

Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади

Додаток 1(2), 2023 р.

ЗБІРНИК КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

L-ТИРОКСИН
Левотироксину натрію
50/75/100/125/150 мкг
БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ
лактози¹⁻⁴

**Стабільність дози⁵
проти гіпотиреозу¹⁻⁴**

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE)
L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ (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: калієво-гідроксид дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, дистильована вода, крохмалюмилант (Гіст А), гідроксид дигідрату парабензату.

Лікарська форма: Таблетки

Фармакоперативна група: Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Противпоказання: Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Неповна гіпертиреоз будь-якого походження. Нейкіанова недостатність кори надниркових залоз. Неповна гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що порушує пуриновий, білковий-індуцований білковий метаболізм, гормонів щитовидної залози). Під час вагітності одностороннє застосування левотироксину і будь-якого тиреоїдального засобу протипоказано.

Льодяні розлади: Якщо дозу небагато зменшити, це може бути дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при значному збільшенні дози на початку лікування, можливі тимчасові симптоми гіпертиреозу. При гіпертиреозі до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкіри: почервоніння (наприклад, набрялок шкіри, крапивниця) і дилатуючі шлунки. З окремих повідомлень про рідкісні анафілактичні шок та ін. У випадку виникнення застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначено в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИНУ.

Категорія відрізня: За рецептом.

Інформація про **рецептурний лікарський засіб**, призначено для медичних та фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих видавництвах, на конференціях та симпозіумах для медичних та фармацевтичних працівників.

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

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

Людська:

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 еутиреоїдною стабільною функцією щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; замінна терапія при гіпотиреозі різної етіології, допоміжний засіб для тиреоїдотерапії при гіпертиреозі після досягнення еутиреоїдного функціонального стану; профілактика та замінна терапія раку щитовидної залози, гормонів щитовидної залози після тиреоїдотомії. Дані L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ як додатковий засіб при проведенні тесту тиреоїдної функції.

Обсягів завантажувачів з вмістом інструкцій для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ на 12.10.2020 № 2313, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ на 12.10.2020 № 2313, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ на 12.10.2020 № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ на 12.10.2020 № 2313, L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ на 12.10.2020 № 2313.

Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності:

Гітлер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препарату L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ на 12.10.2020 № 2313.
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ на 12.10.2020 № 2313.
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ на 12.10.2020 № 2313.
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ на 12.10.2020 № 2313.
5. Берлін Штерн & Олімпіекоп С. Sohn & Co. The effect of exponents on the stability of levotiroxine sodium perhydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;294(1-2):35-43. doi: 10.1016/S0378-5122(03)00087-8. PMID:12972334.

UA Thy_02-2022_V1_PRESS. Матеріал затверджено 04.02.2022.



ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

health-ua.com

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

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)



Збірник клінічних рекомендацій: ендокринологія

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

© 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: листопад 2023 р.

Надруковано: ФОП Ленко Ігор Валерійович
03134, м. Київ, вул. Смиренка, 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.

ЗМІСТ

Діагностика й лікування неалкогольної жирової хвороби печінки в закладах первинної медичної допомоги та ендокринологічних клінічних установах Клінічні рекомендації Американської асоціації клінічної ендокринології (AACE) спільно з Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (AASLD)	4
Застосування тиреоїдних гормонів у лікуванні субклінічного гіпотиреозу: клінічні практичні рекомендації	25
Стандарти лікування діабету: ретинопатія, нейропатія та догляд за стопою Рекомендації Американської діабетичної асоціації, 2023	32
Діагностика, профілактика і лікування дефіциту вітаміну D у дорослих: Консенсус українських експертів	41
Фармакологічна корекція глікемії: стандарти допомоги при цукровому діабеті Рекомендації Американської діабетичної асоціації, 2023	44
Цукровий діабет 1 типу в дорослих: Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги .	53
Ведення осіб із цукровим діабетом і високим ризиком виникнення гіпоглікемії Клінічні рекомендації Ендокринологічного товариства	77
Ожиріння в дорослих Стандарти медичної допомоги	86

Kenneth Cusi, Scott Isaacs, Diana Barb та ін., США

Діагностика й лікування неалкогольної жирової хвороби печінки в закладах первинної медичної допомоги та ендокринологічних клінічних установах



Клінічні рекомендації Американської асоціації клінічної ендокринології (AACE) спільно з Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (AASLD)

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішою причиною хронічної хвороби печінки, яка вражає 25% населення світу. Попри її значну та зростаючу поширеність, обізнаність про хворобу залишається обмеженою: поінформовані про свою хворобу <5% пацієнтів із НАЖХП проти 38% осіб із вірусним гепатитом. 12-14% пацієнтів із НАЖХП має агресивний перебіг неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), що може прогресувати до вираженого фіброзу, цирозу або раку печінки. Ризик розвитку НАСГ у 2-3 рази вищий в осіб з ожирінням і/або цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. НАСГ у США є однією з найпоширеніших причин раку печінки та другим за поширеністю після гепатиту С показанням до трансплантації печінки. На сьогодні немає ліків, схвалених Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для лікування НАЖХП, однак деякі ліки від діабету та ожиріння можуть бути ефективними.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, позапечінкові ускладнення, ендокринні захворювання, цукровий діабет, ожиріння.

НАЖХП не пов'язана з надмірним уживанням алкоголю чи іншими причинами захворювання печінки, її діагностують за результатами аномальних печінкових тестів (хоча результати можуть бути нормальними) та даними візуалізаційних досліджень. Діагноз НАСГ підтверджують за допомогою біопсії печінки, проте спеціалізовані аналізи крові та візуалізація можуть допомогти визначити ризик значного фіброзу. З НАЖХП пов'язана низка кардіометаболічних розладів: ожиріння, резистентність до інсуліну, ЦД 2 типу, високий артеріальний тиск і атерогенна дисліпідемія – ці чинники підвищують ризик виникнення серцевого нападу або інсульту, що є найпоширенішою причиною смерті.

Основним принципом лікування НАЖХП є зниження ваги за допомогою низькокалорійної дієти; обмеження споживання насичених жирів, крохмалю та цукру; поліпшення режиму харчування (наприклад, середземноморська дієта та цільні продукти з мінімальною обробкою); фізична активність. У разі втрати ваги >5% можна спостерігати кардіометаболічний ефект і зменшення кількості

жиру в печінці. Більша втрата ваги має більше переваг і може сприяти регресу стеатогепатиту або фіброзу печінки (у разі втрати ваги на 10%).

Епідеміологія

Який масштаб проблеми/захворювання в ендокринній системі та клініці первинної медичної допомоги?

НАЖХП є мультисистемним захворюванням і тісно пов'язана з ожирінням, інсулінорезистентністю (ІР), ЦД 2 типу, гіпертензією та атерогенною дисліпідемією [1, 2]. Визначення НАЖХП передбачає наявність стеатозу печінки в >5% гепатоцитів за відсутності значного поточного або нещодавнього вживання алкоголю та інших відомих причин захворювання печінки [1, 2]. НАСГ, який частіше прогресує до виражених стадій фіброзу, окрім стеатозу характеризується ще й активним ураженням гепатоцитів (балонування) і запаленням.

В усьому світі загальна поширеність НАЖХП становить 25%, тоді як її потенційно прогресуючої форми або НАСГ – від 12% до 14% [5]. Найвищі

показники поширеності НАЖХП і НАСГ зафіксовані в країнах Близького Сходу [1]. Крім того, показники поширеності значно вищі в осіб із ЦД 2 типу та вісцеральним ожирінням. Насправді серед людей з ожирінням поширеність НАСГ становить від 25% до 30%, тоді як приблизно 30-40% хворих на діабет страждають на НАСГ [1, 6-8]. Нещодавно проведене дослідження продемонструвало, що відповідно до останніх популяційних досліджень у США в амбулаторних стаціонарах сімейної медицини, внутрішньої медицини та ендокринологічних клініках приблизно 70% пацієнтів із ЦД 2 типу страждають на НАЖХП (стеатоз) і приблизно 15% – мають клінічно значущий фіброз печінки (стадії F2) [9-11].

Є привід думати, що поширеність НАЖХП продовжуватиме зростати, імовірно, з непропорційним збільшенням поширеності хвороби [12, 13]. Поточні дані демонструють, що в приблизно 20% осіб із НАСГ є ймовірність розвитку серйозних захворювань печінки, насамперед цирозу та його ускладнень [14]. Сьогодні НАСГ є однією з головних причин виникнення гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) та другою за поширеністю причиною ГЦК у пацієнтів, які очікують на трансплантацію печінки в США після гепатиту С [1, 15, 16].

Незважаючи на значне зростання поширеності НАЖХП, обізнаність про хворобу залишається досить обмеженою: лише <5% людей із НАЖХП знають про своє захворювання проти 38% осіб із вірусним гепатитом [19]. Крім того, нещодавно проведене глобальне опитування понад 2200 лікарів показало прогалину в знаннях щодо НАЖХП серед постачальників послуг, передусім у лікарів первинної медичної допомоги (ПМД) та ендокринологів [20]. Інше нещодавно проведене опитування 751 клініциста в США, у тому числі лікарів ПМД, ендокринологів, гастроентерологів і гепатологів, виявило, що зазначені спеціалісти недооцінюють поширеність НАЖХП у групах високого ризику (наприклад, у пацієнтів із тяжким ожирінням або ЦД 2 типу) і що в разі НАСГ мало місце недостатнє використання лікарських засобів із доведеною ефективністю [21]. Урешті-решт, діагностика та направлення до спеціалістів для лікування залишаються серед ендокринологів на низькому рівні [21, 22]. На відміну від інших широко поширених неінфекційних хронічних станів, таких як ожиріння, ЦД і серцево-судинні захворювання (ССЗ), до НАЖХП прикуто менше уваги з боку громадської охорони здоров'я [23]. Ця головоломка зростаючого тягаря захворювань, обмеженої обізнаності та клінічної інерції загострює проблему громадської охорони здоров'я, що особливо

важливо, беручи до уваги той факт, що переважна більшість людей із ЦД 2 типу, які можуть мати супутню НАЖХП, зазвичай спостерігаються у клініцистів первинної ланки та ендокринологів, проте залишаються недіагностованими та нелікованими. Таким чином, метою розробки цієї науково-обґрунтованої настанови є підвищення обізнаності щодо НАЖХП і НАСГ та наведення простих і практичних рекомендацій, що допоможуть клініцистам в оцінці НАЖХП у своїй практиці.

Що відомо про природний перебіг НАЖХП?

ЦД 2 типу – основний фактор прогресування НАЖХП. Дослідження, проведене в 20 країнах, виявило тривожну поширеність НАЖХП серед осіб із ЦД 2 типу, що свідчить про недооцінку реальної поширеності стеатозу, оскільки скринінг у майже 90% досліджень проводився за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) печінки [60]. Цей метод вважається менш чутливим для виявлення стеатозу печінки, ніж еластографія, тобто контрольований параметр ослаблення хвилі (САР), або магнітно-резонансна томографія (МРТ) [24]. На основі 8 досліджень, проведених у 2020 та 2021 роках в Європі, Південно-Східній Азії та США з використанням для скринінгу НАЖХП, НАСГ та фіброзу транзиторної еластографії (ТЕ) і/або МРТ, були представлені вищі показники поширеності НАЖХП і фіброзу печінки в пацієнтів із ЦД 2 типу [25]. Вік (>50 років), ІР та особливості метаболічного синдрому (МС) підвищують ймовірність виникнення НАСГ із тяжчою стадією фіброзу і цирозом печінки [5, 26-28]. Попри те що стеатогепатит і ЦД 2 типу тісно пов'язані, це не допомагає встановити причинно-наслідковий зв'язок, але демонструє вплив діабету на печінку через більшу поширеність ожиріння серед латиноамериканців, якщо порівняти з європейцями [29].

Тоді як швидкість прогресування захворювання в більшості людей є відносно повільною, воно може бути швидшим у деяких осіб із факторами ризику (наприклад, ожирінням і ЦД 2 типу), і в приблизно одній третині людей хвороба зрештою прогресує до НАСГ, з них у приблизно 20% розвивається фіброз із високим ризиком позапечінкових ускладнень, цирозу та печінкової недостатності [40, 41]. Розвиток фіброзу є ключовим предиктором наслідків, пов'язаних із печінкою. Наявні суттєві докази, що підтверджують дозозалежний вплив фіброзу на смертність, пов'язану з печінкою, та смертність від усіх причин (підвищення відносного ризику від 5 до 12 разів) з більшим ризиком декомпенсації печінки, ГЦК, трансплантації печінки та смерті [42, 43]. Причиною

високої смертності, пов'язаної з НАЖХП, здебільшого є позапечінковий рак, цироз, ССЗ та ГЦК. Усі гістологічні стадії НАЖХП (Панель1), у тому числі ізольований стеатоз без фіброзу, пов'язані зі значним підвищенням загальної смертності, що прогресує з тяжкістю захворювання печінки [44].

У зв'язку з почастищенням випадків ожиріння та ЦД поширеність НАЖХП-ГЦК зростає. Тому НАЖХП, імовірно, замінить віруси гепатиту В і С як головну причину ГЦК в усьому світі. Деякі варіанти генів, такі як PNPLA3 або TM6SF2, пов'язані з набагато вищим ризиком виникнення не лише цирозу, але й ГЦК, причому обидва ризики посилюються за наявності ожиріння чи діабету [38]. Збільшується кількість доказів зв'язку НАЖХП і раку, що дає можливість пояснити патофізіологію, що лежить в основі тривалого спостереження, згідно з яким діабет пов'язаний із удвічі вищим ризиком розвитку ГЦК та позапечінкових ракових захворювань [17, 45, 46]. У ході декількох попередніх довгострокових когортних досліджень було виявлено, що позапечінковий рак є другою основною причиною смерті після ССЗ, особливо в пацієнтів із вираженішим (мостовим) фіброзом [41, 47]. Таким чином, зростаюча частота НАЖХП-ГЦК потребує ефективніших стратегій скринінгу раку в цій популяції.

Які позапечінкові ускладнення стосуються роботи ендокринологів і лікарів-практиків, які спостерігають пацієнтів з ендокринними і кардіометаболічними захворюваннями?

ЦД 2 типу і ССЗ є двома найважливішими позапечінковими захворюваннями, що тісно пов'язані з НАЖХП, вісцеральним ожирінням та ІР. Зв'язок між НАЖХП і ЦД 2 типу є двонаправленим, причому вісцеральне ожиріння й ІР є посередниками [48, 49]. Відомо, що вісцеральна жирова тканина посилює глюконеогенез *de novo*, а жир у печінці пов'язаний із печінковою ІР [48]. НАЖХП, особливо НАСГ, посилює ІР печінки та жирової тканини, що може сприяти розвитку ЦД 2 типу [50].

Оскільки приблизно одна третина хворих на ЦД 1 типу мають ожиріння, більше уваги приділяється ризику розвитку НАЖХП [55].

Зв'язок між НАЖХП й діабетичними ускладненнями залишається недостатньо вивченим. Є дані, що ті, хто страждає на стеатоз і ЦД 1 типу, мають більший ризик розвитку ССЗ, аритмій та інших серцевих ускладнень [58-60]. Наявність НАЖХП також асоціюється з мікросудинними діабетичними ускладненнями, особливо з хронічною хворобою нирок (ХХН) [61, 62].

Жінки із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) мають підвищений ризик розвитку ЦД 2 типу і НАЖХП.

Механізми, що лежать в основі розвитку НАЖХП у разі СПКЯ, є багатофакторними, однак ІР є ключовим [68]. Потрібно зазначити, що жінки із СПКЯ та гіперандрогенією мають утричі більшу поширеність НАЖХП, яка тісно пов'язана з тяжким перебігом ІР [69, 70]. Ожиріння, ІР та розвиток ЦД 2 типу є основними чинниками НАЖХП за низки ендокринних захворювань; найбільш вивченими є гіпотиреоз, дефіцит гормону росту (ГР) і гіпогонадізм. Дефіцит ГР асоціюється з НАЖХП, з урахуванням широкого впливу ГР на метаболізм глюкози [77]. Пангіпопітуїтаризм також пов'язаний із НАЖХП [78]. Замісна терапія ГР продемонструвала певну користь у разі завчасної рекомендації пацієнтам з ендокринопатіями регулярно обстежуватися на НАЖХП, поза межами ризику, пов'язаного з наявністю ожиріння або ЦД 2 типу [79].

З огляду на високу поширеність НАЖХП і ССЗ та їхній зв'язок із МС, не є несподіванкою коморбідність цих двох станів. Незважаючи на те що термінальна стадія захворювання печінки і ГЦК є найпоширенішими причинами смерті людей із цирозом печінки, ССЗ та позапечінкові злоякісні новоутворення є основними причинами захворюваності і смертності в більшості осіб із менш розвиненим захворюванням [60, 81, 82].

Із НАЖХП, окрім атеросклеротичного ССЗ, можуть бути пов'язані інші ускладнення.

Під час проведення метааналізу в 2020 р. було виявлено, що інші серцеві ускладнення, такі як кардіоміопатія, кальцифікація серцевого клапана та серцеві аритмії, також були поширеними серед пацієнтів із НАЖХП [84].

Нарешті, є декілька інших ускладнень, зокрема хвороба жовчного міхура, обструктивне апное уві сні, колоректальні новоутворення та інші види раку, а також саркопенія, які частіше спостерігаються в пацієнтів із НАЖХП [87, 90-94]. Цікавим є той факт, що особи з НАЖХП і саркопенією мають вищий ризик розвитку ССЗ (OR1,83; p=0,014), ніж особи без НАЖХП та саркопенії [95]. Крім того, нещодавно отримані дані свідчать про те, що саркопенія в разі НАЖХП пов'язана з підвищеною смертністю [96].

Мета

З огляду на високу поширеність НАЖХП у клінічній ендокринології та практиці ПМД, а також обмеженість рекомендацій щодо метаболічних

і ендокринологічних аспектів, наявна мала кількість рекомендацій для лікарів первинної ланки, що ведуть хворих із НАЖХП, більшість із яких не діагностовані. Метою цієї настанови є надання ендокринологам і клініцистам первинної медичної ланки практичних рекомендацій із діагностики й лікування НАЖХП, заснованих на доказах (див. Резюме рекомендацій із діагностики та лікування НАЖХП).

Область застосування

Настава розглядає ключові питання лікування і зосереджена на метаболічних та ендокринологічних аспектах профілактики, діагностики, лікування та довгострокового прогнозу для всієї популяції людей із НАЖХП. Поза межами рекомендації лишається огляд епідеміології в загальній популяції або розгляд спірних аспектів НАЖХП, призначених для спеціалістів із захворювань печінки. Огляд має на меті надання практичних рекомендацій, орієнтованих на пацієнта, для ендокринологів і терапевтів, які часто мають справу з пацієнтами з групи високого ризику розвитку НАСГ (тобто тих, хто має ожиріння, МС і/або ЦД 2 типу). Також огляд не стосується втручань суто дослідницького характеру, а лише втручань, доступних клініцисту-практику: зміни способу життя, бариатрична хірургія, препарати для зниження ваги та лікування ЦД й будь-які інші засоби з переконливими доказами, отриманими в рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), що вважаються безпечними і ефективними.

Рекомендації з доказовою базою

1. Діагностика НАЖХП у дорослих

1.1. Кого з дорослих, які страждають на НАЖХП, слід віднести до групи високого ризику клінічно значущого фіброзу (стадії F2-F4) і ризику цирозу?

Доказова база щодо пункту 1.1.1. Діагноз НАЖХП ґрунтується на: наявності стеатозу печінки на додачу до відсутності значного вживання алкоголю (визначається як постійне або нещодавнє вживання алкоголю >21 стандартної дози алкоголю (Standard drink) [1 drink = 14 г чистого алкоголю]/тиж для чоловіків і >14 drinks/тиж для жінок) та виключення інших захворювань печінки [101]. Початкове обстеження осіб із підозрою або випадковим виявленням стеатозу печінки за допомогою візуалізації має охоплювати дослідження для виключення конкуруючих причин стеатозу

та захворювання печінки (наприклад, серологічні дослідження на гепатит В і С, визначення антитілохондріальних антитіл, антинуклеарних антитіл, антитіл до гладеньких м'язів, сироваткового рівня феритину, альфа-1-антитрипсину та оцінка МС (див. панель 1).

Панель 1

Причини вторинного стеатозу печінки [101] та лабораторна оцінка другорядних причин захворювань печінки [22^a]

Причини:

- Надмірне вживання алкоголю.
- Гепатит С (генотип 3).
- Ліподистрофія.
- Різка втрата ваги (бариатрична хірургія та голодування).
- Неправильне харчування.
- Парентеральне харчування.
- Абеталіпопротеїемія.
- Синдром Рея.
- Асоційовані з вагітністю:
 - синдром HELLP;
 - гостра жирова дистрофія печінки під час вагітності.
- Ліки (наприклад, кортикостероїди, міпомерсен, ломітапід, аміодарон, метотрексат, тамоксифен, вальпроат та антиретровірусні препарати).
- Рідкісні причини: автоімунний гепатит, дефіцит А1АТ, синдром Вільсона тощо

Лабораторна оцінка:

- Гепатит С.
- Антитіла до HCV з рефлєкторним тестуванням РНК HCV.
- Додаткові тести для розгляду:
 - гепатит В: HBsAg, HBsAb і HbCAb^b;
 - ANA;
 - AMA;
 - ASMA;
 - імуноглобуліни;
 - феритин;
 - А1АТ

Примітки. AMA – антитілохондріальні антитіла; ANA – антинуклеарні антитіла; А1АТ – альфа-1 антитрипсин; ASMA – антитіла до гладеньких м'язів; HbCAb – антитіла до ядерного антигену гепатиту В; HBsAb – антитіла до поверхневого антигену гепатиту В; HBsAg – поверхневий антиген гепатиту В; HCV – вірус гепатиту С; HELLP – гемоліз, підвищений рівень печінкових ферментів, низький рівень тромбоцитів; РНК – рибонуклеїнова кислота.

^aВ осіб із високим ризиком розвитку НАЖХП (наприклад, ЦД 2 типу, ожиріння та МС), УЗД черевної порожнини не потрібне для діагностики стеатозу печінки – доцільно перейти безпосередньо до стратифікації ризику після виключення вторинних причин захворювань печінки.

^bНе всі пацієнти мають проходити тест на HbCAb через високий рівень позитивних результатів та невизначену клінічну значущість.

За останні 20 років стало очевидним, що в пацієнтів із ЦД 2 типу дуже висока поширеність НАЖХП та пов'язаного з ним фіброзу [5, 6, 9-11, 52, 102-104].

Крім того, особи зі стало відхиленими рівнями амінотрансфераз за відсутності інших причин захворювання печінки (наприклад, вірусного гепатиту та надмірного вживання алкоголю) також

мають високий ризик НАЖХП і розвитку фіброзу печінки (панель 2) [105, 106].

Панель 2	
Додаткові причини підвищених рівнів амінотрансферази [22^а]	
<ul style="list-style-type: none"> • Ліки, вітаміни та добавки. • Вірусний гепатит (А, В і С). • Ендокринні розлади (гіпер- або гіпотиреоз, синдром Кушинга, гіпогонадізм, дефіцит гормону росту, хвороба Аддісона тощо)^б. • Гемохроматоз. • Автоімунний гепатит. • Первинний біліарний холангіт. • Дефіцит альфа-1 антитрипсину. • Синдром Бадда-Кіарі. • Масові ураження 	
<p>Примітки. ^аПричини підвищених рівнів амінотрансфераз, які потрібні враховувати під час клінічної оцінки на додачу до вторинних причин стеатозу печінки. ^бСтеатоз при кількох ендокринопатіях, пов'язаних із розвитком ожиріння, ІР і/або ЦД 2 типу.</p>	

Насправді особи з декількома компонентами МС або ІР, ожирінням чи предіабетом також мають ризик розвитку значного фіброзу та підвищеної смертності [5, 6, 9-11, 52, 102-104]. Групи високого ризику НАЖХП із фіброзом печінки — це особи віком ≥ 50 років і/або мають ожиріння від середнього до тяжкого ступеня (ІМТ > 35 кг/м²), у тому числі ті, хто звертається за консультацією з приводу бариатричної хірургії, або ЦД 2 типу і/або МС [6, 30, 103, 111, 113-115]. Варто також зазначити, що метою скринінгу на НАЖХП є виявлення осіб, в яких є ризик прогресування захворювання та розвитку фіброзу печінки. Скринінг є важливим, оскільки раннє втручання може зупинити або сприяти регресу захворювання. У нещодавно проведеному дослідженні за участю осіб із ЦД 2 типу скринінг на НАЖХП з подальшим інтенсивним втручанням у спосіб життя або застосуванням піоглітазону був ефективним, і забезпечив підтримання рекомендацій щодо скринінгу [113, 115].

Доказова база щодо пункту 1.1.2. Бариатрична хірургія може забезпечити стійку втрату ваги, покращити перебіг ЦД і знизити ризик розвитку ССЗ і раку, які є поширеними супутніми захворюваннями при НАЖХП [116-121].

Тоді як переважна більшість людей, яким показана бариатрична хірургія, страждають на НАЖХП, лише приблизно 8,5% мають F3 і F4 (цироз) під час інтраопераційної біопсії печінки, а у 2% до 4% під час операції виявляють неочікуваний цироз [125, 126]. Певною мірою це пов'язано з доопераційним скринінгом та ймовірним

небажанням продовжувати хірургічне втручання в пацієнтів із діагностованим стабільним раннім або прогресуючим цирозом печінки. Бариатричну хірургію не можна застосовувати особам із декомпенсованим цирозом через підвищену післяопераційну смертність.

1.2. Які аналізи крові (наприклад, діагностичні панелі та специфічні біомаркери) можна використовувати для діагностики НАЖХП з клінічно значущим фіброзом (стадії F2-F4) у дорослих?

Доказова база щодо пункту 1.2.1. Рівні печінкової амінотрансферази в плазмі крові можуть бути ненадійними та не виходити за межі референтних значень у багатьох випадках НАЖХП, тому їх не можна використовувати окремо для діагностики НАЖХП [128]. У дослідженні за участю осіб із ЦД 2 типу до 50% пацієнтів мали НАЖХП, незважаючи на нормальні рівні АЛТ (у цьому дослідженні рівні визначені як < 40 Од/л) [30]. Проведені згодом дослідження підтвердили, що переважна більшість пацієнтів із НАЖХП із клінічно значущим фіброзом (F2) у клініках ПМД або в ендокринологічних клініках мають рівень амінотрансферази в плазмі < 40 Од/л [9, 10, 102, 114]. Діагноз «стеатоз печінки» можна підтвердити за допомогою візуалізації, у тому числі УЗД печінки, САР, комп'ютерної томографії або 2 найбільш точних і чутливих методів, 1H-MRS і MPT з визначенням протонної густини жирової фракції (MRI-PDFF).

УЗД печінки сильно залежить від оператора та не дає інформації про ступінь тяжкості фіброзу печінки (за відсутності цирозу). Методи на основі MPT (1H-MRS і MRI-PDFF) для діагностики стеатозу сьогодні здебільшого зарезервовані для клінічних досліджень. Магнітно-резонансна еластографія (MRE) має призначатися певними особами, насамперед фахівцями з хвороб печінки для діагностики фіброзу печінки, але тест є дорогим і не замінює біопсію печінки як золотий стандарт для діагностики НАСГ [2, 130-133, 134].

Найважливішим для ендокринологів і клініцистів первинної медичної ланки є визначення показників фіброзу печінки для діагностики клінічно значущого фіброзу, зокрема за допомогою FIB-4. FIB-4 добре себе зарекомендував завдяки своїй здатності передбачати розвиток фіброзу печінки з часом і дає можливість проводити стратифікацію ризику в людей із погляду майбутньої

захворюваності та смертності, пов'язаної з печінкою [135].

Ендокринологи та клініцисти первинної медичної ланки мають бути обізнаними щодо обмеженої інформативності біохімічних панелей в порівнянні з біопсією печінки (золотим стандартом). Їм бракує адекватної чутливості та позитивної прогностичної цінності (PPV) для встановлення поширеного фіброзу; тому деякі особи потраплять у групу «невизначеного ризику».

Доказова база щодо пункту 1.2.2. У клініках ендокринологічної та первинної медичної допомоги першим кроком у веденні осіб із високим ризиком НАЖХП (предіабет, ЦД 2 типу, ожиріння і/або МС або підвищений рівень амінотрансферази в плазмі крові) є оцінка ризику НАЖХП. Стеатоз печінки оцінюють за допомогою простих неінвазивних показників стеатозу печінки (індекс ожиріння печінки, індекс жирової дистрофії печінки та індекс стеатозу печінки), хоча ці методи діагностики мають характерні обмеження [11, 115, 152]. УЗД печінки не рекомендується для рутинної клінічної діагностики [115]. Натомість ТЕ є кращим варіантом у порівнянні з УЗД печінки, оскільки дає змогу визначити кількість печінкового жиру (CAP) і фіброз (перехідна еластографія

з контрольованим вібрацією [VCTE]) для стратифікації ризику під час того самого тестування. Для осіб із високою претестовою ймовірністю НАЖХП, таких як 3 групи ризику, визначені в діагностичному алгоритмі (рис. 1), доцільно проводити стратифікацію ризику (FIB-4) без УЗД для діагностики стеатозу печінки (тобто в 3 групах ризику ймовірність стеатозу печінки дуже висока і становить 70%) [5, 9-11, 52, 102-104]. Важливо зібрати повну історію хвороби та провести звичайні клінічні лабораторні дослідження, які дадуть клініцистам можливість виключити вторинні причини стеатозу печінки (див. панель 1) та підвищення рівня амінотрансферази в плазмі крові (див. панель 2). Необхідно провести ретельне обстеження, щоб виключити конкуруючі причини стеатозу та значне зловживання алкоголем.

Має значення додаткова оцінка ризику клінічно значущого фіброзу (стадії F2-F4), який надає прогностичну інформацію щодо майбутнього ризику цирозу печінки та може допомогти в розробці стратегії лікування, а також визначає потребу в направленні до гепатолога/гастроентеролога. Комбінація FIB-4 із подальшою VCTE є найкращим підходом. Якщо показник FIB-4 >1,3, потрібно виконати тест другого рівня, наприклад VCTE або

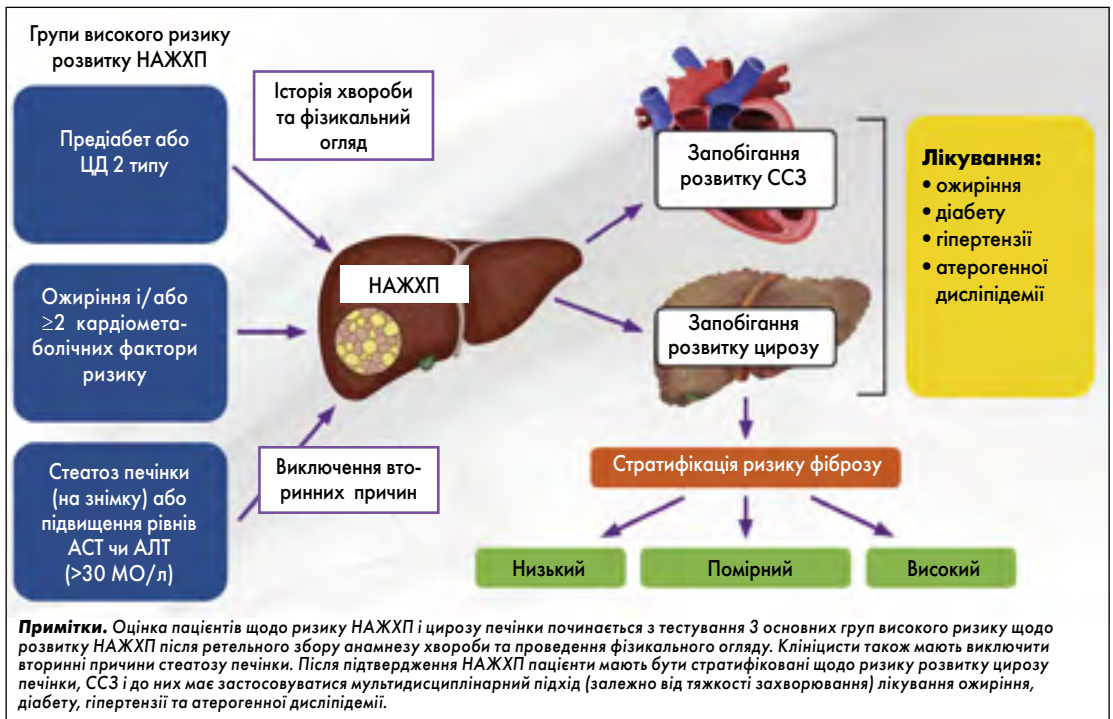


Рис. 1. Огляд діагностичного алгоритму ведення НАЖХП

ELF (рис. 2). Використання FIB-4 як тесту першої лінії, а VCTE – другої може допомогти стратифікувати осіб у «невизначеній зоні» та значно зменшити кількість направлень до спеціалістів [130, 134, 137, 147, 148, 153]. Варто підкреслити, що для визначення прогресуючого фіброзу в осіб літнього віку (65 років) були запропоновані вищі межі FIB-4 у діапазоні від 1,9 до 2,0 (а не >1,3) [154, 155].

Така комбінація або послідовне використання тестів дає вищий PPV у разі виявлення осіб групи ризику з активним НАЖХП і фіброзом. У дослідженні за участю 968 осіб із підтвердженою за допомогою біопсії НАЖХП послідовне тестування за допомогою FIB-4 або NFS з подальшою ТЕ у пацієнтів із незначним балом було точнішим, ніж виконання будь-якого тесту окремо [156]. В іншому перехресному дослідженні за участю

3202 осіб із мостоподібним фіброзом і компенсованим цирозом печінки застосування неінвазивних тестів окремо або в поєднанні з візуалізацією (VCTE) зменшувало потребу в біопсії печінки під час спроби розрізнити розвинений фіброз, спричинений НАСГ [150]. Особи з високим або середнім ризиком розвитку фіброзу мають бути направлені до гепатолога для подальшого обстеження та розгляду питання про біопсію печінки. Вона залишається золотим стандартом діагностики НАСГ, однак її не варто використовувати як метод скринінгу для діагностики НАЖХП, з огляду на численні застереження: вона є інвазивною, є схильність до помилок під час інтерпретації, і її важко застосовувати у великих популяціях [157]. Саме тому було запропоновано алгоритм скринінгу НАЖХП та виявлення осіб із ризиком клінічно значущого фіброзу (рис. 2).

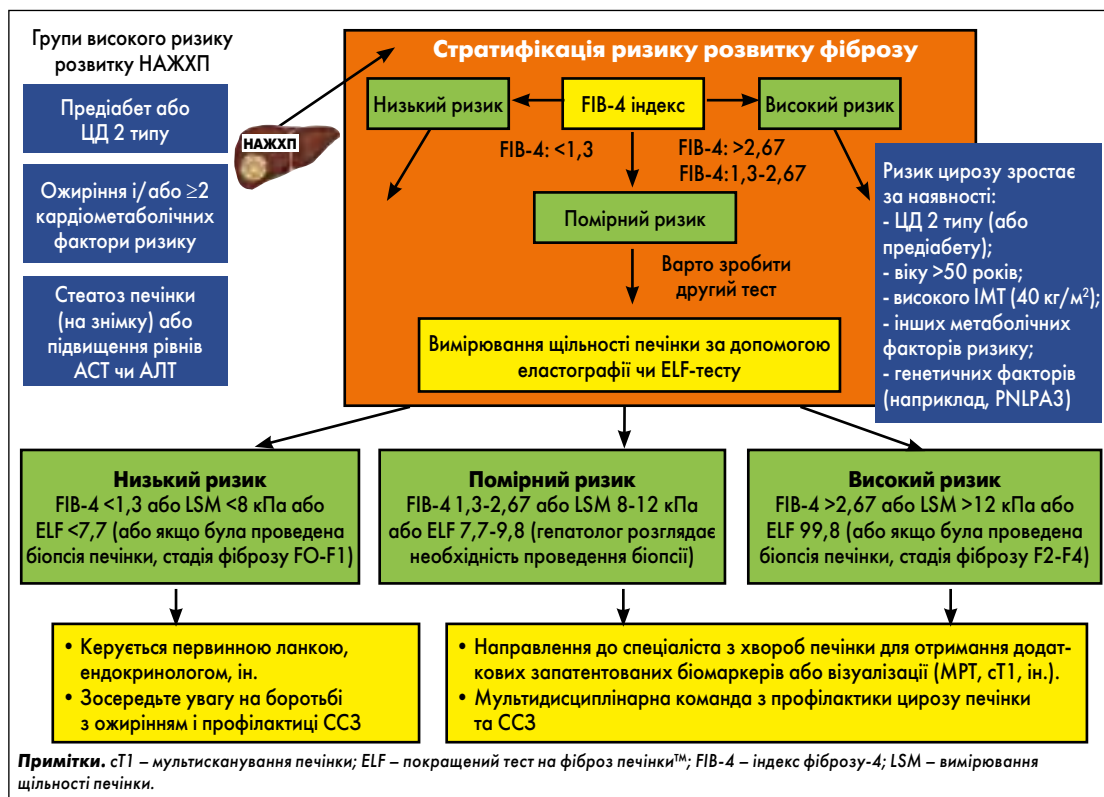


Рис. 2. Профілактика цирозу при НАЖХП.

Після встановлення діагнозу НАЖХП важливою є стратифікація ризику фіброзу. Першим рекомендованим тестом є FIB-4, який дає можливість відокремити пацієнтів із низьким ризиком розвитку фіброзу печінки від пацієнтів із високим. Однак значна частка пацієнтів потрапить у «сіру зону» невизначеного ризику, що потребує додаткового тестування для прийняття рішення щодо направлення до фахівця з хвороб печінки. Другим рекомендованим тестом є LSM або, якщо він недоступний, аналіз крові ELF. Це має визначити ризик для більшості людей. Особи з низьким ризиком розвитку цирозу печінки мають отримувати лікування в клініках ПМД і/або ендокринологічних клініках, тоді як особи з невизначеним або високим ризиком фіброзу печінки потребують направлення до фахівця з хвороб печінки та мультидисциплінарного підходу до лікування.

1.3. Які візуалізаційні методи дослідження можна використати для діагностики НАЖХП із клінічно значущим фіброзом (стадії F2-F4) у дорослих?

Доказова база щодо пункту 1.3.1. Сучасним золотим стандартом діагностики стеатогепатиту є біопсія печінки. Незважаючи на те що метод є безпечним, це все-таки інвазивна процедура, пов'язана з потенційними побічними ефектами, такими як біль, кровотеча та інфекція. Крім того, біопсія має інші обмеження, такі як недостатня прийнятність пацієнтами, варіабельність всередині та між спостерігачами, мінливість вибірки та вартість [157]. Як зазначалося раніше, VCTE (рис. 2) є найширше використовуваним неінвазивним методом визначення щільності печінки (LSM) для встановлення ризику розвитку фіброзу печінки та остаточного виключення цирозу [158-160].

Також доступні інші методи виявлення фіброзу печінки. Треба ще раз наголосити, що МРТ є найбільш точною, проте дороговартісною та обмежено доступною; за певних обставин, коли необхідне додаткове обстеження, вона має призначатися гепатологом [130-133]. Гепатологи мають значний досвід щодо еластографії зі зсувом хвилі (SWE), двовимірною (2DSWE) або точковою (pSWE) [165-167]. Точність 2DSWE і pSWE подібна до TE, але менша, ніж у МРТ.

1.4. Чи всі пацієнти з ЦД мають проходити скринінг на наявність клінічно значущого фіброзу (стадії F2-F4), пов'язаного з НАЖХП?

Доказова база щодо пунктів 1.4.1, 1.4.2, 1.4.3. Між НАЖХП і ЦД 2 типу існує двонаправлений зв'язок, за якого наявність одного захворювання підвищує ризик і тяжкість іншого [174]. Обґрунтування універсального скринінгу базується на нових доказах того, що ЦД 2 типу є основним чинником, що підвищує ризик тяжкості захворювання та його прогресування до цирозу печінки в осіб із НАЖХП. Дослідження переконливо доводять взаємозв'язок між НАЖХП, ІР, МС і ЦД 2 типу [29, 53].

Наявність НАЖХП пов'язана з використанням вищих доз інсуліну для порівнянного глікемічного контролю в популяціях як із ЦД 1 типу, так і з ЦД 2 типу [57, 177, 178]. Ожиріння та ІР є рушійними факторами, зі значною гетерогенністю серед досліджень, що ускладнюють повну оцінку впливу ЦД 1 типу на розвиток НАЖХП. Загалом, скринінг є виправданим лише в осіб з ожирінням, МС, підвищеним рівнем амінотрансферази в плазмі крові (>30 Од/л) або стеатозом печінки

за результатами візуалізаційних досліджень [152, 179-183].

Є ймовірність, що втручання, які покращують перебіг НАЖХП та ІР печінки, можуть зменшити ризик розвитку ЦД 2 типу, як це запропоновано щодо піоглітазону, який зменшує прогресування предіабету до ЦД 2 типу на 70-80% в осіб із ризиком розвитку ЦД 2 типу [2, 52, 53, 184-187]. Особи з ЦД 2 типу та НАЖХП також мають підвищений ризик розвитку НАСГ із прогресуючим фіброзом, особливо особи старше 50 років із ЦД 2 типу або ожирінням [81]. Очевидно, що це прискорює прогресування захворювання печінки до НАЖХП та сприяє її розвитку в молодшому віці [6].

1.5. Коли дорослого треба направити до гастроентеролога/гепатолога для лікування?

Доказова база щодо пунктів 1.5.1, 1.5.2. Початкові кроки у веденні осіб із НАЖХП передбачають оцінку та лікування кардіометаболічних ризиків, таких як вісцеральне ожиріння, ЦД 2 типу, гіпертензія та дисліпідемія, пов'язаних із НАЖХП [192]. Особи з ожирінням і ЦД 2 типу мають підвищений ризик розвитку НАЖХП, ускладнений НАСГ та прогресуючим фіброзом [9, 10, 102, 110, 114, 188-190]. Незважаючи на те що лише в незначній кількості осіб НАЖХП прогресує до тяжкого захворювання печінки та потребує спеціальної допомоги, її виявлення часто може бути ускладнене. Ще одна проблема полягає в тому, що більшість хворих із прогресуючим захворюванням печінки в контексті НАЖХП можуть не мати симптомів. Таким чином, стратифікація високого ризику в осіб або тих, хто має діагностовану НАЖХП, за допомогою простих клінічно доступних методів дослідження має вирішальне значення для виявлення пацієнтів із вищим ризиком пов'язаних із печінкою наслідків, у тому числі смертності, які потрібно мати на увазі в спеціальних практиках, а також тих, кого можна лікувати в закладах ПМД або в ендокринологічній клініці.

Додаткове лікування осіб із НАЖХП залежить від стадії та тяжкості захворювання печінки. Стадія фіброзу є важливим предиктором віддалених наслідків [43, 148, 195]. Знову ж таки, початкові кроки стратифікації ризику з використанням алгоритмів, наведених на рисунках 1 і 2, мають виконуватися ендокринологами та в установах ПМД [194, 196-198]. Особи, які мають докази прогресуючого захворювання печінки (наприклад, асцит, печінкова енцефалопатія, варикозне розширення вен стравоходу, гіперспленізм / низька кількість

тромбоцитів або ознаки синтетичної дисфункції печінки, що характеризується низьким рівнем альбуміну і/або ознаками подовженого протромбінового часу / міжнародного нормалізованого співвідношення), можуть потребувати консультації та лікування в гастроентеролога чи гепатолога. У цьому контексті може знадобитися оцінка ризику з використанням додаткових тестів, у тому числі біопсії печінки. Насправді біопсія печінки важлива не лише для виключення супутніх причин захворювання печінки (наприклад, аутоімунного гепатиту та перевантаження залізом), але й

для точного встановлення стадії захворювання, оскільки аналізи крові та візуалізація дають суперечливі результати. Крім того, біопсія печінки необхідна для участі в більшості клінічних випробувань нового фармакологічного лікування НАСГ. На додачу до біопсії печінки гастроентеролога або гепатолога вестимуть пацієнтів із прогресуючими захворюваннями печінки, що передбачає періодичний скринінг на ГЦК, великі варикозні розширення вени стравоходу, прогресування захворювання печінки та своєчасне направлення на трансплантацію печінки.

Резюме рекомендацій із діагностики та лікування НАЖХП

1. Діагностика НАЖХП у дорослих

1.1. Кого з дорослих, що страждає на НАЖХП, слід вважати групою високого ризику розвитку клінічно значущого фіброзу (стадії F2-F4) і цирозу?

1.1.1. Клініцисти мають розглядати осіб з ожирінням і/або ознаками МС, пацієнтів із предіабетом або ЦД 2 типу, а також осіб зі стеатозом печінки за результатами будь-якого візуалізаційного дослідження і/або стійко підвищеними рівнями амінотрансфераз у плазмі (понад 6 міс) як «високий ризик» та проводити скринінг НАЖХП і розвиненого фіброзу.

клас В; Середня сила доказів; BEL 2

1.1.2. Особи, яким планується проведення баріатричної хірургії, мають бути обстежені на наявність і тяжкість НАСГ, а під час проведення оперативного втручання треба розглянути можливість проведення біопсії печінки. Біопсія печінки має бути рекомендована, якщо передопераційна стратифікація передбачає невизначений або високий ризик фіброзу печінки.

клас В; Середня сила доказів; BEL 2

1.2. Які аналізи крові (наприклад, діагностичні панелі та специфічні біомаркери) можна використовувати для діагностики НАЖХП із клінічно значущим фіброзом (стадії F2-F4) у дорослих?

1.2.1. Лікарі мають використовувати розрахунки прогнозу фіброзу печінки для оцінки ризику НАЖХП із фіброзом печінки. Переважним неінвазивним початковим тестом є FIB-4.

клас В; Середня сила доказів; BEL 2

1.2.2. Лікарям потрібно розглядати осіб, які належать до груп високого ризику (як визначено в 1.1.1) і мають невизначений або високий бал FIB-4, для подальшого дослідження за допомогою LSM (перехідної еластографії) або тесту ELF, якщо це доступно.

клас В; Середня сила доказів; BEL 2

1.3. Які візуалізаційні дослідження можна використовувати для діагностики НАЖХП із клінічно значущим фіброзом (стадії F2-F4) у дорослих?

1.3.1. Для визначення стадії ризику фіброзу в осіб із НАЖХП клініцистам треба віддавати перевагу використанню VCTE, оскільки це перевірений метод для виявлення прогресуючої хвороби та прогнозування результатів, пов'язаних із печінкою. Варто розглянути альтернативні підходи до візуалізації, у тому числі еластографію зсувної хвилі (менш перевірену) і/або магнітно-резонансну еластографію (найточніша, але дорога та з обмеженою доступністю; найкраще, якщо її замовляє фахівець із хвороб печінки для окремих випадків).

клас В; Середня сила доказів; BEL 2

1.4. Чи всі пацієнти з ЦД мають проходити скринінг на клінічно значущий фіброз (стадії F2-F4), пов'язаний із НАЖХП?

1.4.1. В осіб із ЦД 2 типу клініцистам потрібно розглянути можливість проведення скринінгу на клінічно значущий фіброз (стадії F2-F4) за допомогою FIB-4, навіть якщо в них нормальний рівень печінкових ферментів.

клас В; Сильні/середньої сили докази; BEL 2

1.4.2. Для осіб із ЦД 1 типу лікарі можуть розглянути можливість скринінгу НАЖХП із клінічно значущим фіброзом (стадії F2-F4) за допомогою FIB-4 лише за наявності таких факторів ризику, як ожиріння, ознаки МС, підвищені рівні амінотрансфераз у плазмі (>30 Од/л) чи стеатоз печінки під час візуалізації.

клас С; Середня/слабка сила доказів; BEL 2; знижений на основі неоднорідності досліджень і від середньої до високої ймовірності упередження.

1.4.3. Клініцисти мають додатково класифікувати ризик пацієнтів із ЦД 2 або ЦД 1 типу за кардіометаболічними факторами ризику і/або підвищеними рівнями амінотрансфераз у плазмі (>30 Од/л) за допомогою FIB-4, еластографії і/або тесту ELF.

клас В; Сильні/середньої сили докази; BEL 2

Резюме рекомендацій із діагностики та лікування НАЖХП

1.5. Коли дорослого потрібно направити до гастроентеролога/гепатолога для лікування?

1.5.1. Особи зі стійко підвищеним рівнем АЛТ або АСТ і/або зі стеатозом печінки за даними візуалізації та невизначеним ризиком (FIB-4: 1,3-2,67; LSM: 8-12 кПа; або тест ELF: 7,7-9,8) або високим ризиком (FIB-4: >2,67; LSM: >12 кПа; або тест ELF: >9,8) на основі аналізів крові і/або візуалізації (як описано в пунктах 1.2.1, 1.2.2 та 1.3.) необхідно направити до гастроентеролога або гепатолога для подальшого обстеження, що може передбачати біопсію печінки.

клас В; Середня сила доказів; BEL 2

1.5.2. Клініцисти мають направити осіб із клінічними ознаками прогресуючого захворювання печінки (асцит, печінкова енцефалопатія, варикозне розширення вен стравоходу або ознаки синтетичної дисфункції печінки) до гастроентеролога/гепатолога для подальшого лікування.

клас В; Середньої сили/сильні докази; BEL 2

2. Лікування НАЖХП у дорослих

2.1. Як треба вести пацієнтів із кардіометаболічним ризиком та іншими позапечінковими ускладненнями за наявності НАЖХП?

2.1.1. Клініцисти мають вести пацієнтів із НАЖХП з урахуванням ожиріння, МС, предіабету, ЦД, дисліпідемії, гіпертензії та ССЗ на основі поточних стандартів медичної допомоги.

клас А; Сильні/середньої сили докази; BEL 1

2.2. Які модифікації способу життя (зміна дієти та фізичні вправи) потрібно рекомендувати дорослим із НАЖХП?

2.2.1. Клініцисти мають рекомендувати зміну способу життя особам з ожирінням і НАЖХП із цільовою втратою ваги щонайменше на 5%, бажано 10%, оскільки більша втрата ваги часто пов'язана з більшими гістологічними та кардіометаболічними перевагами, залежно від індивідуальної оцінки ризиків. Клініцисти мають рекомендувати участь у структурованій програмі зниження ваги, з урахуванням способу життя людини та особистих уподобань.

клас В; Середньої сили/сильні докази; BEL 1; знижений через невеликі розміри вибірки, велику гетерогенність втручань, коротку тривалість і невелику кількість досліджень з біопсією печінки.

2.2.2. Клініцисти мають рекомендувати модифікацію дієти людям із НАЖХП, у тому числі зменшення вмісту макронутрієнтів, щоб спричинити енергетичний дефіцит (з обмеженням насичених жирів, крохмалю та доданого цукру) і прийняття більш здорових моделей харчування, таких як середземноморська дієта.

клас А; Середня сила доказів; BEL 1

2.2.3. Для людей із НАЖХП клініцисти мають рекомендувати фізичну активність, яка покращує конституцію тіла та кардіометаболічний стан. Потрібно рекомендувати участь у структурованій програмі тренувань, з урахуванням способу життя людини та особистих уподобань.

клас А; Середня сила доказів; BEL 1

2.3. Які препарати виявлені ефективними для лікування захворювань печінки та кардіометаболічних станів, пов'язаних із НАЖХП або НАСГ?

2.3.1а. Піоглітазон і арГПП-1 рекомендовані особам із ЦД 2 типу і підтвердженням біопсією НАСГ.

клас А; Висока сила доказів; BEL 1

2.3.1б. Клініцисти мають розглянути можливість лікування ЦД піоглітазоном і/або арГПП-1, у разі підвищеної ймовірності НАСГ на основі підвищених рівнів амінотрансфераз у плазмі та неінвазивних тестів.

клас А; Сильні докази; BEL 1

2.3.2. Щоб запропонувати кардіометаболічні переваги в осіб із ЦД 2 типу і НАЖХП, клініцисти мають розглянути можливість лікування арГПП-1, піоглітазоном або іНЗКТГ-2; однак доказів користі лікування стеатогепатиту іНЗКТГ-2 немає.

клас А; Сильні докази; BEL 1

2.3.3. Через відсутність доказів ефективності метформін, акарбоза, інгібітори дипептидилпептидази IV та інсулін не рекомендуються для лікування стеатогепатиту (немає користі щодо некрозу чи запалення гепатоцитів), але можна продовжувати їх застосування, якщо це необхідно для лікування гіперглікемії в осіб із ЦД 2 типу та НАЖХП або НАСГ.

клас В; Сильні докази; BEL 1; знижено через використання сурогатних показників результатів у багатьох дослідженнях.

2.3.4. Вітамін Е можна розглядати для лікування НАСГ в осіб без ЦД 2 типу, але наразі недостатньо доказів, щоб рекомендувати його особам із ЦД 2 типу або прогресуючим фіброзом.

клас В; Сильні докази; BEL 1; знижено через ризик/користь

2.3.5. Інша фармакотерапія для осіб із НАСГ наразі не може бути рекомендована через відсутність надійних доказів клінічної користі.

клас А; Сильні докази; BEL 1

2.4. Яка фармакотерапія ожиріння має доведену користь для лікування захворювань печінки та кардіометаболічних станів, пов'язаних із НАЖХП або НАСГ у дорослих?

2.4.1. Клініцисти мають рекомендувати фармакотерапію ожиріння як допоміжну до зміни способу життя особам з ожирінням і НАЖХП або НАСГ з метою втрати ваги принаймні на 5%, бажано на 10%, оскільки більша втрата ваги часто пов'язана з більшою гістологічною та кардіометаболічною користю для печінки, у разі коли цього не вдається ефективно досягти лише за допомогою зміни способу життя.

клас В; Середня сила доказів; BEL 1

Резюме рекомендацій із діагностики та лікування НАЖХП

2.4.2. Для постійного контролю ваги в осіб з ІМТ 27 кг/м² і НАЖХП або НАСГ клініцистам потрібно віддавати перевагу семаглутиду 2,4 мг/тиж (найкращий доказ) або ліраглутиду 3 мг/добу.

клас В; Сильні/середньої сили докази; BEL 1; знижено через різний склад і дози, які використовувалися в дослідженнях семаглутиду і ліраглутиду в лікуванні НАСГ.

2.4.3. Клініцисти мають розглядати фармакотерапію ожиріння (з переважним використанням семаглутиду в дозі 2,4 мг/тиж [найкращий доказ] або ліраглутиду 3 мг/добу) як допоміжну терапію до зміни способу життя в осіб з ожирінням і НАЖХП або НАСГ для сприяння кардіометаболічному здоров'ю та лікування або профілактики ЦД 2 типу, ССЗ та інших термінальних проявів ожиріння.

клас А; Сильні/середньої сили докази; BEL 1

2.5. Яким є вплив бариатричної хірургії на захворювання печінки та кардіометаболічні стани, пов'язані з НАЖХП або НАСГ у дорослих?

2.5.1. Лікарі мають розглядати бариатричну хірургію як варіант лікування НАЖХП (клас В; середня/слабка сила доказів; BEL 2); поліпшення кардіометаболічного здоров'я (клас А; сильні/середньої сили докази; BEL 2; оновлено на основі кардіометаболічних переваг і смертності від усіх причин в осіб із НАЖХП або без неї) в осіб із НАЖХП та ІМТ 35 кг/м² (32,5 кг/м² в азіатських популяціях), особливо якщо наявний ЦД 2 типу. Її також необхідно розглядати як варіант для тих, хто має ІМТ від 30 до 34,9 кг/м² (від 27,5 до 32,4 кг/м² для населення Азії). **(Рівень В; середня/слабка сила доказів; BEL 2)**

2.5.2. Щодо пацієнтів із НАСГ та компенсованим цирозом печінки клініцистам треба проявляти обережність, рекомендуючи бариатричну хірургію, яка має бути строго індивідуалізованою, якщо призначається та виконується в спеціалізованих центрах **(клас В; середня/слабка сила доказів; BEL 2)**.

Людяма із декомпенованим цирозом не можна рекомендувати бариатричну хірургію через обмежені докази та потенційну шкоду **(клас В; середня/слабка сила доказів; BEL 2)**.

2.5.3. Ендоскопічну бариатричну та метаболічну терапію, пероральні засоби не можна рекомендувати людяма із НАЖХП через недостатню доказову базу.

клас С; Середня/слабка сила доказів; BEL 2; знижено через якість досліджень і малий розмір вибірки

3. Діагностика та ведення дітей із НАЖХП

3.1. Хто має пройти скринінг на НАЖХП та супутні захворювання?

3.1.1. Діти будь-якого віку та підлітки з ожирінням або ЦД 2 типу, але не з ЦД 1 типу мають пройти скринінг на НАЖХП з урахуванням рівня АЛТ у сироватці крові.

клас В; Середньої сили/сильні докази; BEL 2

3.1.2. Клініцисти мають проводити скринінг дівчат-підлітків із СПКЯ на НАЖХП з урахуванням сироваткового рівня АЛТ.

клас В; Середньої сили/сильні докази; BEL 2

3.1.3. Лікарі мають проводити скринінг дітей і підлітків із НАЖХП на предіабет або ЦД 2 типу за допомогою перорального тесту на толерантність до глюкози, якщо рівень глюкози натще становить 100 мг/мл або якщо рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) є в межах предіабету (5,7% до 6,4%).

клас В; Середня сила доказів; BEL 2

3.2. Які тести варто використовувати для діагностики НАЖХП в педіатрії?

3.2.1. Клініцисти мають використовувати рівні амінотрансферази в плазмі крові для тестування дітей із високим ризиком НАЖХП.

клас В; Середня сила доказів; BEL 2

3.2.2. Діагноз НАЖХП у дітей можна поставити за допомогою візуалізації (ультразвукова або магнітно-резонансна томографія – жирова фракція протонної щільності) або біопсії печінки в поєднанні з виключенням інших причин стеатозу печінки, таких як синдром Вільсона, мітохондріальна хвороба та захворювання печінки, зумовлене впливом медикаментів.

клас В; Середня сила доказів; BEL 2

3.2.3. Для розрахунку прогнозу фіброзу печінки в педіатрії не варто використовувати патентовані біомаркери, оскільки вони неточні або потребують подальшої перевірки, попри те що є доступними для діагностики прогресуючого фіброзу в дорослих.

клас В; Середня сила доказів; BEL 2

3.3. Які зміни способу життя, медикаменти чи хірургічні втручання потрібно застосовувати для лікування НАЖХП в педіатрії і яка роль фармакотерапії, розробленої для ендокринних розладів, у лікуванні педіатричної НАЖХП?

3.3.1. Клініцисти мають рекомендувати зміну способу життя дітяма із НАЖХП, сприяючи прийняттю змін у харчуванні для створення енергетичного дефіциту, зі зниженням споживання цукру, як першочергової зміни способу життя та збільшенням фізичної активності з метою оптимізації ІМТ.

клас В; Середня сила доказів; BEL 1; знижено через обмежену кількість РКД і малий розмір вибірки.

3.3.2. Клініцисти можуть розглянути призначення аргПП-1 для лікування дитячого ожиріння та ЦД 2 типу (клас D; експертна думка; BEL 4), який також може бути корисним для педіатричної НАЖХП, хоча не схвалений FDA (клас D; експертна думка; BEL 4).

Примітки. АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспаратамінотрансфераза; BEL – найкращий рівень доказовості; ІМТ – індекс маси тіла; ССЗ – серцево-судинні захворювання; ELF – генералізований фіброз печінки; FIB-4 – індекс фіброзу-4; аргПП-1 – агоніст рецептора глікогалоподібного пептиду-1; LSM – вимірювання жорсткості печінки; Q – питання; R – рекомендація; іНЗГТГ-2 – інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2; VCTE – перехідна еластографія з вібрацією.

2. Лікування неалкогольної жирової хвороби печінки в дорослих

2.1. Як вести пацієнтів із кардіометаболічним ризиком та іншими позапечінковими ускладненнями за наявності НАЖХП?

Рекомендація 2.1. Клініцистам варто вести пацієнтів, що страждають на НАЖХП з ожирінням, метаболічним синдромом, предіабетом, цукровим діабетом (ЦД), дисліпідемією, гіпертензією та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), беручи до уваги актуальні стандарти надання медичної допомоги.

клас А; Висока/середня сила доказів; BEL 1

Доказова база щодо пункту 2.1. Досягнуто консенсусу, що скринінг і раннє втручання для виявлення ожиріння, предіабету, ЦД 2 типу, дисліпідемії та гіпертензії є виправданими, оскільки це економічно ефективно й безпечно, а також дає можливість запобігти розвитку ускладнень ЦД і ССЗ [117, 199-205, 208-212]. Це призвело до розробки рекомендацій, що заохочують скринінг зазначених факторів ризику, які зазвичай наявні в осіб з ожирінням і ЦД 2 типу [213-220]. Кардіометаболічна користь від зниження ваги стає очевидною після її зниження на 5% і зростає в разі подальшого її зменшення [207].

НАЖХП і неалкогольний стеатогепатоз (НАСГ) – невід’ємні складові ланцюжка захворювань, які формують спектр кардіометаболічних розладів (КМР) [221]. В основі КМР лежить інсулінорезистентність (ІР), тобто порушення толерантності до глюкози, системне запалення, окислювальний стрес, мітохондріальна та ендотеліальна дисфункція, а також дисфункція жирової тканини [29, 59, 222].

На ранніх стадіях КМР, порушення чутливості до інсуліну ІР є здебільшого субклінічним, але з часом прогресує до предіабету та метаболічного синдрому (МС), що вказує на наявність КМР, ІР та високу вірогідність розвитку в майбутньому ЦД 2 типу, НАЖХП, гіпертензії, дисфункції міокарда, дисліпідемії, ССЗ та хронічної хвороби нирок (ХНН) [221, 223]. Ожиріння відіграє ключову роль у розвитку КМР, оскільки може поглиблювати ІР

та сприяти прогресуванню захворювання. Щоб пристосуватися до необхідності в депонуванні жиру за умови підвищеного споживання калорій, внутрішньоклітинне відкладання ліпідів стає більш вираженим у міоцитах і гепатоцитах [29, 222].

Питання, чи є НАЖХП незалежним чинником ризику розвитку ССЗ, усе ще залишається суперечливим. В осіб із НАЖХП клінічна поширеність ССЗ вища, ніж в осіб без стеатозу [1, 53]. Крім того, ССЗ є основною причиною смерті при НАЖХП [224].

ААСЕ [213] та Європейська асоціація з вивчення ожиріння виступають за використання терміну «хронічне захворювання, спричинене ожирінням» (adiposity-based chronic disease – ABCD) як діагностичного, а лікування ABCD для запобігання прогресуванню захворювання до НАЖХП та НАСГ підкреслює підхід, орієнтований на лікування ускладнень відповідно до Рекомендацій ААСЕ щодо комплексної медичної допомоги пацієнтам з ожирінням [214, 216].

Особливу увагу було приділено підвищенню обізнаності щодо необхідності вакцинації людей із ЦД, хронічними захворюваннями печінки та супутніми захворюваннями. На панелі 3 наведено поточні рекомендації стосовно імунізації пацієнтів із хронічним захворюванням печінки [227, 228].

Панель 3

Щеплення осіб із хронічними захворюваннями печінки [227, 228]

- Вакцина проти гепатиту А
- Вакцина проти гепатиту В
- Пневмококова полісахаридна вакцина (PPSV23)

Додаткові вакцини:

- Вакцина проти грипу
- Вакцина АКДП
- Вакцина проти оперізувального герпесу
- Вакцина проти ВПЛ
- Вакцина КПК
- Вакцина проти вітряної віспи
- Вакцина проти COVID-19

Примітки.

ВПЛ – вірус папіломи людини;

КПК – кір, епідемічний паротит і краснуха;

PPSV23 – 23-валентна пневмококова полісахаридна вакцина;

АКДП – вакцина проти правця, дифтерії та кашлюку.

2.2. Які зміни способу життя (модифікація дієти та фізичні вправи) треба рекомендувати дорослим із НАЖХП або НАСГ?

Доказова база. Зміна способу життя полягає передусім у дієтотерапії та фізичній активності та є лікуванням першої лінії ABCD і супутніх ускладнень, у тому числі НАЖХП. Тоді як уміст і розподіл макроелементів у дієті є важливими при НАЖХП, втрата ваги, досягнута за дефіциту калорій, незалежно від конкретного дієтичного підходу, є ефективною для зменшення стеатозу печінки, навіть некрозапалення, хоча в разі фіброзу результати є більш варіабельними. У деяких дослідженнях спостерігали нормалізацію рівнів амінотрансфераз у плазмі крові і зменшення стеатозу печінки (переважно за допомогою візуалізації), пропорційне втраті ваги [229-237]. Проте в меншій кількості досліджень вивчали вплив втрати ваги на некроз, запалення та фіброз за допомогою біопсії печінки до і після лікування.

Для людей із НАЖХП можуть бути корисними певні схеми харчування, з попереднім обговоренням найкращого підходу до дієти за цього захворювання. Водночас доцільність зниження загального вмісту макроелементів, зокрема насичених жирів, збігається в усіх дослідженнях. Наприклад, надмірне споживання 1000 ккал/добу у вигляді насичених жирів упродовж 3 тиж спричинювало значніше підвищення рівня внутрішньопечінкових тригліцеридів (ІНТГ), ніж аналогічне надмірне споживання ненасичених жирів або простих вуглеводів [242-244]. У низці досліджень вивчали роль обмеження вуглеводів у разі НАЖХП, особливо простих вуглеводів в їжі та напоях, підсолоджених кукурудзяним сиропом із високим умістом фруктози [245]. У декількох нещодавно проведених дослідженнях було продемонстровано цінність середземноморської дієти (з низьким умістом вуглеводів і насичених жирів, але з більшим – мононасичених жирів), оскільки вона поліпшує серцево-судинний ризик та ефективно знижує вміст жиру в печінці [229, 246-252].

Таким чином, обмеження споживання калорій із дотриманням середземноморської дієти має найкращі докази та, імовірно, шанси на тривалий комплаєнс. Однак порівняння результатів досліджень залишається проблемою

через неоднорідність їхніх дизайнів (навіть у межах тих самих дієт, з точки зору харчового та калорійного складу), невелику кількість учасників і різноманітні групи населення, тривалість втручання та використані кінцеві точки (різні методи візуалізації проти гістологічних досліджень). Одним із головних обмежень є тривалість досліджень – понад 12 міс, що є серйозним недоліком, якщо взяти до уваги той факт, що НАЖХП являє собою хронічне захворювання.

Рекомендація 2.2.3.

Доказова база щодо пункту 2.2.3. Фізичні вправи допомагають підтримувати зменшення ваги і можуть мати переваги, які не залежать від втрати ваги, щодо вмісту жиру в печінці та гістологічної картини. Хоча більшість клінічних досліджень щодо фізичних вправ при НАЖХП були короткотривалими (≤ 12 міс) і з невеликою кількістю учасників, користь їх виконання зберігалася постійно [230, 265, 266].

Доведено, що фізичні вправи приносять постійну користь людям із НАЖХП, але проблемою є довгострокова прихильність. Користь від збільшення фізичної активності більше пов'язана з інтенсивністю та дотриманням програми тренувань, а не з типом вправ. Варто підкреслити, що зменшення стеатозу печінки в разі виконання фізичних вправ спостерігають за відсутності значної втрати ваги [265, 266, 269, 278]. Загалом, кардіометаболічне і гістологічне поліпшення з боку печінки спостерігають у разі поєднання фізичних вправ зі зміною способу життя та дієти.

2.3. Які препарати є ефективними та схвалені для лікування захворювань печінки та КМР, пов'язаних із НАЖХП або НАСГ?

Рекомендація 2.3.3. Через брак доказів ефективності такі препарати, як метформін, акарбоза, інгібітори дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) та інсулін, не рекомендуються для лікування стеатогепатиту (немає користі щодо запобігання некрозу або запалення гепатоцитів), але їх прийом можна продовжувати, за необхідності, для лікування гіперглікемії в осіб із ЦД 2 типу, НАЖХП або НАСГ.

клас В; Висока надійність доказів; BEL 1; знижено через використання сурогатних показників результатів у багатьох дослідженнях

ГЕПТРАЛ® – результат, який можна побачити та відчувати ВЖЕ НА 7-й ДЕНЬ ТЕРАПІЇ!^{1,2}

Доведено швидко та надовго*
знижує рівень печінкових проб та усуває відчуття гепатогенної втоми**



Відновлює структуру та функцію печінки³⁻⁶



Нормалізує обмін – ТГ та загального холестерину⁷

Ефект може зберігатися до 3-х місяців після прийому⁵



Сприяє поліпшенню ліпідограми⁸⁻¹⁰

Коротка інформація про препарат Гептрал®

Ресекраційні посвідчення МОЗ України. Гептрал 500 мг таблетки: №UA/6993/01/02 дійсно необхідно від 26.01.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: №UA/6993/02/02 дійсно необхідно від 24.02.2021.

Склад. 1 таблетка або 1 флакон з ліофілізованим порошком містить 549 мг адеметіоніну 1,4-бутандисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметіоніну. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньочепінової холестази у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит B та цироз печінки; внутрішньочепінової холестази у дітей. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метаболізм цититу та/або сприяють гіпероміцестинурії та/або гіпероміцестинемії (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з прециротною або циротичною стадією гіпероміцестинурії, які застосовують таблетки адеметіоніну. Особливі недостатності вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметіоніну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або способ харчування, такі як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметіоніну. Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам з біопіриридинними психозами. Поважливим для пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при ліуванні адеметіоніном. Пацієнти з депресивною зазвичай перебувають у групі підвищеного ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування адеметіоніном з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії. Вплив на імунологічний аналіз гемостазу. Адеметіонін впливає на імунологічний аналіз гемостазу, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гемостазу в плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У зв'язку з цим твани пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гемостазу в плазмі крові. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинати з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток або одразу в застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. **Початкова речовина.** Перорально (внутрішню): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг (для парентерального введення застосовувати препарат Гептрал® у формі порошку ліофілізованого для розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником). Підтримуюча терапія. Застосовувати внутрішню 800-1600 мг/добу. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Для кращого усвоєння активної речовини та для повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомами їми. Таблетку препарату Гептрал® слід вимити з бістери безосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої оболонки), рекомендувано утриматися від їх застосування. Для внутрішнього лізного або внутрішньочепінового застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безосередньо перед застосуванням. Для внутрішньочепінового введення необхідно ужити адеметіоніну потрібну дозу для розчину з 250 мл фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію протягом 1-2 годин. Незвикористану частину розчину потрібно вилити. Адеметіонін не слід змішувати з лужними розчинами або розчиняти, що містить іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. **Пацієнти літнього віку.** Лікування таких пацієнтів рекомендується розпочинати з найнижчої рекомендованої дози. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметіоніном повідомляють про біль у животі, діарею та нудоту, астено, головний біль, тривожність безсоння та зсербіть шкіри. Інші побічні реакції діти, у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** З жоді клінічних досліджень у жінки, яких ліували адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби в перших двох триместрах вагітності. У період годування груддю адеметіонін застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційні ризики для немовляти. **Діти.** Безпека та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація наведена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг, наказ МОЗ України №12053 від 20.06.2022 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, наказ МОЗ України №12082 від 22.06.2022. Гептрал 500 мг таблетки: №UA/6993/01/02 дійсно необхідно від 26.01.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: №UA/6993/02/02 дійсно необхідно від 24.02.2021.

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах і медичній тематиці.

*Під швидко та надовго мається на увазі в 7-го день терапії зменшення біохімічних печінкових показників і гепатогенної втоми у пацієнтів з ВПХ і ЗХП, і збереження пост-ефекту на 2-3 місяці згідно даних клінічних досліджень. **Гепатогенна втома

ВПХ – внутрішньочепінової холестази, ЗХП – хронічне запалення печінки, ТГ – тригліцериди.

Література: 1. Frezza M., Surenti C., Manzillo G., et al. Oral S-Adenosylmethionine in symptomatic treatment of cholelithiasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology J Gastroenterol.* 1990;99(1):211-5. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91250-a. 2. Александрова Т. М., Бабак С. П. ЕФЕКТИВНІСТЬ АДЕМЕТОНИНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ/Український журнал медицини, біології та спорту – 2020 – Том 5, № 6 (28) : 3. Noureddin, Mazen, Santje Sander, Struglicmeier, and José M. Mato. "Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholelithiasis: A systematic review." *World Journal of Hepatology* 12.2 (2020): 46. 4. Frezza et al. Oral S-Adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholelithiasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology J Gastroenterol* 1990;99:211-215. 5. Подимова С.Д. Адеметіонін: фармакологічні ефекти та клінічне застосування препарату. РМБ: №13 від 15.06.2010. 6. «Рокваша запечена» и адеметіонін / Н. В. Губергіній, П. Г. Фоменко, С. А. Голубова, Г. М. Лукашевич, Н. В. Вельма, А. Н. Амбалав // Современная гастроэнтерология. – 2020. – № 4. – С. 106-120. 7. Vergani, Baldini, Khalil M, Voci, Putignano, Miraglia. New Perspectives of S-Adenosylmethionine (SAMe) Applications to Attenuate Fatty Acid-Induced Steatosis and Oxidative Stress in Hepatic and Endothelial Cells. *Molecules.* 2020 Sep 15;25(18):4237. doi: 10.3390/molecules25184237. PMID: 32942773; PMCID: PMC7570692. 8. Барановський А.Ю., Райхельсон Л.Л., Марченко Н.В. Застосування S-адеметіоніну (Гептрал®) у терапії хворих на неалкогольний стеатогепатит. Клінічні перспективи гастроентерології, гепатології. 2010 | 4. В. Лю Болинг. Observation of efficacy of ademetionine for treating non-alcoholic fatty liver disease. 2011. *Chinese Hepatol.* 16(4). Chinese. 10. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®, у пацієнтів із ВПХ, у яких гепатогенна втома, депресія та інші є симптомами ВПХ.

Довідка ЗУ

Розглянувши різні рекомендації щодо ведення пацієнтів із КМР, НАЖХП та НАСГ, варто розуміти, що питання препаратів для нормалізації функції та структури печінки в цій ситуації залишається ще відкритим. **Одним із головних завдань сучасної гепатології лишається пошук ефективної терапевтичної стратегії для контролю процесу фіброгенеза і регресії гепатоцелюлярного пошкодження, беручи до уваги той факт, що фіброгенез має зворотний характер (Wiese S. et al., 2020).**

Щодо препаратів із гепатопротекторною активністю, то треба звернути увагу на амінокислоту адеметіонін, яка є ендогенною сполукою і порушення синтезу якої розвивається в разі хронічного захворювання печінки будь-якої етіології. **Адеметіонін є донатором метильних груп, необхідних для багатьох фізіологічних реакцій і процесів в організмі. Дефіцит адеметіоніну зумовлює прогресування захворювань печінки, тому поновлення його рівня є патогенетично обґрунтованим.**

Ефективність адеметіоніну описана в більше ніж 200 дослідженнях. **Швидка ефективність у поєднанні зі сприятливим профілем переносимості робить адеметіонін привабливим терапевтичним варіантом для широкого кола пацієнтів із проявами внутрішньопечінкового холестазу (ВПХ) (Mazen Nouredin et al., 2020).** Отримані дані досліджень свідчать про **ефективність адеметіоніну в терапії НАСГ**, адже зазначено позитивний вплив препарату на клінічну картину захворювання та біохімічні показники цитолізу, що передбачає зниження запальних процесів у печінці, а також зменшення процесів стеатозу за даними візуалізуючих досліджень. Додатковим ефектом є динаміка інших проявів метаболічного синдрому, а саме **зменшення абдомінального ожиріння, зниження холестерину** (Барановський О.Ю., 2010). Адеметіонін сприяє **сповільненню процесу фіброзування та поліпшує якість життя**, зменшуючи прояви гепатогенної втоми, яка є частим, хоч і не специфічним симптомом ВПХ на тлі багатьох хронічних захворювань печінки. (Anstee Q.M. et al., 1990; Fiorelli G. et al., 1999).

Коментар експерта



Професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Леонід Леонідович Пінський.

Хворі на ЦД 2 типу з високим кардіо-метаболічним ризиком щодня приймають щонайменше 7-8 лікарських засобів. Це відбувається на тлі НАЖХП – головного предиктора лікарського токсичного гепатиту. Без адекватної гепатотропної терапії в цій групі пацієнтів відбувається малосимптомне безжовтяничне прогресування фіброзу до цирозу печінки та ровитку гепатоцелюлярної карциноми.

Призначення препарату Гептрал® (оригінального препарату адеметіоніну) є замісною терапією, коли відновлюється необхідна концентрація адеметіоніну в гепатоцитах і клітинах головного мозку, що дає можливість цим клітинам вижити при тяжкій прогресувальній гіперглікемії, накопиченні стеатозних гранул у гепатоцитах і медикаментозному ушкодженні печінки. Важливим для лікаря є той факт, що Гептрал® не впливає на фармакокінетику більшості лікарських засобів, не змінює активність ізоферментів СУР та Р-глікопротеїду і не впливає на концентрацію призначених протидіабетичних, кардіотропних, нейротропних препаратів і статинів.

Рекомендація 2.3.4. Вітамін Е можна розглядати для лікування НАСГ в осіб без ЦД 2 типу, але на сьогодні зібрано недостатньо доказів, щоб рекомендувати його особам із ЦД 2 типу або прогресуючим фіброзом.

клас В; Висока міцність доказів; BEL 1; знижено через ризик/користь

Рекомендація 2.3.5. Інша фармакотерапія для осіб із НАСГ наразі не може бути рекомендована через відсутність надійних доказів клінічної користі.

клас А; Висока надійність доказів; BEL 1

Доказова база. Обґрунтування фармакологічного лікування НАСГ в осіб із ЦД 2 типу (на додачу до зміни способу життя) ґрунтується на таких аспектах:

- НАСГ досяг масштабів епідемії, при цьому клінічно значущий фіброз (стадія $\geq F2$) розвивається приблизно у 12-21% осіб із ЦД 2 типу;
- НАСГ із клінічно значущим фіброзом асоціюється з підвищеним ризиком смертності від ускладнень, пов'язаних із печінкою;
- рання діагностика й лікування дають можливість запобігти прогресуванню захворювання;
- ЦД 2 типу, імовірно, прискорює прогресування цирозу печінки за наявності НАСГ, що робить подвійне втручання проти ЦД і НАСГ економічно ефективнішим;
- зважаючи на те що лише втрата ваги може призвести до зворотного розвитку НАСГ, як правило, пропорційно до величини втрати ваги, зупинка прогресування фіброзу є менш передбачуваною та варіює в окремих пацієнтів; і деякі ліки, ефективні для лікування ЦД 2 типу і НАСГ (піоглітазон і агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 [арГПП-1]), зменшують ризик розвитку ССЗ, провідної причини смерті в цій популяції [9, 10, 28, 29, 59, 102, 106, 110, 114, 147, 188-190, 279]. Загалом зрозуміло, що для ефективнішого запобігання прогресуванню цирозу доцільним є додавання до фармакологічної терапії препаратів, які доведено сприяють регресу НАСГ.

На сьогодні немає схвалених FDA препаратів для лікування НАСГ. Таким чином, рекомендації щодо лікування осіб із ЦД 2 типу і НАСГ зосереджені на подвійному лікуванні гіперглікемії і/або ожиріння, особливо якщо наявний клінічно значущий фіброз (стадія $\geq F2$), для запобігання розвитку цирозу. Як зазначалося, біопсія печінки є оптимальним методом для підтвердження

діагнозу та визначення ступеня тяжкості фіброзу печінки.

Проте, як з'ясувалося, це може бути нездійсненним або неприйнятним у деяких пацієнтів. Отже, у популяціях високого ризику (тобто з ожирінням і ЦД 2 типу) фармакологічна терапія ожиріння або діабету також може бути розглянута за підвищених рівнів амінотрансфераз у плазмі крові і/або бальної оцінки FIB-4 $>1,3$ і підтверджувальних результатів візуалізаційних досліджень (транзйентна і магнітно-резонансна еластографія (TE і MRE) або біомаркерів фіброзу, таких як ELF-тест (тест на обширний фіброз печінки), що вказує на клінічно значущий фіброз печінки, у разі відсутності візуалізаційних досліджень [134, 143, 147, 148]. Для подальшої оцінки при НАЖХП використовують додаткові біомаркери (наприклад, NIS4, пропептид колагену III типу та ін.) [134, 141, 142, 144-146].

Два протидіабетичні препарати – піоглітазон і арГПП-1 – визнані безпечними та ефективними для лікування НАСГ у людей з ожирінням, предіабетом або ЦД 2 типу (табл. 1).

Піоглітазон – це рецептор, активований проліфератором пероксисом (PPAR)- γ , який поліпшує ІР, маючи за мішень власне жирову тканину і поліпшуючи зберігання/перерозподіл ліпідів, а також утилізацію глюкози [29].

арГПП-1 стали основою фармакотерапії ожиріння та ЦД 2 типу завдяки суттєвим клінічним перевагам, як-от втрата ваги, контроль глікемії та кардіометаболічні поліпшення. Проблема систематичних оглядів щодо застосування арГПП-1 при НАЖХП полягає в гетерогенності розглянутих популяцій і дизайнів досліджень із великими відмінностями в тривалості лікування, первинних кінцевих точках і оцінці ефективності терапії за допомогою випадкових методів візуалізації печінки та рідкісного використання біопсії як «золотого стандарту» для класифікації НАСГ. Проте думки вчених зійшлися на тому, що арГПП-1 нормалізують рівень амінотрансфераз у плазмі крові та зменшують уміст жиру в печінці за результатами візуалізаційних методів дослідження в осіб із НАЖХП (див. табл.) [222, 286, 287].

інЗКТГ-2, схвалені для лікування ЦД 2 типу та серцевої недостатності й пов'язані зі значними серцево-нирковими перевагами, вважалися потенційно корисними для лікування НАЖХП через зниження ліпідного навантаження на печінку внаслідок глюкозурії, що призводить до дефіциту енергії та втрати ваги [293].

Таблиця. Препарати для лікування ЦД та їх ефективність у терапії НАЖХП

Препарат	Уміст жиру в печінці	Активність захворювання (стеатогепатит/NAS)	Дослідження
Метформін	Без змін	Нейтральна	(298-302)
Піоглітазон	Зниження	Поліпшення ^а	(97, 98, 280-282)
Інсулін	Зниження	Ефект невідомий	(177, 178, 306)
арГПП-1 (семаглутид і ліраглутид)	Зниження	Поліпшення ^а	(99, 286-288)
іНЗКТГ-2 (дапагліфлозин, емпагліфлозин і канагліфлозин)	Зниження	Ефект невідомий	(28, 294-297)
іДПП-4 (ситагліптин і віддагліптин)	Без змін (у РКД)	Ефект невідомий	(286, 303-305)

Примітки. DPP-IV – 1/4 дипептидилпептидаза IV; GLP-1 RAs – 1/4 агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду 11 (ГПП); NAS – оцінка активності НАЖХП; РКД – рандомізовані контрольовані дослідження; іНЗКТГ-2 – інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози-2. ^аВплив на фіброз печінки препаратів від ЦД, які поліпшують перебіг стеатогепатиту, був загалом незначним, хоча в деяких дослідженнях і проведеному метааналізі доступних РКД повідомляли про зменшення фіброзу при застосуванні піоглітазону [98, 281, 283, 284].

Метформін є бігуанідом, який поліпшує чутливість печінки та м'язів до інсуліну; однак у декількох дослідженнях при проведенні парної біопсії в осіб із НАСГ клінічних доказів його користі щодо активності захворювання або фіброзу печінки виявлено не було.

Серед інших речовин лише вітамін Е продемонстрував ефективність у полегшенні перебігу стеатогепатиту (але не фіброзу) в осіб без ЦД 2 типу і підтвердженого за допомогою біопсії НАСГ у 2-річному РКД [97]. Також поліпшення перебігу стеатогепатиту було зареєстровано в одноцентровому неконтрольованому ретроспективному обсерваційному дослідженні в осіб із прогресуючим фіброзом печінки [307]. Однак результати досліджень в осіб із ЦД 2 типу були неоднозначними, і тому, згідно з поточними доказами, вітамін Е не може бути рекомендованим до застосування, оскільки загалом його користь була незначною, а прояви фіброзу не зменшилися в жодному з досліджень [282]. Суперечливим залишається питання щодо взаємозв'язку між вітаміном Е і помірним підвищенням ризику розвитку ССЗ і раку передміхурової залози; хоча це не було підтверджено останніми дослідженнями [101].

2.4. Яка фармакотерапія ожиріння має довести користь для лікування захворювань печінки та КМР, пов'язаних із НАЖХП або НАСГ, у дорослих?

Доказова база. Серед осіб із НАСГ втрата ваги >5% від загальної маси тіла може зменшити

прояви стеатозу печінки, >7% – поліпшити перебіг НАСГ, а >10% – призвести до регресії/стабілізації фіброзу [238, 239, 241]. Втрата ваги, спричинена прийомом декількох препаратів від ожиріння, як доповнення до зміни способу життя, може позитивно вплинути на перебіг НАЖХП і НАСГ у людей з ожирінням. Попри рекомендації щодо застосування таких препаратів, визнано, що доступність зазначених засобів може бути утруднена через їхню високу вартість, відсутність медичного страхування тощо. Плани страхування мають гарантувати доступ до ліків від ожиріння. Для лікування хронічного ожиріння схвалено пероральні комбінації фентерміну / топірамату пролонгованого вивільнення (ПВ) і налтрексону / бупропіону ПВ із центральним механізмом дії, підшкірні арГПП-1 – ліраглутид (з титруванням до 3 мг/добу) і семаглутид (із титруванням до 2,4 мг на тиждень) [310]. Застосування ліків від ожиріння отримало схвалення FDA для хронічного контролю ваги в осіб з індексом маси тіла (ІМТ) ≥ 30 кг/м² або з ІМТ від 27 до 29,9 кг/м² і принаймні одним ускладненням, пов'язаним із вагою. Рання реакція на терапію є ключовим показником довгострокового успіху, тому, якщо впродовж 3 міс застосування повної дози препарату було досягнуто 5% втрати ваги, лікування потрібно продовжувати. Очікувана втрата ваги від ліків становить $\geq 10\%$ маси тіла і пов'язана зі зниженням кардіометаболічного ризику та ймовірності розвитку ЦД 2 типу, якщо досягнуто раннього 3-місячного порогу ефективності [310, 311].

Незважаючи на те що прямих випробувань не проводили, існує діапазон ефективності препаратів від ожиріння в порівнянні з втратою ваги з вирахуванням плацебо (у тому числі зі зміною способу життя) у РКД. У поєднанні зі змінами способу життя ефективність втрати ваги через рік коливається в середньому від 7% до 18% від початкового значення. Серед препаратів, дозволених для лікування хронічного ожиріння, семаглутид продемонстрував найбільшу ефективність у досягненні 10%, 15% і навіть $\geq 20\%$ втрати ваги [289-292].

Препарати для лікування ожиріння не пройшли суворого тестування в РКД із використанням як основного результату гістологічного дослідження печінки (тобто парних біопсій печінки) в осіб із НАЖХП. Доступними є дані 48-тижневого пілотного дослідження (n=52) із застосуванням ліраглутиду та більшого дослідження (n=320) із застосуванням семаглутиду впродовж 72 тиж, що було зазначено раніше та нещодавно узагальнено у двох описових оглядах [99, 286, 287].

Втрата ваги завдяки прийому орлістату також може сприятливо впливати на вміст жиру в печінці та результати гістологічного дослідження при НАЖХП. Згідно з результатами нещодавно проведеного метааналізу, який охоплював 3 РКД і 4 одногрупові дослідження (330 учасників із НАЖХП або НАСГ), можна зробити висновок, що орлістат знижує рівень амінотрансферази в осіб із НАЖХП, але не поліпшує результати гістологічного дослідження печінки при НАСГ [312].

Доказова база. Результати проведеного метааналізу РКД із застосуванням ліків для зниження ваги свідчать про помірну загальну користь щодо поліпшення кардіометаболічного профілю в осіб з ожирінням [199, 310]. Доведено, що фентермін/топірамаат ПВ затримує прогресування захворювання до ЦД 2 типу в пацієнтів із високим кардіометаболічним ризиком (МС або предіабет), поліпшує глікемічний контроль із втратою ваги за ЦД 2 типу, ліпідний профіль та артеріальний тиск зі значним поліпшенням кардіометаболічних параметрів [316-318]. Показання до зниження ризику розвитку ССЗ за допомогою застосування ліраглутиду були підтверджені в дослідженні *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*, результати якого показали, що ліраглутид знижує відношення ризиків (ВР) щодо серйозних несприятливих серцевих подій (МАСЕ) на 13% [319].

На тлі прийому інших арГПП-1 спостерігали переваги щодо серцево-судинної системи

та нирок; водночас результати мережевого аналізу свідчать, що семаглутид найімовірніше здатен зменшити частоту випадків інфаркту міокарда та інсульту, але інші арГПП-1 не були систематично перевірені за допомогою парних біопсій печінки в людей із НАСГ [321, 287].

2.5. Який вплив чинить бариатрична хірургія на захворювання печінки та КМР, пов'язані з НАЖХП або НАСГ у дорослих?

Встановлено, що бариатрична хірургія забезпечує стійку втрату ваги з поліпшенням перебігу поширених при НАЖХП супутніх захворювань, таких як гіпертензія, апное уві сні, атерогенна дисліпідемія, гіперглікемія з частим розвитком ЦД та зниження ризику розвитку ССЗ і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [116-118, 120, 121, 322].

Втрата ваги в результаті бариатричної хірургії поліпшує перебіг НАЖХП, що підтверджується результатами візуалізаційних методів або гістологічного дослідження печінки.

Є обмежені дані щодо лікування НАСГ за допомогою ендоскопічної та метаболічної терапії (ЕВМТ), яка передбачає введення внутрішньошлункового балона (IGB), ендоскопічну рукавну гастропластику (ESG) та аспіраційну терапію за допомогою створення гастростоми.

На відміну від суттєвих доказів переваг бариатричної хірургії для кардіометаболізму та печінки при НАЖХП, ЕВМТ є менш ефективною і коротко- і довгострокові дані щодо неї більш обмежені.

Висновки

В ендокринологів і клініцистів первинної ланки є ідеальні можливості для раннього виявлення осіб із групи ризику, щоб запобігти розвитку цирозу та прогресуванню супутніх захворювань. Скринінг має передбачати розрахунок індивідуального ризику фіброзу печінки (FIB-4), а також визначення додаткових біомаркерів плазми і/або проведення візуалізаційних досліджень печінки на основі стратифікації ризику фіброзу на низький, невизначений або високий ризик розвитку цирозу в майбутньому, з направленням до гепатолога осіб із підвищеним ризиком. Зміни способу життя, що забезпечують дефіцит енергії за надмірної ваги або ожиріння, а також поліпшення кардіометаболічного здоров'я є важливими для зниження ризику розвитку ССЗ. Лікування має полягати



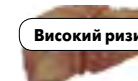
в призначенні препаратів для зниження ваги, зокрема арГПП-1 із доведеною користю при стеатогепатиті, а також у застосуванні бариатричної хірургії. Пацієнтам із ЦД 2 типу та НАСГД треба видавати перевагу деяким препаратам від ЦД, таким як піоглітазон і арГПП-1, особливо при невизначеному або високому ризику розвитку цирозу в майбутньому. Лікування також має передбачати ретельний контроль таких чинників ризику розвитку ССЗ, як гіпертензія та атерогенна дисліпідемія (панель 4).

У педіатричній популяції НАЖХП викликає все більше занепокоєнь, адже медичні працівники недостатньо інформовані про цю проблему. Відсутність необхідної кількості доказів щодо оптимальних методів діагностики й лікування є основною перешкодою, оскільки поточна допомога базується на ранній діагностиці та сприянні змінам способу життя. Швидкі зміни в діагностичних підходах і в розробці препаратів забезпечать нові можливості для ендокринологів та інших медичних працівників, залучених до лікування НАЖХП.

Панель 4			
Контроль ваги при НАЖХП			
Стратифікація ризику фіброзу			
	Низький ризик	Середній ризик	Високий ризик
	FIB-4: <1,3 LSM: <8 кПа ELF: <7,7	FIB-4: 1,3-2,67 LSM: 8-12 кПа ELF: 7,7-9,8	FIB-4: >2,67 LSM: >12 кПа ELF: >9,8
Загальні зміни способу життя	Уникати малорухомого способу життя та збільшити щоденну фізичну активність. Звільнення від стресу за допомогою тренувань та інших методів		
Рекомендації щодо дієти	Пріоритетом є створення дефіциту енергії шляхом зменшення кількості насичених жирів, вуглеводів і доданих цукрів. У людей із цирозом має бути індивідуально проведена харчова оцінка та розроблений план лікування		
Фізичні вправи	Для поліпшення кардіометаболічного здоров'я, підтримання втрати ваги та зменшення саркопенії. Аеробні вправи впродовж 30-60 хв (3-5 разів на тиждень) + силові тренування впродовж 20-30 хв (2-3 рази на тиждень)		
Споживання алкоголю	Зменшити	Зменшити	Уникати за F3 або цирозу (F4)
Цільові значення втрати ваги при лікуванні НАЖХП (у разі надмірної ваги чи ожиріння)	Більша втрата ваги є кориснішою для печінки та кардіометаболізму		
Засоби для втрати ваги	Консультації щодо зміни поведінки. Особиста присутність пацієнта або дистанційні програми	Збільшення інтенсивності втрати ваги для зворотного розвитку стеатогепатиту та фіброзу	Спеціалізоване лікування ожиріння за допомогою структурованої програми, препарати від ожиріння, бариатрична хірургія
Медикаментозна терапія ожиріння	Фентремін, фентремін/топірамат ПВ, налтрексон/бупропіон, орлістат, ліраглутид 3 мг/добу, семаглутид 24 мг/тиж	арГПП-1 є бажаними при НАСГ [3, 4]	арГПП-1 є бажаними при НАСГ [3, 4]
Бариатрична хірургія	Варто розглядати для лікування ожиріння та коморбідних станів	Варто серйозно розглянути для лікування стеатогепатиту та цирозу	Варто серйозно розглянути для лікування стеатогепатиту та цирозу. Уникати за декопенсованого цирозу
Примітки. LSM – визначення еластичності печінки.			
1. Особи з підтвердженим цирозом за даними біопсії або високою його вірогідністю на основі LSM >13,6 кПа за допомогою вібраційно-контрольованої транзиторної еластографії (FibroScan®), ELF ≥9,8 або >5,0 кПа за даними MRE) мають пройти обстеження на ГЦК. Скринінг варикозного розширення вен рекомендується, якщо LSM ≥20 кПа або кількість тромбоцитів становить <150 000/мм ³ .			
2. Зазначені цільові показники слід сприймати лише як загальні рекомендації. Перебій НАЖХП/НАСГ також може поліпшитися шляхом зміни вмісту макроелементів, фізичних вправ та інших чинників, окрім величини втрати ваги. Тривалість усіх високоякісних досліджень обмежується максимумом 12 місяцями.			
3. Немає високоякісних доказів щодо фармакотерапії НАСГ в осіб із цирозом. Лікування має бути індивідуальним і призначатися з обережністю лише спеціалістами із захворювань печінки.			
4. Серед арГПП-1 семаглутид має найліпшу доказову базу користі для людей зі стеатогепатитом і фіброзом.			

Підхід до лікування діабету при НАЖХП

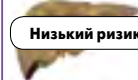
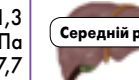

Стратифікація ризику фіброзу

 Низький ризик FIB-4: <1,3 M: <8 кПа ELF: <7,7	 Середній ризик B-4: 1,3-2,67 SM: 8-12 кПа ELF: 7,7-9,8	 Високий ризик FIB-4: >2,67 LSM: >12 кПа ELF: >9,8
---	--	--

Загальна мета	Оптимізувати глікемічний контроль, застосовуючи, за можливості, пріоритетні засоби, що сприяють зворотному розвитку стеатогепатиту. Віддавати перевагу арГПП-1 та іНЗКТГ-2 при ССЗ. Віддавати перевагу іНЗКТГ-2 при ХНН та СН		
Рекомендації щодо дієти	Зниження глікемічного навантаження з акцентом на цільнохарчові вуглеводи (овочі, бобові, фрукти) проти цукру / оброблених вуглеводів		
Індивідуальний цільовий рівень глікованого гемоглобіну (HbA _{1c})	≤6,5% для людей без серйозних супутніх захворювань і з низьким гіпоглікемічним ризиком (у такому разі >6,5%)		При декомпенсованому цирозі взяти до уваги ризик розвитку гіпоглікемії та уникати орального прийому препаратів
Бажана фармакотерапія ЦД	Розглянути речовини, що знижують уміст жиру в печінці (піоглітазон, арГПП-1, іНЗКТГ-2)	Серйозно розглянути засоби, ефективні при НАСІ: піоглітазон і/або арГПП-1. Доказів щодо позитивного впливу іНЗКТГ-2 на перебіг стеатогепатиту немає	Серйозно розглянути засоби, ефективні при НАСІ: піоглітазон і/або арГПП-1. Доказів щодо ефективності цих препаратів при цирозі немає
Метформін, сульфонілсечовина, іДПП-4, акарбоза, інсулін	Можна продовжити прийом, але ці препарати мають обмежену користь щодо гістологічної картини печінки при НАЖХП	Можна продовжити прийом, але ці препарати мають обмежену користь щодо гістологічної картини печінки при НАЖХП	Можна продовжити прийом (у разі стадії F2-F3), але уникати орального прийому препаратів за наявності декомпенсованого цирозу
Примітки. 1. Декомпенсований цироз діагностують в осіб із відповідними даними біопсії, класом В або С за класифікацією Чайлда та клінічними ознаками супутніх захворювань (варикозне розширення вен, портальна гіпертензія, асцит тощо). 2. Дані щодо пероральних препаратів для лікування ЦД і арГПП-1 у пацієнтів із цирозом печінки обмежені. Уникати застосування метформіну; арГПП-1 є безпечними, перевага віддають інсуліну. Не призначати пероральні препарати за декомпенсованого цирозу печінки. 3. Серед арГПП-1 найліпші докази користі для людей зі стеатогепатитом і фіброзом має семаглутид.			

Підхід до лікування артеріальної гіпертензії при НАЖХП

Стратифікація ризику фіброзу

 Низький ризик FIB-4: <1,3 LSM: <8 кПа ELF: <7,7	 Середній ризик FIB-4: 1,3-2,67 LSM: 8-12 кПа ELF: 7,7-9,8	 Високий ризик FIB-4: >2,67 LSM: >12 кПа ELF: >9,8
--	--	--

Загальна мета	Оптимізація контролю АТ та поліпшення кардіоваскулярного здоров'я, застосовуючи за можливості пріоритетні препарати. Проведення оцінки кожні 3 міс та посилення терапії до досягнення мети		
Індивідуальна мета	Систолічний АТ (САТ): <130 мм рт. ст. Діастолічний АТ (ДАТ): <80 мм рт. ст.	САТ: <130 мм рт. ст. ДАТ: <80 мм рт. ст.	САТ: <130 мм рт. ст. ДАТ: <80 мм рт. ст. Індивідуальні показники за декомпенсованого цирозу печінки
Рекомендації щодо дієти	На додаток до загальних дієтичних рекомендацій зменшити споживання продуктів, що містять натрій, збільшити вміст каліюмісних продуктів харчування (наприклад, DASH-дієта)		
Фармакотерапія при гіпертензії	Препарати 1-ї лінії: іАПФ та БРА	Препарати 1-ї лінії: іАПФ та БРА	Те саме, але уникати застосування іАПФ та БРА за декомпенсованого цирозу печінки
Інтенсифікація терапії	Препарати 2-ї лінії: БКК, ББ або діуретик тіазидного ряду (додаткові препарати, за потреби)		Те саме, але призначати індивідуально за декомпенсованого цирозу печінки. Застосовувати тіазидні діуретики з обережністю (ризик надмірного діурезу)
Додаткові препарати	Варіанти додаткових препаратів для контролю АТ: альфа-блокатори, препарати центрального механізму дії, вазодилататори, антагоністи альдостерону		Те саме, але призначати індивідуально за декомпенсованого цирозу печінки
Примітки. іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II; ББ – бета-блокатори; БКК – блокатори кальцієвих каналів, DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) – дієта для профілактики та лікування гіпертензії. 1. Декомпенсований цироз визначається в осіб із відповідними даними біопсії, класом В або С за класифікацією Чайлда – та клінічними ознаками супутніх захворювань (варикозне розширення вен, портальна гіпертензія, асцит тощо). 2. ААСЕ рекомендує індивідуальний контроль АТ, але цільове значення 130/80 мм рт. ст. є оптимальним для більшості людей. 3. Менш суворі цільові показники можна розглядати для ослаблених людей з ускладненими супутніми захворюваннями або побічними ефектами від прийому ліків. 4. У деяких осіб варто розглянути суворіші цільові показники (наприклад, 120/80 мм рт. ст.), якщо це безпечно та немає побічних ефектів від ліків. 5. При початковому АТ >150/100 мм рт. ст. варто почати з подвійної терапії (АПФ або БРА + БКК, ББ або тіазидний діуретик). 6. Віддавати перевагу потрібно нейтральним щодо ваги бета-блокаторам: карведілолу, небіволулу.			

Підхід до лікування атерогенної дисліпідемії при НАЖХП

Рівні ліпідного ризику є однаковими за НАСГ або НАЖХП			
Загальна мета	Рання інтенсивна терапія дисліпідемії є необхідною для зниження СС-ризиків. Інтенсивна терапія має тривати до досягнення мети		
Рекомендації щодо дієти	Підвищити споживання харчових волокон (>25 г/добу); у пріоритеті овочі, фрукти, усі злакові, горіхи. Зменшити споживання насичених жирів і додавання цукрів (наприклад, Середземноморська дієта)		
Рівні ліпідного ризику	Високий СС-ризик [1]: ≥2 чинники ризику та 10-річний ризик 10-20% ЦД або ХХН ≥3 ст. без жодних інших чинників ризику	Дуже високий СС-ризик [1]: Встановлене СС3 або 10-річний ризик >20% ЦД із більш як 1 чинником ризику, ХХН ≥3 ст., ГСГХ	Надзвичайно високий СС-ризик [1]: Прогресуюче СС3 СС3 + ЦД або ХХН ≥3 ст. або ГСГХ FNx раннього розвитку СС3 (<55 р. у чоловіків, <65 р. у жінок)
ЛПНЩ, цільове значення (мг/дл)	<100	<70	<55
Холестерин-Не-ЛПВЩ, цільове значення (мг/дл)	<130	<100	<80
Тригліцериди, цільове значення (мг/дл)	<150	<150	<150
Апо-В, цільове значення (мг/дл)	<90	<80	<70
Препарати 1-ї лінії: статини	Застосовувати статини середньої та високої інтенсивності [2] за відсутності протипоказань. Статини є безпечними за наявності НАЖХП або НАСГ, але їх не варто застосовувати у хворих із декомпенсованим цирозом (Клас С)		
Якщо рівень ЛПНЩ не досягнув цільового значення – посилити терапію статинами	Підвищити дози або використовувати статин із вищою ефективністю		
Якщо рівень ЛПНЩ не досягнув цільового значення (непереносимість статинів) – додати до терапії препарати 2-ї лінії, а потім 3-ї	Езетиміб, інгібітори PCSK9, бемпедоева кислота, колесевелан, інклісіран		
Якщо рівень тригліцеридів становить >500 мг/дл	Фібрати, призначити Омега-3 ЖК, ікосапентетил (при діабеті, за необхідності оптимізувати глікемічний контроль, розглянути піоглітазон)		
Якщо рівень тригліцеридів становить 135-499 мг/дл на максимальній дозі статинів	Модифікувати дієту (як зазначено вище)	Додати ікосапентетил [5]	Додати ікосапентетил [6]
Примітки. ХХН – хронічна хвороба нирок; ЖК – жирні кислоти, ГСГХ – гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності; ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності; FNx – позитивний сімейний анамнез. 1. Основні чинники ризику: вік >40, ЦД, АГ, FNx раннього розвитку СС3, низький рівень ХС ЛПВЩ, підвищений рівень ЛПНЩ, куріння, ХХН 3, 4 ст. 2. Високоінтенсивна статинотерапія: розувастатин у дозі 20, 40 мг/добу, аторвастатин у дозі 40, 80 мг/добу. 3. Інші засоби, що модифікують рівень ліпідів, необхідно використовувати в комбінації з максимально переносимими статинами, якщо ціль не досягнута: езетиміб, інгібітор PCSK9, бемпедоева кислота, колесевелан або інклісіран. 4. Оцінка адекватності та переносимості терапії за допомогою цілеспрямованих лабораторних тестів і спостережень за пацієнтом. 5. Націн може зменшувати рівень тригліцеридів, але не знижує ризик розвитку СС3 і погіршує чутливість до інсуліну, що, своєю чергою, може сприяти гіперглікемії в людей із високим ризиком прогресування до ЦД. 6. Ікосапентетил у дозі 4 г/добу рекомендується як доповнення до максимально переносимої терапії статинами для зниження ризику розвитку СС3 в осіб із високими його рівнями.			

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд статті Cusi K, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Endocrine Practice. 28 (2022). 528-562.

Підготувала **Дарина Павленко**

Повну версію дивіться: [https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X\(22\)00090-8/fulltext](https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(22)00090-8/fulltext)

Застосування тиреоїдних гормонів у лікуванні субклінічного гіпотиреозу: клінічні практичні рекомендації

Чи є корисним застосування гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом (СКГ)? На основі нещодавнього систематичного огляду рандомізованих клінічних досліджень (РКД) було створено рекомендації, які можуть бути корисними у клінічній практиці. Відповідно до дійсних рекомендацій гормони ЩЗ показані дорослим із рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) > 10 мМО/л та, за нижчого рівня ТТГ, особам молодого віку, які мають відповідні симптоми, а також за наявності специфічних показань до застосування цих гормонів. Рекомендації створені для лікарів та їхніх пацієнтів у вигляді наочних схем. У них наведено потенційну відносну й абсолютну користь і шкоду від застосування гормонів ЩЗ.

Ключові слова: щитоподібна залоза, субклінічний гіпотиреоз, тиреоїдні гормони, гормони щитоподібної залози.

Субклінічний гіпотиреоз – це біохімічний стан, який супроводжується підвищенням рівня ТТГ за нормального рівня вільного Т4 (тироксину). У разі цієї патології в деяких людей можуть виникати певні симптоми. Є дані, які припускають наявність зв'язку між явним гіпотиреозом і підвищеним ризиком розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС). Доцільним є питання впливу гормонів ЩЗ на симптоми, а також на запобігання випадкам явного гіпотиреозу та уникнення віддалених проблем із серцево-судинною системою.

Ці рекомендації було створено на основі систематичного огляду [15], в якому підсумовано всі дослідження з цієї проблеми. Огляд містить великі нові дослідження за участю осіб похилого віку із СКГ. На основній інфограмі наведено відносні та абсолютні переваги й недоліки від застосування гормонів ЩЗ в осіб із СКГ у форматі GRADE.

Сучасна практика

Коли треба обстежувати пацієнтів для виявлення СКГ

У протоколах США серед дорослих осіб старше 35 років скринінг на виявлення

дисфункції ЩЗ потрібно проводити кожні 5 років [17], проте не ясно, чи є в цьому будь-яка клінічна користь [18].

У клінічній практиці функцію ЩЗ можна оцінювати як у складі рутинного скринінгу, так і з діагностичною метою в осіб, які мають симптоми гіпотиреозу. У Великій Британії щороку функцію ЩЗ перевіряють приблизно 25% дорослого населення [19]. Останнім часом функцію ЩЗ почали перевіряти частіше.

Пацієнти та клініцисти (лікарі загальної практики, терапевти й ендокринологи) часто стикаються з проблемою дисфункції ЩЗ і СКГ. Задіяні сторони мають узгоджувати необхідний алгоритм дій у разі зазначеної патології.

Коли потрібно лікувати пацієнтів із СКГ?

Зазвичай у рекомендаціях гормони ЩЗ показані дорослим із рівнем ТТГ > 10 мМО/л. За нижчого рівня ТТГ лікування показане лише особам молодого віку, за наявності симптомів, а також за наявності інших показань до їх призначення (серцево-судинні захворювання чи антитіла до ТПО).

Панель 1. Характеристика СКГ

Що таке СКГ?

Майже 90% усіх пацієнтів із СКГ мають рівень ТТГ від 4 до 10 мМО/л [1]. Його значення може підвищуватися з віком [2], а незначне зростання його концентрації в людей літнього віку може спостерігатися за умов норми.

У 62% осіб, які мають значення ТТГ від 4 до 10 мМО/л, його рівень нормалізується протягом 5 років [3]. Також існує біологічна варіація рівня ТТГ. Його концентрація може збільшуватися у відповідь на стрес чи транзиторні захворювання [4]. Ураховуючи біологічну варіацію рівня ТТГ, його значення необхідно підтверджувати під час повторних визначень [5]. Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб (МКХ) СКГ не має окремого коду, але зазвичай позначається як «гіпотиреоз неуточнений».

Наскільки поширеним є СКГ?

Це захворювання спостерігається у 4-20% дорослої популяції [6]. Такий діапазон пов'язаний із відсутністю узгодження щодо граничного значення рівня ТТГ, а також із місцевими відмінностями серед різних популяцій. Зазначена патологія частіше вражає жінок, осіб похилого віку та білошкірих людей [6].

Які симптоми характерні для СКГ?

У кожного третього пацієнта із СКГ будь-які симптоми відсутні [7]. Для гіпотиреозу характерні втома, судоми м'язів, чутливість до холоду, сухість шкіри, зміни голосу та закрепи [8]. Іншими симптомами є погана пам'ять, уповільнення мислення, м'язова слабкість, набряки під очима, занепокоєння, депресія [7-10]. Багато з цих симптомів не є специфічними для гіпотиреозу. Приблизно 20-25% осіб із нормальним рівнем ТТГ мають 1-2 вищезазначених симптоми [7]. Зв'язок між симптомами і рівнем ТТГ у крові залишається неточним.

Прогноз захворювання

Ризик прогресування до явного гіпотиреозу становить від 2 до 5% на рік [11]. Наявність антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО) та високий рівень ТТГ підвищують цей ризик [11-13].

Дані спостережень свідчать про те, що в разі СКГ зростає ризик виникнення ІХС, серцевої недостатності та смертності від серцево-судинних захворювань, особливо в осіб із рівнем ТТГ >10 мМО/л [14]. Такий зв'язок був відсутнім у більшості дорослих осіб із рівнем ТТГ від 5 до 10 мМО/л [1, 14].

У таблиці 1 підсумовано інформацію щодо чинних рекомендацій стосовно зазначеної проблеми [5-22].

У багатьох країнах продовжує зростати частота призначення левотироксину. У 2015 р. він був одним із найчастіше призначуваних препаратів у США [23]. Найімовірніше, це можна пояснити призначенням левотироксину пацієнтам із СКГ. У дослідженнях було показано, що частота призначень гормонів ЩЗ в осіб із СКГ подвоїлася з 1996 по 2006 рік.

У Великій Британії в людей із рівнем ТТГ <10 мМО/л частота призначення левотироксину в 2009 р. була в 1,3 раза вищою, ніж у 2001-му. Таку саму тенденцію спостерігали і серед населення Норвегії, незважаючи на стабільну поширеність цієї патології [24]. У дослідженні Taylor [19] третині дорослих була запропонована замісна терапія левотироксином після одноразового підвищення рівня ТТГ. Не в усіх дорослих одноразове підвищення рівня ТТГ свідчить про СКГ, оскільки його значення

Таблиця 1. Поточні рекомендації щодо застосування гормонів ЩЗ у пацієнтів із СКГ

Установа	Рекомендації
Рекомендації Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги (NICE), 2018 [21]	<ul style="list-style-type: none"> • ТТГ >10 мМО/л: <ul style="list-style-type: none"> - вік <70 років – лікувати; - вік ≥70 років – спостерігати та чекати. • ТТГ 4-10 мМО/л: <ul style="list-style-type: none"> - вік <65 років із симптомами – розглянути можливість терапії; - вік ≥65 років – спостерігати та чекати
Європейська тиреоїдна асоціація (ETA), 2013 [5]	<ul style="list-style-type: none"> • Вік <70 років: <ul style="list-style-type: none"> - ТТГ >10 мМО/л – лікувати; - ТТГ <10 мМО/л із симптомами – почати обстеження; - ТТГ <10 мМО/л без симптомів – спостерігати. • Вік >70 років: <ul style="list-style-type: none"> - ТТГ <10 мМО/л – спостерігати; - ТТГ >10 мМО/л – розглянути лікування за наявності симптомів чи високого серцево-судинного ризику
Американська тиреоїдна асоціація (ATA), 2012 [8]	<ul style="list-style-type: none"> • ТТГ >10 мМО/л – розглянути можливість лікування. • ТТГ <10 мМО/л – розглянути лікування за наявності симптомів, які вказують на гіпотиреоз, а також за наявності антитіл до ТПО чи ознак атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, серцевої недостатності чи чинників ризику розвитку цих захворювань
UpToDate, 2018 [22]	<ul style="list-style-type: none"> • ТТГ <7 мМО/л: <ul style="list-style-type: none"> - вік >65/70 років – спостерігати; - вік <65/70 років – лікувати за наявності симптомів і спостерігати в разі їх відсутності. • ТТГ 7-10 мМО/л: <ul style="list-style-type: none"> - вік >65/70 років – лікувати за наявності симптомів і спостерігати в разі їх відсутності; - вік <65 років – лікувати. • ТТГ >10 мМО/л – лікувати

не є постійним і може нормалізуватися без лікування.

Зрештою, деяким пацієнтам із наявністю симптомів можна призначити пробне лікування левотироксином, однак такий підхід є складним через труднощі у визначенні справжніх ефектів від дії препарату та плацебо. Після початку терапії левотироксином більшість пацієнтів продовжують його прийом протягом декількох років [19].

Доказова база

У систематичному огляді, який ліг в основу цих рекомендацій, порівнювали ефекти від застосування гормонів ЩЗ із відсутністю лікування та плацебо в дорослих із СКГ [15]. Наведено характеристики РКД та особливості учасників, які були залучені до огляду.

До систематичного огляду було включено 21 дослідження, найбільшим з яких було дослідження TRUST, в якому вивчали ефективність гормонів ЩЗ в разі СКГ більш ніж у 700 осіб віком від 65 років до 91 року [16]. Більшість пацієнтів мали схожі супутні захворювання: у 14% була ІХС, у 12% – фібриляція передсердь, у 51% – гіпертензія, у 16% – діабет і у 12% – остеопороз [16]. Через великий масштаб дослідження TRUST його результати значно вплинули на результати систематичного огляду. Через це, а також для оцінки ефектів в осіб молодшого віку під час розробки рекомендацій також були розглянуті результати систематичного огляду без урахування даних дослідження TRUST (див. нижче).

До систематичного огляду було залучено широке коло пацієнтів із СКГ. Одна частина

пацієнтів зверталася до лікарів через наявність симптомів, а інша була виявлена під час рутинного скринінгу. До декількох досліджень було залучено пацієнтів із легкими та середньотяжкими симптомами (n=1263). Жодне з проведених досліджень не включало лише пацієнтів із тяжкими симптомами. Для осіб молодшого віку (<30 років) і пацієнтів із незвично високим рівнем ТТГ (ТТГ>20 мМО/л за нормального рівня Т4) докази залишаються непрямими.

Розуміння рекомендації

Рекомендації стосуються більшості дорослих із СКГ (підтвердженого принаймні за допомогою двох послідовних аналізів) із легкими чи середньотяжкими симптомами.

На Панелі 2 наведено обставини, за яких ці рекомендації застосовувати не варто.

Абсолютні переваги та потенційна шкода

Робоча група настійно рекомендує не призначати гормони ЩЗ для лікування СКГ, оскільки

така терапія не супроводжується будь-якими суттєвими перевагами. Окрім цього неможливо виключити потенційну шкоду.

Для літніх людей (≥65 років)

З високою впевненістю можна стверджувати, що терапія гормонами ЩЗ не впливає на якість життя, наявні симптоми, депресію, втому, когнітивні функції, силу м'язів та індекс маси тіла (ІМТ).

Окрім відсутності користі робоча група була стурбована можливою шкодою від лікування.

Для осіб молодшого віку (наприклад, до 65 років)

У групах молодшого віку значних переваг від призначеної терапії не спостерігали. Існує середня/висока впевненість у тому, що прийом гормонів ЩЗ у разі СКГ у цій групі має мінімальну користь, чи взагалі її не має.

Це саме стосується і потенційної шкоди. Робоча група була стурбована тягарем позитивного лікування та обмеженими даними щодо ймовірності шкоди в разі тривалого

Панель 2. Винятки для скорочених рекомендацій BMJ

Ці рекомендації не стосуються:

- Жінок, які намагаються завагітніти (їх не включали до досліджень). У систематичному огляді припускають, що вагітні жінки із СКГ мають підвищений ризик негативних наслідків як для матері, так і для дитини [25]. Відповідно до рекомендацій призначення левотироксину вагітним залежить від наявності антитіл до ТПО [26].
- Осіб із дуже високим рівнем ТТГ (>20 мМО/л) і нормальним рівнем Т4 (тироксину). Ці ознаки можуть вказувати на явний гіпотиреоз, але лише в окремих пацієнтів.
- Осіб із тяжкими симптомами, оскільки мало таких осіб було включено до досліджень. Проте немає чітких даних щодо того, як пов'язати симптоми із СКГ, навіть тоді, коли вони є тяжкими.
- Молодих людей (наприклад, до 30 років). Небагато таких пацієнтів було залучено до дослідження, імовірно, через те що СКГ не часто розвивається в такому віці.
- Жінки з ризиком незапланованої вагітності. Клініцистам потрібно розглянути можливість призначення гормонів ЩЗ вагітним жінкам із СКГ, які мають підвищений ризик негативних наслідків як для матері, так і для дитини [25].
- Пацієнти, які вже приймають гормони ЩЗ. Наведені дані стосуються ефектів від початку застосування препаратів та лише непрямую інформують щодо припинення їх прийому.

Примітка: BMJ - раніше - Британський медичний журнал (British Medical Journal), з 2014 р.

застосування гормонів ЩЗ (наприклад, негативних ефектів із боку серцево-судинної системи). Крім цього, у пацієнтів може спостережатися затримка в діагностиці інших станів (наприклад, розладів настрою).

Практичні питання







Початок лікування є складнішою опцією для пацієнтів, адже потребує тривалого спостереження та періодичних аналізів крові. Виникненню тривоги можуть сприяти як лікування, так і його відсутність. Ключові практичні питання про застосування гормонів ЩЗ описані у таблиці 2.

Невизначеність

Майбутні дослідження можуть визначити пацієнтів, які матимуть користь від терапії. У ході наявних досліджень не було виявлено підгруп чи хоча б певних тенденцій щодо того, хто матиме користь від лікування гормонами ЩЗ. На сьогодні користь недостатньо визначена в осіб молодого віку та в пацієнтів із тяжкими симптомами.

Також є невизначеність щодо потенційної шкоди, яку досліджували лише в дослідженні TRUST. Протягом 2 років спостереження було зареєстровано лише декілька негативних подій.

Таблиця 2. Практичні питання застосування гормонів ЩЗ при СКГ

	Відсутність лікування	Терапія левотироксином
 Рутинне лікування		Щоденний, зазвичай довготривалий прийом пероральних препаратів (переважно у формі таблеток)
 Обстеження та візити до лікаря	Регулярні візити та аналізи крові для спостереження за прогресуванням чи розрешенням захворювання	Регулярні візити протягом тривалого часу, а також регулярне проведення аналізів крові для моніторингу рівня гормонів
 Побічна дія, взаємодія з іншими препаратами та антидоти		Передозування може призвести до симптомів гіпертиреозу (зменшення щільності кісток, фібриляція передсердь та інші симптоми) Левотироксин потрібно приймати з різницею в 4 год з добавками, що містять кальцій чи залізо
 Емоційне самопочуття	Пацієнти можуть бути стурбовані щодо виникнення клінічних симптомів явного гіпотиреозу Занепокоєння через відсутність терапії встановленого захворювання	Занепокоєння через необхідність довготривалого лікування встановленого захворювання
 Витрати та доступ	Витрати зростають у разі регулярних обстежень	Витрати зростають у разі довготривалого лікування та регулярних обстежень
 Їжа та напої		Потрібно приймати натще чи через 3-4 год після останнього прийому їжі. Не їжте протягом 30-60 хв після прийому левотироксину

Візуальний підсумок рекомендацій

Населення



Дорослі
із субклінічним
гіпотиреозом

Підвищений рівень
тиреотропного гормону (ТТГ)

+ Нормальний рівень
вільного Т4 (тироксину)

Включаючи:

- ✓ Пацієнтів без симптомів (діагностовано під час скринінгу)
- ✓ Пацієнтів з неспецифічними симптомами

Можуть не застосовуватися для:

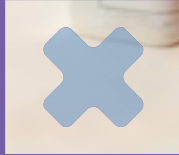
- ? пацієнтів з важкими симптомами
- ? дорослих молодого віку (наприклад, до 30 років)

Не застосовуються для:

- ✗ жінок, які планують завагітніти
- ✗ пацієнтів з рівнем ТТГ понад 20 Ммо/л

Порівнювані втручання

Без гормонів
ЩЗ



або

3 гормонами
ЩЗ
левотироксин



Рекомендації

Сильна

Слабка

Слабка

Сильна

У пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом ми не рекомендуємо застосовувати гормони щитоподібної залози

Ключові практичні питання

Без гормонів ЩЗ

Регулярні візити та аналізи крові для контролю за прогресуванням чи розрешенням захворювання

3 гормонами ЩЗ

Тривалі постійні візити та аналізи крові для контролю рівня гормонів

Щоденний прийом ліків, зазвичай у таблетованій формі, часто довготривале лікування

Передозування може призвести до симптомів гіпертиреозу

Слід приймати з різницею у 4 години з будь-якими продуктами, які містять кальцій чи залізо

Рівень ТТГ та симптоми

Рівень ТТГ може змінюватися залежно від стресу, транзиторних захворювань чи віку. Він часто нормалізується без лікування.

Немає чітких даних щодо того, як пов'язати симптоми із субклінічним гіпотиреозом

Цінності та уподобання

Робоча група очікує незначну мінливість у тому, як пацієнти будуть оцінювати користь та можливі ризики.

Потенційна шкода може порізно оцінюватися пацієнтами залежно від їх віку, якості життя та супутніх захворювань

Рис. 1. Ключові питання застосування гормонів ЩЗ

Порівняння користі та шкоди

Для осіб похилого віку – близько 65 років та старше

Включають всі дані, у томі числі – з найбільшого дослідження TRUST, яке проводилося серед осіб похилого віку, які мали супутні захворювання (див. рис. 1)

Без гормонів ЩЗ

Без важливої різниці

З гормонами ЩЗ

Після 1 року

Бали за шкалою EQ-5D: -0.59-1 (краще вище значення)

Якість доказів

Загальна якість життя	0.85	Без важливої різниці	0.83	★★★★	висока
-----------------------	------	----------------------	------	------	--------

Середня кількість балів: 0-100 (краще нижча)

Симптоми, пов'язані з ЩЗ	16.7	Без важливої різниці	16.5	★★★★	висока
--------------------------	------	----------------------	------	------	--------

Втома	28.6	Без важливої різниці	29.0	★★★★	висока
-------	------	----------------------	------	------	--------

Середня кількість балів: 0-21 (краще нижча)

Симптоми депресії	3.3	Без важливої різниці	3.6	★★★★	висока
-------------------	-----	----------------------	-----	------	--------

Після 1,5 року

Середня кількість балів: 0-безкінечність (краще вища)

Когнітивна функція	27.1	Без важливої різниці	28.1	★★★★	висока
--------------------	------	----------------------	------	------	--------

Після 2 років

Кількість подій на 1000 осіб

Смертність	14	Без важливої різниці	27	★★★★	низька
------------	----	----------------------	----	------	--------

Серцево-судинні події	54	Без важливої різниці	48	★★★★	низька
-----------------------	----	----------------------	----	------	--------

Середня кількість балів: 0-100 (краще нижча)

Побічні ефекти	10.3	Без важливої різниці	10.9	★★★★	середня
----------------	------	----------------------	------	------	---------

Для молодих людей (наприклад, для людей до 65 років)

У результатах систематичного огляду переважали дані дослідження TRUST, яке проводилося серед осіб похилого віку. Таким чином, робоча група, за можливості, розглядала дані без цього дослідження. Проте про побічні прояви повідомлялося лише в дослідженні TRUST.

Без гормонів ЩЗ

Без важливої різниці

З гормонами ЩЗ

Після 1 року

Бали за шкалою EQ-5D: -0.59-1 (краще вище значення)

Загальна якість життя	0.85	Без важливої різниці	0.82	★★★★	середня
-----------------------	------	----------------------	------	------	---------

Середня кількість балів: 0-100 (краще нижча)

Симптоми, пов'язані з ЩЗ	16.7	Без важливої різниці	16.4	★★★★	висока
--------------------------	------	----------------------	------	------	--------

Втома	28.6	Без важливої різниці	29.0	★★★★	середня
-------	------	----------------------	------	------	---------

Середня кількість балів: 0-21 (краще нижча)

Симптоми депресії	3.3	Без важливої різниці	3.6	★★★★	висока
-------------------	-----	----------------------	-----	------	--------

Після 1,5 року

Середня кількість балів: 0-безкінечність (краще вища)

Когнітивна функція	27.1	Без важливої різниці	29.7	★★★★	низька
--------------------	------	----------------------	------	------	--------

Після 2 років

Кількість подій на 1000 осіб

Смертність	14	Без важливої різниці	27	★★★★	дуже низька
------------	----	----------------------	----	------	-------------

Серцево-судинні події	54	Без важливої різниці	48	★★★★	дуже низька
-----------------------	----	----------------------	----	------	-------------

Середня кількість балів: 0-100 (краще нижча)

Побічні ефекти	10.3	Без важливої різниці	10.9	★★★★	низька
----------------	------	----------------------	------	------	--------

Рис. 2. Характеристики РКД та особливості учасників, які були залучені до огляду

Реферативний огляд статті G.E. Bekkering et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. BMJ 2019;365:l2006.

Підготував **Валерій Палько**

Повну версію дивіться: <https://www.bmj.com/content/365/bmj.l2006.long>

Стандарти лікування діабету: ретинопатія, нейропатія та догляд за стопою



Рекомендації Американської діабетичної асоціації, 2023

«Стандарти лікування діабету» Американської діабетичної асоціації (ADA) містять поточні гайдлайни з клінічної практики та призначені для надання принципів лікування ЦД, загальних цілей лікування і рекомендацій, а також інструментів для оцінки якості лікування. Члени Комітету з професійної практики ADA, що являє собою міждисциплінарний експертний комітет, несуть відповідальність за оновлення Стандартів медичної допомоги щороку або частіше, за необхідності. Докладний опис стандартів, заяв і звітів ADA, а також систему оцінки доказів рекомендацій ADA щодо клінічної практики і повний список членів Комітету з професійної практики можна знайти в розділі «Вступ та методологія».

Діабетична ретинопатія є високоспецифічним судинним ускладненням цукрового діабету (ЦД) як 1, так і 2 типу, поширеність якого тісно пов'язана як із тривалістю захворювання, так і з рівнем глікемічного контролю [1]. ДР в розвинених країнах є найчастішою причиною появи нових випадків сліпоти серед дорослих віком 20-74 роки. Глаукома, катаракта та інші захворювання очей у хворих на ЦД розвиваються раніше і частіше. Окрім тривалості ЦД чинниками, що підвищують ризик розвитку ретинопатії або пов'язані з нею, є хронічна гіперглікемія, нефропатія, гіпертензія та дисліпідемія [2-6].

Ступінь ретинопатії потрібно оцінювати під час інтенсифікації цукрознижувальної терапії, наприклад із застосуванням антагоністів рецепторів глікагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), оскільки швидке зниження рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) може бути пов'язане з початковим погіршенням перебігу ретинопатії [11].

Скринінг Рекомендації

- Дорослі з ЦД 1 типу мають пройти первинне розширене та комплексне обстеження очей в офтальмолога або оптометриста впродовж 5 років після встановлення діагнозу. **B**
- Люди із ЦД 2 типу мають пройти початкове розширене та комплексне обстеження очей в офтальмолога або оптометриста під час діагностики захворювання. **B**
- Якщо під час одного або кількох щорічних офтальмологічних оглядів не виявлено ознак ретинопатії, а глікемія добре контролюється, можна розглянути можливість проведення скринінгу кожні 1-2 роки. За наявності будь-якого ступеня ДР подальші розширені обстеження сітківки в офтальмолога або оптометриста треба повторювати принаймні 1 раз на рік. Якщо ретинопатія прогресує або є ризик втрати зору, обстеження потрібні частіше. **B**
- Програми, в яких застосовують фотографію сітківки (із дистанційним зчитуванням або використанням валідованого інструменту оцінки), можуть бути відповідними стратегіями для поліпшення доступу до скринінгу ДР. Такі програми мають забезпечувати шляхи для своєчасного направлення на комплексне обстеження очей за наявності показань. **B**

- Жінок дітородного віку з ЦД 1 або 2 типу, які планують вагітність або вагітних, варто проконсультувати щодо ризику розвитку і/або прогресування ДР. **B**
- Жінки з ЦД 1 або 2 типу мають пройти офтальмологічне обстеження перед вагітністю та в першому триместрі, а також проходити моніторинг кожного триместру та впродовж року після пологів, залежно від ступеня ретинопатії. **B**

Профілактичний ефект терапії та той факт, що в пацієнтів із проліферативною ДР (ПДР) або макулярним набряком захворювання може бути безсимптомний перебіг, є переконливим на користь скринінгу для виявлення ДР. Швидка діагностика дає можливість провести сортування пацієнтів і часно втрутитися, що може запобігти втраті зору в безсимптомних осіб, незважаючи на прогресуючу діабетичну хворобу очей.

Скринінг ДР проводять із використанням перевірених підходів і методів. Молоді люди з ЦД 1 або 2 типу також мають ризик розвитку ускладнень і потребують скринінгу на ДР [12].

У разі виявлення ДР під час скринінгу рекомендують негайно звернутися до офтальмолога. Подальші обстеження за наявності ЦД 1 або 2 типу в осіб із мінімальною ретинопатією або без неї, як правило, повторюють щороку. Огляди кожні 1-2 роки після одного або кількох звичайних оглядів очей можуть бути економічно вигідними. У популяції з добре контрольованим ЦД 2 типу існував незначний ризик розвитку тяжкої ретинопатії впродовж 3 років після звичайного обстеження, а в імітаційному моделюванні було виявлено, що менш часті проміжки потенційно ефективні для скринінгу ДР в осіб без неї [13, 14]. Однак важливо регулювати інтервали скринінгу на основі наявності специфічних чинників ризику виникнення та прогресування ретинопатії. За прогресування ретинопатії або наявності таких чинників ризику, як неконтрольована гіперглікемія, прогресуюча початкова ретинопатія або діабетичний макулярний набряк, необхідні частіші огляди в офтальмолога.

Фотографія сітківки з дистанційним зчитуванням експертами має великий потенціал для надання послуг скринінгу в регіонах, де кваліфіковані офтальмологи недоступні [15-17]. Високоякісні фотографії очного

дна можуть виявити найбільш клінічно значущу ДР. Інтерпретацію зображень має виконувати кваліфікований офтальмолог. Фотографія сітківки також може підвищити ефективність і знизити витрати, тоді як досвід офтальмологів можна використовувати для складніших обстежень і терапії [15, 18, 19].

ЦД 1 типу

Через те що ретинопатія, за оцінками, розвивається щонайменше через 5 років після виникнення гіперглікемії, пацієнти з ЦД 1 типу мають пройти початкове розширене та комплексне обстеження очей впродовж 5 років після встановлення діагнозу [21].

ЦД 2 типу

Пацієнти з ЦД 2 типу, які, можливо, мали недиагностований діабет упродовж багатьох років і в яких є значний ризик розвитку поширеної ДР на момент встановлення діагнозу, мають пройти первинне розширене та комплексне обстеження очей під час встановлення діагнозу.

Вагітність

Пацієнтки, в яких розвивається гестаційний ЦД, не потребують обстеження очей під час вагітності, оскільки не мають підвищеного ризику розвитку ДР під час вагітності [22]. Водночас жінок дітородного віку з ЦД 1 або 2 типу, які планують вагітність або завагітніли, необхідно проконсультувати щодо базової поширеності та ризику розвитку і/або прогресування ДР.

Лікування Рекомендації

- Негайно направляйте пацієнтів із будь-яким ступенем діабетичного макулярного набряку, непроліферативною ДР середнього або тяжкого ступеня (попередником ПДР) або будь-якою ПДР до офтальмолога, який має знання та досвід у лікуванні ДР. **A**
- Панретинальна лазерна фотокоагуляція показана для зниження ризику втрати зору в пацієнтів із ПДР високого ризику та, у деяких випадках, із непроліферативною ДР тяжкого ступеня. **A**
- Інтравітреальні ін'єкції антиваскулярного ендотеліального фактора росту є розумною альтернативою традиційній панретинальній лазерній фотокоагуляції для деяких пацієнтів із ПДР, а також знижує ризик втрати зору в цих осіб. **A**
- Інтравітреальні ін'єкції антиваскулярного ендотеліального фактора росту показані як лікування першої лінії в більшості випадків діабетичного макулярного набряку, який вражає фовеальний центр і погіршує гостроту зору. **A**
- Макулярна фокальна/сітчаста фотокоагуляція та інтравітреальні ін'єкції кортикостероїдів (КС) є доцільними методами лікування стійкого діабетичного макулярного набряку, незважаючи на попередню терапію антиваскулярним ендотеліальним фактором росту, або тоді, коли такий підхід не застосовується. **A**
- Наявність ретинопатії не є протипоказанням до терапії ацетилсаліциловою кислотою (АСК) з метою

кардіопroteкції, оскільки АСК не підвищує ризик крововиливу в сітківку. **A**

Двома основними мотивами скринінгу на ДР є запобігання втраті зору та втручання в лікування, у разі коли можна запобігти втраті зору або повернути його.

Фотокоагуляційна хірургія

Дані двох великих досліджень – дослідження ДР (DRS) в осіб із ПДР та дослідження раннього лікування ДР (ETDRS) у пацієнтів із макулярним набряком – надають найсильнішу підтримку терапевтичним перевагам фотокоагуляційної хірургії.

Панретинальна лазерна фотокоагуляція все ще широко використовують для лікування ускладнень ДР, які охоплюють неоваскуляризацію сітківки та її негативні наслідки.

У ході ETDRS було доведено, що м'якша техніка макулярної фокальної/секторальної лазерної фотокоагуляції є ефективною для лікування клінічно значущого макулярного набряку, спричиненого ЦД, але нині вона є методом лікування другої лінії [26].

Лікування антисудинним ендотеліальним фактором росту

Дані DRCR Retina Network (раніше Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) та інших досліджень демонструють, що інтравітреальні ін'єкції анти-VEGF засобів ефективні щодо регресу проліферативного захворювання та призводять до негірших або навіть кращих результатів щодо гостроти зору в порівнянні з панретинальною лазерною коагуляцією впродовж двох років спостереження [27, 28].

FDA схвалило препарати афліберсепт і ранібізумаб для лікування пацієнтів із ДР. Наразі тривають дослідження інших новітніх методів лікування ретинопатії, за допомогою тривалого інтравітреального введення фармакологічних агентів.

Було продемонстровано, що анти-VEGF-терапія непроліферативної ДР зменшує ризик подальшого розвитку неоваскуляризації сітківки та діабетичного макулярного набряку, але не поліпшує зорові результати впродовж двох років терапії, тому така терапія не рекомендована для рутинного використання в разі ДР [29].

Макулярна лазерна фотокоагуляція або інтравітреальні ін'єкції КС є адекватними методами лікування стійкого діабетичного макулярного набряку, незважаючи на попередню терапію анти-VEGF. Обидва методи також є адекватними способами лікування осіб, яким не показана анти-VEGF-терапія через такі системні стани, як вагітність.

Додаткова терапія

Показано, що зниження рівня АТ зменшує прогресування ретинопатії, хоча жорсткі цілі (рівень систолічного АТ <120 мм рт. ст.) не приносять додаткової користі [8]. В осіб із дисліпідемією прогресування ретинопатії може бути уповільнено застосуванням фенофібрату, особливо в разі початкової дуже легкої непроліферативної ДР [34, 35].

Нейропатія

Скринінг

Рекомендації

15. Усі люди з ЦД мають проходити обстеження на наявність діабетичної периферичної нейропатії (ДПН), починаючи з моменту встановлення діагнозу ЦД 2 типу та через 5 років після виявлення ЦД 1 типу, а потім принаймні 1 раз на рік. **B**
16. Дослідження дистальної симетричної полінейропатії має охоплювати ретельний збір анамнезу та оцінку температурної чутливості або чутливості до уколу (функція дрібних волокон) і відчуття вібрації за допомогою камертона 128 Гц (для оцінки функції великих волокон). Усі люди з ЦД мають щороку проходити дослідження з використанням 10-грамової монофіламентної нитки для виявлення ризику утворення виразок та ампутації стоп. **B**
17. Симптоми та ознаки вегетативної нейропатії потрібно оцінювати в осіб із ЦД, починаючи від моменту встановлення діагнозу ЦД 2 типу та через 5 років після виявлення ЦД 1 типу, надалі принаймні 1 раз на рік і за наявності інших мікросудинних ускладнень, зокрема ураження нирок і ПДН. Скринінг може охоплювати питання про ортостатичне запаморочення, синкопе або суху потріскану шкіру на кінцівках. Критеріями наявності вегетативної нейропатії є ортостатична гіпотензія, тахікардія в стані спокою або ознаки периферичної сухості або потрісканості шкіри. **E**

Діабетичні полінейропатії – це гетерогенна група розладів із різноманітними клінічними проявами. Раннє розпізнавання та належне лікування нейропатії в людей із ЦД є вкрай важливим. Пункти, про які потрібно знати:

1. Діабетична нейропатія є діагнозом винятку. Недіабетичні нейропатії можуть виявлятися в осіб із ЦД і піддаватися лікуванню.

2. До 50% випадків ДПН можуть мати безсимптомний перебіг. Якщо не розпізнавати та не проводити профілактичний догляд за стопами, люди з ЦД ризикують отримати травми, а також діабетичні виразки стопи з подальшою ампутацією.

3. Розпізнавання та лікування вегетативної нейропатії може полегшити симптоми, зменшити наслідки та поліпшити якість життя.

Спеціальне лікування для усунення основного ушкодження нерва сьогодні є недоступним. Контроль глікемії може ефективно запобігти розвитку ДПН та діабетичної автономної нейропатії серця (ДАНС) у разі ЦД 1 типу, а також помірно уповільнювати їх прогресування за ЦД 2 типу, проте не зупиняє втрату нейронів [36–38]. Лікування інших модифікованих чинників ризику (у тому числі показники ліпідів та АТ) може допомогти запобігти прогресуванню ДПН у разі ЦД 2 типу та зменшити прогресування захворювання за ЦД 1 типу [39–41]. Терапевтичні стратегії (фармакологічні і нефармакологічні) для полегшення ДПН з больовим синдромом

і симптомів вегетативної нейропатії можуть суттєво зменшити біль і поліпшити якість життя [42].

Діагностика

Діабетична периферична нейропатія

Пацієнти з тривалістю ЦД 1 типу впродовж 5 років і всі особи з ЦД 2 типу мають щороку обстежуватися на ДПН, при цьому враховують дані анамнезу і результати простих клінічних тестів [42]. Симптоми відрізняються залежно від класу уражених сенсорних волокон. Найпоширенішими ранніми симптомами, зумовленими ураженням дрібних волокон, є біль і дизестезія (неприємне відчуття печіння та поколювання). Залучення в патологічний процес великих волокон може спричинювати оніміння та втрату захисної чутливості (loss of protective sensation, LOPS). LOPS вказує на наявність дистальної сенсомоторної полінейропатії та є чинником ризику утворення діабетичної виразки стопи. Для оцінки функції дрібних і великих волокон, а також захисного відчуття можна використовувати такі клінічні тести:

1. Функція дрібних волокон: укол шпилькою та температурна чутливість.
2. Функція великих волокон: рефлeksi на нижніх кінцівках, відчуття вібрації, монофіламент масою 10 г.
3. Захисне відчуття: тест із монофіламентом 10 г.

Вищезазначені тести дають змогу не лише виявити дисфункції, але й передбачити майбутній ризик розвитку ускладнень. Потреба в електрофізіологічному дослідженні чи направленні до невролога є не частою, за винятком виявлення нетипових клінічних ознак або ж сумнівного діагнозу.

В усіх осіб із ЦД і ДПН треба взяти до уваги й іншу можливу етіологію нейропатії, таку як токсини (наприклад, алкоголь), нейротоксичні ліки (наприклад, хімотерапія), дефіцит вітаміну В₁₂, гіпотиреоз, захворювання нирок, злоякісні пухлини (наприклад, мнoжинна міелома, бронхогенна карцинома), інфекції (наприклад, ВІЛ), хронічна запальна демієлінізуюча нейропатія, спадкові нейропатії та васкуліт [43].

Діабетична автономна нейропатія

Пацієнти, які страждають на ЦД 1 типу впродовж 5 років, і всі особи з ЦД 2 типу мають проходити щорічне обстеження на наявність вегетативної нейропатії [42]. Симптоми та ознаки вегетативної нейропатії необхідно ретельно виявляти під час збору анамнезу та фізикального обстеження. Основними клінічними проявами діабетичної вегетативної нейропатії є тахікардія в стані спокою, ортостатична гіпотензія, гастропарез, закреп, діарея, нетримання калу, еректильна дисфункція, нейрогенний сечовий міхур і судомоторна дисфункція з підвищенням або зниженням потовиділенням. Скринінг симптомів вегетативної нейропатії передбачає запитання щодо симптомів ортостатичної непереносимості (запаморочення, відчуття втрати свідомості або слабкість під час стояння), синкопе, непереносимості фізичних навантажень, закрепу, діареї, затримки сечі, нетримання сечі або зміни потовиділення. Подальше обстеження може бути розглянуте за наявності симптомів та залежатиме

від ураженого кінцевого органа, також проводять серцево-судинні вегетативні тести, оцінку потовиділення, дослідження уродинаміки, спорожнення шлунка або ендоскопію/колоноскопію. Порушення контррегуляторних реакцій на гіпоглікемію в разі ЦД 1 і 2 типу може призвести до неусвідомлення гіпоглікемії, але не пов'язане безпосередньо з вегетативною нейропатією.

Лікування

Рекомендації

- Оптимізуйте контроль рівня глюкози, щоб запобігти або стримати розвиток нейропатії в людей із ЦД 1 типу **A** та для уповільнення прогресування нейропатії в людей із ЦД 2 типу **C**. Оптимізувати показники АТ і контроль рівнів ліпідів у сироватці крові, щоб зменшити ризик або уповільнити прогресування діабетичної нейропатії. **B**
- Оцінка та лікування болю, пов'язаного з ДПН **B**, і симптомів вегетативної нейропатії для поліпшення якості життя. **E**
- Габапентиноїди, інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну, трициклічні антидепресанти та блокатори натрієвих каналів рекомендують як початкові фармакологічні засоби лікування нейропатичного болю в разі ЦД. **A** Зверніться до невролога або фахівця з болю, якщо не вдається досягти контролю болю в рамках практики лікаря. **E**

Глікемічний контроль

Доведено, що підтримання рівня глюкози в межах референтних значень на ранніх стадіях ЦД ефективно стримує або запобігає розвитку ДПН та ДАНС у людей із ЦД 1 типу [47-50]. Хоча докази користі майже нормального глікемічного контролю не такі переконливі, як для ЦД 2 типу, деякі дослідження продемонстрували помірне уповільнення прогресування захворювання без відновлення втрачених нейронів [38, 51]. Конкретні стратегії зниження рівня глюкози можуть мати різні ефекти. У проведеному *post hoc*-аналізі учасники, зокрема чоловіки з ЦД 2 типу, які отримували інсулінові сенсори/сенсори в дослідженні BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes), мали меншу частоту дистальної симетричної полінейропатії впродовж 4 років, ніж ті, хто отримував інсулін/сульфонілсечовину [52]. Крім того, нещодавні дані дослідження Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) продемонстрували суттєву користь інтенсивного контролю рівня глюкози та АТ для профілактики ДАНС у разі ЦД 2 типу [53].

Ліпідний контроль

Дисліпідемія є ключовим чинником у розвитку нейропатії в людей із ЦД 2 типу та чинником ризику розвитку нейропатії в осіб із ЦД 1 типу [54, 55]. Хоча докази зв'язку між рівнями ліпідів і розвитком нейропатії за ЦД 2 типу стають все очевиднішими, оптимальне терапевтичне втручання не визначено. Є докази позитивних ефектів фізичної активності, втрати ваги та багіатричної хірургії в осіб із ДПН, але використання

традиційної гіполіпідемічної фармакотерапії (такої як статини або фенофібрати) не є ефективним у лікуванні ДПН або запобіганні її розвитку [56].

Контроль артеріального тиску

Існує безліч причин для контролю АТ в людей із ЦД, але тепер до цього списку додано прогресування нейропатії (особливо за ЦД 2 типу). Незважаючи на те що результати багатьох досліджень підтверджують роль артеріальної гіпертензії в розвитку нейропатії, нещодавно проведений метааналіз даних 14 країн у міжнародному дослідженні поширеності та лікування діабету та депресії (INTERPRET-DD) показав, що артеріальна гіпертензія є незалежним ризиком розвитку ДПН.

Нейропатичний біль

Нейропатичний біль може бути доволі інтенсивним і, відповідно, впливати на якість життя, обмежувати рухливість і сприяти депресії та соціальній дисфункції [58]. На сьогодні немає переконливих доказів щодо підтримання контролю глікемії або способу життя як терапії нейропатичного болю в разі ЦД або предіабету – зрештою залишається фармакологічне втручання [59]. Нещодавно опублікований гайдлайн Американської академії неврологів (The American Academy of Neurology; AAN) рекомендує, щоб початкове лікування болю також зосереджувалося на лікуванні розладів сну та настрою через підвищену частоту цих проблем в осіб із ДПН [60].

Є низка фармакологічних методів лікування болю в разі ЦД. В оновленому звіті AAN припускають, що габапентиноїди, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (СІЗЗС), блокатори натрієвих каналів, трициклічні антидепресанти (ТЦА) і засоби з подвійним механізмом дії СІЗЗС/опіоїдів можна розглядати для лікування болю в разі ДПН [60]. Ці рекомендації AAN є доповненням до нещодавно опублікованої монографії про біль ADA, хоча існують певні розбіжності, зокрема щодо препаратів із подвійним механізмом дії СІЗЗС/опіоїдів [61]. Нещодавно проведене пряме дослідження показало терапевтичну еквівалентність ТЦА, СІЗЗС та габапентиноїдів у лікуванні болю в разі ДПН [62]. Випробування також підтвердило роль комбінованої терапії в порівнянні з монотерапією болю при ДПН.

Габапентиноїди

Габапентиноїди являють собою кілька лігандів субодиниці $\alpha_2\text{-}\delta$ кальцієвого каналу. Вісім досліджень високої якості та сім – середньої підтверджують роль прегабаліну в лікуванні болю при ДПН. Проведене одне високоякісне дослідження та багато невеликих досліджень підтверджують роль габапентину в лікуванні болю при ДПН.

СІЗЗС

До СІЗЗС належать дулоксетин, венлафаксин і десвенлафаксин. Два дослідження високої якості та п'ять – середньої підтверджують роль дулоксетину в лікуванні болю при ДПН. Проведене високоякісне дослідження підтверджує роль венлафаксину в лікуванні

болю при ДПН. Лише одне випробування середньої якості підтверджує ймовірність ролі десвенлафаксину в лікуванні болю при ДПН [60].

Тапентадол і трамадол

Тапентадол і трамадол є опіоїдними анальгетиками центральної дії, які виявляють свою анальгетичну дію як через агонізм μ -опіоїдних рецепторів, так і через інгібування зворотного захоплення норадреналіну та серотоніну. СІЗС/опіоїди є, імовірно, ефективними в лікуванні болю при ДПН. Однак використання будь-яких опіоїдів для лікування хронічного нейропатичного болю несе в собі ризик звикання, якого варто уникати.

Трициклічні антидепресанти

Проводили дослідження із застосування ТЦА в лікуванні болю, при цьому більшість релевантних даних було отримано в ході випробувань амітриптиліну, а саме в ході двох досліджень середньої та високої якості, що показали їх ефективність у лікуванні болю при ДПН [60, 62]. Антихолінергічні побічні ефекти можуть обмежувати дозу та використання ТЦА особами віком ≥ 65 років.

Блокатори натрієвих каналів

До блокаторів натрієвих каналів належать ламотриджин, лакосамід, окскарбазепін і вальпроєва кислота. П'ять досліджень середньої якості підтверджують роль блокаторів натрієвих каналів у лікуванні болю при ДПН [60].

Капсаїцин

FDA схвалило використання капсаїцину для лікування болю при ДПН за допомогою 8% пластиру, про що повідомляли у проведеному дослідженні високої якості. Також є відомості про дослідження середньої якості із застосуванням 0,075% крему капсаїцину. У пацієнтів, які мають протипоказання до пероральної фармакотерапії або які віддають перевагу місцевому лікуванню, варто розглянути можливість місцевого застосування капсаїцину.

Карбамазепін і α -ліпоева кислота

Карбамазепін і α -ліпоева кислота* можуть бути ефективними і взяті до уваги при виборі лікування ДПН із больовим синдромом [41, 54, 56].

Догляд за стопами

Рекомендації

- Виконуйте всебічне обстеження стопи щонайменше 1 раз на рік для виявлення чинників ризику утворення виразок із подальшою ампутацією. **A**
- Обстеження має охоплювати огляд шкіри, оцінку деформації стопи, неврологічне обстеження (тестування із 10-грамовим монофіламентом із щонайменше однією іншою провокацією: укол

шпилькою, температура, вібрація) і перевірка судин, у тому числі з пульсом на ногах і стопах. **B**

- Особі з ознаками втрати чутливості, передвиразковими ураженнями або ампутаціями мають проходити перевірку стоп під час кожного візиту. **A**
 - Зібрати анамнез щодо виразки, ампутації, стопи Шарко, ангіопластики або судинної хірургії, паління, ретинопатії та ниркової хвороби, а також оцінити поточні симптоми нейропатії (біль, печіння, оніміння) та судинної хвороби (втома ніг, кульгавість). **B**
 - Початковий скринінг на захворювання периферичних артерій має охоплювати оцінку пульсу на нижніх кінцівках, час наповнення капілярів, почервоніння, блідості на підйомі та часу наповнення вен. Особі з наявністю в анамнезі втоми ніг, кульгавості та болю в стані спокою, що полегшується в разі зміни положення; зниженням чи відсутністю пульсу на тильних артеріях мають бути направлені на визначення кістково-плечового індексу і, за необхідності, оцінку стану судин. **B**
 - Мультидисциплінарний підхід рекомендований для осіб із виразками стоп та стопами високого ризику (наприклад, пацієнтам на діалізі, тим, хто має стопу Шарко, у кого в анамнезі були виразки чи ампутація, а також тим, хто страждає на захворювання периферичних артерій). **B**
 - Направляйте осіб, які палять і мають в анамнезі ускладнення з боку нижніх кінцівок, LOPS, структурні аномалії або захворювання периферичних артерій, до спеціалістів із догляду за стопами для постійного профілактичного огляду та спостереження впродовж усього життя. **B**
 - Забезпечити загальну профілактичну освіту щодо самостійного догляду за стопами для всіх людей із ЦД, зокрема тих, хто втратив захисну чутливість, щодо відповідних способів огляду стоп (пальпація або візуальний огляд за допомогою небиткого дзеркала) для щоденного спостереження за ранніми проблемами зі стопами. **B**
 - Використання спеціального терапевтичного взуття рекомендовано людям із ЦД із високим ризиком утворення виразок, у тому числі LOPS, деформаціями стоп, виразками, мозолями, поганим периферичним кровообігом або ампутацією в анамнезі. **B**
 - Для хронічних діабетичних виразок стопи, які не вдалося загоїти за допомогою оптимального стандартного лікування, потрібно розглянути додаткову терапію новітніми препаратами, ефективність яких було підтверджено результатами рандомізованих контрольованих випробувань. Такі рекомендації можуть передбачати терапію ран негативним тиском, використання плацентарних мембран, біоінженерних замінників шкіри, безклітинних матриць, аутологічного фібрину і лейкоцитарних тромбоцитарних плям та місцеву кисневу терапію. **A**
- Виразки та ампутації стоп є досить поширеними ускладненнями, спричиненими ЦД. Це може бути наслідком кількох чинників, зокрема периферичної нейропатії, захворювань периферичних артерій (ЗПА)

і деформації стоп, що, своєю чергою, є основними причинами захворюваності та смертності людей із ЦД. Раннє розпізнавання стоп із високим ризиком передвиразкових уражень і швидке лікування виразок та інших ускладнень нижніх кінцівок може відстрочити несприятливі результати або запобігти їм. Раннє розпізнавання потребує розуміння чинників, які підвищують ризик утворення виразок і ампутацій у людей із ЦД. Чинниками, пов'язаними зі стопою високого ризику, є:

- недостатній контроль глікемії;
- периферична нейропатія / LOPS;
- захворювання периферичних артерій;
- деформації стопи (вальгусна деформація першого пальця стопи, молотчоподібні пальці, суглоб Шарко та ін.);
- передвиразкові ураження або мозолі;
- виразка в анамнезі;
- ампутація в анамнезі;
- куріння;
- ретинопатія;
- нефропатія (особливо в осіб на діалізі або після трансплантації).

Виявлення стопи високого ризику починають із детального збору анамнезу, який охоплює контроль глікемії, історію куріння, толерантність до фізичних навантажень, кульгавість або біль у спокої, а також наявність виразок або ампутацій в анамнезі. Ретельний огляд стоп необхідно проводити щороку всім хворим на ЦД і, частіше, особам із групи ризику [75].

Обстеження має передбачати огляд цілісності шкіри, оцінку LOPS за допомогою дослідження із 10-грамовим монофіламентом із щонайменше одним інструментом для неврологічної оцінки, дослідження пульсу на тильній поверхні стопи та задніх велико-гомілкових артерій, а також перевірку деформацій стоп, таких як вальгусна деформація першого пальця стопи, молотчоподібні пальці і виступаючі плесневі кістки, що збільшують тиск на підошовну поверхню стопи та підвищують ризик утворення виразок. Особи з групи ризику мають проходити перевірку під час кожного візиту та мають бути направлені до спеціалістів із догляду за стопами для постійного профілактичного огляду та спостереження. У ході фізикального

обстеження пацієнтів можна розділити на різні категорії та визначити частоту візитів (табл.) [76].

Навчання пацієнтів

Усі пацієнти з ЦД (та їхні сім'ї), особливо ті, хто належить до групи високого ризику, мають пройти загальне навчання щодо догляду за стопами, у тому числі з відповідними стратегіями лікування [82-84]. Таке навчання мають пройти особи з уперше діагностованим ЦД у межах щорічного комплексного обстеження та пацієнти із захворюваннями високого ризику під час кожного візиту. Наявні докази свідчать про те, що, незважаючи на важливість навчання пацієнтів та їхніх родин, знання швидко забуваються і потребують регулярного закріплення [86].

Необхідно також обговорити вибір відповідного взуття та поведінку пацієнта вдома (наприклад, не ходити босоніж, уникати взуття з відкритим носком). Доведено, що терапевтичне взуття з ортопедичними засобами, виготовленими на замовлення, знижує піковий підошовний тиск [84]. У більшості досліджень зниження максимального підошовного тиску розглядають як результат, а не як профілактику утворення виразки. Певні конструктивні особливості ортезів, такі як взуття з рокерською підошовною плесневим пристосуванням, можуть значно зменшити піковий підошовний тиск, ніж окремо взяті устілки.

Лікування

Рекомендації щодо лікування хворих на ЦД визначатимуться відповідно до їхньої категорії ризику. Людей з відсутності ризику чи групи низького ризику можна лікувати за допомогою навчання та самообслуговування. Пацієнтів із середнім і високим ризиком потрібно направляти до спеціалістів із догляду за стопами для подальшого обстеження та регулярного спостереження (див. табл.). Маються на увазі особи з LOPS, ЗПА і/або структурними деформаціями стопи, такими як стопа Шарко, вальгусна деформація першого пальця стопи або молотчоподібні пальці. Пацієнти з будь-якою відкритою виразкою чи набряком неясного генезу, еритемою або місцевим підвищенням температури шкіри мають бути терміново направлені до фахівця з догляду за стопами або міждисциплінарної команди.

Таблиця. Міжнародна робоча група із системи стратифікації ризику діабетичної стопи та відповідна частота скринінгу стоп

Категорія	Ризик утворення виразки	Характеристики	Частота оглядів ¹
0	Дуже низький	Жодних LOPS та ЗПА	Щороку
1	Низький	Або LOPS чи ЗПА	Кожні 6-12 міс
2	Помірний	LOPS + ЗПА, або LOPS + деформація стоп, або ЗПА + деформація стоп	Кожні 3-6 міс
3	Високий	LOPS або ЗПА та один із таких чинників: • виразка стопи в анамнезі; • ампутація (незначна чи значна); • термінальна стадія захворювання нирок	Кожні 1-3 міс

Адаптовано з дозволу Schaper та співавт. [76].
Примітки. ¹ – пропозиції щодо частоти обстеження базуються на експертній думці та вимогах, орієнтованих на пацієнта.

Рекомендації щодо початкового лікування мають охоплювати щоденний огляд ніг, використання зволожувальних засобів для сухої шкіри, що лущиться, і уникнення самостійного догляду за врослими нігтями та мозолями. Добре підібране спортивне взуття або взуття для прогулянок з індивідуальними ортезами для зниження тиску має бути частиною початкових рекомендацій для людей із підвищеним підшовним тиском (що спостерігається на підшовних мозолях). Пацієнтам із такими деформаціями, як вальгусна деформація першого пальця стопи чи молоткоподібні пальці, може знадобитися спеціальне взуття, наприклад дуже глибоке. Особи зі значнішими деформаціями, наприклад у разі хвороби Шарко, можуть потребувати індивідуального виготовлення взуття.

Особливу увагу треба приділяти пацієнтам із нейроропатією – з теплою на дотик, набряклою, червоною стопою, з травмою в анамнезі / без неї та за відсутності відкритої виразки. Такі особи потребують ретельного обстеження щодо можливої нейроартропатії Шарко [89]. Рання діагностика та лікування цього стану має першочергове значення для запобігання деформаціям і нестабільності, що можуть призвести до утворення виразки та ампутації. Такі пацієнти мають повністю уникати навантаження на стопи та терміново звернутися до спеціаліста з догляду за стопами для подальшого лікування. Рентгенівські знімки стопи та гомілковостопного суглоба слід виконувати всім особам із зазначеними вище клінічними ознаками. Упродовж багатьох років лікування виразок зазнало низки змін [90]. До них належать терапія негативним тиском, факторами росту, біоінженерною тканиною, ацелюлярною матричною тканиною, терапія стовбуровими клітинами, гіпербарична киснева терапія та новітня місцева киснева терапія [91-93].

Загальноприйнятим є той факт, що початкове лікування та оцінка виразки має враховувати п'ять основних принципів лікування виразки:

- Розвантаження підшовних виразок.
- Видалення некротизованої нежиттєздатної тканини.
- Реваскуляризація ішемічних ран за необхідності.
- Лікування інфекції: м'яких тканин або кісток.
- Використання фізіологічних, місцевих пов'язок.

Однак, незважаючи на дотримання вищезазначених принципів, деякі виразки хронізуються і не загоюються. У таких ситуаціях прогресивна терапія ран може відіграти свою роль. Питання про те, коли варто застосовувати передове лікування ран, було предметом багатьох дискусій, оскільки ця терапія є доволі дорогівартісною. Було встановлено, що, якщо рана не зменшується на 50% або впродовж більш ніж 4 тижнів відповідного лікування (вищенаведені 5 основних принципів), потрібно розглянути можливість використання розширеної терапії [94]. Лікування хронічних ран найліпше проводити в міждисциплінарних умовах.

Місцеві фактори росту, ацелюлярні матричні тканини та біоінженерну клітинну терапію зазвичай

використовують у центрах лікування ран для прискорення загоєння хронічних і більш поверхневих виразок.

Терапія ран за допомогою негативного тиску була вперше запроваджена на початку-всередині 1990-х років. Ця терапія стала особливо корисною при підготовці рани до шкірних трансплантатів і клаптів, що, своєю чергою, сприяє закриттю глибоких, великих за площею ран [95, 96]. На ринку існують різноманітні типи, від електричного до механічного, різних розмірів залежно від конкретних вимог до рани.

Електростимуляція, імпульсна радіочастотна енергія та екстракорпоральна ударно-хвильова терапія є біофізичними методами, що, імовірно, посилюють регуляцію факторів росту або цитокінів, стимулюючи загоєння ран, тоді як низькочастотний безконтактний ультразвук використовують для обробки ран.

Гіпербарична киснева терапія – це метод, що полягає в подачі кисню через камеру, індивідуальну або використовувану декількома особами, з метою підвищення оксигенації тканин для посилення перфузії та неоваскуляризації тканин, боротьби зі стійкими бактеріями та стимулювання загоєння ран.

Місцева киснева терапія останніми роками досліджувалася досить активно, зокрема декількома високоякісними РКД і принаймні п'ятьма систематичними оглядами та метааналізами, які підтверджують ефективність цієї терапії в разі хронічних діабетичних виразок стопи (DFUs) через 12 тиж [19, 20, 30-34, 91, 92, 101-105]. Доступними є три типи місцевих кисневих пристроїв, у тому числі з безперервною подачею, низьким постійним і циклічним тиском. Важливим є той факт, що апарати для місцевої кисневої терапії можуть застосовуватися пацієнтом вдома, тому в нього не має необхідності щодня відвідувати спеціалізовані центри. Дуже високий рівень участі з дуже малою кількістю зафіксованих побічних ефектів у поєднанні з поліпшеними показниками загоєння робить цю терапію ще одним привабливим варіантом для розширеного лікування ран.

Якщо діабетичні виразки стопи не загоюються, попри відповідний догляд за раною, треба назначити додаткову розширену терапію, яку найліпше проводити за участю міждисциплінарної команди. Після одужання всі особи мають бути зараховані до офіційної комплексної профілактичної програми, спрямованої на зниження частоти повторного утворення виразок і подальшої ампутації [75, 106, 107].

Реферативний огляд статті Nuha A. ElSayed, Grazia Aleppo, Vanita R. Aroda, Raveendhara R. Bannuru et al. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes – 2023, *Diabetes Care* 2023;46(Suppl. 1): S203-215.

Підготувала **Дарина Павленко**

Повну версію дивіться: https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S203/148042/12-Retinopathy-Neuropathy-and-Foot-Care-Standards

ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ



**1 таблетка містить
альфа-ліпоєвої кислоти
600 мг**



Склад: 1 таблетка містить альфа-ліпоєвої кислоти, еквівалентно 600 мг.
Протипоказання: Підвищена чутливість до будь-якого компоненту або до будь-якого з інгредієнтів лікарського засобу. Спосіб застосування та дози.
Дітям до 12 років застосовувати 600 мг альфа-ліпоєвої кислоти (2 таблетки по 300 мг або 1 таблетка по 600 мг) на годину або дві години після прийому їжі до 30 крапель
до їди три рази на день, одночасно з прийомом їжі, розчинивши в склянці води. **Діти.** Альфа-ліпон не слід застосовувати дітям, окрім того, що це означає, що діти
вживають лікарський засіб виключно за призначенням. **Україна: ПАТ "КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД".** Подальша інформація про лікарський засіб доступна в
інструкції для медичного застосування.

Альфа-ліпон - РП МОЗ України № УМ4766/01/02 з 30.11.2020



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.
Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях,
симпозіумах з медичної тематики.

ТИЖНЕВИЙ курс D₃ в КАПСУЛІ



Інформація про лікарський засіб призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Відеїн - РП МОЗ України № ЦА/18050/01/01, ЦА/18050/01/02, ЦА/18050/01/03, від 23.04.2020, № ЦА/18050/01/04 від 15.08.2023. Термін застосування узалежно самостійно з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.
Відеїн-КВ - ТУ У 13.8-30251622-017-2020.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

GMP STANDART

Діагностика, профілактика і лікування дефіциту вітаміну D у дорослих: Консенсус українських експертів

Зростаюча актуальність проблеми дефіциту вітаміну D у населення України, велика кількість наукових робіт, присвячених вивченню дефіциту вітаміну D, його наслідків і можливостей подолання, а також активне і, на жаль, часто безконтрольне застосування вітаміну D, передусім у період епідемії COVID-19, – усе це разом зумовило гостру потребу українських фахівців у чітких рекомендаціях та обґрунтуванні призначення цього вітаміну як здоровим особам, так і пацієнтам різних вікових категорій.

На початку 2023 року на сторінках спеціалізованого науково-практичного журналу «Біль. Суглоби. Хребет» від ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» увазі читачів уперше було представлено Консенсус українських експертів щодо діагностики, профілактики та лікування дефіциту вітаміну D у дорослих (далі – Консенсус). Консенсус був анонсований членом редакційної колегії, президентом Європейської асоціації вітаміну D (European Vitamin D Association, EVIDAS) професором Павлом Плутовським.

Консенсус є міждисциплінарним, у його розробці взяли участь провідні українські фахівці різних галузей медицини, документ містить якісний аналіз сучасної міжнародної доказової бази щодо дефіциту вітаміну D та ефективності й безпеки лікування цього стану, а також результати українських епідеміологічних досліджень, які демонструють позитивні тенденції в подоланні дефіциту вітаміну D в Україні.

Документ створювали методом Дельфі, голосування проводили за допомогою платформи SurveyMonkey®. Після затвердження складу консенсусної групи, узгодження порядку формування та структури Консенсусу, формулювання і корекції основних положень, двох раундів голосування сформовано основні положення Консенсусу, за які група успішно проголосувала. П'ятнадцять авторів статті – це 15 експертів, які брали участь у голосуванні. Остаточні 14 положень Консенсусу подані нижче. З повною версією Консенсусу можна ознайомитися на сторінках видання журналу «Біль. Суглоби. Хребет» (посилання буде наведено нижче).

Основні положення Консенсусу

1. Дефіцит і недостатність вітаміну D у дорослого населення України є значно поширеними, у зв'язку з чим необхідно збільшити обізнаність громадськості та медичного персоналу щодо його скелетних і позаскелетних ефектів, груп ризику, які потребують скринінгу та моніторингу рівня 25(OH)D, адекватних доз і схем для профілактики та лікування дефіциту вітаміну D.

2. Рівень загального 25(OH)D у сироватці крові рекомендований як лабораторний маркер для діагностики дефіциту вітаміну D.

Критерії забезпеченості організму вітаміном D:

- <20 нг/мл (<50 нмоль/л) – дефіцит вітаміну D;
- ≥20 нг/мл (≥50 нмоль/л) і <30 нг/мл (<75 нмоль/л) – недостатність вітаміну D;
- 30-50 нг/мл (75-125 нмоль/л) – достатній рівень вітаміну D;
- >50-60 нг/мл (>125-150 нмоль/л) – безпечний, але не цільовий рівень вітаміну D;
- >60-100 нг/мл (>150-250 нмоль/л) – зона невизначеності з потенційними перевагами чи ризиками;
- >100 нг/мл (>250 нмоль/л) – надлишок / зона токсичності вітаміну D.

3. Визначення сироваткового рівня 25(ОН)D у дорослих не рекомендовано без чітких показань, а скринінг дефіциту вітаміну D треба розглянути в таких осіб чи за умови таких захворювань/станів:

- літні люди (≥ 60 років);
- літні особи з підвищеним ризиком падінь і малотравматичними переломами в анамнезі;
- іммобілізовані особи та пацієнти під час тривалої госпіталізації;
- вагітні та жінки, що годують груддю;
- особи з ожирінням (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²);
- особи з темною пігментацією шкіри;
- остеопороз;
- остеомаляція;
- біль у кістках і м'язях;
- гіперпаратиреоз;
- хронічна хвороба нирок (ХХН);
- синдроми мальабсорбції (наприклад, запальні захворювання кишечника, стани після баріатричних операцій, муковісцидоз, ентерит після опромінення та ін.);
- печінкова недостатність;
- тривалий прийом лікарських засобів із негативним впливом на метаболізм вітаміну D (наприклад, протисудомні препарати, глюкокортикоїди, ліки від СНІДу, протигрибкові засоби, засоби гіпохолестеринемічної дії та ін.);
- хронічні аутоімунні захворювання (наприклад, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак та ін.);
- гранулематозні захворювання (наприклад, саркоїдоз, туберкульоз, гістоплазмоз, бериліоз, кокцидіомікоз та ін.);
- цукровий діабет;
- онкологічні захворювання.

4. В осіб із дефіцитом вітаміну D рівень 25(ОН)D потрібно інтерпретувати разом із визначенням рівня кальцію, фосфору, магнію, лужної фосфатази, паратгормону і креатиніну сироватки крові.

5. Для профілактики та лікування дефіциту вітаміну D рекомендований пероральний прийом холекальциферолу (вітамін D₃), як альтернатива (вегетаріанство, веганство тощо) – ергокальциферолу (вітамін D₂). З метою підвищення прихильності до прийому вітаміну D рекомендовано

використання різних режимів прийому (щодня, щотижня).

6. Здоровим особам дорослого віку без захворювань і станів, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, рекомендовано прийом добавок вітаміну D із жовтня по квітень у дозі 800-2000 МО/добу (залежно від маси тіла) через зниження синтезу ендогенного вітаміну D у шкірі.

7. Прийом вітаміну D у дозі 800-2000 МО/добу протягом року рекомендовано літнім людям, іммобілізованим особам і пацієнтам під час тривалої госпіталізації з обмеженням функціональної активності.

8. Жінкам, які планують вагітність, доцільно розглянути прийом вітаміну D у дозі 800-2000 МО/добу чи продовжити його прийом протягом усієї вагітності та лактації.

9. Особам із захворюваннями та станами, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, рекомендований індивідуальний підбір профілактичної дози вітаміну D (3000-5000 МО/добу) для досягнення оптимальної концентрації 25(ОН)D.

10. Особам без захворювань і станів, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, з діагностованим дефіцитом вітаміну D його лікування потрібно розпочинати з більших доз вітаміну D (4000-7000 МО/добу) порівняно з профілактичними дозами, рекомендованими для загальної популяції.

11. Особам із захворюваннями та станами, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, для лікування дефіциту вітаміну D рекомендовані вищі його дози (до 10 000 МО/добу) порівняно з дозами, рекомендованими здоровим дорослим особам без інших чинників ризику.

12. Лікування дефіциту вітаміну D треба розпочинати за рівня 25(ОН)D у крові < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) і проводити протягом 4-12 тиж залежно від його тяжкості та інших чинників ризику до досягнення цільового рівня 30-50 нг/мл (75-125 нмоль/л) із подальшим використанням для підтримання оптимального статусу вітаміну D дози 800-2000 МО/добу.

За недостатності вітаміну D (25(ОН)D < 30 нг/мл чи < 75 нмоль/л) рішення про додаткове його призначення необхідно

приймати індивідуально залежно від потреби швидкої корекції дефіциту вітаміну D та інших показань.

13. Активні метаболіти вітаміну D не рекомендовані для лікування його дефіциту особам без захворювань і станів, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, проте рекомендовані хворим із хронічним гіпаратиреозом чи порушеннями кістково-мінерального обміну, пов'язаними з ХХН.

14. Пацієнтам з остеопорозом і його ускладненнями перед початком антиостеопоротичної терапії рекомендовано визначити рівень 25(ОН)D у крові з метою запобігання її неефективності та підвищення профілю безпечності.

У разі виявлення дефіциту вітаміну D перед початком антиостеопоротичної терапії потрібна його корекція, за нормального рівня вітаміну D рекомендовано його прийом у дозі 800-2000 МО/добу в поєднанні з кальцієм (1000 мг/добу елементарного кальцію) протягом усього курсу антиостеопоротичного лікування.

Пацієнтам із підвищеним ризиком падінь чи переломів (за українською версією FRAX) рекомендований прийом 800-2000 МО/добу вітаміну D протягом року.

Повну версію статті дивіться: «Біль. Суглоби. Хребет», Volume 13, № 2, 2023 (<http://www.mif-ua.com/archive/article/52907>)

АВТОРИ ДОКУМЕНТУ

Григор'єва Н.В., д. мед. н., професор, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

Тронько М.Д., академік НАМН України, д. мед. н., професор, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Коваленко В.М., академік НАМН України, д. мед. н., професор, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ

Комісаренко С.В., академік НАМН України, д. мед. н., професор Інституту біохімії імені О.В. Палладіна НАН України, м. Київ

Татарчук Т.Ф., д. мед. н., професорка, член-кореспондент НАМН України, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Дєдх Н.В., д. біолог. н., професор, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

Великий М.М., д. біолог. н., професор, Інститут біохімії імені О.В. Палладіна НАН України, м. Київ

Страфун С.С., д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ

Комісаренко Ю.І., д. мед. н., професор, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Калашніков А.В., д. мед. н., професор, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ

Орленко В.Л., д. мед. н., ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Паньків В.І., д. мед. н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Швець О.В., к. мед. н., Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ

Гогунська І.В., д. мед. н., ДУ «Інститут отоларингології імені О.С. Коломійченка НАМН України», м. Київ

Регеда С.І., к. мед. н., ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

Фармакологічна корекція глікемії: стандарти допомоги при цукровому діабеті



Рекомендації Американської діабетичної асоціації, 2023

«Стандарти надання допомоги при цукровому діабеті» Американської діабетичної асоціації (АДА) містять поточні практичні клінічні рекомендації, спрямовані на те, щоб визначити складові медичної допомоги особам із цукровим діабетом (ЦД), загальні цілі лікування та інструменти для оцінки якості допомоги. Члени практичного комітету АДА та мультидисциплінарний експертний комітет відповідають за щорічне оновлення стандартів допомоги (чи за потреби – частіше). Для ознайомлення з детальним описом стандартів, положень та звітів АДА, а також класифікації рівнів доказів практичних клінічних рекомендацій АДА і повним переліком членів професійного практичного комітету, будь ласка, перейдіть до Вступу чи Методології. Читачі, які бажають прокоментувати стандарти допомоги, можуть це зробити за посиланням professional.diabetes.org/SOC.

Фармакоterapia дорослих із ЦД 1 типу

Рекомендації

1. Більшість осіб із ЦД 1 типу мають отримувати декілька ін'єкцій прандіального (короткої дії, болюсного) та базального інсуліну чи безперервне підшкірне введення інсуліну. **A**
2. З метою зменшення ризику виникнення гіпоглікемії в більшості пацієнтів із ЦД 1 типу треба застосовувати аналоги інсуліну швидкої дії. **A**
3. Осіб із ЦД 1 типу потрібно навчати корекції дози інсуліну залежно від прийому вуглеводів, жирів і білків і перед можливою фізичною активністю. **B**

У 2021 р. АДА / Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD) випущено консенсусні положення щодо ведення ЦД 1 типу в дорослих. Ці положення підсумовують різні режими інсулінотерапії та стратегії моніторингу глікемії в осіб із ЦД 1 типу (рис. 1, табл. 1) [5].

Консенсусні положення АДА/EASD 2021 р. з ведення дорослих із ЦД 1 типу пропонують спрощений огляд показань до замісної терапії β-клітин в осіб із ЦД 1 типу (рис. 2) [5].

Фармакоterapia дорослих із ЦД 2 типу

Рекомендації

- 4a. При проведенні глюкозознижувальної терапії (ГЗТ) в осіб із ЦД 2 типу треба дотримуватися
- 4b. У дорослих із ЦД 2 типу і високим ризиком атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, серцевою недостатністю і/або хронічною хворобою нирок (ХХН) схема лікування має передбачати використання засобів, спрямованих на зменшення кардіоренального ризику (рис. 3, табл. 2). **A**
- 4c. Необхідно враховувати фармакологічні підходи, які забезпечують адекватну

здорового способу життя, займатися самоосвітою та підтримувати обізнаність щодо ЦД, уникати клінічної інертності та враховувати соціальні складові здоров'я. Фармакологічна терапія має враховувати індивідуальні фактори лікування, у тому числі супутні захворювання та терапевтичні цілі. **A**

здорового способу життя, займатися самоосвітою та підтримувати обізнаність щодо ЦД, уникати клінічної інертності та враховувати соціальні складові здоров'я. Фармакологічна терапія має враховувати індивідуальні фактори лікування, у тому числі супутні захворювання та терапевтичні цілі. **A**

здорового способу життя, займатися самоосвітою та підтримувати обізнаність щодо ЦД, уникати клінічної інертності та враховувати соціальні складові здоров'я. Фармакологічна терапія має враховувати індивідуальні фактори лікування, у тому числі супутні захворювання та терапевтичні цілі. **A**

Відносні підходи до доставки інсуліну пацієнтам із ЦД 1 типу¹

Схема застосування ін'єкційного інсуліну	Гнучкість	Нижчий ризик гіпоглікемії	Вища ціна
БЦІІ з АІТД + АІКД чи АІУД	+++	+++	+++
Менш бажані альтернативні схеми застосування інсуліну			
БЦІІ з НПХ + АІКД чи АІУД	++	++	++
БЦІІ з НПХ + інсулін швидкої дії (регулярний)	++	+	+
2 ін'єкції на добу НПХ + інсулін швидкої дії (регулярний) чи застосування комбінованих інсулінів	+	+	+
Схеми з безперервним уведенням інсуліну			
Гібридна система замкнутого циклу	+++++	+++++	+++++
Інсулінова помпа з пороговими рівнями / припиненням подачі інсуліну за низького рівня глюкози	++++	++++	++++
Інсулінова помпа без автоматичного режиму	+++	+++	+++

Рис. 1. Вибір схем уведення інсуліну в осіб із ЦД 1 типу. Безперервний моніторинг рівня глюкози поліпшує результати як за ін'єкційного введення інсуліну, так і в разі його тривалої інфузії та є кращим методом за визначення рівня глюкози в крові. У США як прандіальний інсулін можуть застосовуватися інгаляційні форми.

Примітки. ¹ – кількість знаків плюс (+) відображає відносний зв'язок режиму з вищою гнучкістю, нижчим ризиком виникнення гіпоглікемії та вищою вартістю; АІТД – аналоги інсуліну тривалої дії; БЦІІ – багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну; АІКД – аналоги інсуліну короткої дії; АІУД – аналоги інсуліну ультракороткої дії. Взято з Holt та співавт. [5].

Спрощені показання до замісної β-клітинної терапії в осіб із ЦД 1 типу

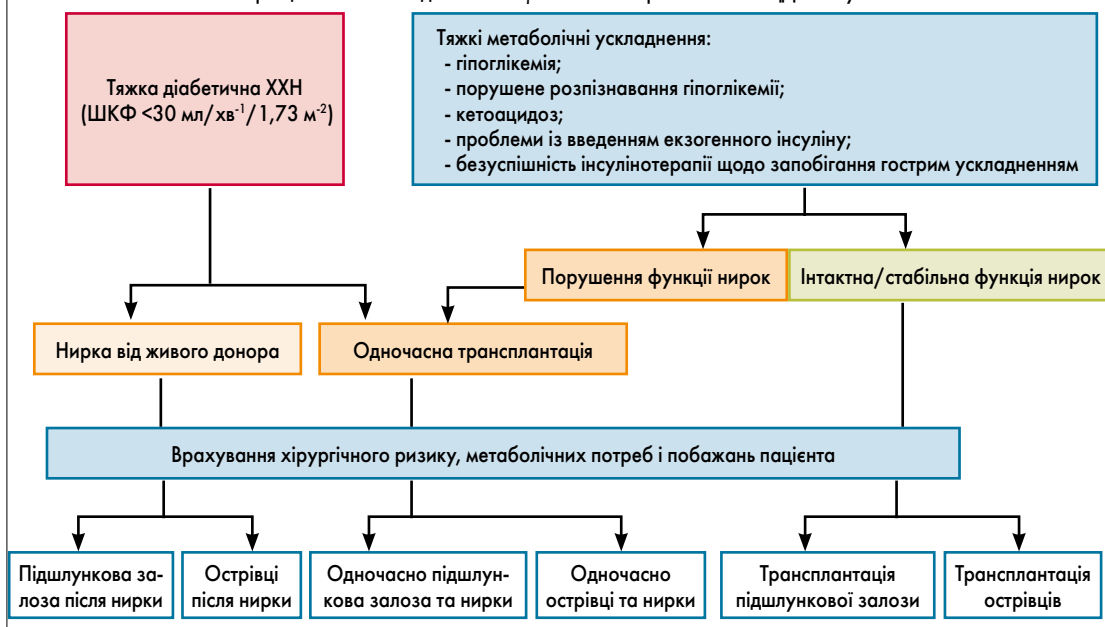


Рис. 2. Спрощені показання до замісної β-клітинної терапії в осіб із ЦД 1 типу.

Двома головними видами замісної β-клітинної терапії є трансплантація підшлункової залози чи трансплантація острівцевих клітин. β-клітинна терапія може проводитися одночасно із трансплантацією нирок, якщо особа має термінальну форму ниркової недостатності. Ця терапія може здійснюватися після трансплантації нирки або одночасно з нею. Якщо прийнято будь-яке рішення щодо трансплантації, потрібно враховувати ризик оперативного втручання, метаболічні потреби, а також побажання пацієнта з діабетом.

Примітка. ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації. Взято з Holt та співавт. [5].

Таблиця 1. Приклади схем підшкірного введення інсуліну

Схема	Режим і спосіб доставки	Переваги	Недоліки	Корегування доз
Схеми, найбільш схожі з нормальною секрецією інсуліну				
Використання інсулінових помп (гібридна терапія замкнутого циклу, з припиненням подачі інсуліну за низького рівня глюкози, відкрита система з БМРГ, відкрита система з МРГК)	Базальна доставка АІУД чи АІКД. Загалом 40-60% від ЗДДІ. Корекція залежно від часу прийому їжі: АІУД чи АІКД болісно залежно від ІВС і/або ФЧІ та цільових рівнів глюкози, із введенням інсуліну за ~15 хв до їди	Дозу базального інсуліну можна регулювати залежно від чутливості до інсуліну з урахуванням часу доби, перед фізичними навантаженнями та в разі захворювань. Гнучкість у часі прийому їжі та її вмісту. Помпа дає змогу ввести більшу кількість інсуліну. Можливість інтеграції з БМРГ для мінімізації ризику гіпоглікемії чи гібридною замкнутою системою. Вищий ТІР% та нижчий ТВР% з: гібридною схемою замкнутого циклу; з припиненням подачі інсуліну за низького рівня глюкози; відкрита система з БМРГ; відкрита система з МРГК	Найдорожчий режим. Необхідність постійного носіння одного чи більше девайсу. Ризик швидкого розвитку кетозу чи ДКА в разі припинення надходження інсуліну. Потенційні реакції на адгезиви чи виникнення місцевої інфекції. Найскладніший технічний підхід (є важкою для людей із низьким рівнем освіти)	Прандіальний інсулін: якщо кількість вуглеводів правильно рахується, а рівень глюкози після їди перевищує цільові рівні, змініть ІВС. Корекція інсуліну: якщо корекція не забезпечує утримання рівня глюкози в потрібному діапазоні, відрегулюйте ФЧІ і/або цільові рівні глюкози. Базальні дози: залежно від нічного рівня глюкози, значення натще чи протягом дня (поза активністю) регулюйте дози АІУД/АІРД
БЩІ: АІТД + гнучкі дози АІУД чи АІРД під час їди	АІТД 1 раз на добу (інсулін детемір чи інсулін гларгін можуть потребувати дворазового введення); загалом 50% від ЗДДІ. Прийом їжі та корекція: АІУД чи АІРД залежно від ІВС і/або ФЧІ і цільових значень глюкози	Усі компоненти можна вводити за допомогою ручок. Гнучкість у часі прийому та складі їжі. Застосування аналогів інсуліну супроводжується меншою кількістю гіпоглікемії, ніж прийом людських інсулінів	Принаймні 4 ін'єкції на добу. Найдорожчі інсуліни. Найменше збільшення дози інсуліну на 1 Од (0,5 Од в окремих ручках). Застосування АІТД може не перекривати феномен «ранкової зорі» (підвищення рівня глюкози в ранкові години) так само ефективно, як застосування інсулінових помп	Прандіальний інсулін: якщо кількість вуглеводів правильно рахується, а рівень глюкози після їди перевищує цільові рівні, змініть ІВС. Корекція інсуліну: якщо корекція не забезпечує утримання рівня глюкози в потрібному діапазоні, відрегулюйте ФЧІ і/або цільові рівні глюкози. АІТД: залежно від нічного рівня глюкози, значення натще чи протягом дня (поза активністю) або ін'єкцій АІУД чи АІРД
Менш гнучкі схеми БЩІ				
Чотири ін'єкції на добу з фіксованою дозою Н та АІКД	Перед сніданком: АІКД ~20% ЗДДІ. Перед обідом: АІКД ~10% ЗДДІ. Перед вечерею: АІКД ~10% ЗДДІ. Перед сном: Н~50% ЗДДІ	Можна застосовувати в разі неможливості підрахунку вуглеводів. Кожен прийом їжі покривається АІКД. Н дешевше за АІТД	Коротша тривалість дії. АІКД може призвести до базального дефіциту протягом дня; може знадобитися ін'єкція Н двічі на добу. У разі застосування Н ризик нічної гіпоглікемії є вищим. Потребує відносно стабільного часу прийому їжі та кількості вжитих вуглеводів	АІКД перед сніданком: залежно від МРГК після сніданку чи перед обідом. АІКД перед обідом: залежно від МРГК після обіду чи перед вечерею. АІКД перед вечерею: залежно від МРГК після вечері чи перед сном. Вечірній Н: залежно від рівня глюкози натще чи МРГК вночі
Чотири ін'єкції на добу з фіксованою дозою Н та Р	Перед сніданком: Р ~20% ЗДДІ. Перед обідом: Р ~10% ЗДДІ. Перед вечерею: Р ~10% ЗДДІ. Перед сном: Н~50% ЗДДІ	Можна застосовувати в разі неможливості підрахунку вуглеводів. Р можна дозувати та коректувати залежно від ІВС. Кожен прийом їжі покривається Р. Найдешевші інсуліни	У разі використання Н вищий ризик нічної гіпоглікемії. У разі використання Р вищий ризик постпрандіальної гіпоглікемії. Потребує відносно стабільного часу прийому їжі та кількості вжитих вуглеводів. Для кращого ефекту ін'єкцію Р треба проводити принаймні за 30 хв до їди	Р перед сніданком: залежно від МРГК після сніданку чи перед обідом. Р перед обідом: залежно від МРГК після обіду чи перед вечерею. Р перед вечерею: залежно від МРГК після вечері чи перед сном. Вечірній Н: залежно від глюкози натще чи МРГК вночі

Таблиця 1. Приклади схем підшкірного введення інсуліну (продовження)

Схема	Режим і спосіб доставки	Переваги	Недоліки	Корегування доз
Режими з меншою кількістю щоденних ін'єкцій				
Три ін'єкції на добу: Н + Р чи Н + АІКД	Перед сніданком: ~40% Н + ~15% Р чи АІКД. Перед обідом: ~15% Р чи АІКД. Перед сном: 30% Н	Ранкові інсуліни можна змішувати в одному шприці. Може підходити особам, які не можуть здійснити ін'єкцію в середині дня. Ранковий Н певною мірою покриває обід. Такі самі переваги АІКД над Р. Найдешевші (Н + Р) чи дешевші за аналоги БЩІІ	При використанні Н вищий ризик нічної гіпоглікемії, ніж при застосуванні АІКД. У разі використання Р вищий ризик постпрандіальної гіпоглікемії, ніж при застосуванні АІКД. Потребує відносно стабільного часу прийому їжі та кількості вжитих вуглеводів. Покриття рівня глюкози після обіду часто є субоптимальним. Для кращого ефекту ін'єкцію Р треба проводити принаймні за 30 хв до їди	Ранковий Н: залежно від МРГК перед вечерею. Ранковий Р: залежно від МРГК перед обідом. Ранковий АІКД: залежно від МРГК після сніданку чи перед обідом. Р перед вечерею: залежно від МРГК під час сну. Вечірній АІКД: залежно від МРГК після вечері чи під час сну. Вечірній Н: залежно від МРГК натще
Дві ін'єкції комбінованих інсулінів на добу	Перед сніданком: ~40% Н + ~15% Р чи АІКД. Перед вечерею: ~30% Р + ~15% Р або АІКД	Найменша кількість ін'єкцій в осіб із сильною прихильністю до цього режиму. Інсуліни можна змішувати в одному шприці. Найдешевші (Н + Р) чи дешевші (Н + АІКД) за аналоги. Усуває потребу у введенні доз протягом дня	Застосування Н супроводжується ризиком гіпоглікемії в другій половині дня чи серед ночі. Фіксований час і кількість їжі. Покриття рівня глюкози після обіду часто є субоптимальним. Важко досягнути цільових значень рівня глюкози крові без епізодів гіпоглікемії	Ранковий Н: залежно від МРГК перед вечерею. Ранковий Р: залежно від МРГК перед обідом. Ранковий АІКД: залежно від МРГК після сніданку або перед обідом. Вечірній Р: залежно від МРГК перед сном. Вечірній АІКД: залежно від МРГК після вечері чи перед сном. Вечірній Н: залежно від МРГК натще
Примітки. МРГК – моніторинг рівня глюкози крові; БМРГ – безперервний моніторинг рівня глюкози; ІВС – інсуліно-вуглеводне співвідношення; ФЧІ – фактор чутливості до інсуліну; АІКД – аналоги інсуліну тривалої дії; Н – НПХ інсулін; Р – короткодіючий (регулярний) інсулін; ЗДДІ – загальна добова доза інсуліну; ТІР (time in range) – час перебування значень глікемії в межах цільового діапазону; ТВР (time below range) – час нижче цільового діапазону; ДКА – діабетичний кетоацидоз. Взято з Holt та співавт. [5].				

ефективність, а також досягнення та підтримання цілей лікування, наприклад застосування метформіну чи інших засобів, у тому числі – комбінованої терапії (рис. 3, табл. 2). **А**

4d. Важливим компонентом ГЗТ в осіб із ЦД 2 типу є контроль ваги. Глюкозознижувальний режим має враховувати підходи, спрямовані на контроль ваги (рис. 3, табл. 2). **А**

5. Після початку інсулінотерапії потрібно продовжувати прийом метформіну (окрім випадків наявності протипоказань до його застосування чи непереносимості), з огляду на його позитивні глікемічні і метаболічні ефекти. **А**

6. У деяких осіб потрібно розглянути ранній початок комбінованої терапії. **А**

7. Раннє застосування інсуліну треба розглянути за наявності ознак, що вказують на триваючий катаболізм (втрата ваги),

за наявності симптомів гіперглікемії чи високих рівнів глікованого гемоглобіну (HbA_{1c} >10% [86 ммоль/моль]) або глюкози крові (≥300 мг/дл [16,7 ммоль/л]). **Е**

8. На вибір фармакологічного засобу має впливати особистісно-орієнтований підхід. Враховуйте вплив на супутні захворювання серцево-судинної системи та нирок, ризик гіпоглікемії, вплив на вагу, ціну та доступність, ризик побічних проявів, а також уподобання пацієнтів (рис. 3, табл. 2). **Е**

9. Серед осіб із ЦД 2 типу, які мають серцево-судинні захворювання, високий кардіоваскулярний ризик, встановлене захворювання нирок чи серцеву недостатність, застосування інгібіторів натрійзалежного контранспортера глюкози 2 типу (iНЗКТГ-2) і/або агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) (застосування яких має позитивні

Таблиця 2. Загальна характеристика цукрознижувальних препаратів

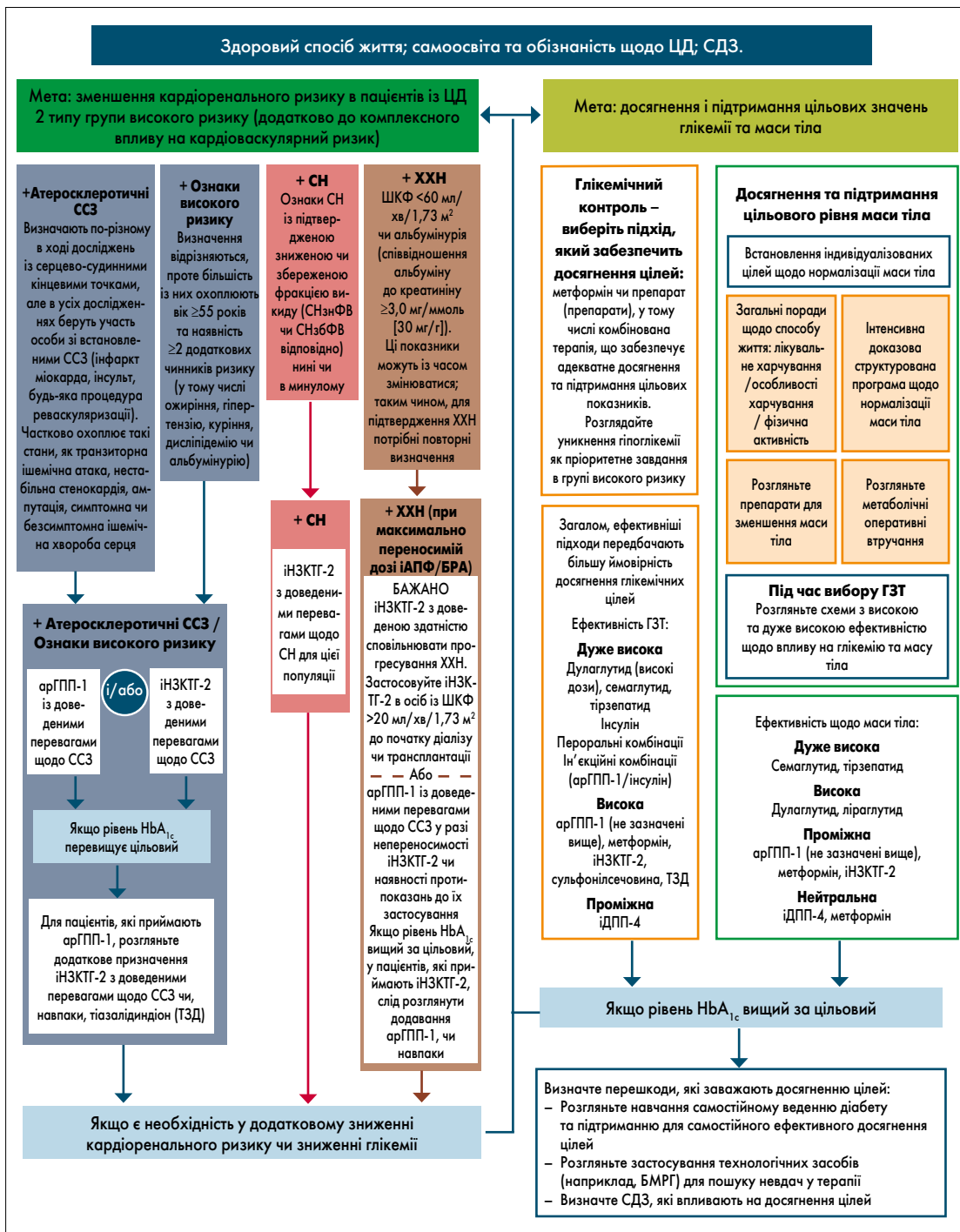
Препарат	Ефективність	Гіпоглікемія	Зміна ваги	Серцево-судинні ефекти		Ниркові ефекти		
				Ефект на СНСП	СН	Прогресування ДХН	Дозування / розгляд застосування	
Метформін	Висока	Ні	Нейтральний (можливе незначне зниження)	Потенційна користь	Нейтральний	Нейтральний	Протипоказаний при ШКФ <30 мл/хв/1,73 м ²	
іНЗКТГ-2	Від помірної до високої	Ні	Втрата (помірна)	Переваги: канагліфлозин, емплагліфлозин	Переваги: канагліфлозин, дапагліфлозин, емплагліфлозин, ертигліфлозин	Переваги: канагліфлозин, дапагліфлозин, еспрагліфлозин	Див. інструкцію кожного препарату щодо дозування залежно від функції нирок. Глюкозознижувальний ефект іНЗКТГ-2 зменшується в разі зниження ШКФ	
арГПП-1	Від високого до дуже високого	Ні	Втрата (від помірної до дуже високої)	Переваги: дулаглутид, ліраглутид, семаглутид (підшкірно) Нейтральний: ексенатид 1 раз на тиждень, ліксисенатид	Нейтральний	Переваги щодо ниркових кінцевих точок при КВН за рахунок впливу на альбумінурію: дулаглутид, ліраглутид, семаглутид (підшкірно)	Див. інструкцію кожного препарату щодо дозування залежно від функції нирок. Не потребують корекції дози дулаглутид, ліраглутид, семаглутид. У пацієнтів із порушенням функції нирок, які повідомляли про тяжкі побічні прояви з боку травного каналу, на початку прийому чи в разі підвищення дози треба проводити моніторинг функції нирок	
ШІП та арГПП-1	Дуже висока	Ні	Втрата (дуже висока)	Дослідження тривають	Дослідження тривають	Дослідження тривають	Див. інструкцію кожного препарату щодо дозування залежно від функції нирок. Не потребує корекції дози. У пацієнтів із порушенням функції нирок, які повідомляли про тяжкі побічні прояви з боку ШКТ, на початку прийому чи в разі підвищення дози треба моніторувати ниркові функції	
іДПП-4	Помірна	Ні	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний (потенційний ризик, саксагліптин)	Нейтральний	Потребують корекції дози залежно від функції нирок (сітагліптин, саксагліптин, алогліптин); можуть використовуватися при порушенні функції нирок. Лінагліптин не потребує корекції дози	
ТЗД	Висока	Ні	Збільшення	Потенційні переваги: піоглітазон	Підвищений ризик	Нейтральний	Не потребує корекції дози. Не рекомендований у разі порушення функції нирок через можливість затримки рідини	
Сульфонілсечовина (2-го покоління)	Висока	Так	Збільшення	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	Глібурид: загалом не рекомендований за наявності ХХН. Гліпізид і глімефірид: починайте поступово для уникнення гіпоглікемії	
Інсулін	Людський Аналоги	Від високої до дуже високої	Так	Збільшення	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	При зменшенні ШКФ необхідна доза інсуліну зменшується; титруйте до клінічної відповіді

Примітки. КВН – кардіоваскулярні наслідки; ДХН – діабетична хвороба нирок; ШІП – шлунковий інгібіторний пептид; ШКТ – шлунково-кишковий тракт; НАСГ – неалкогольний стеатогепатит; СНСП – серйозні несприятливі серцеві події. Взято з Davies та співавт. [45].

Таблиця 2. Загальна характеристика цукрознижувальних препаратів (продовження)

Оральний/ підшкірний шлях уведення	Вартість	Клінічні міркування
Оральний	Низька	Часті шлунково-кишкові побічні прояви; для їх зменшення розгляньте можливість повільного титрування дози, застосування препаратів із повільним вивільненням та прийом разом із їжею. Може призводити до недостатності вітаміну B_{12} ; треба регулярно перевіряти
Оральний	Висока	Ризик розвитку ДКА, рідко виникає при ЦД 2 типу: припинити прийом, оцінити стан, а за підозри – негайно починати лікування; припинити перед запланованим оперативним втручанням (наприклад, за 3-4 дні), при критичних станах чи тривалому голодуванні для зменшення можливих ризиків. Підвищення ризику грибкових інфекцій геніталій. Некротичний фасцит промежини (гангрена Фурн'є): рідкісне ускладнення, за підозри – почати невідкладне лікування. Враховувати ступінь гідратації, артеріальний тиск; за потреби відкорегувати дозу ліків, які впливають на ступінь гідратації
Підшкірно; оральний (семаглутид)	Високий	Ризик С-клітинної пухлини ЩЗ у гризунів; у людей не спостерігали (ліраглутид, дулаглутид, ексенатид із повільним вивільненням, семаглутид). Пацієнти, які мають ризик побічних проявів із боку ШКТ; надавайте рекомендації щодо зміни дієти для зменшення побічних проявів із боку ШКТ (зменшення розміру порції, обдумане харчування, зменшення вживання жирної та солоної їжі). Розгляньте повільне титрування дози в пацієнтів, які мали зміни з боку ШКТ. У клінічних дослідженнях повідомляли про розвиток панкреатиту, проте частоту його виникнення не встановлено. За підозри на панкреатит – припиніть прийом. За підозри виникнення холециститу чи холелітазу оцініть імовірність виникнення цих захворювань жовчного міхура
Підшкірно	Висока	Ризик С-клітинної пухлини ЩЗ у гризунів; у людей не спостерігали (ліраглутид, дулаглутид, ексенатид із повільним вивільненням, семаглутид). Пацієнти, які мають ризик побічних проявів із боку ШКТ; надавайте рекомендації щодо зміни дієти для зменшення побічних проявів із боку ШКТ (зменшення розміру порції, обдумане харчування, зменшення вживання жирної та солоної їжі). Розгляньте повільне титрування дози в пацієнтів, які мали зміни з боку ШКТ. У клінічних дослідженнях повідомляли про розвиток панкреатиту, проте частоту його виникнення не встановлено. За підозри на панкреатит – припиніть прийом. За підозри виникнення холециститу чи холелітазу оцініть імовірність виникнення цих захворювань жовчного міхура
Оральний	Висока	У клінічних дослідженнях повідомляли про розвиток панкреатиту, проте частоту його виникнення не встановлено. За підозри на панкреатит – припиніть прийом. Біль у суглобах. Бульозний пемфігоїд: за підозри припинити прийом
Оральний	Низький	Застійна СН (піоглітазон, розиглітазон). Затримка рідини (набряки; СН). Переваги при НАСГ. Ризик переломів кісток. Набір ваги: розглянути менші дози для зменшення набору ваги та набряків
Оральний	Низький	Спеціальне попередження FDA про підвищення серцево-судинної смертності ґрунтувалося на дослідженнях старіших препаратів сульфонілсечовини (толбутамід); було показано, що застосування глімпіриду є безпечним для серцево-судинної системи. Застосовуйте обережно в осіб із ризиком розвитку гіпоглікемії
Підшкірно; інгаляційний	Низький (підшкірно)	Реакції в місці ін'єкції. Вищий ризик гіпоглікемії при застосуванні людського інсуліну (НПХ чи комбінованих форм), ніж при застосуванні аналогів
Підшкірно	Високий	

Примітки. КВН – кардіоваскулярні наслідки; ДХН – діабетична хвороба нирок; ШПІ – шлунковий інгібіторний пептид; ШКТ – шлунково-кишковий тракт; НАСГ – неалкогольний стеатогепатит; СНСП – серйозні несприятливі серцеві події. Взято з Davies та співавт. [45].



Фиг. 3. ЦЗТ в осіб із ЦД 2 типу

Примітки. іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; іДПП4 – інгібітори дипептидилпептидази 4; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину; ССЗ – серцево-судинні захворювання; СН – серцева недостатність; ГСН – госпіталізація із серцевою недостатністю; СНСП – серйозні несприятливі серцеві події; СНзНФВ – СН із зниженою фракцією викиду; СНзБФВ – СН із збереженою фракцією викиду; ІМ – інфаркт міокарда; СДЗ – соціальні детермінанти здоров'я. Взяття з Davies та співавт. [45].

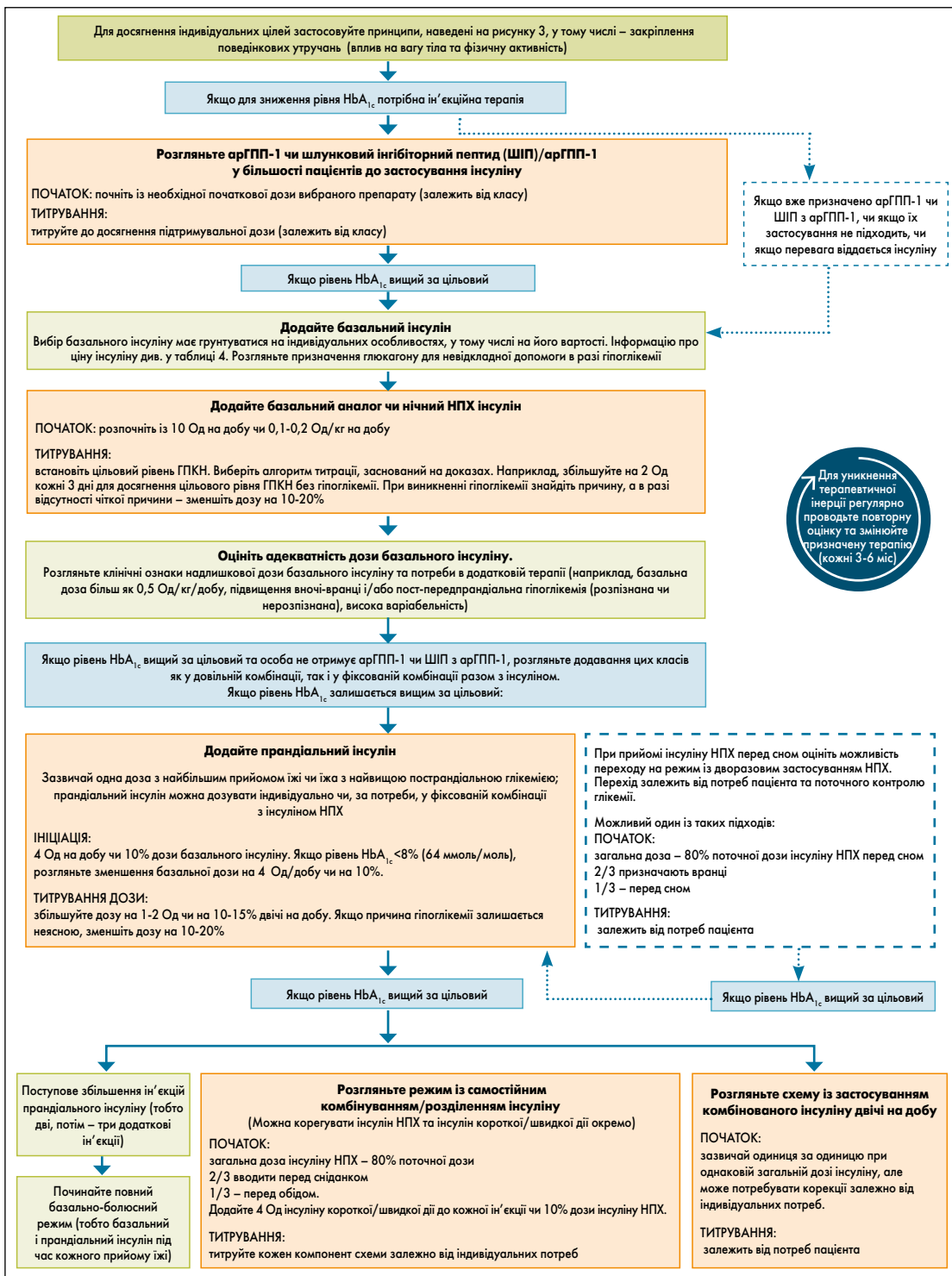


Рис. 4. Інтенсифікація ін'єкційної терапії в осіб із ЦД 2 типу

Примітки. ГПКН – рівень глюкози плазми крові натще; ППГ – поспрандіальна глюкоза. Взято з Davies та співавт. [43].

- ефекти щодо виникнення серцево-судинних захворювань, рекомендовано як частина ГЗТ та комплексного зменшення серцево-судинного ризику, незалежно від рівня HbA_{1c} та з урахуванням пацієнтоорієнтованих чинників (рис. 3) (див. Розділ 10 АДА «Кардіоваскулярні захворювання та вплив на чинники ризику» для детальної інформації щодо рекомендації зі зменшення кардіоваскулярного ризику). **A**
10. У дорослих із ЦД 2 типу перевагу потрібно віддавати арГПП-1, а не інсулінам. **A**
11. У разі застосування інсуліну рекомендовано комбіновану терапію з використанням арГПП-1, яка є ефективнішою, діє триваліше, краще впливає на вагу та зменшує ризик гіпоглікемії. **A**
12. В осіб, в яких не вдається досягти цілей лікування, не можна відкладати інтенсифікацію терапії. **A**
13. Режим прийому ліків і прихильність до лікування потрібно оцінювати кожні 3-6 міс і корегувати залежно від специфічних чинників, які впливають на вибір терапії (табл. 2). **E**
14. Клініцисти мають знати про можливе надмірне використання базальних інсулінів. Клінічні ознаки, які можуть вказати на надмірне їх використання, – це доза базального інсуліну приблизно 0,5 Од/кг/добу, високий рівень глюкози перед сном, уранці чи після їди, епізоди гіпоглікемії та висока варіабельність глікемії. За наявності ознак надлишкового використання базальних інсулінів терапію необхідно відкорегувати. **E**

У більшості осіб ЦД 2 типу прогресує, тому для підтримання цільового рівня глюкози часто необхідна комбінована терапія, а багатьом особам із ЦД 2 типу врешті-решт є необхідним призначенням інсуліну, причому вони від цього отримують користь (рис. 4).

Реферативний огляд Nuha A. El Sayed et. al. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023.

Підготував **Валерій Палько**

Повну версію дивіться: https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S140/148057/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment

Цукровий діабет 1 типу в дорослих: Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги

Затверджено Наказом МОЗ № 151 від 26.01.2023 р.

Цукровий діабет (ЦД) 1 типу – захворювання, спричинене автоімунним ураженням β -клітин острівців підшлункової залози з розвитком ендогенного дефіциту інсуліну. На ЦД 1 типу припадає приблизно 5-10% усіх випадків діабету. Попри те що пік захворюваності спостерігають у період статевого дозрівання і раннього зрілого віку, ЦД 1 типу діагностують в усіх вікових групах. Ключовими завданнями цього Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги (УКПМД) є організація медичної допомоги пацієнтам із ЦД-1 на основі мультидисциплінарного підходу, навчання пацієнтів із ЦД-1 та членів їхніх сімей правильному контролю рівня глюкози в крові (інсулін, самоконтроль, харчування), факторів ураження артерій (рівень ліпідів у крові, артеріальний тиск (АТ), тютюнокуріння), пізніх ускладнень (стопи, нирки, очі, серце).

Частина 1. Первинна, екстрена, спеціалізована медична допомога, діагностика, інсулінотерапія

Глобальна поширеність ЦД 1 типу становить 5,9 на 10 тис осіб, захворюваність оцінюється в 15 на 100 тис осіб на рік. Згідно з даними Association of research and development pharmaceutical producers (APRA) і Київської школи економіки (KSE) (2020) станом на 2019 рік, в Україні зареєстровано 207 383 пацієнти з ЦД, які приймають препарати інсуліну (58 954 – ЦД 1 типу, 138 563 – ЦД 2 типу, 9886 – педіатричні пацієнти).

ЦД 1 типу – це метаболічне захворювання, яке характеризується хронічною гіперглікемією, зумовленою розладами або повною недостатністю секретії інсуліну. За ЦД зазначають порушення вуглеводного, жирового і білкового обміну, які зумовлені порушеннями дії інсуліну на тканини-мішені.

ЦД-1 характеризується втратою бета-клітин, які виробляють інсулін, що призводить до абсолютного дефіциту інсуліну.

Первинна медична допомога Профілактика

Відсутні докази щодо специфічної профілактики ЦД-1, але своєчасне виявлення і лікування ЦД-1 позитивно впливає на перебіг захворювання.

Діагностика

Діагностичні заходи спрямовані на раннє виявлення лікарем загальної практики – сімейним лікарем ознак ЦД-1 та направлення пацієнта до лікаря-ендокринолога з метою встановлення діагнозу і призначення лікування.

Принципи діагностики ЦД на етапі первинної медичної допомоги передбачають оцінку загрозливих симптомів, сімейного анамнезу і лабораторні дослідження.

Необхідні дії. Обов'язкові:

- Збір анамнезу, звернути увагу на наявність захворювання на ЦД-1 у сім'ї.
- Оцінка наявності загрозливих симптомів: спраги, полідипсії, поліурії, втрати маси тіла.
- Проведення фізикального обстеження.
- Призначення лабораторних методів обстеження: визначення рівня глюкози в крові; визначення рівня глюкози та кетонів у сечі.
- Скерувати пацієнта на консультацію до ендокринолога за підозри щодо ЦД-1.

Лікування

Лікування призначає лікар-ендокринолог після встановлення діагнозу ЦД-1, а лікар загальної практики – сімейний лікар здійснює спостереження, контроль за виконанням призначень, інформує пацієнтів із ЦД-1 і їхні сім'ї про розвиток, наслідки та лікування захворювання.

Існують докази, що для оптимізації результатів терапії та зниження ризику ускладнень лікування пацієнтам із ЦД-1 мають призначати фахівці з надання допомоги при діабеті з відповідною підготовкою в аспектах дієтичного харчування, клінічних, освітніх, а також способу життя, психічного здоров'я та догляду за ногами в пацієнтів із ЦД-1.

Необхідні дії. Обов'язкові:

Моніторинг виконання пацієнтом призначень лікаря-ендокринолога.

Пацієнт має бути скерований до закладу охорони здоров'я (ЗОЗ), що надає спеціалізовану ендокринологічну медичну допомогу, у разі:

- неефективності лікування та потреби в його корекції (розвиток гострих станів, зумовлених ЦД-1);
- недосягнення цільових показників глікемічного контролю;
- виявлення ознак ускладнень із метою уточнення діагнозу та корекції лікування;
- прогресування хронічних ускладнень ЦД-1;
- у разі вагітності пацієнтки з ЦД-1;
- у разі виявлення супутніх захворювань.

Спостереження за пацієнтом із ЦД-1 за наявності супутніх захворювань для профілактики та своєчасного виявлення розвитку гіпоглікемії та кетоацидозу.

Надання допомоги в разі виникнення невідкладних станів:

- за легкої і помірної гіпоглікемії надати пацієнту, який може ковтати, будь-яку рідину, що містить глюкозу/сахарозу, в обсязі 1-2 хлібні одиниці (ХО);
- якщо гіпоглікемія зумовлена інсуліном тривалої дії, особливо в нічний час, слід додатково вжити 1-2 ХО повільно засвоюваних вуглеводів (хліб, каша тощо);
- за тяжкої гіпоглікемії організувати екстрену медичну допомогу пацієнту;
- за підозри щодо діабетичного кетоацидозу (порушенні свідомості, підозри щодо набряку мозку) організувати пацієнту екстрену медичну допомогу.

Бажані:

Моніторинг навчання пацієнта у «Школі хворих на цукровий діабет».

Спостереження

Спостереження за пацієнтом із ЦД-1 лікарем загальної практики – сімейним лікарем здійснюється відповідно до плану, визначеного лікарем-ендокринологом. У ЗОЗ, що надають первинну медичну допомогу, сімейні лікарі і медичні сестри мають знати, що в пацієнтів із ЦД-1 наявний вищий ризик емоційних і поведінкових проблем, ніж в осіб без діабету, а також специфічних ускладнень діабету в разі недосягнення цільового рівня глікемії.

Необхідні дії. Обов'язкові:

Сприяти виконанню пацієнтом призначень лікаря-ендокринолога.

Під час планових оглядів пацієнта проводити оцінку ускладнень ЦД-1:

- Ідентифікувати діабетичну невропатію.
- Провести обстеження очного дна з обов'язковим розширенням зіниці з приводу скринінгу на діабетичну ретинопатію.
- Терміново скерувати пацієнта до лікаря-офтальмолога в разі раптової втрати зору; почервоніння райдужки; преретинальної або склоподібної кровотечі сітківки. Провести оцінку стану нижніх кінцівок.
- Оцінити судинний ризик.
- За результатами огляду, за потреби, направити до відповідних фахівців до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу.

Екстрена медична допомога в разі гострих ускладнень ЦД-1

Надання екстреної медичної допомоги пацієнтам із проявами тяжкої гіпоглікемії або гіперглікемії на догоспітальному етапі з моменту її виявлення або звернення родичів, законних представників або свідків до моменту госпіталізації здійснюється бригадами екстреної (швидкої) медичної допомоги, Центрів екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, станцій екстреної (швидкої) медичної допомоги, лікарями відділень екстреної (невідкладної) медичної допомоги багатопрофільних лікарень, бригадами пунктів невідкладної медичної допомоги центрів первинної медико-санітарної допомоги, що входять до системи екстреної медичної допомоги.

Медична допомога на догоспітальному етапі має бути надана пацієнтам із проявами тяжкої гіпоглікемії або гіперглікемії в перші хвилини від початку розвитку ознак захворювання.

Пацієнтам із проявами тяжкої гіпоглікемії або гіперглікемії необхідно забезпечити термінову госпіталізацію передусім у ЗОЗ з можливостями надання медичної допомоги в разі тяжкої гіпоглікемії або гіперглікемії (наявність відділення інтенсивної терапії).

Діагностичне і клінічне обстеження пацієнта фіксують у Карті виїзду швидкої медичної допомоги (форма 110/о), до якої необхідно прикріпити дані ЕКГ.

Діагностика

Швидка діагностика ознак тяжкої гіпоглікемії або гіперглікемії на догоспітальному етапі скорочує час для встановлення діагнозу і транспортування пацієнта у відповідний ЗОЗ.

Рання діагностика й госпіталізація пацієнтів із проявами тяжкої гіпоглікемії або гіперглікемії у визначені ЗОЗ з метою проведення комплексного лікування зменшує ризик смерті внаслідок цього захворювання, поліпшує результати лікування та якість життя пацієнтів.

Необхідні дії. Обов'язкові:**Збір анамнезу захворювання:**

• необхідно встановити продуктивний контакт з особою, яка опікується пацієнтом, або законними представниками для збору анамнезу й забезпечення спокійного стану пацієнта під час огляду;

• з'ясувати обставини, які виникли перед втраченою свідомості (зміна самопочуття, спрага, поліурія, полідипсія, перегрівання, порушення координації, вживання алкоголю, судоми);

• з'ясувати, як швидко розвинувся коматозний стан;

• встановити тривалість захворювання;

• встановити точний час від початку погіршення стану;

• з'ясувати, чи отримує пацієнт інсулін;

• встановити наявність інфекції або травми;
• з'ясувати, чи перебуває пацієнт на обліку з приводу ЦД-1.

Збір анамнезу життя:

• встановити, які лікарські засоби (ЛЗ) приймає пацієнт щоденно;

• з'ясувати, які ЛЗ пацієнт прийняв до прибуття бригади екстреної (швидкої) медичної допомоги;

• зібрати загальний алергологічний анамнез та з'ясувати, чи є алергічні реакції на прийом ЛЗ.

Проведення огляду та фізикального обстеження:

• Оцінка загального стану та життєво важливих функцій: свідомості, дихання, кровообігу за алгоритмом ABCDE (Панель 1).

ОЦІНКА СТАНУ ПАЦІЄНТА – ЗА АЛГОРИТМОМ ABCDE

Панель 1

1. А – прохідність дихальних шляхів (Airway)

- Визначте симптоми непрохідності дихальних шляхів (ДШ): виникнення парадоксального дихання та участь у диханні додаткових дихальних м'язів; центральний ціаноз є пізнім симптомом непрохідності ДШ; у пацієнтів, які перебувають у критичному стані, порушення свідомості часто спричиняє порушення прохідності ДШ (западання язика, м'якого піднебіння).
- Кисень у високій концентрації: за допомогою маски з резервуаром; переконайтесь, що подача кисню достатня (>10 л/хв).

2. В – дихання (Breathing)

Під час оцінки дихання важливо визначити й лікувати стани, які становлять безпосередню загрозу для життя – тяжкий напад астми, набряк легень, напружений пневмоторакс, гемоторакс.

- Визначте симптоми, які можуть свідчити про порушення дихання: надмірна пітливість, центральний ціаноз, робота додаткових м'язів або черевний тип дихання.
- Визначте Чд – у нормі це 12-20 вдихів за хвилину.
- Оцініть спосіб дихання, глибину вдихів і перевірте, чи симетричні рухи грудної клітки.
- Зверніть увагу на надмірне наповнення шийних вен (наприклад, у разі тяжкої астми або напруженого пневмотораксу), наявність і прохідність плеврального дренажу тощо.
- Проведіть аускультацию і перкусію легень.
- Визначте положення трахеї – її зміщення може свідчити про напружений пневмоторакс, фіброз легень або наявність рідини в плевральній порожнині.

3. С – кровообіг (Circulation)

- Оцініть колір шкіри на відкритих частинах (кисті): синя, рожева, бліда або мармурова.
- Оцініть температуру кінцівок: холодні чи теплі.

• Оцініть капілярне наповнення – у нормі до 2 секунд. Повільніше капілярне наповнення може свідчити про знижену периферійну перфузію.

• Оцініть наповнення вен – можуть бути помірно наповнені або запалі в разі гіповолемії.

• Визначте частоту серцевих скорочень (ЧСС). Знайдіть периферійний пульс і пульс на великій артерії, оцініть його наявність, частоту, якість, регулярність і симетричність.

• Поміряйте АТ.

• Вислухайте тони серця.

• Зверніть увагу на інші симптоми, які свідчили б про зниження викиду серця, такі як порушення свідомості, олігурія (об'єм сечі <0,5 мл/кг/год).

4. D – порушення стану свідомості (Disability)

До частих причин порушень стану свідомості належать тяжка гіпоксія, гіперкапнія, ішемія мозку або застосування заспокійливих чи знеболювальних ліків.

• Оцініть зіниці (діаметр, симетричність і реакцію на світло).

• Швидко оцініть стан свідомості пацієнта за шкалою AVPU: Alert (орієнтується), Vocal (реагує на голос), Pain (реагує на біль), Unresponsive (не реагує на жодні подразники). Можна застосувати також шкалу Глазго (Glasgow Coma Scale).

• Визначте рівень глюкози, щоб виключити гіпоглікемію. Якщо рівень глюкози <3 ммоль/л, забезпечте внутрішньовенне введення 50 мл 20% розчину глюкози.

5. E – додаткова інформація (Exposure)

• Зберіть детальний анамнез у пацієнта, його рідних, друзів.

• Ознайомтесь із документацією пацієнта: перевірте показники життєвих параметрів та їх зміни в динаміці, перевірте, які ліки пацієнтові приписані та які він приймає.

- Відповідно до показань усунути порушення життєво важливих функцій організму – дихання, кровообігу.

- Візуальна оцінка кольору шкіри, її вологості, наявність висипань, огляд видимих слизових оболонок; зміни тургору шкіри й очних яблук.

- Наявність прикусу язика; наявність запаху ацетону в повітрі, що видихає пацієнт.

- Оцінка стану серцево-судинної і дихальної системи пацієнта: вимірювання пульсу, частоти дихання (ЧД), АТ, аускультация серця, аускультация легень.

- Оцінка неврологічного статусу.

- Пальпація органів черевної порожнини.

- Огляд на предмет виявлення зовнішніх ознак травми.

- Проведення інструментального вимірювання рівня глюкози крові; визначення кетонів у сечі за допомогою візуальної тест-смужки; вимірювання температури тіла за допомогою термометра; пульсоксиметрія; реєстрація ЕКГ у 12 відведеннях.

Лікування

Медична допомога на догоспітальному етапі пацієнтам із проявами гіпоглікемії або гіперглікемії має бути надана в максимально короткі терміни після початку розвитку ознак захворювання, що сприяє зменшенню смертності й інвалідизації внаслідок цього захворювання, покращує результати лікування пацієнтів.

Гіпоглікемія є основним обмежувальним фактором при лікуванні пацієнтів із ЦД (табл. 1).

Рівень	Характеристика
1	Рівень глюкози <70 мг/дл (3,9 ммоль/л) або ≥54 мг/дл (3,0 ммоль/л)
2	Рівень глюкози <54 мг/дл (3,0 ммоль/л)
3	Важка подія, що характеризується зміною психіки і/або фізичного стану, що потребує допомоги для лікування гіпоглікемії

Необхідні дії. Обов'язкові:

Пацієнта з порушеною свідомістю, який не може безпечно приймати пероральне лікування, необхідно покласти набік, звільнити ротову порожнину від залишків їжі.

Забезпечити венозний доступ шляхом виконання стандартної процедури венозної пункції з дотриманням заходів асептики/антисептики катетером для внутрішньовенної пункції, який ретельно фіксується пов'язкою.

Провести діагностику та диференційну діагностику невідкладних станів при ЦД.

На догоспітальному етапі прекома лікування не потребує, госпіталізація здійснюється до ендокринологічного відділення закладу, що надає спеціалізовану медичну допомогу і має відділення інтенсивної терапії.

Діабетична кома потребує лікування для відновлення і підтримання життєво важливих функцій організму. Регідrataцію проводять у разі гіповолемічного шоку (АТ <70 мм рт. ст.) або анурії.

Використовують ізотонічний розчин натрію хлориду 0,9%, ≥20 мл/кг/год за правилами проведення інфузійної терапії на догоспітальному етапі.

У разі гіперлактацидемічної коми на тлі гіповолемічного шоку обов'язково внутрішньовенно крапельно ввести розчин натрію гідрокарбонату 4% 2 мл/кг. Інсулін на догоспітальному етапі не вводять.

У разі гіпоглікемічних станів:

У разі збереженої свідомості або одночасних жувальних і кашльових рефлексів можливе швидке введення через рот легкозасвоюваних вуглеводів.

У разі гіпоглікемії 3 рівня зі втратою свідомості з/або без судом (зокрема, з блюванням) ввести глюкагон.

У разі відсутності глюкагону, на тлі порушення свідомості, показане внутрішньовенне введення розчину 40% глюкози 0,2 мл/кг до виходу з коми, припинення судом.

У разі відновлення свідомості дати легкозасвоювані вуглеводи перорально. У разі збереження порушення свідомості і судом – повторити введення 40% глюкози до 5 мл/кг. Якщо порушення свідомості і судом зберігаються – продовжувати крапельне введення 5% глюкози під час транспортування пацієнта до стаціонару.

! NB! Протипоказано проводити на догоспітальному етапі інсулінотерапію і корекцію порушень обміну калію, а також вводити лужні розчини.

Госпіталізація

Усі пацієнти у невідкладних станах при ЦД підлягають терміновій госпіталізації. Пріоритетним завданням бригади екстреної (швидкої) медичної допомоги є транспортування пацієнтів до центру (відділення), де можливе надання спеціалізованої медичної допомоги.

Термінова госпіталізація пацієнта у визначені ЗОЗ за підозри на гострі ускладнення ЦД-1

зменшує кількість випадків незворотних порушень життєво важливих функцій організму на ранньому госпітальному етапі.

Необхідні дії. Обов'язкові:

Під час транспортування необхідно забезпечити моніторинг стану пацієнта, проведення лікувальних заходів і готовність до проведення реанімаційних заходів, транспортування здійснюється на транспортній дошці (ношах).

У разі відмови пацієнта або його законних представників від госпіталізації необхідно доповісти про це старшому черговому лікарю оперативного-диспетчерської служби та діяти за його вказівкою.

Будь-яку відмову від огляду, медичної допомоги, госпіталізації керівник бригади має зафіксувати в Карті виїзду швидкої медичної допомоги (форма 110/о).

Спеціалізована медична допомога

Діагноз ЦД-1 встановлюють відповідно до критеріїв.

Рання діагностика ЦД 1 типу дає можливість своєчасно виявити захворювання, призначити адекватне лікування, запобігти ускладненням або відстрочити їх виникнення.

Необхідні дії:

Зібрати анамнез, звернути увагу на наявність захворювання на ЦД-1 у сім'ї.

Оцінити наявність загрозливих симптомів: спраги, полідипсії, поліурії, втрати маси тіла. Провести фізичальне обстеження.

Призначити лабораторні методи обстеження:

- Визначення рівня глюкози в крові.
- Визначення рівня глюкози і кетонів у сечі.
- Проведення перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ) за наявності показань.
- Провести диференційну діагностику ЦД 1 і 2 типів відповідно до критеріїв.

Лікування

Мета лікування пацієнта з ЦД 1 типу – досягнення цільового рівня глікемії та глікованого гемоглобіну ($HbA_{1c} < 7,0\%$) і максимальне зниження ризику розвитку ускладнень ЦД 1 типу.

Основні завдання індивідуального плану лікування пацієнтів із ЦД 1 типу:

- адекватна інсулінотерапія, що дає можливість досягти найкращого глікемічного контролю без частих гіпо- і гіперглікемій;

- корекція харчування; дозовані фізичні навантаження;
- відмова від шкідливих звичок;
- самоконтроль рівня глюкози крові (ГК) і навантаження.

Пацієнтам із ЦД-1 рекомендується обирати метод введення інсуліну, ураховуючи їх потреби й особисті вподобання.

Лікар-ендокринолог призначає інсулінотерапію в умовах спеціалізованого стаціонару.

Пацієнтам із ЦД-1 пероральні цукрознижувальні препарати (ПЦЗП) призначати не потрібно.

Лікування діабетичного кетоацидозу (ДКА) легкого ступеня проводять в ендокринологічному (за відсутності – у терапевтичному) відділенні, середнього й тяжкого ступеня – у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ).

Лікування гіпоглікемічної коми проводять у ВІТ.

Метою лікування гострих ускладнень ЦД-1 є якнайшвидше надання відповідної допомоги пацієнтам із ЦД-1 у закладах, що надають спеціалізовану стаціонарну допомогу.

Доведено, що досягнення та підтримання цільового рівня глікемії запобігає розвитку і/або прогресуванню ускладнень. Відсутні докази щодо ефективності використання ПЦЗП, зокрема метформіну, у поєднанні з інсулінотерапією в пацієнтів із ЦД-1. Розвиток гострих ускладнень ЦД-1 призводить до загрози життю пацієнта.

Необхідні дії. Обов'язкові:

Розробити індивідуальний план лікування (Панель 2).

При первинному встановленні діагнозу ЦД-1 запропонувати пацієнту стаціонарне лікування, а також комплексний обсяг допомоги при лікуванні діабету та, за можливості, цілодобовий доступ до консультацій.

Призначити пацієнту інсулінотерапію на засадах індивідуальної схеми багаторазових щоденних ін'єкцій (інтенсифікованої базис-болусної схеми):

- обрати метод введення інсуліну, ураховуючи потреби й особисті вподобання пацієнта;
- навчити пацієнта і перевірити практичні навички в проведенні ін'єкцій інсуліну та умови зберігання препаратів інсуліну в домашніх умовах;
- попередити про загрозу розвитку гіпоглікемії, її симптоми, методи запобігання й усунення.

Призначити заходи із самоконтролю рівня ГК.

Індивідуальний план медичної допомоги при ЦД 1 типу

Панель 2

Прізвище, ім'я, по батькові (за наявності) пацієнта _____
 Дата складання _____
 Строк дії (зазвичай 1 рік із регулярним переглядом) _____
 Освітні заходи з ЦД, у тому числі призначення щодо харчування _____
 Схема інсулінотерапії _____
 Опис схеми і засобів самоконтролю _____
 Оцінка факторів судинного ризику з урахуванням рівнів екскреції альбуміну, куріння, контролю рівня глюкози в крові, АТ, повного ліпідного профілю (у тому числі ЛПВЩ і холестерину, ЛПНЩ і тригліцеридів), віку, сімейного анамнезу уражень судин, абдомінального ожиріння) _____
 Оцінка розвитку пізніх ускладнень _____
 Визначення засобів комунікації і частоти візитів до ендокринолога, а також оглядів суміжних спеціалістів (офтальмолога, нефролога, невролога, стоматолога) _____
 Дата обов'язкового наступного щорічного огляду _____
 Прізвище, ім'я, по батькові (за наявності) лікаря _____ (підпис)

Призначити дієтотерапію; визначити кількість ХО для можливості проведення взаємозаміни продуктів.

Поінформувати пацієнта про те, що він може відчувати тимчасову часткову фазу ремісії (або «медовий місяць»), упродовж якої низької дози інсуліну (<0,5 Од/кг ваги тіла на добу) може бути достатньо для підтримання рівня HbA_{1c} <7%.

Ужити заходів із психосоціальної адаптації пацієнтів із ЦД-1, зокрема:

- емоційне підтримання пацієнта, а також членів його сім'ї;
- своєчасний доступ до лікаря-психіатра для лікування психічних розладів;
- за наявності впродовж тривалого часу незадовільних показників глікемічного контролю запропонувати скринінг на тривогу і депресію;
- за підозри на тривожний стан або депресію негайно направити до медичного психолога / психіатра;
- оцінити стан когнітивних функцій, за наявності когнітивної дисфункції направити на консультацію до психолога;
- інформувати пацієнтів із уперше діагностованим ЦД про підтримання з боку держави та наявні державні програми для пацієнтів із ЦД.

Запропонувати наставництво та навчання самоконтролю рівня ГК з метою поліпшення самооцінки і глікемічного контролю.

Надати інформацію щодо стану здоров'я в разі ЦД, самоконтролю захворювання та лікування в доступній формі або у вигляді Інформаційного листа (Панель 3).

Направити пацієнта до «Школи самоконтролю хворих на цукровий діабет» (на момент діагностики захворювання, надалі щороку).

Панель 3

Інформаційний лист для пацієнта з ЦД 1 типу

З метою запобігання виникненню ускладнень усім пацієнтам необхідно постійно здійснювати самоконтроль ЦД 1 типу, а саме:

- Дотримуватися дієти та контролювати вміст вуглеводів і жирів у раціоні харчування.
- Здійснювати контроль рівня глюкози в крові згідно з рекомендаціями лікаря.
- Відмовитися від вживання тютюнових виробів, зловживання алкоголем.
- Регулювати фізичні навантаження.
- Здійснювати належний догляд за ступнями.
- Контролювати рівень АТ.
- Здійснювати контроль маси тіла і намагатися нормалізувати її.
- Рівень HbA_{1c} потрібно визначати щонайменш двічі на рік.

Щонайменш 1 раз на рік проходити такі обстеження:

- Визначення ліпідного профілю.
- Проведення аналізу сечі на альбумінурію.
- Визначення рівня креатиніну сироватки крові, співвідношення альбумін/креатинін (САК) у першій ранковій сечі і швидкості клубочкової фільтрації.
- Обстеження очного дна з приводу діабетичної ретинопатії.
- Обстеження нижніх кінцівок із приводу ішемії, невротії, загального стану нижніх кінцівок.
- Консультації спеціалістів за наявності показань (офтальмолога, нефролога, ін.).
- Визначення індексу маси тіла, обхвату талії.
- Визначення психологічного стану.
- Перевірка сексуального здоров'я.

Оцінити ступінь виконання пацієнтом раніше наданих рекомендацій та призначень, за необхідності – вносити корективи.

У разі недосягнення цільового рівня глікемії упевнитись, що пацієнт дотримується наданих призначень, і проконтролювати сформовані практичні навички.

Направити пацієнта до ЗОЗ, що надає спеціалізовану стаціонарну медичну допомогу, у разі:

- неефективності терапії, недосягнення показників глікемічного контролю за виконання пацієнтом усіх призначень;

- гострих ускладнень ЦД-1;
- прогресування хронічних ускладнень ЦД-1, що не корегуються в амбулаторних умовах, або наявності супутніх захворювань, що не корегуються в амбулаторних умовах.

У випадку незадовільного контролю глікемії за допомогою багаторазових щоденних ін'єкцій розглянути можливість безперервної підшкірної інфузії інсуліну з використанням інсулінової помпи.

Рекомендувати постійну підшкірну інфузію інсуліну (інсулінову помпу) за умови, якщо інтенсифікована інсулінотерапія з використанням аналогів інсуліну неефективна – не вдається підтримувати рівень HbA_{1c} не вище 7,0% без розвитку гіпоглікемії, незважаючи на високий рівень самоконтролю. При гіпоглікемії рівня 1 чи 2 надати пацієнту, який може ковтати, будь-яку рідину, що містить глюкозу/сахарозу, в обсязі 1-2 ХО. Якщо гіпоглікемія спричинена інсуліном тривалої дії, особливо в нічний час, треба додатково вжити 1-2 ХО повільно засвоюваних вуглеводів (хліб, каша тощо). У разі гіпоглікемії рівня 3 пацієнтам зі зниженим рівнем свідомості, які не можуть безпечно приймати пероральне лікування, необхідно: ввести внутрішньом'язово глюкагон, контролювати відповідь через 10 хв, а потім ввести внутрішньовенно глюкозу, якщо рівень свідомості істотно не поліпшується; коли відновиться ковтання, дати пероральні вуглеводи. Пацієнтам із ДКА необхідно забезпечити баланс рідини, корекцію ацидозу, профілактику й лікування респіраторного дистрес-синдрому, набряку мозку, корекцію електролітного балансу, моніторинг серцевої діяльності.

За наявності хронічної больової діабетичної невротатії медична допомога надається згідно з відповідними галузевими стандартами медичної допомоги. Визначити наявність і провести оцінку хронічних ускладнень ЦД 1 типу: автономної невротатії, діабетичної ретинопатії, діабетичної нефропатії, проблем, пов'язаних із діабетичною

стопною, судинного ризику та за необхідності скерувати пацієнта до відповідного фахівця.

Бажано:

Забезпечити надання інформаційних матеріалів (друкованих, аудіо-, відео-, в електронному вигляді) та здійснювати подальше підтримання пацієнта.

Надавати інформацію пацієнтам щодо громадських діабетичних організацій та їхні контактні дані.

Залучати пацієнта до участі в програмах немедикаментозної корекції (відмова від куріння, психологічна і фізична реабілітація).

Подальше спостереження

Пацієнти потребують щорічної оцінки ризику розвитку судинних ускладнень. Ті, у кого встановлено підвищений ризик, мають отримувати відповідні втручання і регулярно обстежуватися. Необхідно звернути увагу на альбумінурію, наявність ознак метаболічного синдрому, фактори умовного ризику (сімейний анамнез, порушення ліпідного профілю, підвищений АТ, уживання тютюнових виробів).

Пацієнти мають щороку обстежуватися для визначення уражень органів-мішеней, оцінки стану очей, нирок, нервів, стоп і артерій. За результатами оцінювання мають бути запропоновані відповідні втручання і/або направлення з метою зменшення прогресування хронічних ускладнень.

Необхідні дії. Обов'язкові:

Оцінити ступінь виконання пацієнтом раніше наданих рекомендацій і призначень, за необхідності – вносити корективи. У разі недосягнення цільового рівня глікемії упевнитись, що пацієнт дотримується наданих призначень, і проконтролювати сформовані практичні навички.

Проводити клінічний моніторинг рівня ГК (HbA_{1c}) кожні 3-6 міс, залежно від досягнутого рівня контролю ГК, стабільності контролю рівня ГК, змінити дози інсуліну або схеми введення.

Щонайменше 1 раз на рік мають бути проведені такі обстеження:

- визначення ліпідного профілю;
- аналіз сечі на альбумінурію або визначення співвідношення альбумін/креатинін сечі;
- визначення швидкості клубочкової фільтрації;
- обстеження очного дна з приводу діабетичної ретинопатії;
- обстеження нижніх кінцівок із приводу ішемії, невротатії, загального стану нижніх кінцівок;
- визначення індексу маси тіла, окружності талії;

- оцінка психологічного стану;
- оцінка сексуального здоров'я.

За результатами обстеження, за необхідності, скерувати пацієнта до відповідних фахівців до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу.

Опис етапів медичної допомоги

ЦД можна розділити на такі види:

- ЦД 1 типу (автоімунна деструкція клітин, як правило, призводить до абсолютного дефіциту інсуліну, у тому числі до прихованого автоімунного діабету в зрілому віці).
- ЦД 2 типу (прогресуюча втрата адекватної секреції інсуліну β -клітинами, часто на тлі інсулінорезистентності).
- Специфічні типи ЦД, спричинені іншими причинами, наприклад синдромами моногенного діабету (такими як ЦД новонароджених і молодих людей), екзокринними захворюваннями підшлункової залози (такими як муковісцидоз і панкреатит), а також ятрогенний діабет або ЦД, зумовлений хімічними речовинами (наприклад, при

застосуванні глюкокортикоїдів, лікуванні ВІЛ/СНІДу або після трансплантації органів).

- Гестаційний ЦД (діабет, діагностований у II або III триместрі вагітності, у разі якщо не було чітко діагностовано діабет до гестації).

Стадії ЦД 1 типу наведені в таблиці 2.

Класичними симптомами діабету є спрага, полідипсія (підвищене споживання води), поліурія (збільшення діурезу) і втрата маси тіла.

Діабет можна діагностувати на основі визначення рівня глюкози в плазмі крові, критеріями є значення глюкози в плазмі натще (ГПН), або 2-годинне значення глюкози в плазмі (2-год-ГП) під час проведення перорального тесту на толерантність до глюкози (ПТГГ), або рівень HbA_{1c} (рис.).

Майже завжди наявні метаболічні зміни, такі як гіперглікемія (надмірний уміст глюкози в крові), значна глюкозурія (глюкоза в сечі) і кетонурія (надмірний уміст кетонів у сечі).

На момент встановлення діагнозу приблизно 25% пацієнтів мають ДКА. В осіб із тяжкими

Таблиця 2. Стадії ЦД 1 типу

	Стадія 1	Стадія 2	Стадія 3
Характеристики	Автоімунна Нормоглікемія Пресимптоматична	Автоімунна Дисглікемія Пресимптоматична	Уперше діагностована гіперглікемія Симптоматична
Діагностичні критерії	Наявність антитіл Немає ПГН і ПТГ	Наявність антитіл Дисглікемія ПГН або ПТГ ГПН – 100-125 мг/дл (5,6-6,9 ммоль/л) 2-годинний ПГ 140-199 мг/дл (7,8-11,0 ммоль/л) HbA_{1c} 5,7-6,4% (39-47 ммоль/моль)	Клінічні симптоми Діабет за стандартними критеріями

Примітки. ПГН – порушення рівня глюкози натще; ПТГ – порушення толерантності до глюкози; ГПН – глюкоза плазми натще; ПГ – постпрандіальна глюкоза.

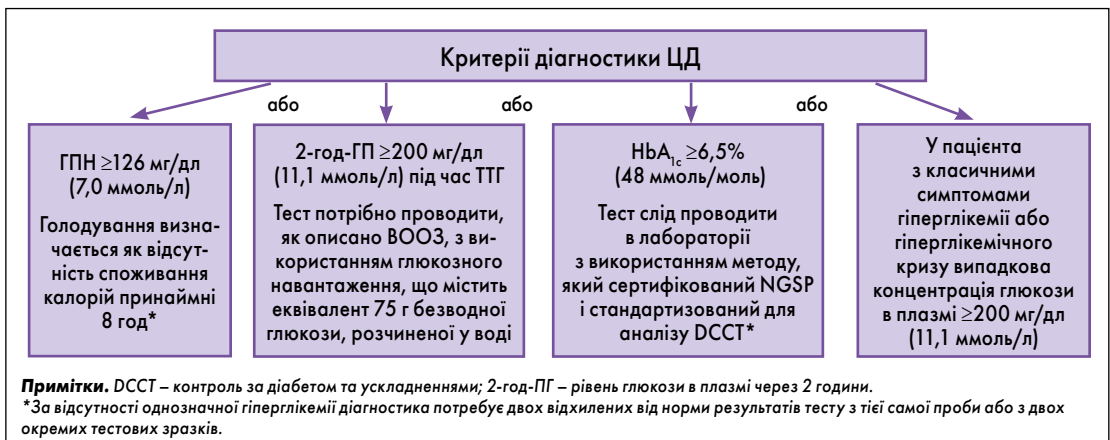


Рис. Критерії діагностики ЦД

симптомами діагноз може бути підтверджений шляхом випадкового визначення концентрації глюкози в плазмі $\geq 11,1$ ммоль/л. ПТТГ зазвичай не є доцільним у пацієнтів із симптомами.

У незвичайних ситуаціях, коли немає симптомів, але концентрація глюкози в плазмі $\geq 11,1$ ммоль/л, рекомендується проводити тест на рівень ГПН і/або для підтвердження діагнозу може знадобитися ПТТГ. Вимірювання рівня ГПН має здійснюватися як мінімум через 8 год без споживання калорій. Якщо концентрація глюкози в плазмі $\geq 7,0$ ммоль/л, це може підтвердити діагноз. ПТТГ: пероральний прийом 1,75 г глюкози/кг маси тіла (максимум 75 г глюкози) з вимірюванням рівнів глюкози до і через 2 год після прийому глюкози. Діагноз підтверджується у разі концентрації глюкози в плазмі $\geq 11,1$ ммоль/л у крові, зібраної через 2 год після введення глюкози.

Порушення регуляції глюкози (метаболічний стан проміжний між нормальним гомеостазом і діабетом) спостерігають у двох формах: порушення толерантності до глюкози (концентрація глюкози в плазмі крові натще $< 7,0$ ммоль/л і концентрація глюкози в плазмі $\geq 7,8$ ммоль/л,

але $< 11,1$ ммоль/л через 2 год після споживання глюкози); порушення глікемії натще (концентрація глюкози в плазмі натще $\geq 5,6$ ммоль/л, але $< 7,0$ ммоль/л, концентрація глюкози в плазмі $< 7,8$ ммоль/л через 2 год після споживання глюкози).

Порушення толерантності до глюкози та порушення глікемії натще є категоріями ризику майбутнього діабету і/або серцево-судинних захворювань у дорослих, а не клінічними категоріями.

Додатково для визначення ЦД 1 типу в дорослих достатньо визначити тільки антитіла до глютамінокислої декарбоксилази. Якщо вони відсутні, тоді додатково необхідно визначити антитіла до острівцевої тирозинфосфатази (IA-2) і антитіла до цинкового транспортера (ZNT8).

Диференційна діагностика ЦД-1 і ЦД-2

Особи з порушеннями регуляції глюкози і/або безсимптомною м'якою гіперглікемією можуть мати ЦД не 1 типу (наприклад, ранній початок ЦД 1 типу, інші синдроми резистентності до інсуліну, діабет у молодому віці і молекулярні/ферментативні порушення; табл. 3).

Таблиця 3. Диференційна діагностика ЦД-1 і ЦД-2

Ознака	ЦД 1 типу	ЦД 2 типу
Вік пацієнта під час дебюту захворювання	Частіше до 25-30 років	Частіше після 35-40 років
Характер початку захворювання	Раптовий (швидкий)	Поступовий (часто виявляється випадково)
Ожиріння	Немає	Наявне у 60-80% пацієнтів
Динаміка маси тіла після маніфестації ЦД	Різка схуднення від моменту початку захворювання	Можлива незначна втрата маси тіла
Випадки захворювання в родині	Можливі	Наявні
Асоціація з HLA-галлотипами (B8, DR3, B15, DR4)	Є	Немає
Поєднання з аутоімунними захворюваннями	Частіше є	Немає
Антитіла до острівців підшлункової залози	Визначаються	Не визначаються
Антитіла до декарбоксилази глютамінової кислоти	Визначаються	Не визначаються
Уміст інсуліну і с-пептиду в плазмі крові	Знижений або не виявляється	Нормальний або підвищений
Схильність до кетозу	Є	Немає
Потреба в інсуліні	Є (інсулін життєво необхідний)	Немає
Позитивний ефект від застосування ПЦЗП	Відсутній	Наявний

ЦД-1 сумнівний, якщо пацієнт:

- має сімейну історію діабету;
- має ожиріння на момент перших проявів захворювання;
- має африканське або азіатське походження;
- має потребу в інсуліні $<0,5$ Од/кг ваги тіла на добу поза частковою фазою ремісії;
- не потребує інсулінотерапії;
- рідко або ніколи не мав кетонів у сечі (кетонурія) під час епізодів гіперглікемії;
- має ознаки резистентності до інсуліну (наприклад, акантоз);
- має пов'язані порушення функції, такі як захворювання очей, глухота чи інші системні захворювання або синдроми.

Відповідність даних пре- і постпрандіального рівня глюкози плазми цільовому значенню HbA_{1c} наведена в таблиці 4.

Інсулінотерапія

Більшість пацієнтів із ЦД 1 типу потрібно лікувати за допомогою декількох щоденних ін'єкцій прандіального і базального інсуліну або безперервної підшкірної інфузії інсуліну. Зазвичай потреба в інсуліні може бути визначена на основі маси тіла пацієнта, при цьому типові дози становлять від 0,4 до 1,0 Од/кг/добу. Під час статевого дозрівання, вагітності та певних захворювань існує потреба у збільшенні дози інсуліну. Рекомендована типова стартова доза для лікування метаболічно стабільних пацієнтів із ЦД 1 типу становить 0,5 Од/кг/добу, причому половину цієї дози потрібно вводити у вигляді прандіального інсуліну і використовують для контролю рівня глюкози в крові після їди, іншу половину – у вигляді базального інсуліну для контролю глікемії в період між прийомами їжі.

Пацієнти з ЦД 1 типу для зниження ризику гіпоглікемії можуть використовувати аналоги інсуліну швидкої дії.

Типові схеми багаторазових ін'єкцій інсуліну в пацієнтів із ЦД 1 типу поєднують введення інсулінів короткої дії (прандіальні) перед уживанням їжі з ін'єкціями інсуліну тривалої дії (базальний), як правило, на ніч. Дозу базального інсуліну титрують до досягнення цільового рівня глікемії натще. Підвищення рівня глікемії після їди краще контролювати за допомогою своєчасного введення прандіального інсуліну. Оптимальний час введення прандіального інсуліну варіює залежно від фармакокінетики препарату, рівня глюкози в крові перед їжею та споживання вуглеводів. Отже, рекомендації щодо введення інсуліну мають бути індивідуальними.

Ін'єкції інсуліну на час прийому їжі мають забезпечуватися у вигляді ін'єкцій немодифікованого (розчинного) інсуліну або аналогів інсуліну швидкої дії перед основними прийомами їжі. Аналоги інсуліну швидкої дії рекомендовано в тому числі використовувати в таких клінічних випадках: за наявності нічної чи пізньої гіпоглікемії між прийомами їжі; у тих, у кого вони дають можливість досягти цільового рівня контролю глюкози в крові без перекусів між основними прийомами їжі і це є необхідним або бажаним. Базове постачання інсуліну (у тому числі нічного) має забезпечуватися шляхом використання ізофан-інсуліну (НПХ) або аналогів інсуліну тривалої дії.

Аналоги інсуліну тривалої дії в тому числі рекомендовано використовувати в таких випадках: нічна гіпоглікемія є проблемою на інсуліні НПХ; вранішня гіперглікемія на інсуліні НПХ призводить до складного контролю денного рівня глюкози в крові.

Схеми інсуліну двічі на день мають використовуватися тими пацієнтами, які вважають кількість щоденних ін'єкцій важливим питанням якості життя: двофазні препарати інсуліну

Таблиця 4. Відповідність даних пре- і постпрандіального рівня глюкози плазми цільовому значенню HbA_{1c}

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

(премікси) часто є препаратами вибору за цих обставин; премікс, двофазний аналог інсуліну швидкої дії, може бути корисним тим, хто схильний до гіпоглікемії в нічний час; такі схеми двічі на день можуть також допомогти тим, кому складно дотримуватися часу обідньої ін'єкції інсуліну, а також пацієнтам із труднощами в навчанні, яким може знадобитися допомога інших.

У разі значних змін із дня на день типу харчування і фізичної активності через умови праці та відпочинку потрібен ретельний і детальний моніторинг їх самоконтролю і схем ін'єкції інсуліну. Є потреба в розгляді незвичайних типів і комбінацій усіх необхідних препаратів.

У пацієнтів, в яких передбачаються періоди голодування або сну після їди (наприклад, під час

релігійних свят і постів або після нічної зміни), необхідно розглянути аналог інсуліну швидкої дії перед їдою.

У пацієнтів із хаотичним і важко передбачуваним контролем рівня глюкози в крові (гіпер- і гіпоглікемія в будь-який час), а не зміною в раніше оптимізованій схемі інсуліну, треба враховувати таке: ресуспендування інсуліну і техніку введення інсуліну; місця ін'єкцій; навички самоконтролю та самообслуговування; характер способу життя; психологічні і психосоціальні труднощі; можливі органічні причини, такі як гастропарез.

Безперервна підшкірна інфузія інсуліну (або інсулінова помпа) рекомендується як варіант за умови, що мультидозова інсулінотерапія була невдалою або пацієнт ставиться до лікування відповідально і компетентно.

ПЦЗП, як правило, не мають використовуватися для лікування ЦД-1.

Характеристика препаратів інсуліну подана в таблиці 5.

Таблиця 5. Характеристика препаратів інсуліну

Вид інсуліну	Міжнародна непатентована назва	Початок дії	Пік дії	Максимальна тривалість дії
Інсуліни та аналоги інсулінів короткої дії	Інсулін людський Інсулін аспарт Інсулін глужізін Інсулін лізпро	30 хв 10-20 хв 10-20 хв 15 хв	1-4 год 1-3 год Відсутні дані 30-70 хв	5-9 год 3-5 год Відсутні дані 2-5 год
Інсуліни та аналоги середньої тривалості дії (інсулін НПХ)	Інсулін людський	30-90 хв	2-12 год	11-24 год
Комбіновані препарати інсулінів і аналогів короткої та середньої тривалості дії	Інсулін людський Інсулін лізпро Інсулін аспарт	0-1,5 год 15 хв 10-20 хв	1-8,5 год 30-70 хв 1-4 год	12-24 год 13-22 год 24 год
Комбіновані препарати інсулінів і аналогів короткої дії з інсулінами середньої і тривалої дії	Інсулін аспарт/деглюдек	Після введення	72 хв	>24 год
Аналоги інсуліну тривалої дії	Інсулін гларгін 100 Од/мл Інсулін гларгін 300 Од/мл Інсулін детемір Інсулін деглюдек	Після введення Після введення Після введення Після введення	Відсутній Відсутній Відсутній Відсутній	<24 год <36 год <24 год (залежно від дози) ¹ >42 год (залежно від дози) ¹

Примітки. ¹ – при введенні в дозі 0,2-0,4 Од/кг маси тіла 50% максимальний ефект розвивається через 3-4 год, тривалість – приблизно 14 годин.

Введення інсуліну

Пацієнти, які застосовують ін'єкційний інсулін, потребують доступу до засобів введення інсуліну, які забезпечують їм оптимальне самопочуття, часто з використанням одного або більше типу ін'єкційних інсулінових шприц-ручок.

Ін'єкції інсуліну необхідно робити глибоко в підшкірну жирову клітковину. Щоб добитися цього, мають бути доступні голки відповідної для пацієнта довжини.

Пацієнти мають бути поінформовані, що черевна стінка є терапевтичним вибором для ін'єкцій інсуліну перед їдою.

Пацієнти мають бути поінформовані, що суспензійний інсулін розширеної дії, наприклад інсулін-ізофан (НПХ), може забезпечити триваліший профіль дії у разі введення в підшкірну тканину стегна, а не в руку або черевну стінку.

Пацієнтам необхідно рекомендувати використовувати одну анатомічну ділянку для ін'єкцій у той самий час доби, але зі зміщенням місця ін'єкції в шкіру в цій ділянці.

Пацієнти мають бути забезпечені відповідними контейнерами для збору використаних голки. Потрібно домовитися щодо утилізації цих контейнерів.

Треба перевіряти стан місця ін'єкції, а також проводити контроль рівня глюкози в крові.

Базисні рівні інсуліну в пацієнтів із ЦД-1 наведено в таблиці 6.

Моніторинг глікемічного контролю

Метою довготривалого глікемічного контролю рівня HbA_{1c} для більшості невагітних дорослих становить $<7\%$ (53 ммоль/моль) без гіпоглікемії. Контролювати рівень HbA_{1c} необхідно 2-4 рази на рік (можливий частіший контроль за тривалої декомпенсації вуглеводного обміну). Прагнення

досягти низького рівня HbA_{1c} може призвести до підвищеного ризику гіпоглікемії, а високий рівень HbA_{1c} – до розвитку хронічних мікросудинних ускладнень.

Оптимальною метою короткотривалого глікемічного контролю натще є рівень глюкози в крові 4,5-7,5 ммоль/л і після прийому їжі – <10 ммоль/л.

Пацієнтів потрібно заохочувати проводити вимірювання рівня глюкози в крові не менше 4 разів на добу. Моніторинг вмісту глюкози в сечі менш ефективний.

Пацієнтам, які використовують схеми багатозазначених щоденних ін'єкцій, необхідно рекомендувати корегувати дозу інсуліну після вимірювання глюкози в крові до їди, перед сном та іноді вночі.

Пацієнтам із частими гіпоглікеміями або гіперглікеміями можна запропонувати безперервний моніторинг рівня ГК.

Результати безперервного моніторингу глікемічного контролю показують варіабельність глікемії, яку не відображає рівень HbA_{1c} . Тому саме показники, отримані в результаті безперервного моніторингу рівня глюкози – TIR (час у цільовому діапазоні) і TBR (час нижче діапазону), рекомендують використовувати в поєднанні з рівнем HbA_{1c} для оптимального моніторингу глікемічного контролю.

Необхідно забезпечити можливість навчання пацієнтів із ЦД 1 типу узгодженню дози прандіального інсуліну зі спожитими вуглеводами, а також правильному вживанню вуглеводів, контролю рівня глюкози в крові перед початком їди та передбачуваній фізичній активності.

Вимагати ведення щоденника самоконтролю рівня ГК для досягнення цільових параметрів компенсації вуглеводного обміну і зменшення частоти епізодів гіпоглікемії.

Таблиця 6. Базисні рівні інсуліну в пацієнтів із ЦД-1

Стан	Доза інсуліну
Період ремісії	$<0,5$ МО/кг/доба
Дорослі	0,5-1,0 МО/кг/доба
Тривала декомпенсація	2,0-2,5 МО/кг/доба

Частина 2: Гострі ускладнення, ведення вагітних із ЦД 1 типу

Гострі ускладнення ЦД 1 типу

Диференційна діагностика коматозних станів наведена в таблиці 7.

Гіперглікемічна кетоацидотична кома

У разі вперше виявленого ЦД від моменту появи «великих симптомів» до розвитку гіперглікемічної кетоацидотичної коми минає кілька тижнів.

Гострі запальні захворювання прискорюють розвиток тяжкого кетоацидозу, при цьому гіперглікемічна кетоацидотична кома може розвинутися впродовж доби.

Диференційну діагностику проводить із:

- гіпоглікемією;
- перитонітом;
- іншими захворюваннями, що супроводжуються порушеннями свідомості (отруєння, черепно-мозкова травма (ЧМТ), нейроінфекції тощо).

Гіперосмолярна некетоацидотична кома

Спостерігають у 3-5% випадків при ЦД.

Провокувальні чинники:

- гарячкові стани;
- надлишкове введення глюкози;
- застосування глюкокортикоїдів, діуретиків;
- стани, що супроводжуються дегідратацією;
- оперативні втручання.

Клінічна картина

Гіперосмолярна некетоацидотична кома розвивається швидше, ніж кетоацидотична (кілька днів). Для гіперосмолярної некетоацидотичної коми характерні:

- ранні неврологічні розлади (гіпертонус м'язів, ністагм, слабопозитивні менінгеальні ознаки), можуть бути судоми;
- гіпертермія;
- виражені ознаки дегідратації;
- синусова тахікардія: артеріальна гіпотензія;
- гіперглікемія ≥ 40 ммоль/л;
- олігоурія, у тяжких випадках анурія, виражена глюкозурія без кетонурії.

Дихання Куссмауля і запах ацетону у видихуваному повітрі не характерні.

Диференційну діагностику проводять із гіперглікемічною кетоацидотичною комою. Головною відмінністю є відсутність при гіперосмолярній некетоацидотичній комі ознак кетоацидозу на тлі значної дегідратації, високої

гіперглікемії. Наявність неврологічної симптоматики може призводити до помилкового діагнозу органічної патології центральної нервової системи.

Гіперлактаатацидемична кома

Спостерігають в 5-8% випадків при ЦД.

Провокувальні чинники:

- гіпоксія будь-якого генезу (серцева і дихальна недостатність, анемія, шок, кровотеча, надмірне фізичне навантаження, інтоксикація);
- прийом великих доз бігуанідів;
- тяжкі супутні захворювання печінки, нирок, серця, легенів.

Клінічна картина

Кома розвивається гостро, упродовж декількох годин.

Настанню коми передують біль у м'язах, біль за грудниною, нудота, блювання, діарея, тахіпное. З поглибленням ацидозу порушується свідомість, перед розвитком сопуру можливе збудження. Шкіра бліда, з мармуровим відтінком, холодна, дегідратація не виражена, розвиваються дихання Куссмауля, артеріальна гіпотензія аж до колапсу, олігоурія, у тяжких випадках анурія. Запаху ацетону у видихуваному повітрі немає. Гіперглікемія до 20-25 ммоль/л, глюкозурія, гіперкетонемія і кетонурія немає, кисла реакція сечі.

Диференційну діагностику проводять з іншими діабетичними комами, а також із захворюваннями, що супроводжуються вираженим метаболічним ацидозом.

Гіпоглікемічні стани

У більшості випадків гіпоглікемічні стани виникають у пацієнтів із ЦД у разі ІТ і недотриманні часу прийому їжі. Рідше причиною гіпоглікемічних станів може бути інсулінома, фізичне навантаження.

Безпосередньою причиною гіпоглікемічних станів у разі ЦД є:

- порушення режиму прийому їжі;
- передозування ПЦЗП.

Сприяють розвитку гіпоглікемічних станів:

- хронічна ниркова недостатність;
- прийом етанолу, саліцилатів, бета-адреноблокаторів.

Таблиця 7. Клінічні критерії диференційної діагностики коматозних станів

Критерії діагностики	Кетоацидотична кома	Гіперосмолярна кома	Молочнокисла (гіперлактатацидемічна)	Гіпоглікемічна кома
Анамнез	Уперше виявлений ЦД, порушення режиму харчування, режиму ІТ, інфекції, стрес	Уперше виявлений ЦД, порушення режиму харчування, режиму ІТ, інфекції, стрес	Лікування бігуанідами захворювань, що супроводжуються гіпокісією	Надлишкове введення інсуліну, ПЦЗП, надмірна фізична робота, голод
Предвісники	Слабкість, нудота, спрага, блювання, сухість у роті, поліурія	Слабкість, млявість, судоми, спрага, поліурія	Нудота, блювання, біль у м'язах, за грудниною	Відчуття голоду, тремтіння, пітливість, диплопія
Розвиток коми	Повільний (2-3 дні, на тлі супутньої патології – 1 день)	Повільний (10-12 днів)	Повільний (2-3 дні)	Швидкий (хвилини)
Особливості передкоматозного стану	Поступова втрата свідомості	Млявість, свідомість зберігається довго	Сонливість, млявість	Збудження, яке переходить у кому
Дихання	Куссмауля, запах ацетону	Часте, поверхнєве	Куссмауля без ацетону	Нормальне
Пульс	Частий	Частий	Частий	Частий, нормальний, сповільнений
АТ	Знижений	Різко знижений, колапс	Різко знижений	Нормальний або підвищений
Шкіра	Суха, тургор знижений	Суха, тургор знижений, загострені риси обличчя	Суха, тургор знижений	Волога, тургор нормальний
Тонус очних яблук	Знижений	Різко знижений	Дещо знижений	Нормальний чи підвищений
Діурез	Поліурія, потім олігоурія	Поліурія, олігоурія, анурія	Олігоурія, анурія	Нормальний
Рівень глікемії	Високий	Дуже високий	Підвищений	Низький
Рівень глюкозурії	Високий	Високий	За наявності гіперглікемії	Відсутній
Осмолярність крові	Підвищена	Різко підвищена	Нормальна	Нормальна
Рівень кетонурії	Високий	Відсутній	Відсутній	Відсутній
Рівень натріємії	Нормальний	Високий	Нормальний	Нормальний
Рівень каліємії	Знижений	Знижений	Нормальний	Нормальний
Рівень азотемії	Підвищений чи нормальний	Нормальний чи підвищений	Нормальний	Нормальний
рН крові	Знижений	Нормальний	Знижений	Нормальний
Інші ознаки	Відсутні	Нервово- психічні розлади, клініка тромбозів, гострі порушення мозкового кровообігу, часто гіпертермія	Поліморфна неврологічна симптоматика	Лікування

Примітки. ІТ – інсулінотерапія; АТ – артеріальний тиск; ПЦЗП – пероральний цукрознижувальний препарат.

Клінічна картина

Стадія провісників (спостерігають не в усіх хворих): суб'єктивне відчуття раптової слабкості, відчуття голоду, тривоги, головний біль, пітливість.

Якщо на цьому рівні гіпоглікемічний стан не усунуто прийомом вуглеводів, розвивається психомоторне збудження, потім оглушення, судоми, сопор і кома.

Стадія розгорнутої гіпоглікемії:

- порушення свідомості від оглушення до коми;
- виражена пітливість, тахікардія;
- спочатку підвищення АТ, потім зниження;
- клоніко-тонічні судоми;
- тургор тканин не змінений;
- рівень 2, 3 гіпоглікемії.

Диференційну діагностику проводять із:

- гіперглікемічною/кетозацیدотичною комою;
- епілепсією; енцефалітом;
- ЧМТ;
- отруєннями.

Гіпоглікемія

Відносний інсуліновий надлишок і як результат – зниження рівня глікемії, гіпоксія можуть призвести до гострих ускладнень ЦД-1 (гіпоглікемічного стану).

Провокувальні фактори:

- безпосередньо пов'язані з медикаментозною цукрознижувальною терапією: передозування інсуліну, помилка пацієнта, помилка функції інсулінової шприц-ручки, глюкометра, свідоме передозування;
- помилка лікаря (надзвичайно низький цільовий рівень глікемії, надзвичайно високі дози);
- зміна фармакокінетики інсуліну або пероральних лікарських засобів (ЛЗ): зміна ЛЗ, ниркова і печінкова недостатність, високий

титр антитіл до інсуліну, неправильна техніка ін'єкцій;

- підвищення чутливості до інсуліну: тривале фізичне навантаження (у тому числі статеві стоєнки), ранній післяпологовий період, надниркова або гіпофізарна недостатність, медикаменти;

- харчування: пропуск прийому їжі або недостатня кількість, алкоголь, обмеження харчування для зниження маси тіла (без відповідного зменшення дози цукрознижувальних ЛЗ);

- уповільнення спорожнення шлунка (при автономній невропатії), блювання, синдром мальабсорбції;

- вагітність (перший триместр) та грудне вигодовування;

- погодні умови (спека);

- гарячий душ;

- психо-емоційні навантаження.

Необхідно надати пацієнтам та членам їхніх родин інформацію щодо профілактики гіпоглікемії перед фізичними навантаженнями: додатковий моніторинг рівня глюкози крові і вживання вуглеводів за необхідності. Рекомендувати пацієнтам носити спеціальні браслети, книжечки тощо з інформацією про наявність в особи ЦД-1.

Діабетичний кетозацидоз (ДКА)

Моніторинг лабораторних показників у разі ДКА (табл. 8):

1. Лабораторні аналізи:

- експрес-аналіз глікемії – щогодини до зниження рівня глюкози плазми до 13 ммоль/л, потім 1 раз на 3 год;

- аналіз сечі на кетонові тіла – двічі на добу в перші 2 доби, потім 1 раз на добу;

- загальний аналіз крові й сечі: початково, потім 1 раз на 2 доби;

Таблиця 8. Моніторинг лабораторних показників у разі ДКА

Аналіз	Показники
Загальний клінічний аналіз крові	Лейкоцитоз: <15000 – стресовий, >15000 – інфекція
Загальний аналіз сечі	Глюкозурія, кетонурія, протеїнурія (непостійно)
Біохімічний аналіз крові	Гіперглікемія, гіперкетонемія, підвищення рівня креатиніну (непостійно; частіше вказує на транзиторну «преренальну» ниркову недостатність, спричинену гіповолемією). Транзиторне підвищення рівня трансаміназ і КФК (протеоліз). Рівень Na ⁺ частіше нормальний, інколи знижений або підвищений. Рівень К ⁺ частіше нормальний, інколи знижений, у разі хронічної хвороби нирок (ХХН) може бути підвищений. Помірне підвищення вмісту амілази (не є ознакою гострого панкреатиту)
КЛС	Декомпенсований метаболічний ацидоз

- Na^+ , K^+ сироватки: кожні 2 год до зменшення основних симптомів, потім кожні 4-6 год;
- розрахунок ефективної осмолярності плазми (норма 285-295 мосмоль/л)

$$\text{Осмолярність плазми} = (\text{Na}^+ \text{ ммоль/л} + \text{K}^+ \text{ ммоль/л}) + \text{глюкоза (ммоль/л)};$$

- біохімічний аналіз сироватки крові: сечовина, креатинін, хлориди, натрію гідрокарбонат, бажано лактат – початково, потім 1 раз на 3 доби, за необхідності – частіше;

• газоаналіз та рН (можна венозної крові): 1-2 рази на добу до нормалізації кислотно-лужного стану (КЛС).

2. Інструментальні дослідження:

- погодинний контроль діурезу; контроль центрального венозного тиску (ЦВТ), АТ, пульсу і температури тіла кожні 2 год;
- ЕКГ не рідше 1 разу на добу або ЕКГ-моніторинг, пульсоксиметрія;
- пошук можливого джерела інфекції.

Інсулінотерапія в разі ДКА

Рекомендований режим малих доз (краще ведення глікемії і менший ризик гіпоглікемії та гіпокаліємії, ніж режим великих доз).

Метод малих доз інсуліну короткої дії (ІКД) внутрішньовенно струминно, а потім внутрішньовенно краплинно, ураховуючи рівень глюкози крові:

- за глікемії $\geq 17-39-0,1$ Од/кг/год;
- за глікемії від 11 до $17-0,05$ Од/кг/год;
- за глікемії < 11 – переходять на 4-6 Од підшкірно кожні 3-4 год з додаванням ЛЗ 5% розчину глюкози.

Приготування розчину інсуліну: 50 Од ІКД + 2 мл 20% розчину альбуміну (для уникнення адсорбції молекул інсуліну) на кожні 100 мл довести до 500 мл 0,9% натрію хлориду (концентрація інсуліну 1 Од в 10 мл розчину).

Проведення заходів, спрямованих на відновлення та підтримання функцій внутрішніх органів

(серця, нирок, легенів та ін.) згідно з відповідними медико-технологічними документами.

Швидкість зниження глікемії – не більш ніж 4 ммоль/л/год (небезпека зворотного осмотичного градієнту між внутрішньо- та позаклітинним простором і набряку мозку); у першу добу не знижувати рівень глюкози плазми $< 13-15$ ммоль/л.

Корекція дози інсуліну в залежності від динаміки глікемії описана в таблиці 9.

Регідратація в разі ДКА

1. Зменшити швидкість інфузії інсуліну до 0,05 Од/кг/год, коли рівень глюкози падає до < 14 ммоль/л.

2. Для поповнення рідини краще застосовувати розчини електролітів, а не колоїдні розчини.

3. 0,9% розчин натрію хлориду («фізіологічний розчин») є препаратом вибору для компенсації втрати рідини.

4. Обережне внутрішньовенне поповнення рідини в молодих дорослих людей.

5. Введення натрію гідрокарбонату не рекомендується рутинно.

6. Фосфати не треба призначати рутинно.

7. Швидкість зниження рівня глюкози має бути не менше 3,0 ммоль/л/год.

Розчини:

- 0,9% натрію хлориду (рівень скорегованого Na^+ плазми < 145 ммоль/л; якщо рівень Na^+ вищий – див. «Гіперосмолярний гіперглікемічний синдром»);

- якщо рівень глюкози плазми ≤ 13 ммоль/л: 5% або 10% глюкози (+ 3-4 Од ІКД на кожні 20 г глюкози);

- колоїдні плазмозамінники (за гіповолемії – систолический АТ < 80 мм рт. ст. або ЦВТ < 4 мм водн. ст.);

- переваги комбінованих розчинів електролітів (Рінгера, Рінгера-Локка та ін.) над розчином 0,9% натрію хлориду при ДКА не доведені.

Таблиця 9. Корекція дози інсуліну залежно від динаміки глікемії

Динаміка глікемії	Корекція дози інсуліну
Відсутність зниження в перші 2-3 год	Подвоїти наступну дозу ІКД (до 0,2 Од/кг), перевірити адекватність гідратації
Зниження приблизно 4 ммоль/л/год або зниження рівня глюкози плазми до 15 ммоль/л	Зменшити наступну дозу ІКД вдвічі (0,05 Од/кг)
Зниження > 4 ммоль/л/год	Пропустити наступну дозу ІКД, продовжувати щогодини визначати глікемію

АЙЛАР®

ІНСУЛІН ГЛАРГІН

КОНТРОЛЬ ГЛІКЕМІЇ ЗА СУЧАСНИМИ БІОТЕХНОЛОГІЯМИ



- ✓ біосиміляр оригінального лікарського засобу¹
- ✓ використовується в схемах інсулінотерапії для лікування ЦД у дорослих, підлітків та дітей віком від 2 років²
- ✓ 5 років застосування на фармацевтичному ринку України³

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Айлар® (Ilar®):

Склад: діюча речовина: інсулін гларгін. Лікарська форма: Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група, Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ A10A E04. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 2 років. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу лікарського засобу. **Застосування у період вагітності та годування груддю.** Препарат Айлар® можна призначати під час вагітності, якщо у цьому є потреба. Жодних метаболічних ефектів, спричинених проникненням інсуліну гларгіну в організм новонародженого/немовля із грудним молоком, не очікується. **Діти.** Застосовується дітям віком від 2 років. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну набагато перевищує потребу у ньому. Як і при застосуванні будь-яких інших препаратів інсуліну, у місці ін'єкційного введення можуть виникати розлади шкіри та підшкірної клітковини – ліподистрофія та емалодоз шприц, внаслідок чого швидкість всмоктування інсуліну у місці ін'єкції зменшується. Постійна зміна місця ін'єкції в межах ділянки ін'єкції може допомогти зменшити або запобігти цим реакціям. **Особливості застосування.** Айлар® не є препаратом вибору для лікування діабетичного кетозацیدозу. Замість нього у таких випадках рекомендується внутрішньовенне введення звичайного (регуляр) інсуліну. Якщо у результаті лікування не вдається досягти достатнього контролю рівня глюкози або спостерігається тенденція до збільшення епізодів гіпоглікемії, перед тим як змінювати дозування препарату, слід перевірити, чи дотримуються хворий рекомендацій щодо режиму лікування, місця введення препарату, належної техніки ін'єкційного введення, а також оцінити інші важливі фактори, які впливають на ефективність лікування. Перед використанням шприц-ручки слід уважно прочитати інструкцію з її застосування. Айлар® потрібно використовувати відповідно до інструкції. Докладну інформацію про особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Айлар®. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці! **Невідкриті картриджі.** Зберігати при температурі від +2 °С до +8 °С (у холодильнику). Не заморожувати! **Умови зберігання див. у розділі «Термін придатності».** **Упаковка.** По 3 мл у картриджі. По 5 картриджів у блістері, по 1 блістеру в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Біокон Байолоджикс Лімітед, Biocron Biologics Limited. АТ «Фармак». Р.П. № UA1574910101, наказ МОЗ України № 56, Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування дивіться в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Айлар®.

1. Оригінальний лікарським засобом є Лантус, ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Айлар® (Ilar®). 3. За даними PROXIMA RESEARCH 2023.

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для роз'яснення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Виробник АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.

Тел.: +38 (044) 496-87-87; e-mail: info@farmak.ua; веб-сайт: www.farmak.ua



Швидкість регідратації: 1 л у першу годину (з урахуванням рідини, що її було введено на догоспітальному етапі), по 0,5 л – упродовж 2-ї та 3-ї год, по 0,25 л упродовж наступних годин. Загальний об'єм інфузії впродовж перших 12 год терапії – не більше 10% маси тіла. Якщо регідратація в разі ДКА починається з 0,9% розчину натрію хлориду (поодинокі випадки справжньої гіпернатріємії), швидкість інфузії зменшують до 4-14 мл/кг/год. Швидкість регідратації корегують залежно від ЦВТ: якщо ЦВТ <4 мм вод. ст. – 1 л/год, якщо ЦВТ 5-12 мм вод. ст. – 0,5 л/год, ЦВТ >12-250-300 мл/год або за правилом: об'єм рідини, що вводиться впродовж години, не має перевищувати годинний діурез більш як на 0,5-1 л.

Відновлення електролітних порушень

За відомої концентрації K^+ і відсутності порушення функції нирок внутрішньовенну інфузію розчину, що містить калій, починають одночасно з введенням інсуліну (табл. 10).

Таблиця 10. Швидкість введення розчину КСІ залежно від рівня K^+ в плазмі			
K^+ плазми (ммоль/л)	Швидкість введення КСІ (г/год)		
	pH <7,1	pH >7,1	без урахування pH
<3	3	1,8	3,0
3-3,9	1,8	1,2	2,0
4-4,9	1,2	1,0	1,5
5-5,9	1,0	0,5	1,0
>6	Препарати калію не вводять		

Якщо рівень K^+ невідомий, внутрішньовенну інфузію калію починають не раніше ніж за годину після початку ІТ, під контролем ЕКГ і діурезу.

Корекція метаболічного ацидозу

Етіологічне лікування метаболічного ацидозу в разі ДКА – інсулін.

Адекватна терапія рідиною та інсуліном усуне ацидоз у разі ДКА, та звичай застосування натрію гідрокарбонату не показано. Ацидоз може бути реакцією адаптації, оскільки покращує доставку кисню до тканин, спричинюючи правий зсув дисоціації кисню крові. Надлишок натрію гідрокарбонату може призвести до підвищення

парціального тиску CO_2 у спинномозковій рідині (СМР) і парадоксального посилення ацидозу в СМР. Крім того, використання натрію гідрокарбонату у разі ДКА може затримати падіння співвідношення лактат: піруват і кетонів у крові, порівняно з внутрішньовенною інфузією 0,9% розчину натрію хлориду. В інтенсивній терапії можливе введення натрію гідрокарбонату внутрішньовенно, якщо pH залишається низьким і потрібні препарати інотропної дії.

Критерії розрешення ДКА: рівень глюкози плазми <11 ммоль/л і як мінімум два з трьох показників КЛС: натрію гідрокарбонат ≥ 18 ммоль/л, венозний pH $\geq 7,3$, аніонна різниця ≤ 12 ммоль/л. Незначна кетонурія може деякий час зберігатись.

Найчастіша супутня терапія

У зв'язку з високою ймовірною причиною ДКА є інфекції, застосовують антибіотики широкого спектра дії з подальшим мікробіологічним дослідженням (визначенням чутливості).

Харчування

Після повного відновлення свідомості, здатності ковтати, за відсутності нудоти та блювання – харчування невеликими порціями з достатньою кількістю вуглеводів і помірною кількістю білка (каші, картопляне пюре, хліб, бульйон, омлет, розведені соки без додавання цукру), з додатковим підшкірним введенням ІКД по 1-2 Од на 1 ХО. Через 1-2 доби від початку прийому їжі, за відсутності патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ), – перехід на звичайне харчування.

Гіперосмолярний гіперглікемічний синдром

Регідратація як при ДКА, з такими особливостями:

- у 1-шу год – 1 л розчину 0,9% натрію хлориду, потім – залежно від рівня Na^+ ;
- при скоригованому рівні $Na^+ > 165$ ммоль/л сольові розчини **протипоказані**.

Регідратацію починають із 2,5% або 5% розчину глюкози; при скоригованому рівні $Na^+ < 165$ ммоль/л регідратацію проводять 0,9% розчином натрію хлориду; у разі гіповолемічного шоку (АТ <80/50 мм рт. ст.) спочатку внутрішньовенно дуже швидко вводять 1 л розчину 0,9% натрію хлориду або колоїдні розчини.

Швидкість регідратації: 1-ша год – 1-1,5 л рідини, 2-га і 3-тя год – по 0,5-1 л, потім по 0,25-0,5 л (під контролем ЦВТ; об'єм рідини, що вводиться впродовж години, не має перевищувати годинний діурез більш як на 0,5-1 л).

Особливості IT

З урахуванням високої чутливості до інсуліну в разі гіперосмолярногіперглікемічного синдрому на початку інфузійної терапії інсулін не вводять або вводять у дуже малих дозах – 0,5-2 Од/год, максимум 4 Од/год внутрішньовенно.

Якщо за 4-5 год від початку інфузії після часткової регідратації та зниження рівня Na^+ зберігається виражена гіперглікемія, переходять на режим дозування інсуліну, рекомендований для лікування ДКА.

Якщо одночасно з початком регідратації 0,9% розчином натрію хлориду помилково вводять вищі дози ІКД ($\geq 6-8$ Од/год), можливе швидке зниження осмолярності з розвитком набряку легень і мозку.

Рівень глюкози плазми не можна знижувати швидше ніж на 4 ммоль/л/год, а осмолярність сироватки – не більш як на 3 ммоль/л/год.

Відновлення дефіциту калію. Проводять за тими самими принципами, що й у разі ДКА. Звичайно, дефіцит калію більш виражений, ніж при ДКА.

Найчастіша супутня терапія. Як при ДКА, плюс часто – прямі антикоагулянти (нефракційований або низькомолекулярний гепарин) через високу ймовірність тромбозів і тромбоемболій.

Хронічні ускладнення ЦД-1**Діабетична периферична нейропатія**

Пацієнти з ЦД 1 типу протягом ≥ 5 років мають щороку обстежуватися на діабетичну периферичну нейропатію (ДПН), використовуючи анамнез і прості клінічні тести.

У більшості пацієнтів із діабетичною дистальною симетричною полінейропатією (ДСПН) відбувається одночасне ураження тонких і товстих нервових волокон, тому важливо проводити аналіз (за місцем лікування) обох аспектів захворювання з використанням відповідних тестів. Симптоми варіюють залежно від класу сенсорних волокон. Найпоширеніші ранні симптоми зумовлені залученням дрібних волокон і проявляються біллю та дизестезією (неприємні відчуття печіння й поколювання). Залучення великих волокон може спричинити оніміння та втрату захисної чутливості (LOPS). LOPS вказує на наявність ДСПН та є фактором ризику діабетичної виразки стопи.

Для оцінки функції великих волокон і захисної чутливості можуть бути використані такі дослідження:

1. Функція малих волокон: больова і температурна чутливість.

2. Функція великих волокон: сприйняття вібрації і тест із монофіламентом, що згинається під дією сили в 10 г.

3. Захисна чутливість: тест із монофіламент, що згинається під дією сили в 10 г.

Симетричне порушення вібраційної чутливості, виявлене за допомогою камертона (товсті волокна) і (або) тесту шпилькового уколу (тонкі волокна), може розглядатися як мінімальний критерій діагностики ДСПН в умовах клінічної практики.

Для оцінки ознак і симптомів нейропатії можна використовувати валідовані шкали.

Під час диференційної діагностики ДСПН необхідно враховувати і аналізувати дані анамнезу і (або) лабораторні показники, щоб виключити інші причини виникнення полінейропатії.

Автономна нейропатія

За наявності в пацієнта тахікардії, лабільного АТ, ортостатичної гіпотензії провести додаткове обстеження на предмет діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії.

Кардіоваскулярна автономна нейропатія маніфестує тахікардією у спокої (>100 уд./хв) і ортостатичною гіпотензією (падінням систолічного або діастолічного АТ на >20 мм рт. ст. або >10 мм рт. ст. відповідно під час зміни положення без належного збільшення частоти серцевих скорочень). Лікування, як правило, спрямоване на полегшення симптомів.

Гастропарез треба запідозрити в осіб із нестабільним глікемічним контролем або симптомами з боку верхніх відділів ШКТ без іншої встановленої причини. Виключення органічних причин обструкції вихідного відділу шлунка або виразкової хвороби (езофагогастродуоденоскопія або дослідження шлунка за допомогою барію) необхідне перед розглядом питання про діагностику гастропарезу або проведення спеціалізованого дослідження.

Золотим стандартом діагностики гастропарезу є вимірювання спорожнення шлунка зі скінтиграфією засвоєваних твердих речовин із 15-хвилинними інтервалами протягом 4 год після прийому їжі. Використання дихального тесту з ^{13}C -октановою кислотою є альтернативою.

Розглянути діагностичний гастропарезу в пацієнтів із нестабільним контролем рівня глюкози в крові і здуттям живота без причини або з блюванням, беручи до уваги можливі альтернативні діагнози.

Розглянути доцільність прийому метоклопраміду, домперидону в пацієнтів із гастропарезом.

За підозри щодо гастропарезу розглянути направлення до спеціаліста, якщо диференційний діагноз викликає сумнів або наявне стійке або тяжке блювання.

Розглянути можливість автономної нейропатії, що впливає на кишечник пацієнта з нез'ясованою діареєю, особливо по ночах.

У разі використання ЛЗ із групи трициклічних антидепресантів і гіпотензивних ЛЗ у пацієнтів з автономною нейропатією спостерігати за підвищеною вірогідністю розвитку небажаних явищ, таких як ортостатична гіпотензія.

Обстежити пацієнта з нез'ясованою проблемою випорожнення сечового міхура щодо автономної нейропатії сечового міхура. Діабетична автономна нейропатія також може спричинити розлади сечостатевої системи, у тому числі сексуальну дисфункцію і дисфункцію сечового міхура. У чоловіків діабетична автономна нейропатія може спричинити еректильну дисфункцію і/або ретроградну еякуляцію. Жіноча статевая дисфункція частіше виникає у хворих на ЦД і проявляється у вигляді зниження сексуального бажання, болю під час статевого акту, зниження сексуального збудження та недостатньої змазки. Симптоми з боку нижніх сечовивідних шляхів проявляються у вигляді нетримання сечі й дисфункції сечового міхура (ніктурія, часте сечовипускання, позиви до сечовипускання та слабкий струмінь сечі). Оцінку функції сечового міхура потрібно проводити в пацієнтів із ЦД, які мають рецидивні інфекції сечовивідних шляхів, пієлонефрит, нетримання або сечовий міхур, що пальпується.

У разі еректильної дисфункції запропонувати ЛЗ групи інгібіторів фосфодіестерази 5 типу за відсутності протипоказань і прослідкувати за досягненням цільових рівнів глікемічного

контролю. Скерувати пацієнта на консультацію до уролога за необхідності – до інших фахівців із медичного, хірургічного, психологічного лікування еректильної дисфункції.

Діабетична ретинопатія

Діабетична ретинопатія (ДР) є надзвичайно специфічним ускладненням з боку судин при ЦД і 1, і 2 типу, причому його поширеність суттєво пов'язана як із тривалістю ЦД, так і з рівнем контролю глікемії.

Обов'язкові офтальмологічні методи діагностики ДР:

1. Визначення гостроти зору (візометрія) і полів зору (периметрія).
2. Вимірювання внутрішньоочного тиску (тонометрія).
3. Біомікроскопія кришталика і склистого тіла за допомогою щільної лампи.
4. Офтальмоскопія з розширенням зіниці.
5. УЗД у разі виявлення значних помутніть у склистому тілі і кришталику.

Бажані офтальмологічні методи діагностики ДР:

1. Фотографування судин очного дна за допомогою цифрової фундускамери.
2. Флюоресцентна ангіографія судин сітківки.
3. Електрофізіологічні методи дослідження для визначення функціонального стану зорового нерва й сітківки.
4. Гоніоскопія (огляд кута передньої камери ока).

Показання для офтальмологічного втручання – лазерної фотокоагуляції – наведені в таблиці 11.

Лікування діабетичного набряку сітківки (ДНС):

Таблиця 11. Показання для лазерної фотокоагуляції

Стадія ДР	Зміни на очному дні	Методика лазерної фотокоагуляції	Строк проведення від моменту встановлення діагнозу
1	Розширення капілярів, наявність твердих ексудатів сітківки, макулопатія	Локальна і/або фокальна	Не більше 2 місяців. У разі макулопатії – терміново або впродовж декількох тижнів
2	Ретинальні крововиливи, мікроаневризми в парамакулярній та інших ділянках, м'які ексудати	Фокальна і/або панретинальна	Невідкладно або впродовж декількох тижнів
3	Ріст новоутворених судин у площині сітківки, початковий фіброз без тракції сітківки, преретинальні крововиливи	Панретинальна	Невідкладно або впродовж декількох тижнів

• Інтравітреальні ін'єкції антиваскулярного ендотеліального фактора росту (anti-VEGF) показані як лікування першої лінії для більшості пацієнтів із діабетичним макулярним набряком, який зачіпає фовеальний центр і погіршує гостроту зору.

• Макулярна фокальна/сіткова фотокоагуляція та інтравітреальні ін'єкції кортикостероїдів є адекватними методами лікування очей зі стійким діабетичним макулярним набряком, незважаючи на попередню терапію антиваскулярним ендотеліальним фактором росту, або в пацієнтів, які не є кандидатами для цього підходу як першої лінії.

Хронічна (діабетична) хвороба нирок

Виявлення хронічної (діабетичної) хвороби нирок

Усі пацієнти з ЦД-1 з/без виявленої ХХН мають 1 раз на рік здавати першу ранкову сечу для аналізу. Її відправляють для оцінки співвідношення альбуміну і креатиніну. Оцінка концентрації в сечі лише альбуміну є не повною мірою інформативною. Одночасно потрібно визначити рівень креатиніну сироватки (табл. 12).

Якщо отримано підвищені показники (за відсутності протеїнурії / інфекції сечовивідних шляхів), тест повторюють при кожному відвідуванні клініки або принаймні кожні 3-4 міс.

Результат вважається підтвердженим, якщо наступний результат (з понад двох) також аномальний ($>2,5$ мг/ммоль у чоловіків, $>3,5$ мг/ммоль у жінок).

Інші захворювання нирок потрібно запідозрити за відсутності прогресивної ретинопатії, якщо АТ є особливо високим, якщо протеїнурія розвивається раптово, при значній гематурії, при систематичному поганому самопочутті.

Важливість виявлення підвищеного рівня екскреції альбуміну треба обговорити з пацієнтом.

Залежність ризику прогресування ХНН, частоти візитів і направлень до нефролога від ШКФ і альбумінурії. У сітці ШКФ та альбумінурії кольором показано ризик прогресування, захворюваності та смертності – від найкращого до гіршого (зелений, жовтий, оранжевий, червоний, темно-червоний). Цифри в клітинках орієнтують щодо частоти відвідувань (кількість разів на рік). Зелений колір може відображати ХХН із нормальними ШКФ і співвідношення альбуміну та креатиніну лише за наявності інших маркерів ураження нирок, таких як візуалізація полікістозу нирок або аномалії біопсії нирки з подальшими вимірюваннями щороку; жовтий – потребує обережності та обстежень хоча б 1 раз на рік; помаранчевий – потребує вимірювань двічі на рік; червоний – тричі на рік; а темно-червоний – чотири рази на рік.

Таблиця 12. Класифікація ХХН залежно від ризиків її прогресування

ХХН класифікують на підставі:				Діапазони альбумінурії		
				Норма або незначне підвищення	Помірне підвищення	Значне підвищення
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-299 мг/г 3-299 мг/ммоль	≥300 мг/г ≥30 мг/ммоль
				A1	A2	A3
ШКФ категорія (мг/хв/1,73м ²) опис і діапазон	G1	Зниження від нормального до високого	≥90	1, якщо ХХН	Лікування 1	Направлення* 2
	G2	Середнє зниження	60-89	1, якщо ХХН	Лікування 1	Направлення* 2
	G3a	Зниження від середнього до помірного	45-59	Лікування 1	Лікування 2	Направлення 3
	G3b	Зниження від помірного до сильного	30-44	Лікування 2	Лікування 3	Направлення 3
	G4	Сильне зниження	15-29	Направлення* 3	Направлення* 3	Направлення 4+
	G5	Ниркова недостатність	<15	Направлення 4+	Направлення 4+	Направлення 4+

Примітка. *Направлення клініцисти можуть узгодити відповідно до клінічного маршруту пацієнта для конкретного ЗОЗ. Ускладнення ХХН.

Ускладнення ХНН наведені в таблиці 13.

Таблиця 13. Ускладнення ХНН	
Ускладнення	Медичне і лабораторне обстеження
Підвищений АТ – >140/90 мм рт. ст	АТ, маса тіла
Гіперволемія	Анамнез, фізикальне обстеження, маса тіла
Електролітні розлади	Електроліти сироватки крові
Метаболічний ацидоз	Електроліти сироватки крові
Анемія	Гемоглобін, визначення вмісту заліза за показаннями
Метаболічна хвороба кісток	Сироватковий кальцій, фосфор, паратгормон, холекальциферол
Ускладнення ХНН зазвичай поширюються у разі зниження ШКФ нижче 60 мл/хв/1,73 м ² (стадія III ХНН або вище) і стають поширенішими й тяжчими з прогресуванням ХНН. Оцінка підвищеного АТ та гіперволемії має здійснюватися під час кожного можливого клінічного контакту; лабораторне обстеження загалом показано кожні 6-12 міс у разі ХНН III стадії, кожні 3-5 міс у разі ХНН IV стадії та кожні 1-3 міс у разі ХНН V стадії або за показаннями для оцінки симптомів або змін у терапії.	

Це лише загальні параметри, які базуються на експертній думці та основних супутніх захворюваннях і стані захворювання, також для визначення імовірності впливу необхідно враховувати зміни в лікуванні кожного окремого «Направити» означає, що рекомендовано нефрологічні послуги.

Ведення хронічної (діабетичної) хвороби нирок

Для зменшення прогресування діабетичної нефропатії та ХНН необхідно оптимізувати глікемічний контроль, показники АТ та його варіабельності.

Не треба припиняти блокаду ренін-ангіотензинової системи в разі незначного підвищення рівня креатиніну сироватки (<30%).

У пацієнтів із незалежною від діалізу ХНН III або вище стадії споживання білка з їжею має становити максимум 0,8 г/кг маси тіла на добу (рекомендована добова норма). У пацієнтів, які перебувають на діалізі, потрібно розглянути вищі рівні споживання білка з їжею, оскільки недостатнє харчування є основною проблемою для деяких пацієнтів на діалізі.

Пацієнтам із ЦД і гіпертензією із помірно підвищеним співвідношенням альбуміну та креатиніну в сечі (30-299 мг/г креатиніну) або із співвідношенням альбуміну та креатиніну >300 мг/г і/або

розрахунковою ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² рекомендують або інгібітор АПФ, або блокатор рецепторів ангіотензину.

Показаннями направлення до нефролога є розрахункова ШКФ <30, невизначеність щодо етіології захворювання нирки, труднощі керування захворюванням, швидке прогресування захворювання нирки.

Діабетична стопа

Виявлення проблем, пов'язаних із діабетичною стопою

Структуроване спостереження за стопами проводять з інтервалом в 1 рік. Перевірка й огляд стоп має визначити:

- стан шкіри;
- форму і деформацію стоп;
- взуття;
- порушення больової і тактильної чутливості;
- судинне кровопостачання (у тому числі периферичних імпульсів).

Для виявлення погіршення сенсорної функції нерва, достатнього для суттєвого підвищення ризику виникненню виразок на ногах, використовують хірургічну мононітку із силою впливу в 10 г, а також нетравматичний шпильковий укол.

На основі висновків спостереження за стопами ризик виникнення виразок на ногах необхідно розділити на:

- низький (нормальна чутливість і пульсація);
- підвищений (порушення чутливості, або відсутність пульсації, або інший фактор ризику);
- високий (порушення сенсорної функції нерва і відсутність пульсації, деформація, або шкірні зміни, або попередня виразка).

У пацієнтів із підвищеним або високим ризиком ускладнення з боку стоп:

- оцінити інші фактори, які сприяють ризику, у тому числі деформацію, куріння і контроль рівня глюкози в крові; організувати/посилити спеціальні навчальні заходи з догляду за стопами і додатковий огляд;
- розглянути питання щодо спеціального взуття, у тому числі устілок та ортез, якщо є деформація, мозолі або попередні виразки.

Заходи щодо пацієнтів із виразками стоп:

- Скерувати до фахівців із лікування діабетичної стопи впродовж 1-2 днів, якщо немає явної інфекції виразки або навколишньої тканини, або негайно, якщо є така інфекція.

- Застосовувати антибіотики, якщо є будь-яке свідчення про інфікування виразки або навколишніх тканин, і продовжувати їх прийом у довгостроковій перспективі, якщо інфекція повторюється.

- Використовувати пов'язки на стопу, забезпечуючи контроль і зміну пов'язки, за необхідності.

- Видалити мертву тканину з діабетичної виразки стопи.

- Розглянути питання щодо використання методів розвантажування (наприклад, контактний підбір) у пацієнтів із невропатичними виразками стопи. Не використовувати для рутинного лікування виразок стопи культивовану людську дерму (або еквівалент), гіпербаричну кисневу терапію або фактори росту.

- Розглянути можливість забезпечення ефективних навчальних заходів із питань виразок стопи за допомогою графічної візуалізації наслідків погано лікованих виразок стопи в пацієнтів із рецидивними виразками або попередньою ампутацією.

- Постійно здійснювати спостереження за загоєнням виразки (від разу на день до разу на місяць) відповідно до потреб.

- У разі виявлення захворювання периферичних судин звернутися для ранньої оцінки до спеціалізованої команди судинних хірургів. Пацієнтів із підозрюваною або діагностованою остеоартропатією Шарко потрібно негайно направити до мультидисциплінарної команди з лікування діабетичної стопи.

Контроль судинного ризику. Виявлення судинних ризиків

Фактори судинного ризику необхідно оцінювати щороку, і оцінка має охоплювати рівні екскреції альбуміну, куріння, контроль рівня глюкози в крові, АТ, повний ліпідний профіль (зокрема, ЛПВЩ, холестерин ЛПНЩ і тригліцериди; табл. 14), вік, сімейний анамнез уражень судин, абдомінальне ожиріння.

Таблиці судинного ризику, рівняння або пристрої для розрахунку судинного ризику не можна

використовувати, оскільки вони недооцінюють ризик у пацієнтів із ЦД-1.

Пацієнтів із підвищеною швидкістю екскреції альбуміну або з двома чи більше ознаками метаболічного синдрому потрібно лікувати як категорію найвищого ризику (як ніби в них ЦД 1 типу або відоме серцево-судинне захворювання).

Пацієнти, які не належать до групи найвищого ризику, але мають спадкову схильність до хвороб серцево-судинної системи, порушення ліпідного обміну та підвищення АТ (вік >35 років), мають перебувати під наглядом лікарів як група помірного – високого ризику.

У пацієнтів без додаткових факторів ризику артеріальної гіпертензії регулювання рівня ліпідів та АТ має проводитися як у загальній популяції, згідно з відповідними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

Ураження судин

Пацієнтам із ЦД-1, які курять, під час планового огляду потрібно рекомендувати відмову від куріння згідно з відповідними галузевими стандартами медичної допомоги.

Молодим пацієнтам, які не курять, треба рекомендувати ухилятися від цієї шкідливої звички.

Ацетилсаліцилову кислоту (75 мг/добу) призначають пацієнтам із ризиком від високого до найвищого.

Стандартну дозу статинів призначають пацієнтам із ризиком від помірного до високого.

Терапію не можна припиняти, якщо рівень аланінамінотрансферази підвищується щонайменше втричі від верхньої межі референтного рівня.

Фібрати треба рекомендувати пацієнтам із гіпертригліцеридемією згідно з місцевими настановами з гіполіпідемії і статусом ризику серцево-судинного захворювання.

Відповідь на терапію статинами потрібно контролювати оцінкою ліпідного профілю. Якщо

Таблиця 14. Контроль судинних ризиків

Цільовий АТ (мм рт. ст.)	Вік 18-65 років		Вік >65 років		
	У разі доброї переносимості <130/80, але не <120/70 мм рт. ст.		130-139/70-79 мм рт. ст., якщо переноситься		
Сироватковий рівень ЛПНЩ (ммоль/л)	Дуже високий ризик		Високий ризик		Помірний ризик
	<1,4 ммоль/л або зниження показника більш як на 50% від вихідного		<1,8 ммоль/л або зниження показника більш як на 50% від вихідного		<2,6
Тригліцериди сироватки (ммоль/л)	<1,7 ммоль/л				

відповідь незадовільна, необхідно розглянути такі причини, як невідповідність, неадекватний вибір препарату і необхідність комбінованої терапії.

Пацієнти, в яких був інфаркт міокарда чи інсульт, мають отримувати інтенсивну терапію згідно з відповідними галузевими стандартами медичної допомоги. За наявності стенокардії або іншої форми ішемічної хвороби серця мають бути розглянуті бета-адренергічні блокатори.

Ведення вагітних із ЦД 1 типу

Догляд до зачаття

Усі жінки репродуктивного віку з ЦД-1 мають отримувати консультації щодо питань контролю за народжуваністю, важливості глікемічного контролю до вагітності, впливу індексу маси тіла (ІМТ) на результати вагітності, необхідності прийому фолієвої кислоти, а також припинення прийому потенційно ембріопатичних ліків до вагітності, у тому числі будь-яких із таких класів: інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) – до зачаття або в разі виявленні вагітності; статинів.

Перед спробою завагітніти жінки з ЦД-1 потребують:

- Консультації щодо зачаття, що охолює оптимальний контроль ЦД і харчування, переважно в консультації з міждисциплінарною командою з вагітності, щоб оптимізувати материнські і неонатальні результати. Прагнути досягти до зачаття рівня HbA_{1c} 7,0% (або якомога ближче до нормального без додаткових ризиків), щоб зменшити ризик спонтанного абортів, вроджених аномалій, прееклампсії, прогресування ретинопатії під час вагітності.

- Доповнення до раціону мультивітамінів, що містять 5 мг фолієвої кислоти не менше 3 міс до зачаття і аж до принаймні 12 тиж після зачаття. Необхідно продовжувати додавати полівітаміни, що містять 0,4-1,0 мг фолієвої кислоти від 12 тиж після зачаття до 6 тиж після пологів або доти, доки триває грудне вигодовування.

- Припинення прийому потенційно ембріопатичних препаратів, у тому числі будь-яких із таких класів: інгібітори АПФ та БРА – до зачаття або в разі виявлення вагітності; статинів.

Оцінка та ведення ускладнень

Необхідне офтальмологічне обстеження та оцінка офтальмолога. Скринінг на наявність ХХН. За наявності мікроальбумінурії або явної нефропатії – підвищений ризик розвитку

гіпертонії і прееклампсії – організувати додаткове спостереження щодо зазначених станів.

Ведення під час вагітності

Вагітним із ЦД-1:

- Призначити індивідуальну схему інсуліну та цільові глікемічні рівні, зазвичай використовуючи інтенсивну ІТ.

- Прагнути до цільових значень глюкози (рівень глюкози в плазмі натще $<5,3$ ммоль/л, 1 год після прийому їжі $<6,7$ ммоль/л).

- Переглянути в бік збільшення цільові рівні, за необхідності, через підвищений ризик розвитку тяжкої гіпоглікемії під час вагітності.

- Навчити самоконтролю рівня глюкози в крові як до, так і після прийому їжі, для досягнення цілей глікемії і поліпшення результатів вагітності.

У разі прегестаційного ЦД-1 можна застосовувати інсулін аспарт або ліпро під час вагітності замість звичайного інсуліну для поліпшення глікемічного контролю і зменшення рівня глюкози.

Детемір або гларгін можна застосовувати як альтернативу НПХ.

Ведення рівня ГК під час пологів

Під час пологів необхідне уважне спостереження за жінками з цільовим рівнем глюкози крові від 4,0 до 7,0 ммоль/л, з тим щоб звести до мінімуму ризик неонатальної гіпоглікемії. Призначити адекватну кількість глюкози під час пологів для забезпечення достатнього рівня енергії.

Післяпологовий період

У післяпологовий період потрібно:

- Проводити ретельний контроль, з огляду на ризик розвитку гіпоглікемії.

- Обстежити на післяпологовий тиреоїдит за допомогою тесту на ТТГ на 6-8-му тиж після пологів.

- Заохочувати жінку до грудного вигодовування, оскільки це може зменшити ризик ожиріння в дитини, особливо в разі ожиріння в матері.

Друкується у скороченні.

Текст адаптовано та уніфіковано відповідно до стандартів тематичного випуску медичної газети «Здоров'я України».

Повний текст Уніфікованого протоколу дивитися за посиланням: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/43348-dn_151_26012023_dod.pdf

Ведення осіб із цукровим діабетом і високим ризиком виникнення гіпоглікемії



Клінічні рекомендації Ендокринологічного товариства

Гіпоглікемія – це поширений стан в осіб із цукровим діабетом (ЦД), який характеризується зниженням рівня глюкози в плазмі крові пацієнтів. При цьому можуть виникати небезпечні для життя чи здоров'я симптоми [1]. Документ створено на основі досліджень за участю пацієнтів із ЦД 1 або 2 типу, які мали ризик гіпоглікемії. Настанова Ендокринологічного товариства (Endocrine Society) розглядає переваги та витрати, пов'язані із застосуванням інсулінів тривалої дії (базальних) та аналогів інсуліну швидкої дії, щодо виникнення гіпоглікемії та переваги структурованої програми навчання пацієнтів щодо зменшення ризику виникнення гіпоглікемії.

В осіб із ЦД 1 типу зазвичай розвивається приблизно два епізоди гіпоглікемії на тиждень [2]. У разі ЦД 2 типу ризик виникнення гіпоглікемії, як правило, менший. Проте за певних клінічних ситуацій ризик розвитку гіпоглікемії зростає (наприклад, у разі застосування інсуліну, препаратів сульфонілсечовини, тривалого перебігу захворювання, ниркової чи печінкової недостатності) [3] (панель 1). Гіпоглікемія під час амбулаторного чи стаціонарного лікування виникає як у дітей, так і в дорослих. При цьому може спостерігатися низка небажаних явищ. Унаслідок виникнення гіпоглікемії знижується якість життя та прихильність до лікування, зростає ризик розвитку супутніх патологій [4–8]. Гіпоглікемія в осіб із ЦД призводить до витратних візитів до відділень невідкладної допомоги, триваліших госпіталізацій і збільшення днів непрацездатності [5, 9, 10]. Непропорційно вразливішими до гіпоглікемії є ті хворі на ЦД, які мають менший дохід і нижчий рівень освіти [11, 12]. Якщо враховувати расову приналежність, то гіпоглікемія частіше виникає в темношкірих осіб із ЦД [13].

Практичні рекомендації Ендокринологічного товариства щодо оцінки ведення гіпоглікемічних розладів у дорослих (2009 р.) охоплювали осіб як із ЦД, так і без нього [14]. До настанови увійшло 7 рекомендацій для осіб із діабетом, сфокусованих на визначенні рівня глюкози (чи зміні рівня глюкози). В осіб із високим ризиком розвитку

Панель 1

Чинники ризику виникнення гіпоглікемії

- Прийом гіпоглікемічних препаратів (інсулін, похідні сульфонілсечовини, меглітиніди).
- Порушення функції печінки та нирок.
- Пацієнти похилого віку.
- Діти дошкільного віку.
- Тяжка гіпоглікемія в анамнезі.
- Наявність когнітивних порушень інтелектуальних розладів, які можуть знижувати здатність реагування на зменшення рівня глюкози в крові.
 - Порушення здатності розпізнати гіпоглікемію.
 - Тривалий перебіг діабету (у тому числі при інсулінотерапії впродовж більш як 5 років).
- Вживання алкоголю.
- Розлади харчової поведінки.
- Нерегулярний режим харчування.
- Утримання від прийому їжі з релігійних чи культурологічних причин.
 - Нелікована гіпофізарна недостатність, недостатність надниркових чи щитоподібної залоз.

гіпоглікемії приділяли увагу її діагностиці, профілактиці та лікуванню. З моменту створення цих практичних рекомендацій відбулися значні зміни щодо визначення гіпоглікемії, а також методів її вимірювання. Консенсусні положення 2018 року, розроблені 8 незалежними організаціями, у тому числі Ендокринологічним товариством, визначили

3 рівні гіпоглікемії [15]. Ці настанови мали на меті стандартизувати такі загальні поняття, як гіперлікемія, час перебування глікемії в межах норми та діабетичний кетоацидоз. За допомогою фізіологічних порогових значень визначали 3 рівні гіпоглікемії. Також встановили рівні глюкози в плазмі крові, за яких виникають нейроглікопенічні та нейрогенні симптоми (панель 2).

Усе частіше особи з ЦД 1 та 2 типу використовують системи тривалого моніторингу рівня глюкози (ТМРГ), які дають можливість визначати клінічно значущі епізоди гіпоглікемії, що потребують корекції терапії, та запобігати їм [16]. Крім цього нині доступні інсулінові помпи (ІП), застосування яких зменшує ризик виникнення гіпоглікемії [17]. Сьогодні використання зазначених технологій у стаціонарних умовах є важливою сферою досліджень [18]. З моменту публікації останніх рекомендацій стали доступними нові лікарські форми глюкагону, було також створено нові програми контролю глікемії в стаціонарних умовах, спрямовані на зниження ризику гіпоглікемії.

З огляду на значні досягнення в галузі, виникла необхідність в оновленні рекомендацій щодо ведення гіпоглікемії в осіб із ЦД. Ендокринологічним товариством було скликано розробників настанов для перегляду всіх опублікованих даних і створення відповідних рекомендацій, спрямованих на ведення гіпоглікемії в пацієнтів із ЦД. Метою настанов є оновлення рекомендацій щодо діабет-асоційованої гіпоглікемії як у дорослих, так і в дітей із ЦД 1 та 2 типу в амбулаторних і стаціонарних умовах.

Панель 2

Визначення рівня гіпоглікемії

Рівень 1: глюкоза <70 мг/дл (3,9 ммоль/л) і ≥54 мг/дл (3,0 ммоль/л). Такий рівень гіпоглікемії має насторожити пацієнтів, їм необхідно вжити вуглеводи для запобігання розвитку гіпоглікемії.

Рівень 2: глюкоза <54 мг/дл (3,0 ммоль/л). За такої гіпоглікемії підвищується ризик виникнення когнітивних порушень і рівень смертності.

Рівень 3: тяжкий стан, що супроводжується змінами психіки і/або фізичного стану і потребує сторонньої допомоги. За такої гіпоглікемії виникає небезпека для життя та зазвичай є необхідність у невідкладному застосуванні глюкагону.

Настанова призначена для всіх медичних працівників, які надають допомогу особам із діабетом групи ризику виникнення гіпоглікемії, а також для всіх ключових сторін (для мереж лікарняних закладів, страхових та інших організацій), задіяних у діагностиці, профілактиці та лікуванні гіпоглікемії в таких пацієнтів. У розділах, присвячених зменшенню ризику та запобіганню виникненню гіпоглікемії, розглянуто питання застосування безперервного ТМРГ та ІП як амбулаторно, так і в стаціонарі. Окремий розділ присвячений застосуванню нових форм глюкагону в лікуванні гіпоглікемії, що виникла раптово.

Хоча гіпоглікемія найчастіше розвивається у хворих на ЦД, вона може виникати і в інших осіб, зокрема: у пацієнтів із моногенними формами діабету; у вагітних із гестаційним діабетом; в осіб із захворюваннями з ураженням екзокринної функції підшлункової залози (наприклад, муковісцидозом і гемохроматозом); в осіб із гіперглікемією, зумовленою застосуванням лікарських засобів (у тому числі глюкокортикостероїдів – ГКС), і діабетом, що виник після операцій на підшлунковій залозі. Рекомендації також можуть бути корисними для госпіталізованих осіб із гіперглікемією, яка потребує тимчасового застосування інсуліну.

Визначення термінів, які застосовують у настанові

1. Безперервний ТМРГ в режимі реального часу – передбачає застосування пристроїв, які визначають концентрацію глюкози в інтерстиції кожні 1-5 хв і автоматично передають ці дані на пристрої (приймач, смартфон, ІП), що і забезпечує зворотний зв'язок у режимі реального часу [19]. В останніх версіях цих пристроїв передбачена можливість подання сигналу тривоги, що може допомогти користувачам проводити корекцію призначеної терапії в умовах реального часу, у тому числі – корегувати дози інсуліну.

2. ТМРГ із періодичними вимірюваннями – передбачає застосування засобів, що вимірюють рівень глюкози в інтерстиції кожні 1-5 хв і передають ці дані на такі пристрої, як приймач чи смартфон, що забезпечує зворотний зв'язок із користувачем [19]. На відміну від ТМРГ у режимі реального часу ТМРГ із періодичними

вимірюваннями потребує цілеспрямованого скасування користувачем сенсорів для отримання інформації, а старіші версії пристроїв не подають сигналу тривоги. Перевагу треба віддавати пристроям із функцією сповіщень про тривожні значення глікемії, що допомагає виявляти гіпоглікемію та запобігати її розвитку.

3. Терапія за допомогою алгоритмізованої ІП (АІП) полягає в застосуванні ІП разом із пристроями ТМРГ, що потім дає можливість змінювати введення базального інсуліну залежно від індивідуальних значень глікемії, отриманих в умовах реального часу. Зміна дози інсуліну базується на математичних алгоритмах, запрограмованих в ІП. Ці пристрої також називають сенсорними чи сенсорно-доповненими ІП.

Девайси, які позначені як «гібридні» або «гібридні замкнуті системи», забезпечують зміну дози базального інсуліну та можуть проводити міні-корекцію за допомогою болюсів у відповідь на гіперглікемію, але потребують від користувача болюсних уведень інсуліну під час прийому їжі. Усі ці терміни використовують у медичній літературі, у тому числі в дослідженнях, на яких базується ця настанова. АІП є терміном, який застосовують для позначення всіх доступних форм автоматичного введення інсуліну за допомогою пристроїв.

4. Персональний ТМРГ – інструмент для осіб із діабетом, який використовують у режимі реального часу для допомоги пацієнтам у забезпеченні короткострокової і тривалої корекції інсулінотерапії.

5. Професійний ТМРГ – діагностичний інструмент, який застосовують для короткотривалого дослідження індивідуального глікемічного профілю з метою встановлення глікемічних моделей для допомоги в лікуванні. Його зазвичай встановлюють члени діабетичної команди, а отримані дані збирають для подальшої інтерпретації.

6. Програми визначення та корекції глікемії під час стаціонарного лікування суттєво відрізняються, однак до настанови увійшли системи, які в реальному часі збирали дані з електронних медичних карток (ЕМК) про глікемію (у тому числі дані рівня глюкози в крові, взятій із пальця, лабораторні дані та, за можливості, дані ТМРГ) у базу

даних, які можна легко проаналізувати для пошуку закономірностей і/або створення рекомендацій щодо прийняття клінічних рішень для корекції дози інсуліну. Ми використовували системи, розроблені для допомоги навченому медичному персоналу ідентифікувати пацієнтів, які потребують зміни терапії для запобігання розвитку як гіпо-, так і гіперглікемії. Ці системи відрізняються від паперових діаграм, що не можуть безпосередньо взаємодіяти з ЕМК [20].

7. Структуроване навчання щодо діабету активно залучає осіб із діабетом до практичного навчання, вправ і групових зустрічей. Також встановлюють цілі для поліпшення здоров'я пацієнтів та їх навчання. Структуроване навчання відрізняється від дидактичного, адже особи з діабетом є не пасивними слухачами, їх активно залучають до навчання [21]. Структуровані навчальні програми з діабету передбачають навчання щодо управління стресом, здорового харчування та фізичної активності, застосування ліків і моніторингу рівня глюкози [22]. Навчання спрямоване на зменшення ризику виникнення гіпоглікемії. Структуроване навчання може проводитися з використанням цифрових технологій у сфері охорони здоров'я, наприклад телемедицини чи віртуальних занять.

Питання 1. Хворим на ЦД 1 типу, які отримують багато ін'єкцій інсуліну на добу, рівень глюкози треба визначати самостійно чи за допомогою ТМРГ?

Загальні дані. У більшості осіб із ЦД 1 типу не вдається досягти цільових значень глікемії [23, 24]. У попередніх клінічних дослідженнях було продемонстровано переваги ТМРГ у веденні пацієнтів із ЦД 1 типу. Це переважно дорослі пацієнти, які використовували ІП [25-27], хоча більшість пацієнтів із ЦД 1 типу отримують інсулін за допомогою окремих ін'єкцій [28, 29]. Системи ТМРГ в осіб, які отримують інсулін за допомогою ІП, використовують частіше, ніж у пацієнтів, які отримують його за допомогою ін'єкцій [30]. У рандомізованих контрольованих дослідженнях не було показано стійкого поліпшення рівнів глікемії в дітей із ЦД (оцінювали рівень глікованого гемоглобіну та частоту розвитку гіпоглікемії при застосуванні ТМРГ [25, 31]).

Рекомендація 1

У пацієнтів із ЦД 1 типу, які отримують багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну (БЩІ), ми рекомендуємо віддавати перевагу ТМРГ, а не самостійному визначенню рівня глюкози в крові (СВГК).

Примітки

Комплексне навчання пацієнтів щодо використання пристроїв ТМРГ та усунення проблем, які можуть виникати під час їх застосування, а також інтерпретація результатів є критично важливими для досягнення успішних результатів.

СВГК продовжує бути важливим під час валідації чи підтвердження даних, отриманих за допомогою ТМРГ. Через це в пацієнтів, яким проводять ТМРГ, має бути доступ до цього методу обстеження.

Питання 2. В осіб із ЦД 1 типу потрібно застосовувати ТМРГ в умовах реального часу та АІП чи БЩІ із СВГК від 3 до 5 разів на добу?

Загальні дані. З моменту публікації дослідження контролю та ускладнень діабету [50] застосування БЩІ із СВГК ≥ 3 рази на добу стало кращим режимом лікування діабету завдяки перевагам, які полягали в зменшенні мікросудинних ускладнень у дорослих і підлітків із ЦД 1 типу. Відтоді було розроблено нові технології та прилади, які краще нормалізують рівень глюкози без епізодів гіпоглікемії. За останнє десятиліття з'явилася можливість ТМРГ без багаторазових проколів пальця з подальшою корекцією дози інсуліну в режимі реального часу.

Рекомендація 2

Ми пропонуємо застосовувати ТМРГ в умовах реального часу та АІП, а не БЩІ із СВГК ≥ 3 рази на добу в дорослих чи дітей із ЦД 1 типу.

Примітки

Визначення рівня глюкози в крові з пальця все ще залишається необхідним для валідації та підтвердження значень ТМРГ; через це в певних випадках є необхідність у проведенні цього методу обстеження.

Питання 3. Чи треба застосовувати ТМРГ в осіб із ЦД 2 типу, які приймають інсулін і/або похідні сульфонілсечовини та мають високий ризик виникнення гіпоглікемії?

Загальні дані. СВГК допомагає особам із діабетом досягти цільових значень глікемії та може сприяти зменшенню рівня глікованого гемоглобіну в амбулаторних умовах. Інтенсифікація терапії ЦД 2 типу може призвести до розвитку гіпоглікемії, яка є серйозним ускладненням і важливою перешкодою для оптимізації глікемії [54, 55]. Гіпоглікемія може бути як явною, так і прихованою, а в осіб із порушеним відчуттям гіпоглікемії (ПВГ) спостерігають високий ризик виникнення повторних епізодів. Гіпоглікемія збільшує частоту госпіталізацій і навантаження на систему охорони здоров'я, а також погіршує перебіг ЦД, глікемічний контроль та якість життя.

Амбулаторне застосування ТМРГ знижує як ризик гіпоглікемії, так і страх перед її виникненням. Ризик гіпоглікемії мають також особи, зазначені в панелі 1. Застосування ТМРГ є перспективним у пацієнтів, які потребують ентельного харчування та мають гіперглікемію, а також в осіб зі стероїд-асоційованою гіперглікемією.

Рекомендація 3

Під час амбулаторного лікування пацієнтів із ЦД 2 типу, які приймають інсулін і/або препарати сульфонілсечовини та мають високий рівень гіпоглікемії, ми рекомендуємо використовувати ТМРГ в умовах реального часу.

Примітки

Професійний ТМРГ є діагностичним інструментом, який застосовують для короткочасного дослідження індивідуального глікемічного профілю з метою визначення глікемічних моделей і допомоги в терапевтичному лікуванні.

Персональний ТМРГ є інструментом для застосування пацієнтами в режимі реального часу в домашніх умовах із метою коротко- та довготривалої корекції терапії.

Питання 4. Чи потрібно окремим пацієнтам із високим ризиком розвитку гіпоглікемії проводити ТМРГ в стаціонарних умовах?

Загальні дані. Гіпоглікемія є лімітуючим чинником щодо корекції гіперглікемії. Вона часто виникає в госпіталізованих пацієнтів із ЦД 1 та 2 типу групи високого ризику. Її розвитку можуть сприяти багато чинників [77]. У госпіталізованих пацієнтів розвиток гіпоглікемії часто є безсимптомним [78]. Періодичне визначення рівня глюкози крові потребує багато часу та є небажаним для пацієнтів. На відміну від цього в разі ТМРГ рівень глюкози в інтерстиції визначають кожні 1-5 хв за допомогою сканування спеціальним пристроєм. В амбулаторних умовах це допомагає пацієнтам виявляти загрозу гіпоглікемії. ТМРГ в госпіталізованих пацієнтів є перспективним методом обстеження. У декількох дослідженнях було показано, що завдяки ТМРГ вдається виявляти гіпоглікемію (особливо нічну) та асимптоматичну гіпоглікемію, яку не фіксують у разі традиційного визначення рівня глюкози [79, 80].

Було визначено осіб із ЦД, які матимуть найбільше користі від проведення ТМРГ під час госпіталізації (панель 3). Також було окреслено елементи, необхідні для початку ТМРГ в стаціонарних умовах (панель 4). Крім пацієнтів із ЦД ризик гіпоглікемії мають особи з поганим харчуванням (з низькими запасами глікогену), фульмінантною печінковою чи нирковою недостатністю, сепсисом [88].

Рекомендація 4

Для окремих пацієнтів із високим ризиком розвитку гіпоглікемії ми рекомендуємо проводити ТМРГ в умовах стаціонару.

Примітки

Це треба робити за допомогою гібридного підходу, за якого ТМРГ поєднують із періодичним визначенням рівня глюкози для валідації значень ТМРГ.

Використання ТМРГ в умовах стаціонару не схвалено FDA США, проте є можливість його застосування на власний розсуд. Під час пандемії COVID-19 було отримано екстрений дозвіл на застосування цього методу в лікарнях.

Панель 3

Госпіталізовані з високим ризиком розвитку гіпоглікемії, які є кандидатами для початку ТМРГ

- Особи з ПВГ.
- Пацієнти віком від 65 років.
- Особи з індексом маси тіла (ІМТ) ≤ 27 кг/м².
- Особи з ЦД 1 типу, які мають значні коливання рівня глікемії.
- Пацієнти, які потребують високих доз чи зменшення дози ГКС.
- Пацієнти, які потребують парентерального чи ентерального харчування та мають високий ризик розвитку гіпоглікемії в разі припинення/зміни/перерви у надходженні глюкози з їжею.
- Особи, ізольовані через інфекційне захворювання (наприклад, COVID-19), оскільки ТМРГ може зменшувати кількість медичного персоналу, задіяного до лікування пацієнта, і потребу в індивідуальних засобах захисту.
- Особи з хронічною хворобою нирок (3-5-та стадія), хворобами печінки чи в критичному стані більш схильні до гіпоглікемії.
- Особи із супутніми станами, які підвищують ризик виникнення гіпоглікемії (цереброваскулярні розлади, злоякісні пухлини, серцева недостатність, захворювання підшлункової залози чи інфекції).
- Особи з гіпоглікемією в анамнезі до надходження до лікарні чи з гіпоглікемією під час нещодавньої/теперішньої госпіталізації.

Панель 4

Необхідні елементи для початку особистого ТМРГ в стаціонарних умовах

- Залучення, тренування та навчання медичного персоналу та інших надавачів медичних послуг.
- Навчання пацієнтів щодо догляду за пристроєм та реагування на попередження про високий чи низький рівень глюкози крові.
- Придбання обладнання (наприклад, датчиків, передавачів і ресіверів).
- Оцінка медичними працівниками, обізнаними щодо цієї процедури.
- Допомога у ТМРГ, а також нагляд за правильністю процесу.
- Відповідальність за інтерпретацію результатів та наступні дії в разі проведення ТМРГ.

Питання 5. Чи потрібно пацієнтам із високим ризиком виникнення гіпоглікемії продовжувати ТМРГ в стаціонарних умовах, якщо вони проводили його до госпіталізації?

Загальні дані. Використання пристроїв ТМРГ в амбулаторних умовах поліпшило контроль глікемії. Ці пристрої на сьогодні не схвалені для використання в стаціонарних умовах, але нові отримані дані підвищили інтерес щодо використання ТМРГ госпіталізованими пацієнтами. Особи з діабетом (та їхні родини) часто висловлюють невдоволення та занепокоєння через припинення персонального ТМРГ під час перебування в лікарнях.

Рекомендація 5

Ми пропонуємо продовжувати ТМРГ в стаціонарних умовах (з АІП чи без неї).

Примітки

Під час перебування в стаціонарі ТМРГ необхідно поєднувати з періодичним визначенням рівня глюкози крові. Метою цього є валідація даних ТМРГ.

ТМРГ в умовах стаціонару не схвалено FDA США, проте є можливість його застосування на власний розсуд. Під час пандемії COVID-19 було отримано екстрений дозвіл на застосування цього методу в лікарнях.

Прийнятність ТМРГ частково залежить від ресурсів, потрібних для його проведення (панель 4). Якщо пацієнти продовжують ТМРГ в стаціонарних умовах, персонал має визначати та документувати наявність у пацієнта системи ТМРГ та наявність чи відсутність підшкірної ІП.

Питання 6. Чи потрібно контролювати рівень глюкози та впроваджувати програми з використанням даних електронних медичних записів у госпіталізованих пацієнтів із високим ризиком гіпоглікемії?

Загальні дані. Декілька академічних і громадських лікарень розробили комп'ютерні програми глікемічного контролю та його корекції, які інтегровані з їх електронними системами [93].

Ці програми враховують дані з електронних систем (у тому числі дані про рівень глюкози в крові

з пальця, рівень глюкози, визначений лабораторно, та, за можливості, ТМРГ). Ця інформація надходить у загальну базу даних, де її можна легко проаналізувати з метою пошуку певних закономірностей. Ці дані узагальнюють висновки, які дають можливість керувати рівнем глюкози в умовах реального часу за допомогою спеціальної команди, у складі якої є медсестри, лікарі та ендокринологи, щоб корегувати лікування в умовах реального часу. Таким чином зменшується кількість негативних наслідків, зумовлених виникненням гіпоглікемії.

Рекомендація 6

Госпіталізованим пацієнтам із ризиком гіпоглікемії ми рекомендуємо застосовувати програми з моніторингу та корекції гіпоглікемії з використанням електронних медичних записів.

Примітки

Консенсусна група визначила, що використання таких електронних систем передбачає внесення медичним персоналом до електронних медичних систем даних глікемії пацієнтів (усіх госпіталізованих пацієнтів) для виявлення осіб із ризиком виникнення гіпо- чи гіперглікемії, з метою розробки механізмів корекції та пом'якшення небажаних явищ. На стандартному рівні допомоги такі програми відсутні.

Використання зазначених електронних медичних записів передбачає внесення значень глікемії з проактивними сповіщеннями про високі чи низькі рівні. Це дає змогу систематично визначати гіпоглікемію чи тяжку гіперглікемію, а персонал може відкорегувати значення глікемії (наприклад, за допомогою зміни швидкості інфузії інсуліну) для уникнення негативних наслідків (розвиток повторної гіпоглікемії, коливань глікемії та ін.).

Питання 7. Чи мають пацієнти з частим розвитком гіпоглікемії, яким призначено базальний інсулін, отримувати аналоги інсуліну тривалої дії чи людський інсулін?

Загальні дані. Гіпоглікемія, зумовлена введенням інсуліну, є поширеною проблемою. Так, у США це призводить до майже 100 тис звернень на рік до відділень невідкладної допомоги. Усі особи з ЦД 1 типу та приблизно 20-30% осіб із ЦД

2 типу потребують введення інсуліну протягом усього життя, причому більшості з них необхідні введення базальних форм інсуліну [111]. Оскільки поширеність ЦД 1 і 2 типу продовжує зростати, протягом наступних років очікується зростання кількості пацієнтів, які потребуватимуть введення базального інсуліну. Пріоритетними є будь-які втручання, здатні зменшити ризик розвитку гіпоглікемії в таких пацієнтів. Це питання стосується того, чи мають переваги аналоги інсуліну тривалої дії над НРН інсуліном щодо зменшення ризику виникнення гіпоглікемії (див. таблицю).

Таблиця. Доступні форми інсуліну	
Форма інсуліну	Доступний на сьогодні
Прандіальні форми інсуліну	
Інсуліни дуже швидкої дії	Швидкодіючий аспарт Ліпро-аabc
Інсуліни швидкої дії	Аспарт Глулізин Ліпро
Інсуліни короткої дії	Простий (регулярний) інсулін
Базальні форми інсуліну	
Інсулін середньої тривалості дії	НРН
Інсулін тривалої дії	Гларгін Детемір Деглудек

Рекомендація 7

У дітей і дорослих, які отримують базальний інсулін, перевагу потрібно віддавати аналогам інсуліну тривалої дії проти НРН інсулінів.

Примітки

До пацієнтів із високим ризиком розвитку гіпоглікемії належать особи з тяжкою гіпоглікемією в анамнезі (корекція якої потребувала сторонньої допомоги), ПВГ і/або медичними станами, які можуть супроводжуватися тяжкою гіпоглікемією (наприклад, печінкова чи ниркова недостатність).

Робоча група приділила особливу увагу зменшенню ризику тяжких гіпоглікемії

і знайшла докази (середньої сили) меншої частоти гіпоглікемії у разі використання швидкодіючих аналогів інсуліну, ніж регулярного (короткодіючого) інсуліну. Також у більшості наявних досліджень показано зменшення частоти розвитку гіпоглікемії в дорослих із ЦД 1 типу; лише в деяких джерелах є дані щодо застосування такої терапії в дітей.

Питання 8. Пацієнтам, які отримують базально-болусну терапію та мають високий ризик розвитку гіпоглікемії, треба використовувати аналоги інсуліну швидкої дії чи звичайні (короткодіючі) інсуліни?

Загальні дані. Гіпоглікемія є поширеним станом, який розвивається в майже 2/3 людей із діабетом, причому 7,5% випадків є тяжкими [166]. Особи з епізодами тяжкої гіпоглікемії мають утричі більшу ймовірність померти протягом наступних 5 років, ніж пацієнти без них (95% ДІ 1,5-7,4; $p=0,05$). Гіпоглікемія також знижує працездатність і прихильність до терапії. Пріоритетними мають бути заходи, що зменшують ризик виникнення гіпоглікемії.

Рекомендація 8

У дорослих і дітей, які отримують базально-болусну інсулінотерапію і мають високий ризик розвитку гіпоглікемії, ми рекомендуємо віддавати перевагу аналогам інсуліну швидкої дії, а не регулярному (швидкодіючому) людському інсуліну.

Примітки

До пацієнтів із високим ризиком розвитку гіпоглікемії належать особи з тяжкою гіпоглікемією в анамнезі (корекція якої потребувала сторонньої допомоги), ПВГ і/або медичними станами, які можуть супроводжуватися розвитком тяжкої гіпоглікемії (наприклад, печінкова чи ниркова недостатність).

Робоча група приділила особливу увагу зменшенню ризику розвитку тяжких гіпоглікемії і знайшла докази (середньої сили) меншої частоти їх виникнення в разі використання аналогів інсуліну тривалої дії в порівнянні з НРН інсулінами. Проте робоча група визнає, що в більшості досліджень аналогів інсуліну тривалої дії не оцінювали негативні наслідки (у тому числі кардіоваскулярні).

Питання 9. Чи потрібно використовувати структуровану програму навчання пацієнтів або програму у вигляді неструктурованих візитів в осіб, що отримують інсулінотерапію і мають високий ризик виникнення гіпоглікемії?

Загальні дані. Більшість пацієнтів, які отримують інсулінотерапію, мають ризик виникнення гіпоглікемії. Унаслідок повторних епізодів гіпоглікемії є ризик зменшення її відчуття, а також появи зумовлених гіпоглікемією розладів вегетативної системи. Дослідження з використанням ТМРГ в осіб із ЦД 1 і 2 типу показали, що в багатьох пацієнтів наявні епізоди тяжкої гіпоглікемії. У 6 дослідженнях за участю осіб із ЦД 1 типу випадки тяжкої гіпоглікемії виникали в більшості учасників. Майже в усіх пацієнтів розвивалося багато епізодів гіпоглікемії на тиждень, у тому числі – безсимптомних [2, 33, 39, 210-212]. У дослідженнях за участю осіб із ЦД 2 типу гіпоглікемія також виникала часто, особливо в пацієнтів, які отримували інсулінотерапію [213-215]. У дослідженнях було ідентифіковано випадки розвитку гіпоглікемії 2-го рівня в пацієнтів із ЦД 2 типу з порушенням функції нирок. Застосування структурованих програм навчання пацієнтів показало як зменшення частоти розвитку гіпоглікемії, так і поліпшення на 30% розпізнавання симптомів

гіпоглікемії [216, 217]. Оскільки епізоди гіпоглікемії потребують великих витрат і супроводжуються високою смертністю, навчальні програми, спрямовані на зменшення гіпоглікемії, є пріоритетними під час надання допомоги таким пацієнтам.

Рекомендація 9

Дорослим і дітям із ЦД 1 та 2 типу, що отримують інсулінотерапію, ми рекомендуємо використовувати структуровані навчальні програми.

Примітки

Структуроване навчання щодо уникнення рецидивів гіпоглікемії є критично важливим. Воно має проводитися досвідченими діабетологами. Крім того, для всіх пацієнтів, що отримують інсулінотерапію, має бути доступним страхове покриття за навчання.

Ця рекомендація не спрямована на те, щоб структуроване навчання обмежувалося лише особами, які отримують інсулінотерапію; наприклад, у пацієнтів, які застосовують сульфонілсечовину чи меглітиніди, також є ризик виникнення гіпоглікемії. Через це зазначена рекомендація стосується і цієї групи пацієнтів.

Основні елементи програми:

- уникнення затримки в початку лікування гіпоглікемії;
- знання оптимальної терапії гіпоглікемії;
- знання індивідуальних чинників ризику виникнення гіпоглікемії;
- поліпшення здатності людини розпізнавати початкові симптоми гіпоглікемії;
- фокусування на методах зменшення ризику розвитку гіпоглікемії вночі.

На панелі 5 наведено додаткові елементи, такі як тривалість освітньої програми та кількість освітніх сесій.

Питання 10. Які препарати глюкагону треба використовувати в пацієнтів із тяжкою гіпоглікемією?

Загальні дані. Тяжка гіпоглікемія є поширеним гострим ускладненням інсулінотерапії в осіб із ЦД

Панель 5

Елементи структурованої навчальної програми з діабету осіб, які мають ризик виникнення гіпоглікемії

- Навчання мають проводити особи, які пройшли спеціальну підготовку (у тому числі діабетологи, медсестри та дієтологи).
 - Навчання має проводитися як індивідуально – з кожним пацієнтом окремо, так і в групі.
 - Навчальні програми мають передбачати активні практичні заняття з обговореннями та вправами, спрямованими на роз'яснення ризиків, пов'язаних із гіпоглікемією, терапевтичних стратегій, мінімізації частоти розвитку гіпоглікемії тощо.
- Навчальні програми мають передбачати активні практичні заняття з обговореннями та вправами, спрямованими на роз'яснення ризиків, пов'язаних із гіпоглікемією, терапевтичних стратегій, мінімізації частоти розвитку гіпоглікемії тощо.

1 та 2 типу (та в осіб із ЦД 2 типу, які приймають похідні сульфонілсечовини чи меглітиніди). Тривала тяжка гіпоглікемія часто призводить до неврологічних і серцево-судинних захворювань, а також може стати причиною коми чи навіть смерті. Тяжка гіпоглікемія є частою причиною дороговартісних звернень до відділень невідкладної терапії та залучення системи екстреної медичної допомоги [232-237]. Ефективність глюкагону в лікуванні тяжкої гіпоглікемії добре вивчена, проте його призначають і застосовують недостатньо часто [238, 239]. Ін'єкційні форми глюкагону здатні швидко усувати гіпоглікемію. Раніше, до створення назальних і стабільних рідких форм глюкагону, перед його застосуванням потрібно було виконати багатоетапну процедуру розведення ліофілізованого порошку. Через це застосування повних терапевтичних доз часто було неуспішним, що призводило до потреби в невідкладній медичній терапії і/або госпіталізації. Висока частота неуспішного застосування повних, правильно розрахованих доз ненавченим (чи навіть навченим) персоналом ставило доцільність застосування препарату під сумнів.

Рекомендація 10

Для лікування тяжкої гіпоглікемії в амбулаторних умовах ми рекомендуємо віддавати перевагу формам глюкагону, які не потрібно розводити перед застосуванням.

У ході систематичного огляду було виявлено 7 рандомізованих контрольованих досліджень і 2 нерандомізованих пре-пост-дослідження, в яких порівнювали препарати глюкагону, що не потребують розведення, із препаратами глюкагону, які потрібно розводити (панель 6).

Панель 6

Доступні на сьогодні форми глюкагону

- Глюкагон: набір для невідкладного застосування, з порошком і розчинником
- Назальний глюкагон
- Глюкагон (стабілізований розчин): автоін'єктор, попередньо наповнений шприц
- Дасиглюкагон: автоін'єктор, попередньо наповнений шприц

За матеріалами Anthony L. McCall et al. Management of Individuals With Diabetes at High Risk for Hypoglycemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2023, 108, 529-562.

Підготував **Валерій Палько**

Повну версію дивіться: <https://academic.oup.com/jcem/article/108/3/529/6880627>

Ожиріння в дорослих

Стандарти медичної допомоги

Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України
№ 427 від 03.03.2023 р.

Розділ І. Організація надання медичної допомоги дорослим пацієнтам з ожирінням

Положення стандарту медичної допомоги

Ведення пацієнта з ожирінням або надлишковою масою тіла (НадМТ) спрямоване на розуміння індивідуальних життєвих обставин і первинних причин ожиріння, що дає можливість розробити персоналізовані плани з їх подальшою інтеграцією в довгострокове терапевтичне спостереження таких осіб.

Обґрунтування

Упереджені уявлення щодо маси тіла (МТ) у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) можуть знизити якість медичної допомоги пацієнтам з ожирінням.

Ключовим фактором зменшення упередженості, стигматизації та дискримінації в ЗОЗ є усвідомлення працівниками власного ставлення до людей з ожирінням та організація надання таким пацієнтам раціональної медичної допомоги відповідно до алгоритму ведення пацієнтів з ожирінням (рис. 1). Рекомендовано зібрати докладний анамнез для виявлення первинних причин збільшення МТ, а також фізичних, психічних і психосоціальних бар'єрів. Доведена ефективність застосування багатокomпонентних програм медичної допомоги, які мають передбачати персоналізовані стратегії лікування ожиріння.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1. ЗОЗ для лікування осіб з ожирінням мають бути обладнані спеціальним устаткуванням, наприклад: спеціальними стільцями, кушетками й обладнанням для зважування та проведення інших обстежень (ваги до 250 кг, тонометр із великою манжетою, довга сантиметрова стрічка). ЗОЗ, які надаватимуть медичну допомогу пацієнтам з ожирінням, ІМТ яких перевищує 40 кг/м², необхідно мати доступ до спеціального обладнання, зокрема великих ліжок і пристроїв для променевих обстежень.
2. Медичним працівникам треба брати дозвіл у пацієнтів перед обговоренням проблем НадМТ або проведенням антропометричних вимірювань.
3. Пропагувати цілісний підхід до МТ і власного здоров'я з акцентом на поведінкові особливості пацієнтів, зосереджуючися на модифікації способу життя й основних причинах збільшення МТ, але уникаючи стигматизації та надто спрощених формулювань, як-от «їжте менше та рухайтесь більше».
4. Для боротьби з НадМТ й ожирінням потрібно першочергово застосовувати поведінкові заходи (харчування, фізичні вправи, спосіб життя), які можна поєднувати з фармакотерапією.

Бажані:

1. Планувати програму контролю МТ на основі особистих уподобань пацієнта стосовно харчування, вихідного рівня фізичної форми, стану здоров'я та способу життя.
2. Необхідне усвідомлення лікарями та пацієнтами ризиків циклічності коливань МТ і приймати стратегії, орієнтовані на стійкій зміні, щоб якнайдовше зберегти навички здорового способу життя.
3. Проводити спільні обговорення з мотиваційними співбесідами задля пристосування планів дій до життєвої ситуації людей таким чином, щоб вони були керованими, підтримували поліпшення фізичного й емоційного здоров'я та контроль МТ.
4. Викладачі бакалаврських, аспірантських і безперервних навчальних програм для працівників первинної медичної допомоги (ПМД) мають проводити курси та ділитися клінічним досвідом для усунення прогалин у навичках, знаннях доказів і ставлення, необхідних для впевненого й ефективного підтримання людей з ожирінням.

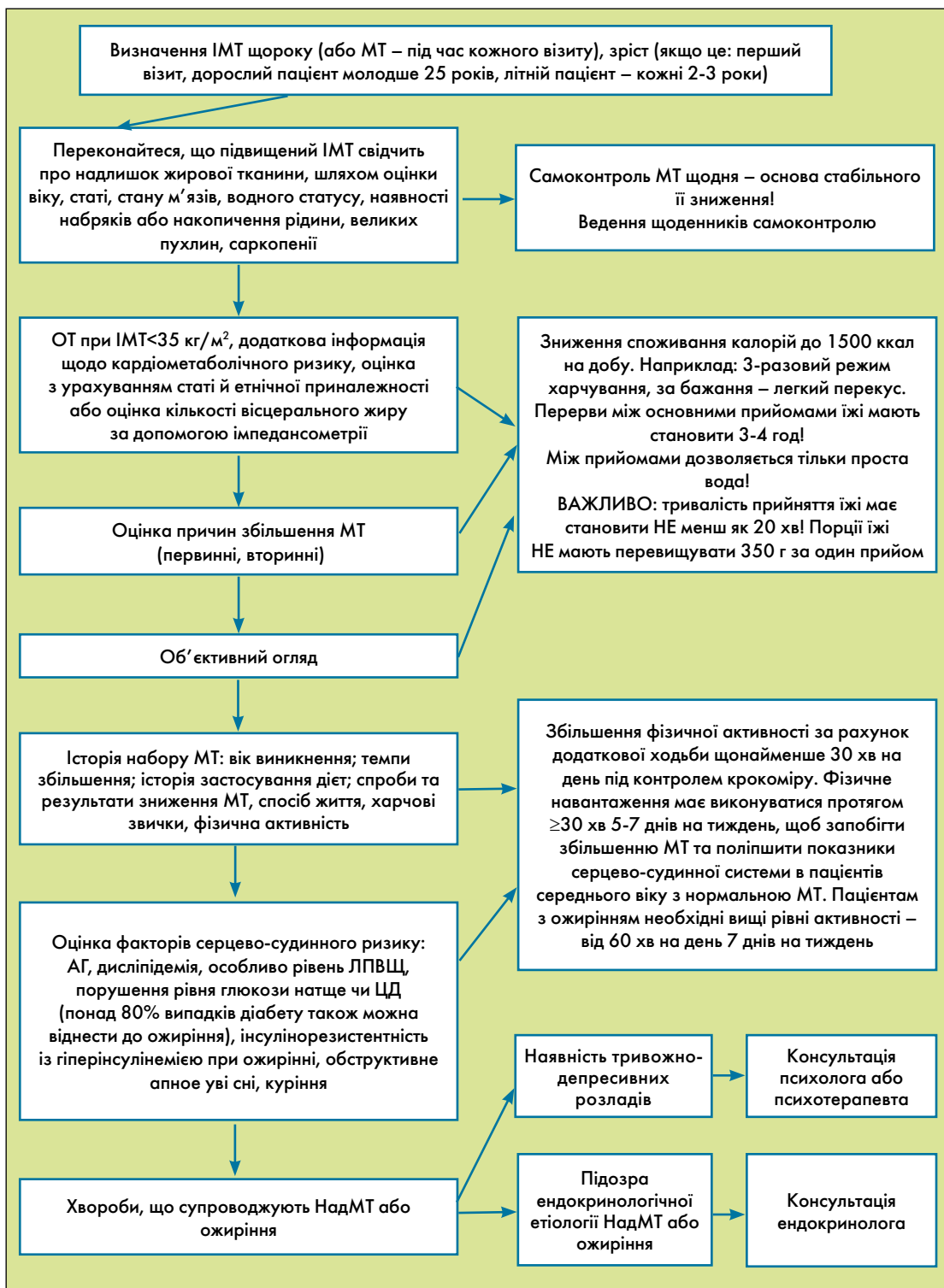


Рис. 1. Алгоритм ведення пацієнта з ожирінням

Розділ II. Діагностика НадМТ або ожиріння в дорослих

Положення стандарту медичної допомоги

Діагноз «надлишкова маса тіла» або «ожиріння» у дорослих встановлюють на підставі розрахунку ІМТ. Окрім цього важливим є оцінка ризиків для здоров'я, асоційованих із НадМТ або ожирінням, яка має проводитися за допомогою обчислення ІМТ й обхвату талії (ОТ) разом із загальноклінічним обстеженням.

Обґрунтування

ІМТ та ОТ є найоб'єктивнішими показниками для встановлення діагнозу НадМТ або ожиріння в дорослих. Проте треба враховувати, що показник ІМТ у дорослих осіб із високим умістом м'язової маси може бути менш надійним свідченням наявності ожиріння. Також НадМТ або ожиріння є фактором ризику важкого перебігу коморбідної патології, тому є необхідним виявлення та оцінка супутніх захворювань.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1. Кожному дорослому пацієнту, який звертається з приводу будь-якої патології, проводити антропометричні вимірювання: МТ (під час кожного візиту), зріст (якщо це: перший візит, дорослий пацієнт молодше 25 років, літній пацієнт – кожні 2-3 роки), з наступним обчисленням ІМТ та вимірюванням ОТ.

2. НадМТ або ожиріння в дорослих пацієнтів діагностують на основі ІМТ, який розраховують за формулою: маса (кг)/зріст (м²) відповідно до класифікації НадМТ (табл. 1).

3. Оцінку ризиків для здоров'я, асоційованих із НадМТ або ожирінням, проводять за допомогою розрахунку ІМТ та ОТ (табл. 2).

4. Під час огляду пацієнта також потрібно оцінити таке:

- усі наявні симптоми;
- усі причини, що лежать в основі НадМТ або ожиріння;
- харчові звички;
- наявність будь-яких коморбідностей (наприклад, ЦД 2 типу, артеріальної гіпертензії (АГ), серцево-судинних захворювань (ССЗ), остеоартриту, дисліпідемії та апное під час сну);
- наявність будь-яких факторів ризику, виявлених під час оцінки ліпідного профілю (бажано визначеного натще), вимірювання АТ і визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c});
- спосіб життя (харчування та фізичну активність);
- усі психосоціальні стреси; усі чинники з боку довкілля, суспільства та сім'ї, у тому числі сімейний анамнез НадМТ або ожиріння і коморбідних станів; бажання та мотивацію людини змінювати спосіб життя; потенціал зменшення МТ щодо поліпшення здоров'я;
- усі психологічні проблеми; усі проблеми в стані здоров'я та прийом лікарських засобів;
- роль сім'ї та соціальних працівників у підтриманні осіб з обмеженими можливостями навчання у спробах змінити спосіб життя.

5. Провести диференційну діагностику з ендокринними захворюваннями / порушеннями, що спричиняють ожиріння чи беруть участь у його формуванні (табл. 3).

Таблиця 1. Класифікація НадМТ або ожиріння

Діагноз	ІМТ, кг/м ²
Здорова маса тіла	18,5-24,9
НадМТ	25-29,9
Ожиріння I ступеня	30-34,9
Ожиріння II ступеня	35-39,9
Ожиріння III ступеня	≥40
Ожиріння IV ступеня	≥50
Ожиріння V ступеня	≥60

Таблиця 2. Первинна оцінка ризиків для здоров'я, асоційованих із НадМТ або ожирінням

Класифікація ІМТ	Показник ОТ		
	Низький	Високий	Дуже високий
НадМТ			
Ожиріння I ступеня	Ризик підвищений	Ризик високий	Ризик дуже високий

Для чоловіків ОТ 102 см – дуже високий. Для жінок ОТ 88 см – дуже високий.

Таблиця 3. Ендокринні захворювання / порушення, що спричиняють ожиріння чи беруть участь у його формуванні

Патологічний стан	Поширеність при ожирінні	Коли треба думати про нього	Перший діагностичний крок
Дефіцит андрогенів (у чоловіків)	Значна	Тяжке ожиріння, суб'єктивні й об'єктивні ознаки гіпогонадізму	Лютетінізувальний гормон (ЛГ), фолікулостимулювальний гормон (ФСГ), тестостерон
Надлишок андрогенів (у жінок)	Значна	Центральне ожиріння, нерегулярні менструації, гірсутизм, acanthosis nigricans	ЛГ, ФСГ, естрадіол, тестостерон
Синдром Кушинга (СК)	Рідко	Центральне ожиріння, АГ, ЦД 2 типу	Пригнічувальний пероральний тест з 1 мг дексаметазону
Ендокринна дисфункція, зумовлена лікарськими засобами (літій, антидепресанти, антипсихотичні засоби, глюкокортикоїди та ін.)	Значна	Психіатричні захворювання, глюкокортикоїдна терапія	Пригнічувальний пероральний тест з 1 мг дексаметазону, щоб виключити СК (крім випадків прийому глюкокортикоїдів)
Яєчникова недостатність (передчасна чи менопаузальна)	Передчасна – рідко, фізіологічна (менопаузальна) – часто	Вторинна аменорея, вазомоторні симптоми, атрофія слизової оболонки піхви	ФСГ, ЛГ, естрадіол
Дефіцит гормону росту (ГР)	Рідко	Гіпоталамічна чи пітуїтарна хвороба, втручання на гіпоталамусі чи гіпофізі або їх променева терапія	Сироватковий інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1), тести стимуляції ГР
Гіпопітуїтаризм	Рідко	Підозра на гіпоталамічне ожиріння, втручання на ділянці гіпофіза чи його променева терапія	Вільний тироксин (вТ4), тиреотропний гормон (ТТГ), ЛГ, ФСГ (тестостерон або естрадіол); ГР, ІФР-1, пролактин; тест стимуляції адренокортикотропного гормону (АКТГ) або ГР
Гіпоталамічне ожиріння, асоційоване з генетичними синдромами	Надзвичайно рідко	Гіпогонадізм (гіпо- чи гіпергонадотропний) або варіабельна статева функція, дисморфічний синдром, затримка розумового розвитку чи росту	Лептин (резистентність до лептину) [7]; генетичне обстеження
Набуте гіпоталамічне ожиріння (ураження чи пухлина гіпоталамуса)	Рідко	Тяжка гіперфагія, імовірні множинні ендокринні аномалії	Комп'ютерна чи магнітно-резонансна томографія головного мозку
(Тяжкий) гіпотиреозидизм	Рідко	Мікседематозні ознаки, супутні аутоімунні хвороби	вТ4, ТТГ

Бажані:

1. Проводити психологічний скринінг усіх пацієнтів із НадМТ або ожирінням щодо наявності порушень психічного здоров'я за допомогою стандартизованих опитувальників наявності тривоги та депресії (відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я).
2. У разі наявності показань спрямовувати пацієнтів до спеціаліста з психічного здоров'я.
3. Задля визначення м'язової і/або жирової маси тіла пацієнтам може бути рекомендовано зважування на вагах-імпендансометрії.

Розділ III. Профілактика ожиріння в дорослих**Положення стандарту медичної допомоги**

Профілактика ожиріння направлена на запобігання ускладненням та захворюванням, асоційованим із НадМТ та ожирінням у дорослих пацієнтів.

Обґрунтування

Доведено ефективність універсальних засобів профілактики ожиріння, які потрібно починати застосовувати в дитинстві та продовжувати протягом життя людини.

Критерії якості медичної допомоги**Обов'язкові:**

1. Сприяти і брати участь у постійній освітній роботі щодо здорового харчування та фізичної активності дорослих і громади взагалі; заохочувати проведення освітніх заходів щодо здорового харчування.

2. Рекомендувати пацієнтам дотримуватися здорової харчової поведінки та здорового вибору в харчуванні, зокрема: уникати споживання висококалорійних, бідних на поживні речовини харчових продуктів (наприклад, підсолоджені, енергетичні, фруктові напої, більшість страв «фаст-фуд», або продукти з додаванням столового цукру, продукти з високим вмістом жиру та трансжирів, або харчові продукти з високим вмістом солі, висококалорійні закуски); заохочувати до споживання цільних фруктів, овочів, молочних продуктів із низьким вмістом жиру, цільнозернових злаків; тривалість основного прийому їжі 20-30 хв і 10-20 хв – на перекуси.

3. Рекомендувати всім пацієнтам щонайменше 150 хв енергійної фізичної активності впродовж тижня для поліпшення метаболічного

здоров'я та зменшення ймовірності розвитку ожиріння. Заохочувати людей, які мали ожиріння та зменшили МТ, до фізичної активності 60-90 хв на день у більшість днів тижня для уникнення повторного збільшення маси тіла.

4. З обережністю призначати препарати, які можуть вплинути на масу тіла пацієнта, віддавати перевагу альтернативним препаратам, які не чинять впливу на МТ пацієнта. Якщо ж альтернативи немає, лікарю треба обговорити ризик із пацієнтом і контролювати збільшення МТ.

5. Рекомендовано пацієнту під час зниження МТ контролювати прогрес за допомогою періодичних зважувань, щонайменше один раз на тиждень із наступним документуванням результату задля відстеження динаміки зміни МТ.

6. Застосовувати детальніші рекомендації щодо харчування та фізичної активності через більш ризики збільшення МТ для певних категорій пацієнтів, а саме: вагітні жінки або жінки в період менопаузи, пацієнти, які відмовляються від куріння, пацієнти, які мають тривожно-депресивні розлади, пацієнти зі зміненими біоритмами (позмінна або нічна робота).

Бажані:

1. Застосовувати комплексні втручання щодо зміни поведінки, спрямовані на запобігання ожирінню. Такі програми мають бути інтегровані в програми на рівні громади, щоб охопити найширшу аудиторію.
2. Якщо людина (або члени її сім'ї чи особи, що за нею доглядають) не відчуває, що готова діяти саме зараз, поясніть, що порада та підтримання будуть доступні й будь-коли в майбутньому. Надайте контактну інформацію, щоб людина могла звернутися до вас, коли рішення буде прийнято.
3. Заохочуйте партнера/партнерку людини до підтримання будь-яких програм і контролю маси тіла.

Розділ IV. Лікування ожиріння**Положення стандарту медичної допомоги**

Лікування людей із НадМТ або ожирінням має бути комплексним, персоналізованим і довгостроковим та потребує насамперед змін у харчуванні, фізичній активності та поведінкової терапії. Окрім цього, за необхідності, може застосовуватися фармакологічне та хірургічне лікування.

Обґрунтування

Доведено, що персоналізована довгострокова модифікація способу життя, яка охоплює поведінкову терапію, зміни в харчуванні та фізичній активності, має позитивний вплив щодо зменшення МТ, поліпшення якості і тривалості життя в людей з ожирінням. Тому таким пацієнтам слід рекомендувати інтенсивні, адекватні віку і традиціям, сімейно-орієнтовані модифікації способу життя, що сприяють зниженню ІМТ. Поведінкова терапія допомагає визначити готовність людини до змін і виявити потенційні перешкоди для досягнення цих змін. Доцільно використовувати фармакотерапію і/або хірургічне лікування в пацієнтів, які не досягли цільового показника зниження МТ за допомогою лише модифікації способу життя.

Критерії якості медичної допомоги**Обов'язкові:**

1. Поведінкова терапія.

Впроваджуйте до поведінкових утручань у дорослих такі стратегії:

 - самостійний моніторинг поведінки;
 - контроль стимулів; встановлення цілей;
 - сповільнення прийому їжі; забезпечення соціального підтримання; вирішення проблем;
 - асертивність (навичка впевненості людини в собі); перебудова мислення (модифікація думок);
 - підкріплення позитивних змін;
 - профілактика рецидивів;
 - зміни поведінки в разі повторного набору МТ.
2. Фізична активність.

Врахувати поточний рівень фізичної активності та здатність виконувати навантаження. Заохочувати людей зменшити кількість часу, проведеного за неактивними заняттями на кшталт перегляду телевізійних програм, користування комп'ютером або відеоігор.

Рекомендовано оптимальний вид фізичної активності, наприклад:

- активність, яку легко впровадити в щоденне життя (швидка ходьба, садівництво, велоспорт);
- програми навантажень під керівництвом тренера;
- інші види фізичної активності: плавання, ходьба (певна кількість кроків щодня), ходьба сходами.
- Аеробна фізична активність (30-60 хв вправ помірної чи високої інтенсивності в більшість днів тижня).

3. Харчування.

Пропонувати дорослим із будь-якою МТ персоналізовані рекомендації щодо харчування так, щоб вони відповідали індивідуальним цінностям, уподобанням і цілям лікування. Дієтичний підхід має бути безпечним, ефективним, адекватним щодо складу нутрієнтів, культурно прийнятним і доступним для тривалого дотримання, відповідно до Алгоритму лікувального харчування при веденні пацієнтів з ожирінням (рис. 2).

Рекомендовано одну з таких, із врахуванням індивідуальних уподобань, дієт:

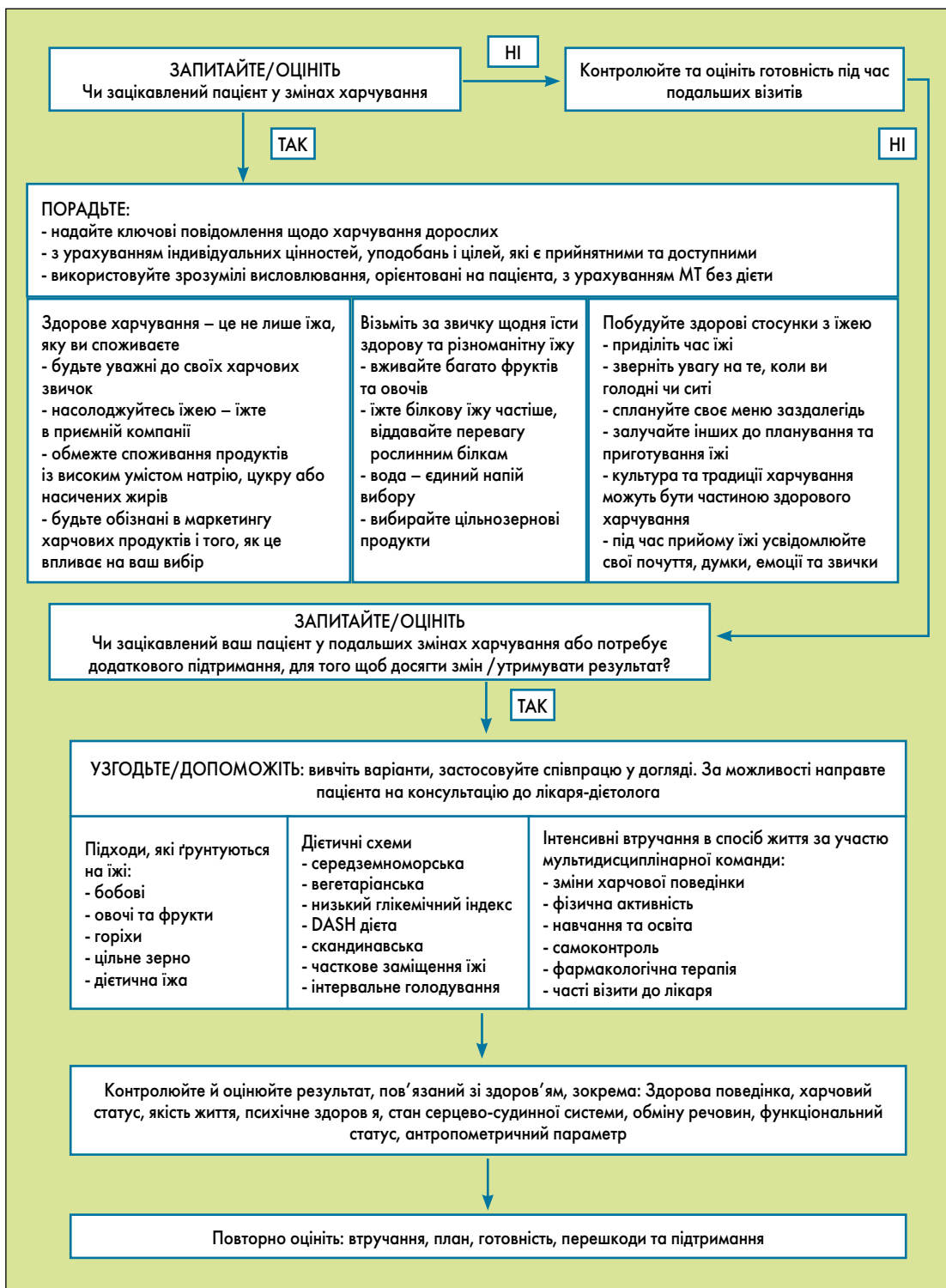


Рис. 2. Алгоритм лікувального харчування при веденні ожиріння

- середземноморський режим харчування для поліпшення контролю глікемії, рівнів ХС ЛПВЩ і ТГ, зменшення частоти серцево-судинних подій, зниження ризику виникнення ЦД 2 типу та збільшення реверсії метаболічного синдрому з незначним впливом на МТ й ОТ;
- вегетаріанська дієта для поліпшення глікемічного контролю, ліпідних показників крові, у тому числі ХС ЛПНЩ, і зниження МТ, ризику розвитку ЦД 2 типу, захворюваності та смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС);
- дієтичний режим із низьким глікемічним індексом знижує МТ, впливає на контроль глікемії, рівень ліпідів крові, у тому числі рівень ХС ЛПНЩ, АТ, ризик розвитку ЦД 2 типу й ІХС;
- дієтичні підходи для досягнення контролю АГ, зменшення МТ й ОТ, поліпшення рівня АТ, рівнів ліпідів, у тому числі ХС ЛПНЩ, рівня С-реактивного протеїну (СРП), контролю глікемії та зниження ризику розвитку ЦД, ССЗ, ІХС та інсульту;
- скандинавський режим харчування для зниження МТ та її відновлення, зниження рівня АТ, ліпідів крові, у тому числі ХС ЛПНЩ, апо-В, ХС не-ЛПВЩ, зменшення ризику серцево-судинної та загальної смертності;
- часткові заміни їжі (один-два прийоми їжі на добу як частина втручання з обмеженням умісту калорій) для зменшення МТ, ОТ, рівня АТ та поліпшення контролю глікемії.

Періодичне чи постійне обмеження калорій забезпечує досягнення певного, але короткочасного зниження МТ.

Дуже низькокалорійна дієта може бути багатокomпонентною стратегією зі зменшення МТ, але, перш ніж її призначити, необхідно обговорити ризики та переваги цієї дієти.

4. Фармакологічне лікування.

Розглянути доцільність медикаментозного лікування лише після застосування й оцінки

результатів зміни харчування, підвищення фізичної активності та поведінкового підходу.

Розглянути доцільність фармакотерапії в осіб, які не досягли цільового показника втрати МТ або досягли плато на тлі змін харчування, фізичної активності та поведінки. Розпочати фармакотерапію необхідно після обговорення з пацієнтом її потенційних переваг та обмежень, у тому числі механізму дії, побічних ефектів і вимог щодо моніторингу на тлі лікування, а також потенційного впливу на мотивацію людини. Фармакотерапія може застосовуватися не лише для продовження зменшення МТ, а й для підтримання досягнутої її втрати. Якщо є сумніви щодо адекватності вживання певних мікронутрієнтів, треба розглянути доцільність додаткового застосування вітамінів і мінералів, зокрема для вразливих груп населення, наприклад осіб похилого віку, які належать до групи ризику неповноцінного харчування, і молодих людей, які потребують вітамінів і мінералів для росту та розвитку.

Моніторуйте ефект лікування і підкріплюйте його порадами щодо способу життя та прихильності під час регулярних контрольних оглядів. Фармакотерапію для втрати МТ можна використовувати в осіб з ІМТ ≥ 30 кг/м² або ІМТ ≥ 27 кг/м² та ускладненнями, пов'язаними з надлишком жиру в організмі. Фармакотерапія має поєднуватися з лікувальною дієтотерапією, фізичною активністю та психологічними методами. Для фармакотерапії ожиріння використовують препарати ліраглутид та орлістат.

Для осіб, які мають НадМТ або ожиріння та потребують фармакотерапії через інші патологічні стани, рекомендовано обирати лікарські засоби, що не асоціюються з набором МТ.

5. Усі методи зміни способу життя мають оцінюватися під час візиту пацієнта до лікаря. Спочатку 1 раз на місяць для визначення динаміки змін МТ, ІМТ та ОТ впродовж декількох місяців до повного розуміння з боку пацієнта. За відсутності змін потрібно переглянути причини недосягнення цільових показників. Темп бажаного схуднення становить 400-900 г/тиж, або 3-4 кг/місяць. Цільові показники: ІМТ – 25 кг/м², ОТ для чоловіків – 94 см, для

жінок – 80 см. Усі зміни мають бути закріплені повторною інформованою згодою.

6. Хірургічне лікування.

Баріатрична хірургія може бути показана пацієнтам, які мають ожиріння та коморбідну патологію, що загрожує їхньому здоров'ю. Проводити баріатричну хірургію лише за таких умов:

- ожиріння III ступеня ($IMT \geq 40 \text{ кг/м}^2$);
- ожиріння II ступеня ($IMT 35-39,9 \text{ кг/м}^2$) з тяжкими супутніми захворюваннями і метаболічними порушеннями (наприклад, АГ та ЦД 2 типу) за низької ефективності терапевтичних програм;

- хворі з ожирінням II ступеня без супутніх захворювань і метаболічних порушень;
- хворі з ожирінням I ступеня ($IMT 30-34,9 \text{ кг/м}^2$) із супутніми захворюваннями та метаболічними порушеннями.

Формуючи показання до баріатричної операції враховують не лише наявність і ступінь вираженості соматичних супутніх захворювань і метаболічних порушень, а й психічні розлади (депресія, розлади харчової поведінки, пограничні розлади особистості тощо), пов'язані з ожирінням.

Бажані:

1. Для корегування проблем психічного здоров'я, пов'язаних з ожирінням, необхідна спільна робота медичних психологів, психотерапевтів і лікарів інших спеціальностей.

2. Заохочувати пацієнтів підвищувати рівень фізичної активності, навіть якщо в результаті МТ не знижуються, оскільки це має низку інших переваг для здоров'я (наприклад, зниження ризику розвитку ЦД 2 типу та ССЗ), та дотримуватися рекомендованих рівнів активності для підтримання здорової МТ, застосовуючи спланований підхід та узгоджені цілі.

3. Пацієнти з ожирінням мають отримувати індивідуальну лікувальну дієтотерапію, яку призначає дієтолог (за можливості) для поліпшення показників МТ та ІМТ, ОТ, контролю глікемії, рівнів ліпідів і АТ.

4. Надавати інформацію щодо програм підтримання пацієнтів.

5. Пропонувати підтримання в збереженні досягнутої втрати МТ людям, яким медикаментозне лікування було відмінене. Якщо вони не досягли цільового показника МТ, їхня впевненість у собі та віра у власну здатність змінитися можуть бути низькими.

6. Фармакотерапію можна використовувати для тривалого зниження МТ, якого досягають завдяки здоровому способу життя, та для запобігання її збільшенню.

Текст адаптовано й уніфіковано відповідно до стандартів тематичного випуску медичної газети «Здоров'я України».

Повну версію дивіться: <https://www.dec.gov.ua/mtd/ozhyrnynya-u-doroslyh/>



Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

www.iem.net.ua
www.lavconsult.com.ua
www.facebook.com/EndoSchool
www.youtube.com/c/EndoTime

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)
НУОЗ імені П.Л. Шупика, кафедра ендокринології

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, хірурги,
лікарі загальної практики

Календар*

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2024:

- 20-24 лютого м. Київ
- 16-20 квітня м. Ужгород
- 11-15 червня локація уточнюється
- 03-07 вересня м. Львів
- 29 жовтня - 02 листопада м. Одеса

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

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

*Дати/локації можуть бути змінені з урахуванням ситуації у країні

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів



Діаформін® SR



ДОСТУПНІ
ЛІКИ
Урядова
програма

Контролюй діабет ВЧАСНО!

- Рекомендований для застосування в предіабеті¹
- Доведена біоеквівалентність³
- Кращі переносимість⁴ та комплаєнс²
- Включено в реєстр «Доступні ліки» в дозуванні 500 мг і 1000 мг — БЕЗ ДОПЛАТИ⁵



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДІАФОРМІН® SR (DIAFORMIN SR). **Склад:** діюча речовина: метформін; **Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Бігуаніди. Код АТХ А10В А02. **Показання.** Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів із надмірною масою тіла та з ППТ* та/або ПНН*, та/або підвищеним рівнем НbA1c, які мають: Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, особливо у хворих з надмірною масою тіла, коли лише дієтеропія та фізичні навантаження не забезпечують адекватний глікемічний контроль. Лікарський засіб Діаформін® SR можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого з його компонентів препарату; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу; діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок, такі як зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок, захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин; декомпенсована серцева недостатність, локальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок, пеліоангіо нестатність, гостре отруєння алкоголем, алкогалозія. **Особливості застосування:** Комбінації, які не рекомендується застосовувати: Алкоголь, йодомісені рентгеноконтрастні речовини. **Повну інформацію** див. розділи «Особливості застосування» і **Спосіб застосування та дози.** Лікування слід розпочинати з 1 таблетки препарату Діаформін® SR 500 мг 1 раз на добу під час вживання їжі, ввечері. Через 10–15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози у крові. Повільне збільшення дози може покращити переносимість з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза становить 2000 мг 1 раз на добу, застосовувати під час вживання їжі, ввечері. **Побічні реакції.** Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків зникають самостійно. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Фармак». **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

1. Згідно інструкції для медичного застосування лікарського засобу ДІАФОРМІН® SR 2. Мається на увазі покращення комплаєнсу завдяки зменшенню частоти прийому рекомендованої добової дози. 3. Відкриті, порівняльні, рандомізовані, перехресні клінічні випробування з оцінки біоеквівалентності досліджуваного препарату Метформін, таблетки пролонгованої дії, 500 мг та 1000 мг (АТ «Фармак», Україна) тараферентного препарату Glucophage® XR500 мг та 1000 мг («Merck Serono Ltd», Велика Британія), заучасто здорових добровольців чоловіків та жінок при одноразовому прийому натщесерце. 4. Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A., Reardon C.A., Mills D.J. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets – results of a retrospective cohort study // *Curr. Med. Res. Opin.*—2004.—20.— 565-72. 5. Наказ МОЗ України від «09» червня 2022 року №1495

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. РП. No UA/18679/01/02, від «13» червня 2022р. (наказ МОЗ України від «09» червня 2022 р. No 987). РП. No UA/18679/01/01, від «14» квітня 2021р. (наказ МОЗ України від «13» квітня 2021 р. No 721).

Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38(044) 496-87-87
e-mail: info@farmak.ua
web-sait: www.farmak.ua
UKR/ПРОМО/05/2023/ДФМ/Л/001

