованих дій, а також зусиль щодо захисту інтересів та участі в лікувальному процесі

людей з ожирінням, їхніх сімей і медичних працівників.

Канадські організації об'єдналися, щоб змінити нарратив щодо ожиріння, усунути упережене ставлення та стигматизацію щодо ваги, а також змінити підхід системи охорони здоров'я до проблеми ожиріння [88]. Ці рекомендації використовуватимуть для відстоювання інтересів при зверненні до федеральних і провінційних урядів щодо покращення надання допомоги людям з ожирінням.

Висновок

Ожиріння є поширеним складним хронічним захворюванням, на яке страждає велика кількість дорослих у Канаді та в усьому світі, але лише незначна частка людей, які живуть із цим захворюванням і можуть мати користь від лікування, мають доступ до медичної допомоги. Ця оновлена настанова ґрунтується на фактичних даних і є спробою покращити доступ до допомоги людям з ожирінням шляхом визнання серед медичних працівників необхідності лікування зазначеної патології впродовж тривалого часу. Нові знання про регуляцію апетиту та патофізіологію ожиріння відкрили нові шляхи лікування цього хронічного захворювання. Усунення упереджень і стигматизації щодо ваги, розуміння першопричин ожиріння, а також запровадження та підтримання персоніфікованих підходів до корекції поведінки і належного лікування медичними працівниками – бажано за підтримання міждисциплінарних команд – підвищать стандарти медичної допомоги і поліпшать благополуччя в людей з ожирінням.

Поширення та впровадження цієї настанови є невід'ємною складовою наших цілей щодо боротьби з цією поширеною хронічною хворобою. Необхідно докласти набагато більше зусиль, щоб усунути прогалини в знаннях шляхом проведення досліджень, санітарно-просвітницької роботи, профілактики і лікування ожиріння.

Wharton S., Lau D.C.W., Vallis M. et al.
Obesity in adults: a clinical practice guideline, Canadian Medical Association Journal, 2020 August 4;192:
E875-91. doi: 10.1503/cmaj.191707.

Список літератури – у редакції.

Переклад з англ. **Дарини Павленко**

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 схильні 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 обертів 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, топірама, фентермін, лоркасерин, сетмеланотид, ліздексамфетамін, налтрексон, бупропіон, флуоксетин, зонісамід, метрелептин та баріатрична 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 розвинутою мускулатурою ступінь ожиріння не корелює з ІМТ; однак для більшості людей ІМТ вважають точним показником для оцінки ожиріння. У дорослих ожиріння діагностують, якщо ІМТ ≥ 30 кг/м², а надмірну вагу – якщо ІМТ ≥ 25 кг/м². 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 перцентилу, а ожиріння – на рівні ≥ 95 -го перцентилу, 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 ≥ 98 -го перцентилу для дітей і підлітків того самого віку і статі. Надмірну вагу визначають як ІМТ, що становить ≥ 91 -го перцентилу та < 98 -го перцентилу 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-Rodríguez 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 уміст 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 умістом 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]. Натано 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]. Тріг 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, Енелі 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]. Андела та співавт. опублікували огляд літератури для оцінки ефективності й безпеки в дітей і молодих людей дієти з дуже низьким умістом 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_{1c}) 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 втота 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 жирові 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 схильніші 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 поліпшення 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, супроводжувачися 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].

Препарати, схвалені для лікування ожиріння Орлістат

Орлістат ліцензований FDA для лікування ожиріння в осіб старше 12 років [58]. Рекомендації NICE наразі радять починати прийом орлістату в цій віковій групі за наявності коморбідних фізичних чи психологічних станів [10, 59]. Орлістат є інгібітором кишкової ліпази, що зменшує гідроліз тригліцеридів і знижує абсорбцію жирів у кишечнику [60].

Нещодавньо проведений метааналіз щодо ефективності орлістату показав, що препарат знижує ІМТ на 0,5-4,2 кг/м² порівняно з плацебо [60]. Це також було підтверджено кількома рандомізованими дослідженнями [61]. Було також доведено, що ті, хто приймає орлістат, у 2,44 рази частіше втрачають понад 5% маси тіла після 12 тиж лікування порівняно з плацебо [62].

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)	Холестаза; 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

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

Препарат	Механізм дії	Ліцензований/ Схвалений	Доза	Частота прийому	Шлях введення	Побічні дії	Протипоказання
Топірамат	Інгібітор карбоангідрази, 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, втрата пам'яті, зміни настрою, ністагм, парестезія, 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.

Maahs та співавт. провели дослідження за участю 40 підлітків і з'ясували, що різниця в зниженні ІМТ між групами орлістату і плацебо була незначною [63]. Зниження ІМТ у кожній групі виявилось значним [46]. Найтриваліші з цих досліджень із подальшим спостереженням упродовж понад 12 міс свідчать про стійке зниження ІМТ у разі продовження прийому орлістату (ІМТ: $-4,2 \text{ кг/м}^2$ при 15-місячному спостереженні) [64]. Побічними ефектами орлістату є діарея, нетримання калу, метеоризм і біль у животі [61]. Через значні побічні ефекти препарату дослідження, проведене у Великій Британії, показало, що частота припинення лікування становила 45% до кінця першого місяця і 75% до кінця 3 місяців [65]. Крім шлунково-кишкових побічних ефектів орлістат також знижує адсорбцію жиророзчинних вітамінів, що надходять з їжею, тому при прийомі препарату рекомендується додатково вживати вітаміни А, D, Е і К [4].

Аналоги глюкагоноподібного пептиду-1

Глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1) – це пептид, який секретується L-клітинами кишечника [66]. Відомо, що ГПП-1 виділяється нейронами центральної нервової системи, які відповідають за регуляцію апетиту [66, 67]. Цей пептид секретується впродовж дня, але під час прийому їжі його секреція збільшується [67]. Пептид запускає вивільнення інсуліну і пригнічує виділення глюкагону [67]. ГПП-1 також уповільнює моторику шлунка, а отже, пригнічує апетит [67-69].

Період напіврозпаду ГПП-1 становить 2 хв внаслідок швидкого його розщеплення ферментом дипептидилпептидазою 4 (ДПП-4) [68]. Для запобігання швидкому розпаду ГПП-1 застосовувалися два механізми: пряме інгібування ДПП-4 і розробка аналогів ГПП-1, стійких до розщеплення ферментом ДПП-4 [68]. Інгібітори ДПП-4 – ситагліптин і відлагліптин – використовували для лікування діабету в дорослих [66, 68]. Аналогами, стійкими до ДПП-4, є ліраглутид, семаглутид і ексенатид [66, 68]. Щодо дитячого ожиріння, то надаються все більше доказів того, що аналоги ГПП-1, стійкі до ДПП-4, можуть бути ефективними для лікування ожиріння, кожен з яких обговорюється нижче.

Ліраглутид

Підшкірне введення ліраглутиду схвалене FDA для лікування дітей із ЦД 2 типу (максимальна доза 1,8 мг) віком від 10 років [70, 71]. Нещодавно Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency, ЕМА) ліцензувало ліраглутид (максимальна доза 3 мг) як доповнення до здорового харчування і підвищеної фізичної активності для контролю ваги в пацієнтів-підлітків віком від 12 років з ожирінням і масою тіла понад 60 кг [71]. Що стосується лікування ЦД 2 типу, надається все більше доказів, які свідчать про важливу роль ліраглутиду. Klein та співавт. провели подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) впродовж 5 тиж за участю 19 дітей віком 10-17 років із ЦД 2 типу [72]. Цікавим є той факт, що при порівнянні з плацебо застосування вищих доз препарату сприяло значному покращенню рівня HbA_{1c} , але не вплинуло на масу тіла [72].

Tamborlane та співівт. нещодавно провели дослідження, де вивчали роль ліраглутиду в лікуванні пацієнтів-підлітків із ЦД 2 типу, які вже отримували метформін [73]. Через рік спостереження пацієнти, які приймали ліраглутид, мали значно нижчий рівень HbA_{1c} порівняно з плацебо. Також спостерігали зниження ІМТ; однак воно не виявилось статистично значущим [73]. Найпоширенішими побічними ефектами були шлунково-кишкові розлади, серед яких пацієнти найчастіше скаржилися на нудоту, особливо в перші 8 тиж лікування [73].

Дані випробувань ЦД 2 типу свідчать про те, що втрата ваги досягається при застосуванні вищих доз ліраглутиду, як показано в дослідженні, проведеному Kochaг та співавт. [74]. Безпека таких доз була встановлена Danne та співавт. у подвійному сліпому РКД за участю 21 підлітка [75]. Ліраглутид приймали один раз на добу впродовж 5 тиж у максимальній дозі 3 мг. При цьому в групі ліраглутиду виникали легкі епізоди гіпоглікемії, але тяжкі епізоди не спостерігали [75].

У 2020 р. Kelly та співавт. опублікували дані РКД за участю підлітків з ожирінням, яким не вдалося успішно схуднути лише за допомогою змін способу життя [76]. У цілому, 125 учасників отримували ліраглутид (до 3 мг), тоді як 126 учасників – плацебо. Згідно з отриманими результатами через 56 тиж маса тіла та ІМТ значно зменшилися

в групі ліраглутиду проти групи, що отримувала плацебо [76]. Зниження ІМТ більш як на 5% спостерігали в 51 зі 113 учасників, які отримували ліраглутид, порівняно з 20 зі 105 у групі плацебо [76]. Після припинення прийому в пацієнтів обох груп спостерігали збільшення ваги. У групі ліраглутиду повідомляли про шлунково-кишкові побічні ефекти. Також підкреслено, що препарат може підходити не всім особам [76]. Mastrandrea та співавт. нещодавно досліджували ліраглутид як препарат для зниження ваги в осіб віком 7-11 років [77]. Двадцять чотири дитини було рандомізовано на групу ліраглутиду (n=16) і групу плацебо (n=8) [77]. Результати дослідження показали зниження Z-показника ІМТ на -0,28 (p=0,0062) у групі ліраглутиду [77].

Нещодавно проведене дослідження у Великій Британії показало, що в поєднанні з інтенсивною програмою контролю ваги в пацієнтів, які отримували ліраглутид, спостерігали зниження ІМТ на 2,1 кг/м² впродовж 3 місяців. Підкреслено, що ліраглутид добре переноситься всіма пацієнтами, які його приймали [78]. Kochar та співавт. довели, що ліраглутид є потенційним терапевтичним варіантом для лікування стійкого до терапії ожиріння. Підлітки з ожирінням, що спочатку контролювалося шляхом зміни способу життя, а потім прийомом пероральних препаратів, при цьому не досягнувши поставленої мети, взяли участь у 12-тижневому дослідженні ліраглутиду [74]. Воно показало, що 51% пацієнтів втратили 5-10% маси тіла, а 23% – понад 10% [74]. Результати також продемонстрували значне покращення систолічного АТ, рівня інсуліну, глюкози, HbA_{1c}, ліпідного профілю і показників функції печінки [74].

Синдром Прадера–Віллі (Prader–Willi syndrome, PWS) – це генетичне захворювання, пов'язане з прогресуючим ожирінням, що може призвести до ранньої захворюваності і смертності. Доведено, що прийом ліраглутиду незначно покращує ІМТ і глікемічний контроль [79, 80]. Препарат застосовували у стандартній дозі для лікування ЦД 3 жінки віком від 19 до 22 років впродовж 3 місяців. За цей час не спостерігали зниження ІМТ, глікемії чи показників апетиту [81]. Наразі проводиться сліпе рандомізоване дослідження для вивчення впливу ліраглутиду на ІМТ у дітей із синдромом Прадера–Віллі [82].

Сетмеланотид

Сетмеланотид, агоніст рецептора меланокортину 4 (MC4R), продемонстрував потенціал для пацієнтів із мутацією проопіомеланокортину (POMC) і, імовірно, іншими генетичними захворюваннями [83, 56]. Продемонстровано, що він сприяє зниженню ваги в пацієнтів із дефіцитом MC4R. Попередні агоністи MCR4 спричиняли тахікардію і/або гіпертензію, але Collet та співавт. не зафіксували свідчень про жоден із цих ефектів впродовж 4-тижневого курсу [84]. Clément та співавт. нещодавно повідомили про результати відкритого багатоцентрового дослідження фази 3 у 7 країнах за участю пацієнтів із дефіцитом POMC або рецептора лептину (LEPR), які отримували сетмеланотид або плацебо впродовж року. Було зазначено, що 80% учасників у групі POMC і 45% учасників у групі LEPR досягли принаймні 10% втрати ваги [85]. Показники голоду також значно знизилися в обох групах – із дефіцитом POMC і дефіцитом LEPR [85].

З огляду на ці висновки, у листопаді 2020 року сетмеланотид був схвалений FDA та в липні 2021 року – EMA [86, 87]. Сетмеланотид показаний для постійного контролю ваги в пацієнтів віком від 6 років із підтвердженим дефіцитом POMC, пропротеїнкінвертази субтилізину/кексину типу 1 і LEPR [86].

Метрелептин

Є синтетичним рекомбінантним аналогом лептину, що успішно використовується для зниження ваги в пацієнтів із дефіцитом лептину [88].

Препарат ліцензований як у Великій Британії, так і в США для лікування вродженого дефіциту лептину і генералізованої ліподистрофії [89, 90]. Ефективність застосування метрелептину в пацієнтів педіатричного профілю з дефіцитом лептину була доведена в багатьох дослідженнях [91, 92]. Подібні сприятливі результати спостерігали і в пацієнтів із ліподистрофією, які лікувалися метрелептином [93]. Сьогодні метрелептин не рекомендований для лікування пацієнтів з ожирінням, пов'язаним із дефіцитом лептину. Дослідження, за участю дорослих, продемонструвало, що антитіла до антиметрелептину синтезуються у більшості пацієнтів з ожирінням і пов'язані зі зниженням ефективності лікування [94].

Ускладненнями терапії метролептином є Т-клітинна лімфома (спостерігається у пацієнтів із ліподистрофією), втома, гіпоглікемія і втрата ваги [95, 96].

Препарати, які вивчаються в дослідженнях, але не ліцензовані для лікування ожиріння

Семаглутид (аналог ГПП-1)

Понад рік тривало подвійне сліпе РКД О'Neil та співавт. за участю дорослих пацієнтів. Порівнювався семаглутид із ліраглутидом і плацебо за різного дозування, із підшкірним шляхом введення препаратів [97]. У пацієнтів, що лікувалися семаглутидом, спостерігали суттєві покращення маси тіла в порівнянні з плацебо. Найчастішими побічними ефектами були шлунково-кишкові симптоми.

Подальше дослідження показало, що в разі щоденного перорального прийому семаглутиду дорослими з ЦД 2 типу ефект щодо ваги був значним у порівнянні з підшкірним введенням ліраглутиду або плацебо [101]. Тривають клінічні випробування з оцінки впливу семаглутиду на лікування ожиріння в підлітків [102].

Екзенатид (аналог ГПП-1)

Екзенатид застосовують для лікування ЦД 2 типу в дорослих [56]. Kelly та співавт. оприлюднили дані 22 пацієнтів-підлітків упродовж 3-місячного курсу прийому екзенатиду. У клінічній групі, яка отримувала препарат, спостерігали значне зниження ІМТ і ваги в порівнянні з плацебо [103]. Також зазначали незначне поліпшення показників систолічного АТ [103].

У 2017 р. Salehi та співавт. завершили 6-місячне дослідження, яке вивчало вплив екзенатиду на пацієнтів із синдромом Прадера–Віллія. Вік учасників становив від 13 до 25 років. Результати показали, що екзенатид значно знижував апетит і рівень HbA_{1c} , але не впливав на вагу.

Використання препаратів не за призначенням

Метформін

Наразі метформін ліцензовано FDA для лікування дітей із ЦД 2 типу віком від 10 років [106, 107]. Доведено, що в педіатричних пацієнтів з ожирінням метформін знижує резистентність до інсуліну і серцево-судинний ризик [108]. Незважаючи на те що вплив метформіну на інсулінорезистентність

повсюдно визнаний, відомості про його ефективність щодо зниження ваги в пацієнтів з ожирінням обмежені. Нещодавно проведений метааналіз продемонстрував покращення ІМТ на $-1,38 \text{ кг/м}^2$ (95% ДІ від $-1,93$ до $-0,82$) від вихідного рівня порівняно з контролем через 6 міс; однак цей ефект не був статистично значущим через 12 міс [109]. Більш ніж три рандомізовані дослідження показали невелику, проте незначущу дію метформіну на втрату ваги в підлітків із гіперінсулінемією, недіабетичним ожирінням через 6 міс [61]. Найпоширенішими побічними ефектами метформіну є шлунково-кишкові порушення (нудота, здуття живота і діарея), однак поступове збільшення дози і титрування можуть допомогти зменшити прояви цих симптомів [110, 111]. Варто взяти до відома, що додавання метформіну до режимів схуднення не пов'язано з розвитком лактоацидозу в дітей [112].

Топірамат

Препарат ліцензований для лікування судом і профілактики мігрені [69]. Показано, що топірамат значно зменшує вагу в дорослого населення [113, 114]. Вважається, що механізм його дії здійснюється через низку нейромедіаторів і впливає на пригнічення апетиту і зменшення щоденного споживання калорій [56, 67, 115]. Fox та співавт. не виявили суттєвих змін ваги при лікуванні топіраматом у порівнянні з використанням замінників їжі. Учені встановили прямий зв'язок між прийомом топірамату і зменшенням кількості вісцерального жиру, умісту холестерину і ліпопротеїдів дуже низької щільності проти групи, що отримувала плацебо. Побічними ефектами топірамату є парестезії, погана концентрація, зміни настрою і проблеми з пам'яттю [57, 113, 118]. Топірамат є тератогенним препаратом, тому це потрібно враховувати під час його призначення жінкам дітородного віку [120].

Лісдексамфетамін

Лісдексамфетамін схвалений FDA для лікування синдрому дефіциту уваги і гіперактивності у дітей старше 6 років, а також розладу харчової поведінки в дорослих. Вчені досліджували розмір вибірки із 43 осіб і зазначили, що 23,3% пацієнтів припинили прийом ліків через побічні ефекти. Найпоширенішими з них були зниження апетиту, безсоння, біль у животі та втрата ваги [123]. Зафіксовано випадки

раптової смерті як у дорослих, так і в дітей після застосування ліздеksamфетаміну, тому препарат протипоказаний пацієнтам із захворюваннями серцево-судинної системи, а тим, хто його приймає, необхідно регулярно проходити обстеження [122].

Налтрексон SR з бупропіоном SR

Налтрексон SR і бупропіон SR – комбінований препарат (Contrave), схвалений FDA для схуднення в дорослих, тоді як інший препарат, Mysimba, має схвалення EMA [124, 125]. Відповідно до рекомендацій NICE, наразі препарат не пропонується для лікування через відсутність довгострокових доказів і можливих загальних високих витрат [126]. Серед побічних ефектів основним була нудота [127-129]. Препарат зазвичай добре переноситься, але необхідні додаткові докази для дослідження тривалої ефективності і безпеки [56].

Флуоксетин

Є селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну і схвалений для лікування депресії в дітей віком від 8 років [131]. У 1987 р. Levine та співавт. порівняли ефективність лікування схуднення флуоксетином і плацебо в дорослих з ожирінням без депресії. Пацієнти з групи, що отримувала флуоксетин, значно сильніше втратили вагу ($-4,5 \pm 4,0$ кг) за більш як 8-тижневий період у порівнянні з групою, що отримувала плацебо ($-1,4 \pm 0,1$ кг) [131].

Ця група насправді страждала від нестачі енергії, але в іншому вчені дійшли висновку, що сьогодні це безпечний і ефективний препарат [131]. Флуоксетин також порівнювали з плацебо впродовж 52 тиж Darga та співавт. [132]. До 45-го тиж флуоксетин спричиняв значну втрату ваги порівняно з плацебо, але з часом пацієнти з групи флуоксетину набрали втрачену вагу, і наприкінці дослідження різниця в групах не була значущою [132]. У групі плацебо і групі, що отримувала флуоксетин, спостерігали значну втрату ваги через рік спостереження ($-4,5$ проти $-8,2$ кг відповідно) [132]. Goldstein та співавт. з'ясували, що застосування вищих доз флуоксетину є ефективнішим щодо зниження ваги в дорослих порівняно з плацебо або меншими дозами. Науковці зазначили як побічний ефект відсутність енергії, в іншому препараті переносилися добре [133].

Вплив флуоксетину на розлад харчової поведінки в дорослих був гіршим, на відміну від КПТ і плацебо впродовж 12-місячного курсу [134].

Зонісамід

Показаний при фокальних нападах у дітей. У дорослих під час застосування зонісаміду спостерігали втрату ваги [57]. Невелика низка пілотних даних показала, що зонісамід може бути ефективним для схуднення в педіатрії [116, 135]. Проте необхідні додаткові дослідження, щоб перевірити ефективність і безпеку цього препарату для схуднення в дітей і молоді.

Хірургічне втручання

Баріатрична хірургія

В основному призначають пацієнтам із тяжкою формою ожиріння з декількома супутніми захворюваннями, які не відповідають на застосування описаних вище засобів. Є міжнародна тенденція зростання частоти проходження баріатричної хірургії для лікування ожиріння [149]. Поточні міжнародні рекомендації припускають, що доцільність баріатричної хірургії варто розглядати в осіб, які досягли статевого дозрівання і мають ІМТ >40 кг/м² або ІМТ >35 кг/м² і серйозні супутні захворювання і в яких виявилось неефективним дотримання офіційної програми корекції способу життя [4, 150-152]. Тенденція до збільшення кількості хірургічних втручань, імовірно, пояснюється очевидною ефективністю, описаною в численних систематичних оглядах; зменшення ІМТ через рік спостереження після баріатричної хірургії (кілька методів) становило $-13,5$ кг/м² (95% ДІ від $-14,1$ до $-11,9$), а після бандажування шлунка $-12,7$ кг/м² (95% ДІ $11,3$ - $14,2$) [153, 154]. Незважаючи на очевидну ефективність баріатричної хірургії і збільшення кількості пацієнтів, які проходять такі процедури, докази, що повністю підтверджують цей підхід, лишаються обмеженими. Дійсно, огляд Кокранівської бази даних підкреслює обмежену кількість доступних РКД, з одним дослідженням, включеним до огляду, з обмеженим довгостроковим спостереженням [154]. Дослідження, які підтверджують роль баріатричної хірургії, тривають, однак одним із найважливіших з них є підліткове дослідження LABS, яке показало, що

після 3-річного спостереження середня вага знизилася на 27% (95% ДІ 25-29) у групі, пацієнти якої проходили втручання. Результати такого типу процедури показали зниження ваги на 28% (95% ДІ 25-30) серед учасників, які перенесли шлункове шунтування, і на 26% (95% ДІ 22-30) у тих, кому була проведена рукавна гастректомія [155]. Втрата ваги зберігалася впродовж 5 років спостереження [156]. Щодо вибору втручання, вертикальна рукавна гастректомія в підлітків зараз застосовується набагато частіше, ніж шлункове шунтування Roux-en-Y, яке раніше було найпоширенішою процедурою [157]. До вибору рестриктивних операцій на шлунку (шлунковий рукав, бандаж) або нейрокогнітивних процедур (шунтування шлунка) необхідно підходити індивідуально, ураховуючи фактори з боку пацієнта як ключову частину прийняття рішення [153].

Окрім впливу на вагу важливим після операції є також зменшення проявів супутніх захворювань. Нещодавно проведений огляд, в якому порівнювали результати пацієнтів у програмі Teen-LABS із пацієнтами в програмі «Варіанти лікування діабету 2 типу в підлітків і молоді» (TODAY) (які отримували ліки і модифікували спосіб життя), показав, що рівень HbA_{1c} знизився з 6,8% до 5,5% у Teen-LABS, але збільшився з 6,2% до 7,8% у групі TODAY [158]. Прояви інших супутніх захворювань, пов'язаних з ожирінням, таких як гіпертензія, дисліпідемія і протеїнурія, значно зменшилися в групі Teen-LABS [158]. Кілька інших досліджень підтвердили роль хірургічного втручання в зниженні проявів супутніх захворювань, пов'язаних з ожирінням [159-162].

Однією з найбільших проблем бариатричної хірургії є відомі негайні негативні прояви і невідомі довгострокові ефекти. Сьогодні є одне повідомлення про смерть після шлункового шунтування в педіатричного пацієнта [163]. Значними побічними ефектами після хірургічного втручання є демпінг-синдром, тяжкий гастроєзофагеальний рефлюкс, жовчнокам'яна хвороба та хірургічні ускладнення (грижі, ранові інфекції, непрохідність тонкої кишки) [163-166]. Інші проблеми, пов'язані з довгостроковими результатами, зумовлені відносною нестачею скоординованих національних даних подальшого спостереження

[153]. Єдиним винятком є дослідження AMOS шведської хірургії хворобливого ожиріння у підлітків (патологічне ожиріння в підлітків у Швеції), яке триває і фіксує дані 2-річного спостереження за великою когортою пацієнтів. Дослідження має на меті надати детальні дані щодо подальшого спостереження [167]. Ураховуючи нестачу даних довгострокового спостереження, дані щодо ефективності і безпеки бариатричної хірургії в довгостроковій перспективі є обмеженими.

Висновки

Для боротьби з поглибленням кризи охорони здоров'я, спричиненої зростанням рівня дитячого ожиріння в усьому світі, необхідні ефективні і добре досліджені варіанти лікування. Стосовно педіатричної популяції, кількість потенційних методів лікування і досліджень, які підтверджують їх використання, недостатня порівняно з терапевтичними опціями, доступними для дорослих з ожирінням. Поки є лише скромні докази, що підтверджують модифікацію способу життя і поведінки як підхід першої лінії в лікуванні ожиріння в дітей і молоді.

У пацієнтів, які не реагують на зміни способу життя або мають тяжку форму ожиріння, кількість варіантів лікування поступово збільшується. Незважаючи на те що ці методи лікування можуть мати побічні ефекти, що обмежують прихильність до лікування, збільшується доступність ліків із різними механізмами дії і хорошою переносимістю, що є ключовим у досягненні втрати ваги на додачу до змін способу життя.

У дітей і молодих людей, яким не вдалося зменшити вагу за допомогою медикаментозного лікування, бариатрична хірургія залишається альтернативним варіантом, хоча тверді докази її використання в педіатричній групі лишаються обмеженими, тому є потреба в даних довгострокового спостереження.

Реферативний огляд статті Louise J. Apperley et al.
Childhood obesity: A review of current and future management options,
Clinical Endocrinology, 2022.

Підготувала **Дарина Павленко**

Повну версію дивіться:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.14625>

Пероральне і місцеве лікування больової форми діабетичної полінейропатії

Резюме оновлених практичних рекомендацій Американської академії неврології

Цукровий діабет (ЦД) – найпоширеніша причина периферичної нейропатії (ПН), відповідальна за 32–53% випадків захворювання [1–4]. Больова форма діабетичної нейропатії (БДН) спостерігається в більш як 16% пацієнтів із ЦД. Треба зазначити, що цей симптом для лікарів не завжди є приводом для обговорення з пацієнтами, тому біль часто залишається нелікованим [5]. БДН, навіть у порівнянні з безбольовою формою нейропатії, негативно впливає на фізичний і психічний аспекти якості життя хворих [6].

Велике національне репрезентативне дослідження показників надання медичної допомоги показало, що для лікування болю, пов'язаного з ПН, найчастіше призначають опіоїди, за якими слідують габапентин, прегабалін, дулоксетин, амітриптилін і венлафаксин [7].

Ключові слова: цукровий діабет, больова форма діабетичної полінейропатії, настанова, габапентиноїди, інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну, блокатори натрієвих каналів, Американська академія неврології, капсаїцин, трициклічні антидепресанти.

Лікарі продовжують широко використовувати опіоїди в пацієнтів із БДН, незважаючи на позицію Американської академії неврології (AAN) та настанови Центрів з контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), що рекомендують з обережністю застосовувати опіоїди особам із хронічним нераковим болем [8, 9]. За даними CDC, смертність від передозування опіоїдами зросла під час пандемії, що підкреслює важливість належного призначення цих засобів [10]. Для оцінки результатів великої кількості нових рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які вивчали різні підходи до лікування болю в пацієнтів із БДН, і висвітлення альтернатив опіоїдів у цій популяції був проведений метааналіз РКД, де оцінювали ефективність окремих ліків, а також класів препаратів, які зазвичай використовують із цією метою. На основі результатів метааналізу були оновлені рекомендації AAN 2011 року щодо лікування БДН [11]. Крім того, дослідники мали на меті оцінити вплив на БДН різних класів ліків, тоді як більшість попередніх рекомендацій і систематичних оглядів були зосереджені виключно на окремих препаратах [11–14]. Розуміння того, чи однаково препарати одного класу зменшують больовий синдром, впливає на вибір оптимального лікування цього поширеного стану; крім того, такий фактор, як вартість, доводиться часто враховувати під час вибору між

знеболювальними препаратами одного класу та вирішення, на які засоби перейти після недовалого лікування.

Ця настанова має на меті відповісти на запитання щодо ефективності застосування пероральних або місцевих фармакологічних засобів для зменшення болю, проти плацебо або активного препарату порівняння, в осіб із БДН.

Опис аналітичного процесу

У листопаді 2017 року Підкомітет із настанов (GS) AAN скликав групу клініцистів, які спеціалізуються на лікуванні БДН. У групу увійшли спеціалісти з інформаційного наповнення, методології, члени AAN GS і захисники інтересів / представники пацієнтів. Тих осіб, чия участь могла супроводжуватися фінансовим конфліктом або чия професійна та інтелектуальна упередженість знизила б довіру до результатів огляду, було виключено.

Для оцінки ми заздалегідь визначили 5 класів пероральних препаратів:

- габапентиноїди (габапентин і прегабалін);
- інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (I33СН; дулоксетин, венлафаксин і десвенлафаксин);
- трициклічні антидепресанти (ТЦА; амітриптилін, нортриптилін, іміпрамін);
- блокатори натрієвих каналів (БНК; карбамазепін, окскарбазепін, ламотриджин, вальпроєва кислота, лакосамід);

• засоби з подвійним механізмом дії (ІЗЗСН/опіоїди; трамадол і тапентадол).

На основі систематичного аналізу даних комісія обґрунтувала рекомендації та сформулювала принципи надання медичної допомоги.

Аналіз доказів

Нижче наведено резюме проведеного аналізу. Повний текст оновлених рекомендацій, у тому числі більш детальний опис аналітичного процесу, можна переглянути за посиланням aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/1038.

Пероральні засоби

Інформація про дози, тривалість застосування і ефективність окремих класів препаратів щодо зменшення болю при ДПН проти плацебо або

активного препарату порівняння відображена в таблицях 1 і 2.

Топічні препарати

Капсаїцин, імовірно, зменшує біль ефективніше за плацебо (ССВ 0,30; 95% ДІ 0,14-0,47; незначний ефект, низька сила доказів; 1 дослідження класу I із 8% і 1 дослідження класу II з 0,075% капсаїцином).

Пластир Nitrosense, імовірно, зменшує біль ефективніше за плацебо (ССВ 0,59; 95% ДІ 0,14-0,47; середній ефект, низька сила доказів; 1 дослідження класу II).

Citrullus colocynthis, імовірно, зменшує біль ефективніше за плацебо (ССВ 0,91; 95% ДІ 0,36-1,45; значний ефект, низька сила доказів; 1 дослідження класу II).

Таблиця 1. Дозування і тривалість застосування пероральних і топічних засобів для зменшення больового синдрому при БДН

Клас препарату	Препарат	Доза, мг/добу	Тривалість, тиж
ІЗЗСН	Дулоксетин	40-60	12
ІЗЗСН	Венлафаксин	150-225	6
ІЗЗСН	Десвенлафаксин	200	13
Габапентиноїди	Габапентин	900-3600	4-8
Габапентиноїди	Прегабалін	300-600	5-12
Габапентиноїди	Мірогабалін	15-30	5
БНК	Окскарбазепін	1400-1800	16
БНК	Ламотриджин	200-400	6
БНК	Лакосамід	400	12
БНК	Вальпроєва кислота	1000-1200 або 20 мг/кг/добу	4-12
ТЦА	Амітриптилін	75-150	6
Капсаїцин	Капсаїцин	8% для 30-хвилинних аплікацій або 0,075% 4 рази на добу	12

Таблиця 2. Ефективність різних класів пероральних препаратів при БДН

Клас препаратів	ССВ*	НДМ	ВДМ	Кількість публікацій	Кількість пацієнтів	Висновок	Сила доказів
Габапентиноїди	0,44	0,25	0,63	16	3550	Імовірно, зменшить біль ефективніше за плацебо	Помірна
БНК	0,56	0,25	0,87	5	566	Імовірно, зменшить біль ефективніше за плацебо	Помірна
ІЗЗСН	0,47	0,34	0,60	9	1884	Імовірно, зменшить біль ефективніше за плацебо	Помірна
ІЗЗСН/опіоїди	0,62	0,38	0,86	4	775	Імовірно, зменшить біль ефективніше за плацебо	Помірна
ТЦА	0,95	0,15	1,75	3	139	Імовірно, зменшить біль ефективніше за плацебо	Низька

Примітки. ССВ – стандартне середнє відхилення; НДМ – нижня довірча межа; ВДМ – верхня довірча межа; * – ССВ >0 означає, що втручання є клінічно ефективнішим, ніж плацебо.

Спрей гліцерилтринітрату, імовірно, зменшує біль ефективніше за плацебо (ССВ 1,19; 95% ДІ 0,55-1,83; значний ефект, низька сила доказів; 1 дослідження класу II).

Топічний клонідин, імовірно, зменшує біль не більше, ніж плацебо (ССВ 0,29; 95% ДІ від -0,01 до 0,58); низька сила доказів; 1 дослідження класу II).

Трансдермальні пластири з бупренорфіном, імовірно, зменшують біль не більше, ніж плацебо (ССВ 0,23; 95% ДІ від -0,09 до 0,55); низька сила доказів; 1 дослідження класу II).

Практичні рекомендації

Обґрунтування рекомендації 1. БДН є поширеним ускладненням ЦД і частіше спостерігається в пацієнтів із більшою тривалістю діабету і поганим глікемічним контролем [34-36]. Хворих на ЦД потрібно періодично обстежувати на наявність ПН та нейропатичного болю, хоча оптимальна частота такої оцінки не встановлена. Більшість досліджень, які вивчали ефективність лікування БДН, оцінювали вираженість болю за допомогою візуальних аналогових шкал (ВАШ), числових рейтингових шкал або подібних засобів. Такі шкали зазвичай використовують у клінічній практиці, але вони не дають уявлення про вплив болю на функціонування і самопочуття пацієнтів. Інші шкали, які оцінюють вплив болю на функціонування (Короткий опитувальник оцінки вираженості болю при БДН) [37] або якість життя (Норфолкський опитувальник для оцінки якості життя при ДПН) [38], можуть надати вагомішу інформацію для оцінки необхідності лікування та його успішності.

Рекомендація 1

Лікарі мають оцінювати пацієнтів із ЦД на предмет периферичного нейропатичного болю та його впливу на функції та якість життя цих пацієнтів (рівень В).

Обґрунтування рекомендації 2. Продемонстровано, що кілька класів фармакологічних препаратів зменшують біль у пацієнтів із БДН. Однак досягти повного усунення симптомів часто не вдається. Пацієнти очікують вираженого полегшення болю, а багато хто – його повного усунення [39]. Для збільшення задоволеності пацієнтів варто узгодити їх очікування з реальною ефективністю втручань (у клінічних дослідженнях вважається успіхом зменшення болю приблизно на 30%).

Рекомендація 2

Розпочинаючи фармакологічні втручання при БДН, клініцисти мають пояснити пацієнтам, що метою лікування є зменшення, а не повне усунення болю (рівень В).

Обґрунтування рекомендації 3. При лікуванні пацієнтів із БДН важливо оцінити інші фактори, які можуть впливати на сприйняття болю та якість життя. Пацієнти з ЦД частіше, ніж представники загальної популяції, мають розлади настрою (найчастіше великий депресивний розлад) і порушення сну (особливо обструктивне апное уві сні) [40, 41]. Настрій і сон можуть впливати на сприйняття болю [42, 43]. Тому одночасне лікування розладів настрою і сну може допомогти зменшити біль і покращити якість життя незалежно від безпосереднього лікування БДН. Деякі методи лікування БДН також можуть сприятливо впливати на настрій і сон (наприклад, ТЦА і ІЗЗСН) і, відповідно, мати переваги завдяки цим механізмам.

Рекомендація 3

Клініцисти мають проводити скринінг із метою виявлення в пацієнтів із БДН супутніх розладів настрою та сну і лікувати їх належним чином (рівень В).

Обґрунтування рекомендації 4. БДН є дуже поширеним захворюванням, яке значуще впливає на якість життя [6]. Результати метааналізів продемонстрували докази ефективності щодо зменшення болю чотирьох класів пероральних препаратів: ТЦА, ІЗЗСН, габапентиніодів і БНК. Точніша оцінка сили ефекту та відповідних довірчих інтервалів виявила їх зіставність для всіх цих класів препаратів, що не дає можливості рекомендувати якийсь один засіб з огляду на його переваги над іншими.

Рекомендація 4

Для зменшення болю пацієнтам із БДН клініцисти мають призначати ТЦА, ІЗЗСН, габапентиніоди і/або БНК (рівень В).

Обґрунтування рекомендації 5. Деякі пацієнти віддають перевагу місцевим, нетрадиційним або нефармакологічним втручанням, тому важливо мати можливість запропонувати заходи, які відповідають цим уподобанням. Крім того, з огляду на негативні наслідки опіоїдної терапії [8, 9], необхідні варіанти ефективних

неопіодних засобів для зменшення болю в пацієнтів, в яких початкове лікування виявилось неефективним. Було показано, що ТЦА, ІЗЗСН, габапентиніоїди і БНК зменшують вираженість болю в пацієнтів із БДН. Хоча інші заходи менш добре вивчені, принаймні 1 РКД підтримує використання інших втручань, таких як місцеві (капсаїцин, спрей гліцерилтринітрату, *Citrullus colocynthis*), нетрадиційні (гінкго білоба) і нефармакологічні засоби (фізичні вправи, когнітивно-поведінкова терапія – КПТ) [44]. Крім того, є послідовні помірні докази ефективності використання КПТ для лікування багатьох типів хронічного болю [45, 46]. І хоча досі немає переконливих прямих доказів ефективності КПТ при БДН, є багатообіцяючий успішний досвід використання КПТ в терапії деяких видів нейропатичного болю [47, 48].

Рекомендація 5а

Під час вибору одного з ефективних пероральних, місцевих, нетрадиційних і нефармакологічних втручань для лікування БДН клініцисти можуть урахувати побажання пацієнтів (рівень С).

Рекомендація 5б

*Пацієнтам, які віддають перевагу місцевим, нетрадиційним або нефармакологічним втручанням, можна запропонувати місцеві (капсаїцин, спрей гліцерилтринітрату, *Citrullus colocynthis*), нетрадиційні (гінкго білоба) або нефармакологічні втручання (КПТ, фізичні вправи, тайцзи) (рівень С).*

Обґрунтування рекомендації 6. Окремі фармакологічні засоби з класів ТЦА, ІЗЗСН, габапентиніоїдів і БНК мають порівнянну ефективність щодо кінцевої точки вираженості нейропатичного болю. Проте є специфічні для класу і препарату відмінності в потенціалі виникнення та характері побічних реакцій. Наприклад, потенційні антихолінергічні побічні ефекти ТЦА можуть гірше переносити пацієнти із закрепамми, затримкою сечі або ортостатичною гіпотензією. Аналогічно, такі потенційні побічні ефекти ІЗЗСН і БНК, як нудота, втома і запаморочення, можуть погано переносити пацієнти з уже наявними аналогічними симптомами. Узявши до уваги, що габапентиніоїди здатні спричинювати периферичні набряки, ці ліки необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам із периферичними набряками через наявність таких супутніх патологій, як захворювання серця,

нирок або печінки. Потенційними побічними ефектами вальпроєвої кислоти є тератогенний вплив (дефекти нервової трубки), а також гепатотоксичність, панкреатит, гіпонатріємія і панцитопенія [49]. У разі використання багатьох із цих препаратів потрібне корегування дози відповідно до функції нирок, тому її необхідно дослідити перед призначенням лікування. Також потрібно обговорити вартість препарату і побажання пацієнта. Крім того, такі супутні захворювання, як депресія/тривога (ТЦА та ІЗЗСН) і судоми (габапентиніоїди і БНК), можуть зробити призначення певних терапевтичних класів доцільнішим унаслідок наявності подвійних показань.

Рекомендація 6а

З огляду на порівнянну ефективність, під час вибору засобу для лікування БДН клініцисти мають ураховувати інші фактори, зокрема потенційні побічні ефекти, супутні захворювання пацієнта, вартість ліків та уподобання пацієнта (рівень В).

Рекомендація 6б

Лікарі не мають призначати вальпроєву кислоту пацієнтам репродуктивного віку з БДН (рівень В).

Рекомендація 6с

Зважаючи на потенційний ризик виникнення серйозних побічних ефектів, лікарі не мають призначати вальпроєву кислоту пацієнтам із БДН, якщо тільки всі інші ефективні препарати не принесли бажаного ефекту (рівень В).

Обґрунтування рекомендації 7. Можливо, для визначення лікування, найефективнішого для конкретного пацієнта з БДН, доведеться спробувати серію препаратів. Лікування варто вважати неефективним, якщо препарат достовірно не зменшив біль при використанні в тій самій дозі та з тією самою тривалістю терапії, яка продемонструвала ефективність у клінічних дослідженнях (табл. 1). Зазвичай тривалість лікування, що забезпечує ефективність, становить приблизно 12 тиж із діапазоном від 4 до 16 тиж. Якщо препарат спричиняє побічні ефекти, які переважають користь від зменшення нейропатичного болю, потрібно вважати, що пацієнт не переносить призначене лікування. Хоча кожен окремий препарат має специфічний профіль побічних ефектів, запаморочення, сонливість і втома можуть виникати на тлі використання будь-якого

класу пероральних засобів, а реакції в місці застосування – будь-якого топічного препарату. Необхідно вважати, що метод лікування нейропатичного болю не працює в конкретного пацієнта, якщо цей метод виявився неефективним або погано переноситься через 12 тиж використання. Неефективність одного препарату не виключає хорошу відповідь без побічних ефектів при використанні альтернативного методу лікування того самого або іншого класу. Очікується, що вибір засобу з іншим механізмом дії (класу ліків) підвищить імовірність полегшення болю або дасть можливість уникнути побічних ефектів, які виникають під час первинного втручання. Якщо досягнуто лише часткової ефективності, додавання другого препарату іншого класу може забезпечити комбіновану ефективність, вищу за ту, що забезпечує кожен препарат окремо.

Рекомендація 7a

Лікарі мають пояснити пацієнтам із БДН, що, імовірно, потрібно буде спробувати декілька препаратів, щоб визначити найкорисніше для хворого лікування (рівень В).

Рекомендація 7b

Має вважатися невдалим індивідуальне втручання для зменшення нейропатичного болю, якщо застосування протягом приблизно 12 тиж ліків, дозу яких було титровано до тієї, що продемонструвала ефективність у дослідженнях, не призвело до клінічно значущого зменшення болю або коли побічні ефекти від ліків переважають будь-яку користь від зменшення вираженості нейропатичного болю (рівень В).

Рекомендація 7c

Якщо застосування початкового методу лікування не допомогло досягнути значного покращення або якщо виникають виражені побічні ефекти, клініцисти мають запропонувати пацієнтам ліки з іншого ефективного класу (рівень В).

Рекомендація 7d

Пацієнтам, які досягли часткового покращення при використанні початкового методу лікування, клініцисти мають запропонувати препарат з іншого ефективного класу або комбіновану терапію, додавши ліки з іншого ефективного класу (рівень В).

Обґрунтування рекомендації 8. Використання опіоїдів для лікування хронічного

неракового болю категорично не рекомендується в позиційному документі, опублікованому ААН в 2014 р., і в систематичному огляді CDC, головним чином через слабкість або відсутність доказів довгострокової ефективності та імовірність виникнення серйозних довгострокових несприятливих наслідків [8, 9]. Відсутність довгострокової ефективності в поєднанні з незадовільним профілем ризику була згодом описана в систематичному огляді NIH. У цьому дослідженні було зроблено висновок, що «доказів для підтвердження ефективності тривалої опіоїдної терапії для зменшення хронічного болю та поліпшення функції недостатньо. Докази підтверджують дозозалежний ризик серйозної шкоди» [50]. В однорічному дослідженні ефективності опіоїдів для лікування помірного або сильного болю при остеоартрозі поперекового відділу хребта, кульшового або колінного суглобів повідомлялось, що ефективність опіоїдів не перевершує таку неопіоїдних ліків [51]. Найважливішими довгостроковими несприятливими наслідками є залежність, розлади, пов'язані з вживанням опіоїдів, передозування і підвищення смертності [8, 9, 46, 52]. Дані CDC свідчать про те, що, імовірно, залежність може виникнути протягом кількох днів або тижнів використання [53]. У рандомізованих дослідженнях частота серйозних подій занижена через їх відносну рідкість, розширені методи залучення пацієнтів і коротку тривалість більшості цих досліджень. Хоча найсерйозніші побічні ефекти залежать від дози, випадки передозування можуть виникати і в разі періодичного та нехронічного застосування, особливо коли опіоїди поєднують із седативними снодійними засобами, що є поширеним явищем [54]. Хоча було показано короткочасне зниження болю на тлі використання опіоїдів пацієнтами з БДН, жодне довгострокове рандомізоване дослідження опіоїдів не продемонструвало клінічно значущого зменшення болю та поліпшення функції при БДН [50].

Рекомендація 8a

Лікарі не мають використовувати опіоїди для лікування БДН (рівень В).

Рекомендація 8b

Якщо пацієнти вже приймають опіоїди для лікування БДН, лікарі можуть запропонувати варіант безпечного зменшення дози цих ліків і обговорити альтернативні стратегії неопіоїдного лікування (рівень С).

Обґрунтування рекомендації 9. Спочатку трамадол був схвалений до застосування і позиціонувався як менш опіоїдний, а отже, безпечніший. Управління з боротьби з наркотиками (DEA) віднесло його до списку IV, і до недавня трамадол не входив у більшість державних програм моніторингу обігу ліків, що відпускаються за рецептом. Проте профіль ризику трамадолу також незадовільний: пригнічення дихання, звикання і передозування відображені в особливому застереженні в чорній рамці Управління із санітарного контролю якості харчових продуктів і медикаментів США (FDA) [55]. Нещодавнє дослідження виявило збільшення смертності від усіх причин у пацієнтів, які приймають трамадол для лікування остеоартриту [56]. Хоча точна поширеність невідома, серотоніновий синдром також пов'язують із застосуванням трамадолу [57]. Потенціал зловживання, визначений за частотою зареєстрованих випадків зловживання в популяції, є значним і вищим, ніж у морфіну [58].

Застосування тапентадолу також пов'язане із серйозними побічними явищами, як зазначено в попередженні FDA у чорній рамці, у тому числі загрозливе для життя пригнічення дихання, залежність, передозування і смерть [59]. Тапентадол є опіоїдом Списку II (класифікація DEA). Потенціал зловживання ним вищий за такий у гідрокодону [58]. Про ефективність трамадолу і тапентадолу при больовій нейропатії повідомляється лише в короткотривалих дослідженнях, тому є потреба в проведенні довгострокових досліджень безпеки й ефективності [60].

Рекомендація 9а

Лікарі не мають використовувати трамадол і тапентадол (засоби з подвійним механізмом дії опіоїди/ІЗЗСН) для лікування БДН (рівень С).

Рекомендація 9б

Якщо пацієнти вже приймають трамадол і тапентадол (засоби з подвійним механізмом дії, опіоїди/ІЗЗСН) для лікування БДН, лікарі можуть запропонувати варіант безпечного зменшення дози цих ліків і обговорити альтернативні стратегії неопіоїдного лікування (рівень С).

Пропозиції для майбутніх досліджень

В огляді висвітлено ключові прогалини в нинішніх знаннях, які потрібно усунути в майбутніх дослідженнях. Зокрема, лише кілька

досліджень оцінювали вплив втручань на якість життя, функціонування пацієнта, настрої або сон. Крім того, було проведено кілька порівняльних досліджень ефективності. Ці дослідження з активним препаратом порівняння рідко включали більш як одне інше втручання; саме тому дані, які підтверджують перевагу одного терапевтичного втручання над іншим, обмежені. Єдиним винятком є дослідження PAIN-CONTRoLS, в якому порівнювали 4 активні препарати в пацієнтів із криптогенною нейропатією [61]. Дослідження показало, що дулоксетин і нортриптилін за ефективністю перевершують прегабалін і мексилетин. Також необхідні порівняльні дослідження засобів, ефективних при БДН. Обмеженими є дані щодо порівняння комбінованої терапії з монотерапією та щодо найкращої схеми титрування. Іншим обмеженням для наявних доказів є відсутність даних про ефективність будь-якого втручання після 16 тиж терапії. З огляду на хронічність болю в пацієнтів із БДН і можливість розвитку побічних ефектів, необхідні довгострокові дослідження для кращої поінформованості про довгострокове лікування болю в цій популяції пацієнтів. Зокрема, майбутні дослідження мають бути зосереджені на довгострокових ефектах (позитивних і негативних) опіоїдів, щоб визначити їхню роль у лікуванні таких пацієнтів. Крім того, є всього кілька досліджень, в яких порівнюють різні методи лікування, як-от пероральні ліки, місцеве лікування, нетрадиційні методи лікування і нефармакологічні втручання. Нарешті, немає інформації, яка б допомогла передбачити, які пацієнти найкраще реагуватимуть на конкретні втручання. Ми також об'єднали ліки в межах одного класу, але цілком можливо, що деякі ліки в межах класу кращі за інші. Таким чином, доступно кілька ефективних заходів для лікування пацієнтів із БДН, але необхідні нові дослідження, які б допомогли усунути наявні прогалини і забезпечити краще лікування в майбутньому.

Реферативний огляд Price R. et al. Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary Report of the AAN Guideline Subcommittee, Neurology, 2022;98:31-43.

Повну версію дивіться: <https://n.neurology.org/content/98/1/31.long>

Підготувала **Ганна Кирпач**



Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

www.iem.net.ua
www.lavconsult.com.ua
facebook.com/EndoSchool

Науково-освітній Проект

Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ)
Кафедра ендокринології НУОЗ ім. П.Л. Шупика

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ),
Президент Української Асоціації клінічних ендокринологів,
д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік **М.Д. Тронько**

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, майстер-класи,
розбір клінічних випадків, дискусії

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, терапевти,
лікарі загальної практики

Календар*

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2023:

- | | |
|-------------------|---------------------|
| – 21-24 лютого | м. Київ |
| – 18-22 квітня | м. Ужгород |
| – 12-16 червня | м. Івано-Франківськ |
| – 06-09 вересня | м. Львів |
| – 01-04 листопада | м. Одеса |

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951
www.lavconsult.com.ua
www.fb.com/EndoSchool
www.endotime.com.ua
endschool@ukr.net

* Наведено календар очного формату (з присутніми учасниками у залі).

Онлайн-формат (проведення на www.endotime.com.ua) - дати можуть бути відкореговані
Дати/локації можуть бути змінені з урахуванням епід. та військової
ситуації у країні

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів



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



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



