



Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади



№ 3 (43)
жовтень 2018 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37632



Член-кореспондент
НАМН України
Борис Маньковський

Нові можливості
інноваційних
цукрознижувальних
препаратів

Читайте на сторінці **24**



Доктор медицинских наук,
профессор
Любовь Соколова

Школа Эндокринолога:
образовательный формат
новой генерации

Читайте на сторінці **14**



Кандидат медичних наук

Ірина Кондрацька

Реімбурсація препаратів
інсуліну: аналіз даних
реєстру

Читайте на сторінці **22**



Доктор медичних наук

Олеся Зинич

Диабетическая автономная
нейропатия: особенности
диагностики и терапии

Читайте на сторінці **3**



Кандидат медицинских наук

Светлана Кушниренко

Хроническая болезнь почек:
акцент на ренопротекцию
у больных с сахарным
диабетом

Читайте на сторінці **42**

АКТОВЕГІН



Потужний універсальний антигіпоксант¹

ЕНЕРГІЯ ЖИТТЯ

- Для лікування захворювань головного мозку судинного генезу, в тому числі постінсультних когнітивних порушень і деменції²
- Для терапії діабетичної полінейропатії²
- Лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка)²



Переможець щорічного конкурсу професіоналів
фармацевтичної галузі України «Панацея»
2006, 2010–2012, 2014–2017 років

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу АКТОВЕГІН (ACTOVEGIN®).

Склад: діюча речовина: Розчин для ін'єкцій – 1 мл препарату містить: депротенизованого гемодеривату із крові телят у вигляді Актовегіну концентрату, 40 мг сухої маси; Таблетки – 1 таблетка містить: депротенизованого гемодеривату із крові телят у вигляді Актовегіну концентрату, 200 мг сухої маси. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х. **Фармакологічні властивості.** Для препарату Актовегін властиві три основні ефекти: метаболічний, нейропротекторний та мікроциркуляторний. Інзитофосфат-олігосахариди (ІФО), які входять до складу препарату Актовегін, відповідають за покращення утилізації та поглинання кисню, а також за покращення енергетичного метаболізму та поглинання глюкози. **Показання.** Лікування захворювань головного мозку судинного генезу, у тому числі постінсультних когнітивних порушень та деменції. Лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка). Лікування діабетичної полінейропатії (ДПН). **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату або до препаратів подібного складу. **Розчин для ін'єкцій.** Декомпенсована серцева недостатність, набряк легень, олігурія, анурія є загальними протипоказаннями до інфузійної терапії, тому введення препарату у вигляді інфузії при цих станах протипоказане з огляду на можливу гіпергідратацію. **Побічні реакції.** Нижче описані побічні реакції, які можуть виникати у пацієнтів у результаті застосування препарату Актовегін. Можливе виникнення анафілактоїдних (алергічних) реакцій, що можуть проявлятися: з боку імунної системи та шкіри – можливі реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції, анафілактоїдні та анафілактоїдні реакції аж до розвитку анафілактичного шоку, підвищення температури тіла, озноб, ангіоневротичний набряк, гіперемія шкіри, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, набряк шкіри та/або слизових оболонок, прилипи жару, зміни у місці введення; з боку травного тракту – диспептичні явища, включаючи біль в епігастральній ділянці, нудоту, блювання, діарею; з боку серцево-судинної системи – біль у ділянці серця, збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардія), задишка, акроціаноз, блідість шкіри, артеріальна гіпотензія або гіпертензія; з боку дихальної системи – збільшення частоти дихання, відчуття стиснення у грудній клітці, утруднене ковтання та/або дихання, біль у горлі, напад задуски; з боку нервової системи – головний біль, загальна слабкість, запаморочення, втрата свідомості, збудження, тремтіння (тремор), парестезії; з боку кістково-м'язової системи – біль у м'язах та/або суглобах, біль у попереку. У таких випадках лікування препаратом Актовегін необхідно припинити і застосувати симптоматичну терапію. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/11232/01/01 від 21.09.2015, №UA/16098/01/01 від 04.07.2017. **Виробник.** Розчин для ін'єкцій. ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна (пакування із форми in-bulk фірми-виробника Takeda Австрія GmbH, Австрія). Таблетки. ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна (вторинне пакування з in-bulk фірми-виробника Takeda GmbH, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина). Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09. 1. Buchtmayer F., Pleiner J., Eimlinger M. W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2011, v. 161(3–4), p. 80–88. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Актовегін.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, будинок 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

О.В. Зинич, д. мед. н., ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Диабетическая автономная нейропатия: особенности диагностики органоспецифических форм и их патогенетической терапии с применением α -липоевой кислоты

Диабетическая автономная (вегетативная) нейропатия (ДАН) - тяжелое и достаточно распространенное осложнение сахарного диабета (СД), которое часто упускается из виду или несвоевременно диагностируется, оставаясь недооцененным объектом в терапевтической практике (Bissinger, 2017; Pop-Busui, 2017). ДАН может манифестировать в клинически очевидной или субклинической форме у пациентов в течение двух лет после установления диагноза. Частота случаев ее выявления составляет в среднем от 20 до 40%, а при длительности заболевания свыше 10 лет - >65% (Lozano, 2017). ДАН признана самостоятельным независимым фактором риска, снижающим качество жизни и ее продолжительность в 2-10 раз, а также состоянием, ассоциированным с повышенной вероятностью развития дальнейших осложнений (Корпачев, 2016; Vinik, 2013; ADA, 2017).

Установлено, что поражение нейронов и их отростков при диабетической нейропатии (ДН) является результатом взаимодействия комплекса этиопатогенетических факторов — метаболических, сосудистых и аутоиммунных.

В соответствии с метаболической теорией патогенеза ДАН ведущей причиной нарушений является хроническая гипергликемия, которая активирует процесс неферментативного гликозилирования белков оболочек нервных волокон и повышает активность полиолового пути обмена глюкозы. При этом происходит структурное и функциональное повреждение аксонов, их сегментарная демиелинизация и дегенерация, сопровождающаяся нарушением аксонального транспорта и замедлением проведения возбуждения по нерву (Abbott, 2011; Saad, 2015). Активация перекисного окисления липидов вызывает повреждение митохондриальных и нейрональных мембран с последующей гибелью нейронов (Ghelani, 2018; Schmidt, 2014; Ziegler, 2008).

Согласно сосудистой теории нарушение кровоснабжения нервов является одной из ведущих причин развития ДАН. На фоне формирующейся дисфункции эндотелия происходит снижение продукции NO, стимулируются процессы тромбообразования, что способствует ишемии и дегенерации нервных волокон (Jin, 2015).

Определенная роль в развитии ДАН принадлежит аутоиммунным механизмам, вызывающим повреждение ганглиев симпатической и парасимпатической нервной системы (за счет аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам), что впоследствии может вызывать выраженные клинические симптомы (Gibbins, 2012). Также выявлены аутоантитела к фосфолипидам и ганглиозидам, которые являются составной частью мембран нервных клеток (Granberg, 2005). Особое значение придается антителам к инсулину, перекрестно реагирующим с фактором роста нервов (Zanone, 2014).

В зависимости от преимущественного поражения определенных отделов автономной нервной системы выделяют ряд органоспецифических форм ДАН (ADA, 2017):

- кардиоваскулярную — ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия миокарда, внезапная остановка сердца, тахикардия покоя;
- гастроинтестинальную — дискинезия пищевода, нарушение моторики желудка (гастропарез, пилороспазм) и тонкого кишечника (диарея, запоры), гипомоторная дискинезия желчного пузыря (диабетическая холецистопатия), аноректальная дисфункция;
- урогенитальную — нарушение тонуса мочеоточников и мочевого пузыря, эректильная дисфункция (ЭД); ретроградная эякуляция;
- респираторную — апноэ во сне, нарушение реакции бронхов на холодный воздух, нарушение кашлевого рефлекса;
- судомоторную (нарушение работы потовых желез) — гипергидроз, ангидроз, ночная потливость, не связанная с гипогликемией;
- нейроэндокринные нарушения — бессимптомная гипогликемия (нарушение регуляции выброса контринсулярных гормонов); нарушение секреции панкреатических пептидов, соматостатина, гастрина, предсердного натрийуретического фактора; снижение высвобождения норадреналина при ортостазе, физических нагрузках;
- нарушение терморегуляции;
- вазомоторные и вазотонические нарушения — локальная вазоконстрикция, вазодилатация,

медиасклероз артерий, нейропатические отеки;

- нарушение зрачковых реакций;
- прогрессирующее истощение («диабетическая кахексия»).

Следует отметить, что диагностика ДАН в некоторых случаях затруднена в связи с многоликостью клинической картины, поскольку при распознавании одного или двух симптомов в действительности может быть нарушена работа ряда других органов и систем. В целом на сегодняшний день не существует универсальных методов диагностики дисфункции вегетативной нервной системы. Одним из удобных инструментов для скрининга симптомов ДАН у пациента может быть шкала SAS (Survey of Autonomic Symptom) (Kim, 2014).

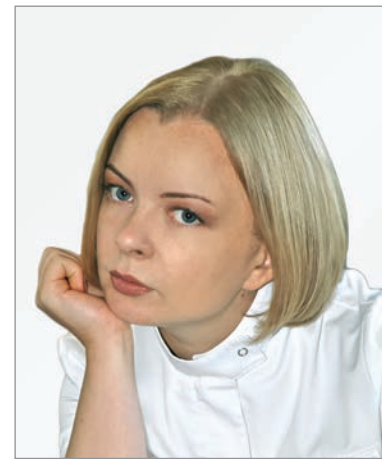
Кардиоваскулярная автономная нейропатия (КВН) является наиболее глубоко изученной и клинически важной формой ДАН, значение и серьезность последствий которой, тем не менее, часто недооцениваются. КВН — это результат повреждения вегетативных нервных волокон, которые иннервируют сердце и кровеносные сосуды, регулируя сердечный ритм, сердечный выброс, сократительную способность миокарда, электро- физиологические свойства, процессы вазоконстрикции и вазодилатации (Bissinger, 2017; Fisher, 2017; Vinik, 2013).

Клинико-лабораторными маркерами риска развития КВН являются пожилой возраст, продолжительное течение СД, неудовлетворительный гликемический контроль, женский пол, наличие ожирения, гипертонии, дислипидемии, микрососудистых осложнений. КВН проявляется в виде широкого спектра симптомов, к которым относятся синусовая тахикардия, непереносимость физической нагрузки, ортостатическая гипотензия, нарушенная регуляция сердечного ритма, сосудистого тонуса и артериального давления (АД), головокружение, обмороки, интраоперационная сердечно-сосудистая нестабильность, бессимптомная ишемия и «молчащий» инфаркт миокарда (McCarty, 2016; Serhiyenko, 2015; 2018).

Указанную форму ДАН определяют путем изучения параметров вариабельности сердечного ритма (ВСР) в покое и при проведении автономных кардиоваскулярных функциональных тестов (cardiovascular autonomic reflex tests — CARTs) по Ewing (American, 2014; Bernardi, 2011; Ewing, 1985; Lozano, 2017; Rolim, 2013; Serhiyenko, 2015, 2018; Spallone, 2011).

Пять стандартных тестов включают:

- измерение ВСР при глубоком дыхании (патологическим результатом считается исчезновение нормального ускорения сердцебиения на вдохе и урежения на выдохе, с разницей между максимальной и минимальной частотой сердечных сокращений по электрокардиографии (ЭКГ) <10 уд./мин);
- тест Шелонга, или ортостатическая проба (снижение показателя систолического АД в ответ на ортостатическую нагрузку более чем на 30 мм рт. ст.);
- проба Вальсальвы (при повышении внутрилегочного давления определяют соотношение максимального R-R интервала к минимальному; показатель <1,20 указывает на наличие КВН);
- тест 30:15 (определяют соотношения между интервалами R-R при 30-м и 15-м сердечных сокращениях после вставания; N>1,04);
- измерение АД при изометрической мышечной нагрузке (повышение диастолического АД при сжатии динамометра менее чем на 10 мм рт. ст. говорит о наличии КАН).



О.В. Зинич

Аномальный результат одного из тестов может свидетельствовать о ранней стадии развития КВН, а положительные результаты трех тестов достаточны для установления диагноза (Balcioglu, 2015; Dimitropoulos, 2014; McCarty, 2016; Соколова, 2011).

Следует отметить, что оценка по шкале SAS коррелировала с результатами пробы Вальсальвы и ортостатического теста ($p<0,05$) в отличие от результатов шкалы TSS (Total Symptom Score) и других подобных опросников для диагностики неврологических симптомов (Kim, 2014).

Анализ параметров ВСР, в частности изменения длительности интервалов R-R и частоты синусового ритма, позволяет оценить общую активность автономной нервной и симпатoadренальной систем. Тахикардия в покое и непереносимость физических нагрузок свидетельствуют о нарушении вегетативной парасимпатической иннервации, в то время как ортостатическая гипотензия указывает на симпатическую денервацию. Дополнительно может использоваться измерение скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT (McCarty, 2016; Bissinger 2017).

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (ADA) и Консенсусу по вопросам диабетической нейропатии, принятому в г. Торонто (Канада), у всех больных СД необходимо проводить скрининг на наличие КВН с помощью доступных неинвазивных методов, основанных на определении ВСР и АД. К наиболее чувствительным и специфичным методам выявления КВН относят:

- изучение ВСР с использованием отношения интервалов R-R ЭКГ;
- измерение чувствительности артериальных барорефлексов;
- определение активности симпатических нервных волокон мышц;
- измерение уровня катехоламинов в плазме;
- радионуклидное сканирование адренергических нейронов миокарда с применением сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином.

Однако из-за сложности или высокой стоимости не все из этих методов применяются в реальной практике (Rolim, 2013; Spallone, 2011).

Несмотря на столь широкий спектр диагностических возможностей, доля больных, у которых диагноз КВН в течение длительного времени остается неустановленным в связи с отсутствием выраженных симптомов, остается высокой (Соколова, 2011; Dimitropoulos, 2014; Fisher, 2017). В то же время раннее выявление КВН может значительно улучшить прогноз и снизить вероятность сердечно-сосудистых осложнений СД (Koo, 2014; Spallone, 2011; Yun, 2018).

Результаты многовариантного логистического регрессионного анализа данных исследования DCCT/EDIC указывают на существование взаимосвязи между наличием КВН и последующим развитием дисфункции мочеполовой системы у пациентов с СД I типа обоих полов независимо от показателей

Продолжение на стр. 8.

Берлітiон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА

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



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

Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ¹⁻³. **Склад:** діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містять етилендіамінової солі тіоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 300 капсули містить 300 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 600 капсули містить 600 мг тіоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходяться в інструкціях для медичного застосування препаратів Берлітiон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінікер Веґ 125, 12489, Берлін, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкціях для медичного застосування БЕРЛІТІОН® 300 ОД від 09.08.2017 №921 РП № UA/6426/01/01, БЕРЛІТІОН® 600 ОД від 26.04.2018 № 803 РП № UA/6426/01/02, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ від 11.05.2018 № 908 РП № UA/6426/02/02.

1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 300 ОД.
2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 600 ОД.
3. Інструкція для медичного застосування препарату Берлітiон® 600 КАПСУЛИ.



UA_Berlith_02-2018_V1_PRESS
Матеріал затверджено 16.05.2018

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ДЕРЖИ В УЗДЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ

Соматулин Аутожель

120 мг имеет показание для лечения гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей (ГЭП-НЭО) 1 и 2 степени (Ki-67 до 10%) у взрослых пациентов с местно-распространенным либо метастазирующим типом заболевания¹



Соматулин Аутожель 120 мг,
применяемый в качестве
противоопухолевой терапии 1-ой линии,
способен **значительно улучшить
течение заболевания**²

**ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ
УТВЕРЖДЕННЫЙ***
**АНАЛОГ СОМАТОСТАТИНА ДЛЯ КОНТРОЛЯ
НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СРЕДНЕЙ КИШКИ**

1. Соматулин Аутожель 120 мг, инструкция к применению препарата. Утверждено приказом МЗ Украины №67 от 23.01.2014 г.; изменения внесены приказом МЗ Украины №614 от 21.09.2015 г.
2. Caplin M. et al., NEJM 2014, 371(3): 224-233.

* значительно улучшает выживаемость без прогрессирования заболевания у пациентов с метастатическими энтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями.

Информация о лекарственном средстве для использования медицинскими и фармацевтическими работниками в профессиональной деятельности. **Соматулин Аутожель 120 мг.** Регистрационное свидетельство № UA/13432/01/01. Сокращенная инструкция для медицинского использования препарата Соматулин Аутожель 120 мг. **Состав.** Действующее вещество: lanreotide; 1 предварительно наполненный шприц содержит ланреотид (в виде ланреотида ацетата) 120 мг; вспомогательные вещества: кислота уксусная ледяная, вода для инъекций. **Лекарственная форма.** Раствор для инъекций пролонгированного высвобождения в предварительно наполненном шприце. Для глубокого подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа.** Гормоны, замедляющие рост. Код АТС H01C B03. **Клинические характеристики. Показания:** Лечение акромегалии при повышенном уровне циркулирующего гормона роста (GH) и инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) после оперативного вмешательства и/или радиотерапии, или в случае, если противопоказаны оперативное вмешательство и/или радиотерапия. Лечение клинических симптомов, вызванных акромегалией. Лечение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта или поджелудочной железы (GEP-NETs) 1-й степени дифференцирования и подмножества опухолей 2-й степени дифференцирования (индекс Ki67 до 10%) с первичной локализацией в средней кишке, поджелудочной железе или с неизвестной первичной локализацией, при исключении локализации с участков задней кишки, у взрослых пациентов при нерезектабельных местнораспространенных или метастатических опухолях. Лечение клинических симптомов карциноидных опухолей. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к соматостатину или родственным пептидам, а также к любому из компонентов препарата. **Производитель.** ИПСЕН ФАРМА БИОТЕК (IPSEN PHARMA BIOTECH). Местонахождение. Parc d'activités du Plateau de Signes chemin departemental № 402 83870 SIGNES, France. Более детальная информация о препарате Соматулин Аутожель 120 мг приведена в инструкции по применению препарата.

Представительство «Ипсен Фарма»
Украина, 04119 г. Киев, ул. Дегтяревская, 27-Т
Тел./факс: +38 044 502 65 29; www.ipsen.ua

SOM-UA-000006

 **IPSEN**
Innovation for patient care



Соматулин Аутожель
ланреотид

Фокус на акромегалію: важливі акценти та шляхи вирішення проблеми

Акромегалія (АМ) – тяжка нейроендокринна патологія, яка через свою рідкість часто залишається поза увагою медичних спеціалістів. Тож з метою привертання уваги до цього захворювання 2 листопада в готелі Ibis Kiev Railway (м. Київ) за підтримки фармацевтичної компанії IPSEN відбулася Друга науково-практична конференція «Всесвітній день боротьби з акромегалією».

Особливістю заходу став комплексний підхід до основних проблем, що виникають під час лікування пацієнтів з АМ. З доповідями виступили не лише лікарі-ендокринологи та нейрохірурги, а й представники профільних громадських організацій. Показовою стала розповідь хворої на АМ про розвиток її непростого захворювання, що мало неабияке практичне значення для учасників конференції.

Сучасні погляди на АМ, аспекти її діагностики та лікування всебічно розкрила **завідувач відділом клінічної ендокринології, керівник відділення вікової ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (м. Харків), доктор медичних наук, професор Оксана Олегівна Хижняк.**

– Розвиток АМ зумовлений хронічною гіперпродукцією соматотропного гормону (СТГ) в осіб із завершеним фізіологічним ростом. Цей процес супроводжується патологічним диспропорційним періостальним ростом кісток, хрящів, м'яких тканин, внутрішніх органів та порушенням морфофункціонального стану серцево-судинної та легеневої систем, периферичних ендокринних залоз, змінами обміну речовин. Клінічні симптоми АМ пов'язані як із посиленою секрецією СТГ, так і з ростом пухлини, що призводить до компресії передньої долі гіпофіза, розвитку внутрішньочерепної гіпертензії та порушень зору.



Як правило, перші прояви АМ включають збільшення розмірів язика, губ, потовщення шкіри, пітливість, себорею, зниження працездатності, стомлюваність, болі в суглобах та хребті. При прогресуванні захворювання з'являються класичні ознаки АМ у вигляді збільшення розмірів нижньої щелепи, діастеми, прогнатизму, порушень прикусу, поступового збільшення кистей та стоп, парестезій, оніміння пальців кистей та стоп, артропатій, розвитку патологічного кіфозу тощо.

Діагностичний пошук при підозрі на АМ передбачає виконання низки досліджень, спрямованих на виявлення підвищеної секреції СТГ, визначення концентрації пролактину, порушень вуглеводного і жирового обміну, на топічну діагностику джерела гіперпродукції СТГ. Гормональні тести слід розпочинати з показника інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР-1), що є надійним маркером діагностики, моніторингу та, особливо, скринінгу АМ.

Найкращим методом лікування визнано хірургічну резекцію аденоми гіпофіза, тоді як медикаментозна терапія рекомендується пацієнтам за умови відсутності клініко-гормональної ремісії, незважаючи на резекцію аденоми, а також хворим, які мають протипоказання до оперативного втручання. Медикаментозна терапія передбачає призначення пролонгованих аналогів соматостатину (АСС) (октреотид, пасиреотид, ланреотид), агоністів дофаміну

(бромокриптин, каберголін) або блокаторів рецепторів СТГ (пегвісомант).

В якості терапії першої лінії рекомендується використовувати ліганд рецептора соматостатину першого покоління (октреотид LAR або ланреотид аутожель). Якщо ж у хворого наявна клінічно значуща залишкова пухлина, яка не може бути повністю видалена, у поєднанні з відсутністю адекватного контролю на фоні терапії препаратами першої лінії розглядається призначення препаратів другої лінії (пасиреотид LAR). Хворим із вираженими порушеннями вуглеводного обміну та відсутністю клініко-гормонального контролю на тлі прийому препаратів першої лінії рекомендується застосування пегвісоманту.

Показаннями до призначення АСС, окрім вже згаданої терапії в післяопераційному періоді у випадку нерадикальності хірургічного втручання та лікування хворих на АМ, що відмовилися від операції або мали протипоказання до неї, є похилий вік пацієнтів за неефективності агоністів дофаміну, лікування після променевої терапії до досягнення її результату, передопераційна підготовка хворих, а також терапія нейроендокринних пухлин (НЕП).

З усіх АСС хотілось би акцентувати увагу на ланреотиді. На сьогоднішній день доступна інноваційна форма препарату – ланреотид аутожель (Соматулін Аутожель), який випускається у вигляді готових до підшкірної ін'єкції шприців, наповнених ланреотидом пролонгованої дії в дозуванні 120 мг. Препарат має оптимальний фармакокінетичний профіль із доведеною ефективністю протягом 28 днів. На етапі передопераційної підготовки за 3-6 міс показана супресивна терапія з введенням Соматуліну Аутожелю 120 мг підшкірно 1 раз на 28 днів. Пацієнтам, в яких на тлі лікування АСС було досягнуто ефективний контроль захворювання, можна призначити Соматулін Аутожель у дозі 120 мг кожні 42 або 56 днів.

Висока ефективність препарату Соматулін Аутожель підтверджена і в нашій клінічній практиці. Його призначення дозволяє скорегувати показники гормонального статусу хворих на АМ протягом кількох місяців.



Лікар-нейрохірург клініки трансназальної хірургії аденоми гіпофіза ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Ліла Олександрівна Даневич у своїй доповіді детально зупинилася на сучасних аспектах хірургічного лікування АМ.

– Відповідно до міжнародних ендокринологічних протоколів, видалення СТГ-секретуючої аденоми гіпофіза трансназальним доступом залишається основним методом терапії АМ для більшості пацієнтів.

Хірургічне лікування АМ ставить на меті:

- нормалізацію рівнів СТГ та ІФР-1;



- швидке усунення мас-ефекту пухлини та зумовлених ним неврологічних розладів (знижень гостроти зору, очорухових порушень та головного болю);
- зменшення клінічних проявів супутніх захворювань (зокрема, кардіоміопатії, артеріальної гіпертензії (АГ), артритів та апное під час сну);
- збереження функції гіпофіза та усунення ендокринного дефіциту, який виникає через так зване застиснення пухлиною гіпофіза;
- попередження рецидивів аденоми гіпофіза;
- зменшення об'єму великих аденом гіпофіза, які неможливо видалити тотально, для покращення результатів подальшої медикаментозної або променевої терапії;
- отримання матеріалу пухлин для подальшого дослідження.

Які ж критерії вказують на успішність хірургічного лікування АМ? Перш за все, це зниження рівня СТГ <2,5 нг/мл протягом 14 днів після операції, а також нормалізація ІФР-1 відповідно до віку протягом 6 тиж після операції. Через 6 міс необхідно провести повторне МРТ, і лише в разі відсутності пухлини лікування вважається ефективним.

Як правило, тотальна резекція СТГ-секретуючої аденоми гіпофіза передбачає видалення залозистої частини пухлини, її капсули та зони інфільтрованого пухлиною гіпофіза. Основною перешкодою на шляху аденомектомії гіпофіза може стати її проростання в оточуючі структури. Розрізняють три напрями інвазії: інфраселлярний (у дно турецького сідла, передню стінку основної пазухи), супраселлярний (у діафрагму турецького сідла, ділянку III шлуночка) та параселлярний (у кавернозний синус або обростає внутрішню сонну артерію). Останній є найбільш складним випадком та головною причиною нерадикального видалення пухлини.

За умови неможливості досягти тотального видалення пухлини вкрай необхідне подальше призначення ад'ювантної, променевої терапії та АСС у будь-якій їх комбінації для підтримання гормональної ремісії.

На жаль, основною перешкодою для вільного використання АСС є їхня вартість. Тому ми вдячні компанії IPSEN за проведення таких зустрічей, які сприяють не лише обізнаності лікарів у питаннях АМ, а й реалізації регіональних програм.

Саме можливостям та перспективам розвитку регіональних програм із надання допомоги хворим на АМ присвятив свою доповідь **медичний директор фармакологічної компанії IPSEN в Україні Олександр Голубничий.**

– Захворюваність на сомато- та соматоматотропіноми, клінічними проявами яких є АМ, становить приблизно 36-90 та 2-4 хворих на 1 млн населення відповідно. У 95% випадків причиною АМ є гормонально-активні пухлини гіпофіза з підвищеною патологічною секрецією СТГ. Смертність на фоні АМ у 10 разів вища, ніж у загальній популяції, при цьому в структурі основних причин летальності домінують системні ускладнення, а саме:

- кардіо- і цереброваскулярна патологія (60%);
- захворювання дихальної системи (25%);
- злоякісні новоутворення (15%).

Продовження на стор. 6.

Фокус на акромегалію: важливі акценти та шляхи вирішення проблеми

Продовження. Початок на стор. 5.

Враховуючи міжнародні рекомендації з ведення хворих на АМ та зважаючи на необхідність позитивного призначення препаратів у більшості клінічних випадків, медикаментозне лікування АСС заслуговує найбільшої уваги, у тому числі з фармакоекономічної точки зору. В Україні зареєстровано два препарати АСС пролонгованої дії, серед яких Соматулін Аутожел 120 мг (ланреотид) виробництва компанії IPSEN Pharma, Франція.

Форма лікарського засобу Соматулін Аутожел 120 мг являє собою розчин для підшкірних ін'єкцій у шприці, який необхідно глибоко вводити у верхній зовнішній квадрант сідниці. Ін'єкції має виконувати медичний працівник. Якщо пацієнти, які лікуються від АМ або симптомів, спричинених НЕП, отримують стабільну дозу Соматуліну Аутожелю, ін'єкції може виконувати сам хворий або його близькі після належного тренування, проведеного медичним працівником.

АМ — орфанна патологія, а майже всі пацієнти з АМ мають соціальний статус інваліда. Як хворі на рідкісне захворювання, згідно з чинним законодавством, вони можуть розраховувати на отримання безкоштовного патогенетичного лікування. Проте у випадку АМ існують певні недоречності, що потребують негайного вирішення.

Перш за все слід зазначити необхідність створення реєстру хворих на АМ. Це обов'язкова передумова для надання фінансування медичної допомоги відповідній категорії пацієнтів. Наступне актуальне питання — стандартизація ведення хворих на АМ, що дозволить уніфікувати та узагальнити більшість аспектів



лікування. Водночас уже існує можливість створення нових локальних стандартів медичної допомоги на базі адаптованих міжнародних рекомендацій. Визнаною світовою практикою, зокрема, є підтримка громадських організацій, які виступають рушійною силою в забезпеченні доступу до терапії та медичної допомоги, у тому числі за рахунок бюджетних чи інших коштів.

Тож досить вагомим кроком у цьому напрямі стало створення подібного об'єднання в Україні. Про принципи діяльності громадської організації «Асоціація фахівців із патології гіпофіза, нейроендокринології та хірургії основи черепа «Українська гіпофізарна спілка» розповів голова її правління лікар-нейрохірург, завідувач відділенням патології гіпофіза ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», доктор медичних наук, професор Микола Олександрович Гук.

— Поряд із проблемами АМ фінансового характеру існують питання так званої медичної культури. Вони стосуються тих випадків, коли пацієнт втрачає час між встановленням йому діагнозу АМ та початком лікування. На превеликий жаль, терапія АМ в Україні часто не є адекватною, а її методи є застарілими. Тому, очевидно, досягти успіхів у веденні таких хворих можна, лише об'єднавши лікарські зусилля.

Метою створення «Української гіпофізарної спілки» стала організація високоспеціалізованої допомоги пацієнтам завдяки мультидисциплінарній взаємодії ендокринологів, нейрохірургів, радіологів,

отоларингологів. Серед напрямів та завдань діяльності асоціації є проведення освітніх заходів, присвячених найбільш актуальним проблемам гіпофізарної патології, забезпечення співпраці між українськими та провідними світовими гіпофізарними центрами для створення спільних реєстрів пацієнтів і розробки наукових програм, а також сприяння впровадженню у практику охорони здоров'я сучасних науково обґрунтованих підходів до лікування захворювань гіпофіза, пухлин основи черепа та нейроендокринної патології.

Діяльність організації у сфері допомоги хворим реалізується шляхом надання дистанційних консультацій, проведення телеконсиліумів (у тому числі з іноземними спеціалістами), здійснення оперативного та комбінованого лікування пацієнтів з аденомами гіпофіза, НЕП та орфаними захворюваннями, а також перед- та післяопераційного їх ведення.

І все ж таки проблеми хворих на АМ слід вирішувати на загальнонаціональному рівні, керуючись уніфікованими підходами, із залученням профільних фахівців до активної співпраці.

Слово було надано й президенту Всеукраїнської громадської організації «За здорове суспільство» (м. Київ) Олегу Всеволодовичу Андрійчуку.

— Сьогодні існує нагальна потреба в підтримці хворих на АМ на державному рівні. Громадська організація «За здорове суспільство» була створена на основі єдності інтересів для спільної реалізації громадянами своїх прав і свобод. Серед різних напрямів її роботи передбачена й допомога пацієнтам з АМ. Однією з основних проблем лікування АМ є відсутність необхідних препаратів у національному переліку. Проте сьогодні ми вже маємо деякі досягнення, що дали змогу розпочати безкоштовну терапію хворих на АМ. Отже, громадська організація «За здорове суспільство» відкрита для співпраці та допомоги хворим на АМ, які її потребують.

Перші ж власні досягнення у вирішенні проблем, пов'язаних із лікуванням АМ, репрезентував завідувач відділенням загальної ендокринної патології та обміну речовин Київського міського клінічного ендокринологічного центру, кандидат медичних наук Костянтин Олександрович Зуєв.

— Ситуація з АМ значно ускладнюється тим, що діагноз, як правило, встановлюється лише через 4-10 років від початку захворювання, у той час як не лікована АМ призводить до підвищення смертності пацієнтів. Потребує уваги й те, що в статистичному звіті ендокринологічної служби України розділ АМ взагалі відсутній.

На базі Київського міського ендокринологічного центру було реалізовано проект із виявлення АМ. Обстежено 30 осіб із підозрою на АМ, в яких визначали зріст, зміни зовнішності, наявність синдрому карпального каналу, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, артрозу тощо. Перші ж результати обстеження дозволили виявити трьох хворих на АМ, які були направлені на нейрохірургічне лікування. У центрі розпочато й активну роботу над створенням локального реєстру пацієнтів з АМ. Все це є важливими елементами комплексного підходу до вирішення загальної проблеми ведення хворих на АМ.



Отже, обізнаність у питаннях АМ є вкрай важливою для своєчасної діагностики пацієнтів, призначення ефективної терапії та запобігання розвитку ускладнень і фатальним наслідкам захворювання.

Враховуючи актуальність обговорюваної в рамках конференції теми, важливо було дізнатися й особисту думку спікерів про дану проблему та рівень організації самого заходу. Редакції газети «Здоров'я України» вдалося поспілкуватися з деякими учасниками, які люб'язно погодилися розповісти про свої враження.

— Задум і формат заходу прекрасні, — зазначив професор М.О. Гук, — оскільки в ньому брали участь як представники професійних і громадських організацій, так і пацієнти. Автори доповідей уже багато років займаються вивченням проблеми акромегалії, а цей захід давав можливість донести свій досвід до лікарів різних спеціальностей. І це дуже важливо у формуванні загальнонаціонального розуміння питання й забезпечення відповідного рівня надання медичної допомоги таким хворим. Адже пацієнти з акромегалією потребують тонкої міждисциплінарної взаємодії протягом довгих років зі своєчасними рекомендаціями щодо проведення хірургічної, консервативної або променевої терапії.

На важливості проведення таких заходів для ендокринологів і лікарів інших спеціальностей з метою поліпшення діагностики та підвищення якості надання медичної допомоги пацієнтам з акромегалією ще на ранніх етапах наголосив кандидат медичних наук К.О. Зуєв.

— Це захворювання зустрічається не так рідко, як прийнято вважати, але, на жаль, не всі пацієнти охоплені хірургічним і консервативним лікуванням, поступають у відділення вже на пізніших стадіях захворювання з розгорнутою клінічною картиною і численними ускладненнями. Допомогти їм складно, тому що лікування є дорогим і не охоплене держпрограмою. Наприклад, пацієнтам з обструктивним апное сну можна допомогти лише в ендокринологічному центрі м. Києва. Тому чим більше лікарів знатиме про сучасні скринінгові програми та алгоритми лікування, тим якіснішу допомогу можна буде надати хворим з акромегалією.

Президент організації «За здорове суспільство» О.В. Андрійчук також високо оцінив організацію цієї секції, назвавши її сильною стороною участі пацієнта з акромегалією, що дало можливість наочно продемонструвати ефективність своєчасної діагностики й лікування, особливо ендокринологам з областей.

— Перевагою цієї конференції була участь ендокринологів з обласних центрів. Однією з основних проблем лікування акромегалії залишається відсутність фінансування з боку держави. А чим більше лікарів буде ознайомлено з цією проблемою та можливостями її коригування, тим більше шансів забезпечити лікування таких пацієнтів за рахунок обласних і регіональних бюджетів.

Таким чином, думки учасників конференції були майже однастайними, що вказує на необхідність міждисциплінарного підходу до лікування акромегалії і проведення подібних заходів із залученням більшого числа лікарів суміжних спеціальностей. І безперечно, науково-практична конференція «Всесвітній день боротьби з акромегалією» зробила чималий внесок у справу професійного вдосконалення медичних спеціалістів, а також запропонувала шляхи вирішення гострих проблем, пов'язаних із веденням хворих на АМ.

Підготувала Тетяна Радіонова

Диабетическая автономная нейропатия: особенности диагностики органоспецифических форм и их патогенетической терапии с применением α-липоевой кислоты

Продолжение. Начало на стр. 3.

контроля гликемии, возраста, АД и других факторов риска (Braffett, 2016; Chaplin, 2017; Jacobson, 2015; Pop-Busui, 2015). Частота возникновения диабетической цистопатии повышается одновременно с утяжелением течения КВН, при этом, как показали результаты проспективных исследований, наличие, например, ЭД является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности (Casellini, 2013). Установлено, что диабетическая цистопатия, обусловленная нарушением висцеросенсорной иннервации мочевого пузыря, регистрируется у 43–87% больных СД 1 типа (независимо от возраста и пола) и примерно у 25% пациентов с СД 2 типа (Braffett, 2016; Yuan, 2015).

Нарушения половой функции, приводящие к бесплодию и импотенции, наблюдаются у более чем 40% больных СД. ЭД встречается у 5–20% мужчин с СД, при этом нарушение работы парасимпатического отдела автономной нервной системы отрицательно сказывается на эректильной функции, а симпатического — приводит к задержке эякуляции, анэякуляции и ретроградной эякуляции (Kempler, 2011).

Симптомами сексуальной дисфункции у женщин с СД может быть уменьшение количества вагинального секрета, снижение либидо, дизоргазмия. По данным исследования DCCT/EDIC, указанные симптомы у женщин с СД 1 типа (n=580) ассоциировались с проявлением КВН и цистопатии (Hotaling, 2016).

Следует отметить, что урогенитальные расстройства, связанные с нарушением вегетативной регуляции органов малого таза, считаются одним из тяжелых осложнений СД.

Для диагностики урогенитальной формы ДАН проводят следующие исследования: цистоскопию, цистометрию, ультразвуковую сонографию, внутривенную пиелографию, доплерографию сосудов кавернозных тел, мониторинг ночной пенильной тумесценции. Для дифференциальной диагностики психогенной и нейрогенной импотенции, возникающей на фоне ДАН, следует брать во внимание особенности ее манифестации (психогенный вариант появляется внезапно, органический постепенно); сохранность эрекции во время ночного сна свидетельствует о психогенной этиологии. При ДАН содержание в крови гонадотропинов и тестостерона остается в пределах референтных значений (Kempler, 2011).

Как показывают результаты эпидемиологических исследований, по мере увеличения продолжительности течения СД (>5 лет) 76% больных предъявляют жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Azpiroz, 2016). Наличие автономной нейропатии при СД является ведущей причиной развития гастроэнтеропатий, из которых дисфункция пищевода встречается в 2–27% случаев, гастропарез в 7–22%, констипационный синдром — в 2–60%, недержание кала в 1–20% (Погромов, 2011; Ihana-Sugiyama, 2016). На практике частоту встречаемости диабетических поражений ЖКТ установить достаточно сложно, поскольку их ключевой механизм развития — ДАН — в первые годы от момента манифестации СД не проявляется клинически, а выявить ее возможно только с помощью специальных нейрофизиологических исследований (Погромов, 2011). В дальнейшем при помощи эндоскопического исследования желудка и кишечника, ультрасонографии, электрогастрографии можно обнаружить обусловленные поражением п. vagus нарушения моторной функции в виде замедления перистальтики и эвакуации химуса. Состояние парасимпатических эфферентных путей оценивают путем исследования экскреторной функции (определения кислотности желудочного сока, гастрохромокопии).

Золотым стандартом в диагностике нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка является метод скинтиграфии с использованием радиоактивного изотопа технеция ⁹⁹Tc. Опорожнение желудка оценивают по времени освобождения от изотопа на 50%. Однако трудоемкость исследования и лучевая

нагрузка ограничивают использование этого метода в практической медицине (Vasavid, 2014). Дыхательный тест с приемом внутрь меченой ¹³C октановой кислоты, с точки зрения некоторых авторов, может использоваться для скрининга диабетического гастропареза, являясь реальной альтернативой скинтиграфии. Масс-спектрометрический анализ соотношения изотопов ¹³CO₂/¹²CO₂ в выдыхаемом воздухе позволяет судить о двигательной функции желудка. Показано, что результаты этих двух тестов проявляют высокую степень совпадения (Delbende, 2000).

Положительные результаты указанных тестов могут рассматриваться как поражение вегетативной нервной системы только при исключении других возможных причин желудочно-кишечных дисфункций, таких как инфекция, воспаление, опухоль, спаечный процесс и т. д.

При ДАН уже на ранней стадии может возникнуть дисфункция симпатических холинэргических волокон, которые иннервируют потовые железы и участвуют в регуляции микрососудистого тонуса (Casellini, 2013). Судомоторная дисфункция (СмД) проявляется сухостью кожи, ангидрозом или непереносимостью тепла. Выделяют форму СмД, сопровождающуюся чрезмерным потоотделением в области головы и шеи после употребления пищи. Отмечена ассоциация СмД с риском развития диабетических язв стопы (Pop-Busui, 2017).

СмД может быть выявлена с помощью красящих проб. Дефект эфферентной части рефлекторной симпатической дуги определяется по отсутствию потоотделения на определенном участке тела. Современным методом исследования СмД является определение функции потовых желез путем измерения электрохимической проводимости кожи рук и ног с помощью аппарата Sudoscan (Vinik, 2015). Этот метод является быстрым, неинвазивным, надежным и точным биомаркером состояния мелких нервных волокон, пригодным для широкого применения в клинической практике.

Диагностика зрачковых нарушений проводится с использованием фармакологических проб, инфракрасной телевизионной пупиллометрии, поляроидного фотографирования зрачка, определения времени зрачкового цикла при помощи щелевой лампы.

Бессимптомная гипогликемия (БГ) — одно из наиболее жизнеугрожающих проявлений ДАН, характерной чертой которого является высокий риск развития у пациента гипогликемической комы из-за отсутствия предшествующих вегетативных и нейрогликопенических симптомов. Формирование этой формы ДАН тесно связано с дисфункцией вегетативной нервной системы, вызывающей нарушение секреции катехоламинов, а также с нарушением реакции на выброс адреналина в ответ на гипогликемию. БГ наблюдается у 40% пациентов с СД 1 типа и, несколько реже, СД 2 типа; чаще встречается у лиц пожилого возраста, у пациентов с длительным течением диабета, с историей гипогликемических событий в анамнезе, а также находящихся на интенсивной гипогликемизирующей терапии. Наличие БГ увеличивает риск развития тяжелой гипогликемии в 6 раз при СД 1 типа и в 17 раз — СД 2 типа (Geddes, 2008; Duckworth, 2009). Последняя, как известно, может привести к гибели нейронов и повредить области мозга, отвечающие за память, особенно у пожилых людей. Кроме того, эпизоды гипогликемии могут иметь долгосрочные патофизиологические последствия, такие как повышение риска развития острых сердечно-сосудистых событий, поведенческих и когнитивных нарушений (Kempler, 2011; Martin-Timon, 2015; Schorpan, 2010; Торшхоева, 2005). Все это определяет важное значение своевременной диагностики и предотвращения БГ в терапии СД.

В последнее время в клиническую практику активно внедряется метод постоянного подкожного мониторингирования уровня глюкозы, позволяющий выявить и объективно документировать его колебания

в течение суток и, что особенно важно, проводить измерения в ночное время, так как именно в этот период гипогликемии могут оставаться незамеченными. Показано, что в случае длительности БГ >90 мин синдром нераспознавания гипогликемии выявляется с 88% специфичностью и 75% чувствительностью (Choudhary, 2013; Streja, 2005).

Лечение ДАН

Исходя из многообразия патогенетических механизмов ДАН, алгоритм лечения должен носить комплексный характер, включая как воздействие на модифицируемые факторы риска (компенсацию углеводного обмена, контроль АД, уменьшение массы тела, коррекцию липидного спектра крови, отказ от курения), так и проведение симптоматической и патогенетической терапии (Маньковский, 2011; Серпенко, 2013; Скрипник, 2012; Mijnhout, 2012; Pop-Busui, 2017; Vinik, 2013; Ziegler, 2016).

Для лечения той или иной формы ДАН, как правило, используются специфические подходы, в зависимости от характера имеющихся в каждом случае нарушений органов и систем. Однако не стоит забывать и об общих принципах патогенетической терапии, основанных на коррекции базовых гормонально-метаболических нарушений, лежащих в основе этиопатогенеза ДАН.

Неоспоримым условием успешного лечения и профилактики ДАН остается достижение компенсации углеводного обмена. Однако было показано, что интенсивный гликемический контроль более эффективен в качестве профилактического, а не лечебного метода (Larsen, 2004). Установлено, что, к сожалению, во многих случаях с помощью гипогликемических средств не удается купировать симптомы ДАН (Ziegler, Reljanovic, 1999). Это связывают с феноменом «метаболической памяти», обусловленным устойчивым патологическим воздействием оксидативного стресса, конечных продуктов гликирования и эпигенетических факторов. (Azad, 1999; Черников, 2017). В связи с этим большое значение приобретают патогенетические подходы к лечению ДАН, в частности так называемая метаболическая терапия, направленная на коррекцию нарушений обмена веществ в различных тканях организма на клеточном, субклеточном и молекулярном уровне с применением препаратов, способствующих оптимизации обменных путей. Как известно, при лечении всех форм ДАН применяются такие группы фармакологических препаратов, как антиоксиданты (в частности, α-липоевая кислота), витамины группы В (преимущественно тиамин в жирорастворимой форме), антигипоксические препараты, а также симптоматические средства, облегчающие боль и другие проявления нейропатии (Корпачев, 2013).

Сегодня антиоксидантная терапия является одним из самых перспективных направлений в нейрометаболической терапии, так как она позволяет предотвратить или обратить вспять повреждения клеточных структур, вызванные усилением свободнорадикальных процессов (Ziegler, 2016). Многочисленные клинические и экспериментальные исследования, проведенные за последние 30 лет, убедительно показали, что наиболее эффективными среди антиоксидантных средств являются препараты α-липоевой (тиоктовой) кислоты, обладающие направленной антиоксидантной активностью и доказанной результативностью в отношении уменьшения нейропатических симптомов, а также хорошим профилем безопасности (Корпачев, 2006; Oyenih, 2015; Negi, 2011).

α-Липоевая кислота

Альфа-липоевая кислота (АЛК) — производное октановой кислоты. Это мощный антиоксидант, обладающий амфифильными свойствами (растворяется как в воде, так и в жирах), что позволяет ему проникать в клетки нервных стволов и эндотелий сосудов, обеспечивая их защиту от свободных радикалов (Gomes, 2014; Rochette, 2015). АЛК способствует регенерации и сохранению активности других антиоксидантов, таких как аскорбиновая кислота, витамин Е, глутатион. Поступающая с пищей и синтезируемая в печени АЛК выступает природным кофактором пируватдегидрогеназы и ряда ферментов, участвующих в метаболизме жирных кислот и энергетических субстратов. Показано, что АЛК способствует продукции ростовых факторов нервов и регенерации поврежденных периферических аксонов (Gomes, 2014; Oyenih, 2015).

Несмотря на многочисленные данные клинических и экспериментальных исследований, доказывающих нейропротекторные эффекты препаратов АЛК, применяемых в схемах лечения диабетической полинейропатии различной локализации (Tankova, 2004; Baicus, 2018; Ghelani, 2018), лишь в отдельных

работах проводилось специальное изучение их влияния на проявления ДАН. Далее будут рассмотрены особенности терапевтических подходов при выявлении той или иной формы автономной ДАН, а также потенциальные возможности эффективного применения АЛК.

Эффекты АЛК как средства, занимающего важнейшую позицию в патогенетической терапии КВН, подтверждены в целом ряде клинических исследований. В большинстве работ оценивали влияние АЛК в комбинации с другими фармакологическими препаратами, что позволяет, по мнению авторов, добиться лучших результатов лечения (Balcioğlu, 2015; Pop-Busui, 2013; Serhiyenko, 2015; 2018; Ziegler, 2016). Одной из наиболее часто цитируемых работ, посвященных изучению эффективности и безопасности применения АЛК при КВН, является проведенное в Германии в 1990-х гг. рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование DEKAN (Deutsche Kardiologie Autonome Neuropathie Study). В нем приняли участие 73 пациента с СД 2 типа и нарушением ВСР, которые были рандомизированы на 2 группы; пациенты 1-й группы (n=39) ежедневно получали АЛК в дозе 800 мг перорально, 2-й (n=34) — плацебо в течение 4 месяцев. Анализ данных показал, что в группе получавших АЛК достоверно улучшились показатели ВСР, а также была отмечена положительная динамика интервала QT, что свидетельствует об ослаблении объективных проявлений КВН (Ziegler, 1997; 1999).

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном многоцентровом исследовании были изучены параметры ВСР у 75 больных СД с установленной КВН. 1-я группа (n=41) больных получала АЛК перорально в дозе 600 мг/сут в течение первых 12 нед, а затем 1200 мг/сут в течение последующих 12 нед, 2-я группа (n=34) — плацебо в течение 24 недель. У пациентов, получавших АЛК, не обнаружено статистически достоверных изменений ВСР по сравнению с группой плацебо, однако отмечены позитивные тенденции в изменении ряда параметров, а именно увеличение стандартного отклонения величин нормальных интервалов R-R в положении стоя на 1,87 мс (против уменьшения на -3,97 мс в группе плацебо; p=0,06); увеличение низкочастотного компонента спектра на 15,77 мс² (против уменьшения на 15,04 мс²; p=0,08); увеличение соотношения высокочастотного/низкочастотного компонентов на 0,35 (против уменьшения на 0,042 мс² в группе плацебо) (Lee, 2017).

Влияние некоторых исходных факторов на эффективность лечения КВН при применении АЛК (600 мг/сут) изучалось в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании NATHAN. Анализ данных 460 больных с СД 2 типа, наблюдавшихся в течение 4 лет, показал, что лучшие результаты (по данным теста измерения частоты сердцебиения после глубокого дыхания) преобладают у пациентов, принимавших АЛК одновременно с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (Ziegler, 2016).

В целом, несмотря на то что КВН достаточно распространено осложнение СД, сегодня не существует общепринятого алгоритма лечения. Терапия основана прежде всего на изменении образа жизни, оптимизации гликемического контроля, коррекции дислипидемии, сосудистой эндотелиальной дисфункции, нарушений метаболизма в миокарде, использовании вазодилататоров и антитромботических средств. В научной литературе подчеркивается эффективность применения антиоксидантной терапии, ингибиторов АПФ и альдозоредуктазы, ацетил-карнитина; витаминов, предпочтительно жирорастворимого тиамин (бенфотиамин). Среди перспективных методов отмечают назначение аналогов простаглицина, блокаторов тромбосана A2, ингибиторов фосфодиэстеразы, дигомо-гамма-линоленовой кислоты, длинноцепочечных омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, заместительной терапии ростовыми факторами. При тахикардии используют селективные β-блокаторы или препараты магния (Inzucchi, 2012). При наличии ортостатической гипотензии возможно применение мидодрина и флудрокортизона ацетата (Low, 2015; Serhiyenko, 2015, 2018; Balcioğlu, 2015).

Терапевтическую тактику относительно ведения пациентов с автономной гастроэнтеропатией следует фокусировать прежде всего на купировании желудочно-кишечных проявлений, оптимизации гликемического контроля, а также соблюдении пациентами диетических рекомендаций (Kempster, 2011; Bothig, 2017). Для лечения диабетического гастропареза рекомендовано кратковременное применение метоклопрамида (уровень доказательности E), средств, влияющих на моторику ЖКТ, таких как

опиоиды, антихолинергические средства, трициклические антидепрессанты, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы прамлинтида и, возможно, дипептидилпептидазы-4 (ADA, 2017; Camilleri, 2013; Pop-Busui, 2014).

Учитывая значение оксидативного стресса в развитии структурно-функциональных нарушений нервных волокон, при гастроинтестинальной ДАН целесообразным может быть и назначение препаратов АЛК, эффективность которых в комплексной терапии продемонстрирована в целом ряде клинических исследований. Целью одной из работ была оценка результатов комплексного лечения диабетического гастропареза при применении АЛК (600 мг/сут) и бенфотиамин (300 мг/сут) у 90 пациентов с СД 1- и 2 типа в виде монотерапии или комбинации обоих препаратов в течение 3 месяцев. Для оценки степени демиелинизации нервных волокон использовали показатель концентрации в крови периферического миелинового белка 22 (PMP22 — peripheral myelin protein 22), который рассматривается как один из патогенетических маркеров ранней диагностики повреждения нейронов (Amici, 2006). Результаты показали, что сочетанная терапия способствовала достоверному снижению концентрации PMP22 у больных СД 1 и 2 типа в 1,7 и 1,2 раза соответственно, что указывает на подавление процесса демиелинизации нервных окончаний и, таким образом, на предотвращение нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка. Применение АЛК или бенфотиамин в виде монотерапии вызывало снижение уровня PMP22 в 1,4 и 1,2 раза у больных СД 1 и 2 типа соответственно. Полученные результаты позволили предположить, что высокая эффективность комбинированной терапии с использованием АЛК и бенфотиамин обусловлена не только улучшением компенсации углеводного и липидного обмена, а связана с прямым эффектом исследуемых препаратов на восстановление процессов миелинизации автономных нервных волокон, иннервирующих ЖКТ (Kostitska, 2015).

В лечении нейрогенных дисфункций нижних отделов мочевого тракта в обновленных рекомендациях Европейской урологической ассоциации подчеркивается значение своевременной диагностики, включающей уродинамические и нейрофизиологические тесты, и долговременной интенсивной медикаментозной терапии. К основным целям индивидуализированного лечения пациентов с нейроурологическими расстройствами следует отнести: контроль урологических симптомов (таких как повышенное давление в мочевом пузыре, недержание мочи), предотвращение инфекции мочевых путей, восстановление функций нижних и верхних отделов мочевого тракта, а также сексуальной функции и фертильности, что является необходимыми условиями для повышения качества жизни пациентов (Groen, 2016).

Лекарственная терапия, способствующая снижению гиперактивности детрузора и улучшению ренальной функции, включает применение антимускариновых препаратов, ингибиторов фосфодиэстеразы, агонистов b3-адренергических рецепторов, селективных и неселективных α-блокаторов, ботулинового токсина (Kanai, 2012; Madhuvrata, 2012; Strittmatte, 2012). Влияние антиоксидантов, в частности АЛК, изучали на модели культивируемых клеток мочевого пузыря человека при индуцированной гипергликемией цистопатии. Применение АЛК приводило к дозозависимому снижению концентрации малонового диальдегида, повышению активности супероксиддисмутазы и каталазы (Daneshgari, 2009). В эксперименте на модели стрептозотоцинового диабета у крыс введение АЛК способствовало нормализации нарушенных функциональных показателей мочевого пузыря. Выявленные положительные эффекты АЛК объясняют снижением уровня маркеров оксидативного стресса, а также влиянием на уровень фактора роста нервов мочевого пузыря (El Barky, 2017).

В качестве первой линии терапии ЭД рекомендовано применение ингибиторов фосфодиэстеразы-5, действие которых основано на взаимодействии оксида азота с NO-синтетазами нервных окончаний и эндотелия кавернозных тел (Lombardi, 2012). Перспективными с позиции патогенетического лечения нейрогенных форм ЭД показали себя препараты АЛК (Галстян, 2014). Так, в рандомизированном проспективном открытом клиническом сравнительном исследовании изучали эффективность 12-недельного применения АЛК (600 мг внутривенно в течение 7 дней, затем 600 мг/сут перорально) на показатели эректильной функции и качество жизни 45 мужчин с ЭД и СД 2 типа. У пациентов, получавших АЛК, наблюдалось снижение индекса массы тела, уровня гликированного гемоглобина, общего холестерина, холестерина

липопротеинов низкой плотности и триглицеридов (p<0,01). У всех пациентов также отмечен выраженный положительный клинический эффект согласно Международному индексу эректильной функции (International Index of Erectile Function — IIEF), а также статистически достоверно улучшились показатели по шкале оценки качества жизни SF-36 («физическое функционирование», «общее здоровье», «ролевая деятельность») (p=0,001). Результаты, полученные при проведении монотерапии АЛК, были сопоставимы с таковыми в параллельной группе на фоне лечения трансдермальной формой тестостерона (Mitkov, 2013). В другом исследовании у 40 пациентов с СД 2 типа и ЭД (средний возраст 46,7±7,2 года) изучали клиническую эффективность комбинированного применения альпростадил (60 мг/сут) с АЛК (600 мг внутривенно капельно) по сравнению с монотерапией тадалафиллом 5 мг/сут в контрольной группе (n=36). После двух недель терапии эффективность лечения в основной группе составила 95,0%, что значительно выше, чем в контрольной (80,5%; p<0,05). Оценки показателей эрекции по шкале IIEF и кровотока в плечевой артерии после лечения были также достоверно выше в основной группе при меньшей частоте побочных реакций по сравнению с контрольной группой (7,5 против 13,9%; p<0,05) (Zhang, 2016).

В современных рекомендациях по симптоматическому лечению СМД упоминаются антихолинергические средства и агонист α₂-рецепторов клонидин (Pop-Bosui, 2017). Ранее в рандомизированном контролируемом исследовании была показана эффективность местного применения гликопирролата, которая подтверждалась уменьшением избыточного потоотделения у пациентов в течение 24 ч (Shaw, 1997). Достижение положительного терапевтического эффекта относительно проявлений судомоторной автономной нейропатии у больных диабетом может ассоциироваться с уменьшением риска кардиоваскулярной и других форм ДАН (Паньків, 2015).

Предотвращение гипогликемических реакций, особенно тех, которые остаются не распознанными вследствие дисфункции автономной нервной системы, — одна из важных задач при лечении больных СД. К рекомендованным средствам, обладающим возможностью достижения адекватного гликемического контроля без повышения риска гипогликемии (особенно при наличии бессимптомных гипогликемий), относятся препараты, механизм действия которых связан с инкретиновым эффектом (Корпачев, 2011; Паньків, 2015; Standards, 2011).

Применение антиоксиданта АЛК в качестве нейропротектора у пациентов, получающих терапию современными инсулинами, позволяющими обеспечить максимально физиологический профиль гликемии в течение суток, также является патогенетически обоснованным, однако при этом необходимо учитывать возможное повышение чувствительности к инсулину под ее влиянием, что может потребовать снижения дозы инсулина для предупреждения развития гипогликемии (Зиньч, 2017; Корпачева-Зиньч, 2013; Кушнарєва 2012; Паньків, 2015; Panda, 2017).

Таким образом, не вызывает сомнений, что дисфункция вегетативной нервной системы занимает одно из лидирующих мест среди осложнений СД, при этом многообразие клинических проявлений ДАН усложняет ее диагностику и лечение. Ключевыми рекомендациями в современных руководствах по оказанию терапевтической помощи пациентам с диагностированной ДАН являются соблюдение строгого гликемического контроля, применение гиполлипидемических, симптоматических средств, а также средств метаболической терапии. Среди последних хорошо зарекомендовали себя препараты АЛК, которые по-прежнему остаются наиболее результативными средствами, воздействующими на важнейшее звено патогенеза ДАН — свободнорадикальные процессы. Эффективность и безопасность применения АЛК в лечении различных форм ДАН подтверждены результатами целого ряда клинических исследований. Следует отметить, что представленная на украинском рынке компанией «Берлин-Хеми/А.Менарини Украина ГмбХ» пероральная форма АЛК (Берлитион® 600 мг, капсулы) отличается от таковой других производителей отсутствием лактозы и наличием желатиновой оболочки, что, безусловно, повышает эффективность и безопасность применения у разных групп пациентов, в том числе с имеющейся гастроэнтерологической патологией. Полученные в ходе исследований результаты обеспечивают препаратам α-липоевой кислоты одну из значимых позиций в современной комплексной патогенетической терапии различных форм ДАН.

Список литературы находится в редакции.



Когнітивна функція і цукровий діабет: що має знати клініцист?

Цукровий діабет (ЦД) сьогодні асоціюється зі збільшенням ризику розвитку серцево-судинної патології, сліпоти (внаслідок діабетичної ретинопатії), хронічної хвороби нирок, діабетичної нейро- та/або ангіопатії. Попри спільність механізмів розвитку ангіо- та нейропатій, дотепер не приділялося достатньої уваги оцінці стану головного мозку з позицій оцінки когнітивної функції хворих на ЦД. Також не розроблено обґрунтованих критеріїв діагностики порушень функції мозку при ЦД, незважаючи на очевидність актуальності проблеми.

Ще 1922 року W.R. Miles та H.F. Root довели зв'язок між ЦД та когнітивною дисфункцією, а 1963 року E. Reske-Nielsen і співавт. при посмертному дослідженні 16 молодих пацієнтів, які тривалий час хворіли на ЦД 1 типу, виявили характерні нейропатологічні зміни мозку — фіброз оболонок, ангіопатії, псевдокальцинати і виражену дифузну дегенерацію білої і сірої речовин. Вчені дійшли висновку, що ці патологічні зміни — наслідок ЦД і можуть бути позначені як діабетична енцефалопатія (Reske-Nielsen E., Lundbaek, 1963). Пізніше було встановлено зв'язок ЦД зі збільшенням поширеності інфарктів мозку у всіх вікових групах і встановлена зворотна кореляція між когнітивними функціями та щільністю білої речовини, атрофією мозку, строго асоційованими із рівнем гліколізованого гемоглобіну (HbA_{1c}) та тривалістю ЦД (Manschot S.M., Brands A.M., 2006).

Розвиток мікросудинних ускладнень на тлі ЦД супроводжується порушенням структури та функції мозку і, як наслідок, порушенням когнітивної функції. Генез порушення когнітивної функції при ЦД включає поєднаний вплив макро- і мікроангіопатії та нейропатії, атеросклерозу, а також розвитку хвороби Альцгеймера.

Механізм розвитку порушень функції мозку на тлі ЦД включає вплив численних факторів.

1. Гіперглікемія. Вплив гіперглікемії реалізується через порушення передачі клітинного сигналу, накопичення токсичних метаболітів (кінцевих продуктів глікування (КПГ), метилглюксалу, прооксидантів) і дестабілізацію осмотичного стану клітин, зниження редокс-потенціалу. Доведено, що КПГ накопичуються в нейрофібрилярних клубках і амілоїдних бляшках у мозку, сприяючи розвитку хвороби Альцгеймера (Castellani R.J., Harris P.L., Sayre L.M. et al., 2001).

2. Зміна структури мозку внаслідок судинних і клітинних порушень. На сьогодні доведена наявність структурних порушень у мозку в хворих на ЦД, які виявляються при використанні сучасних технологій візуалізації. Виразність судинних порушень характеризується змінами білої речовини головного мозку з розвитком лейкоареозу — зниження щільності білої речовини головного мозку на КТ або МРТ (Wessels A.M. et al., 2006). Метааналіз 50 досліджень із візуалізації мозку підтвердив вираженість судинних порушень, підвищення частоти лакунарних інфарктів та церебральної атрофії на тлі ЦД (Van Harten B. et al., 2006).

3. Вплив способу життя на додаткові чинники, що визначають порушення функції і структури мозку. Наприклад, протягом багатьох років відзначався зв'язок між когнітивними порушеннями та масою тіла (Whitmer R.A., 2007). Також доведено зниження об'єму гіпокампу зі збільшенням об'єму талії і визначено негативний вплив саме вісцерального ожиріння на розвиток когнітивних порушень (Wilkosc M., Markowska A., Zajac-Lamparska L. et al., 2012).

Когнітивна дисфункція при ЦД 2 типу корелює з рівнем маркерів запалення, які можуть також сприяти розвитку хвороби Альцгеймера, що підтверджено при проведенні багатьох досліджень (Gorelick P.B., 2010; Saedi E., Gheini M.R., Faiz F., 2016). В якості альтернативного механізму обговорюється механізм ініціації когнітивних порушень через патологічні зміни в гіпоталамо-гіпофізарно-

наднирковій осі й підвищення рівня кортизолу (Feinkohl I., Price J.F., 2015).

Одним із механізмів, що визначають зниження когнітивної функції при ЦД 2 типу, є збільшення синтезу керамідів, яке асоційоване з резистентністю до лептину та інсуліну. Цераміди є токсичними ліпідами, які синтезуються в печінці, можуть проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр і впливати на метаболічні процеси в мозку, порушуючи процеси фосфорилування і активуючи прозапальні цитокіни (Tong M., de la Monte S.M., 2009). Додатковим фактором, що збільшує ризик розвитку когнітивних розладів, можуть бути дисметаболічні патологічні стани, що включають гіпотиреоз, порушення функції печінки або нирок, дефіцит вітаміну B₁₂, фолієвої кислоти тощо (Aroda V.R., Edelstein S.L., Goldberg R.B. et al., 2016).

Когнітивні функції — найбільш складні функції мозку, що забезпечують процес пізнання світу і взаємодії з ним, зокрема сприйняття інформації. Вони включають обробку та аналіз інформації, її запам'ятовування і зберігання, забезпечують обмін інформацією, побудову та здійснення програм дій.

Для оцінки когнітивних функцій використовуються нейропсихологічні методи дослідження, які являють собою різні тести і проби на запам'ятовування і відтворення слів та малюнків, впізнавання образів, вирішення інтелектуальних завдань, дослідження рухів і т. д. (тест «малювання годинника», тест «5 слів», коротка шкала MMSE (Mini-Mental State Examination), шкала Frontal Assessment Batter, Монреальська шкала когнітивної оцінки (MoCA) та ін.).

У клінічних спостереженнях за результатами різних тестів визначено, що повторні епізоди тяжкої гіпоглікемії, що потребували невідкладної медичної допомоги, підвищували ризик розвитку деменції в 2,4 рази в пацієнтів з ЦД 2 типу (Lin C.H., Sheu W.H., 1990). У даний час при ЦД 1 типу зв'язок гіпоглікемії із когнітивним дефіцитом не викликає сумнівів, але при ЦД 2 типу, особливо в умовах лікування таблетованими препаратами, питання зв'язку гіпоглікемії, особливо легких, що не вимагають медичної допомоги, з розвитком деменції залишається спірним. Це зумовлено тим, що на когнітивну функцію впливають, крім рівня глікемії, безліч факторів (спадковість, вік, куріння, тип харчування, фізична активність, режим дня і поведінкові особливості, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, наявність мікроангіопатії тощо).

З огляду на патогенетичну обґрунтованість і доведеність когнітивних порушень при ЦД, зумовлених не тільки функціональними, а й структурними змінами мозку, постає питання: які опції можуть бути використані для мінімізації когнітивного дефіциту та чи може контроль ЦД їм запобігти?

На даний момент визначені з різним ступенем доказовості потенційні дії із забезпечення збереження когнітивної функції, що включають:

- компенсацію вуглеводного обміну з підтриманням нормоглікемії без гіпоглікемії;

- нормалізацію маси тіла;
- відмову від куріння і алкоголю;
- розумові тренування — «фітнес для мозку»;
- музикотерапію;
- фізичну активність;
- нормалізацію артеріального тиску і профілю ліпідів;
- використання антиоксидантів і нейропротекторів.

Вибір антигіперглікемічної терапії, як зазначалося вище, має бути заснований на забезпеченні цільових рівнів глікемії без гіпоглікемічних епізодів. Роль судинного фактора й артеріальної гіпертензії в розвитку порушень функції мозку визначає потенційні бенефіції від нормалізації артеріального тиску. У розділі дослідження HYVET, присвяченому порушенню когнітивних функцій у хворих на артеріальну гіпертензію (HYVETCOG), було доведено поліпшення когнітивних функцій із нормалізацією артеріального тиску (Peters R., Beckett N., Forette F. et al., 2008).

Фактором, асоційованим із когнітивними порушеннями, є дисліпідемія. Препаратами першого вибору в лікуванні дисліпідемії є статини. Дані Кокранівського метааналізу не дозволяють скласти однозначну думку щодо протективного впливу статинів на стан когнітивної функції, але й не свідчать про погіршення такої (McGuinness B., Craig D., Bullock R., Malouf R., Passmore P., 2014).

Також обговорюється користь включення в раціон жирної риби, що містить велику кількість омега-3-поліненасичених жирних кислот (Cederholm T., Salem N. Jr., Palmblad J., 2013).

Нарешті, для оптимізації функції мозку потенційно можуть бути використані нейроцитопротектори — лікарські засоби, що забезпечують захист нервових клітин від патогенних факторів, які усувають або зменшують патофізіологічні й біохімічні порушення в нервових клітинах, зменшують розвиток тяжких і незворотних ушкоджень нейронів при негативних впливах. Незважаючи на різноманіття препаратів цього класу, що включає ноотропи, антиоксиданти, препарати для покращення кровообігу мозку, препарати комбінованої дії, адаптогени та ін., на жаль, доказова база при ЦД обмежена.

На стадії помірних і легких когнітивних порушень головною метою терапії є не стільки поліпшення пам'яті, скільки запобігання прогресуванню когнітивних розладів, тому препаратами першого вибору є лікарські засоби з нейропротективним ефектом, який передбачається у так званих судинних й метаболічних препаратів.

Дуже популярним серед лікарів препаратом є добре відомий і часто використовуваний протягом більш ніж 40 років депротейнізований гемодіалізат із сироватки телят Актотегін, який має потужну антиоксидантну й антигіпоксичну дію, позитивно впливає на когнітивні функції при ЦД і постінсультних когнітивних порушеннях, покращує психічну активність, інтелектуальну гнучкість, стійкість запам'ятовування, що в цілому забезпечує поліпшення загальної активності й соціальної адаптації пацієнтів (Чугунов П.А., Семенова І.В., 2008; Остроумова О.Д., Боброва Т.А., 2003; Derov'yannykh E.A., Bel'skaya G.N., Knoll E.A. et al., 2008). Нейропротективні властивості Актотегіну (підтримання життєздатності нейронів, зменшення процесів апоптозу, збільшення загального числа синаптичних зв'язків і зниження вираженості окислювального стресу) (Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D., 2011) обґрунтовують його застосування при когнітивному дефіциті.

Ефективність Актотегіну є результатом його антигіпоксичної дії, яка полягає в поліпшенні інсулінозалежного транспорту глюкози в клітину шляхом

Справка 3У

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЦЕРАКСОН®, розчин для ін'єкцій, 500 мг/4 мл

Зареєстрований в Україні, наказ МОЗ України № 290 від 20.02.2018.
Реєстраційне посвідчення UA/4464/01/01 від 06.04.2016.
Склад діючих речовин: 1 ампула містить цитиколіну натрію 522,5 мг, що відповідає 500 мг цитиколіну. АТС код: N06BX06.
Умови відпуску: за рецептом.

активації дії інозитолфосфат-олігосахаридів, що містяться в препараті, минаючи інсулінові рецептори. Максимальний ефект щодо динаміки показників нейропсихологічних тестів відзначений у пацієнтів із мікроангіопатіями, тобто в умовах доведеної ішемії та активації оксидативного стресу. Актівегін оптимізує мікроциркуляцію, сприяє нормалізації ендотелій-залежних реакцій та зниженню периферичного судинного опору, мінімізує прояви оксидативного стресу, мобілізує надходження кисню в клітини головного мозку й церебральних судин, покращує реологічні властивості крові (Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H. et al., 2011).

На сьогодні завершено велике рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване 12 місячне дослідження терапевтичної ефективності Актівегіну – ARTEMIDA у 503 пацієнтів старше 60 років з постінсультними когнітивними порушеннями. Актівегін призначався по 2000 мг/добу на добу протягом до 20 днів і потім 1200 мг/добу орально протягом 6 місяців. Для оцінки ефективності препарату проводилася оцінка змін когнітивного функціонування за шкалами ADAS-Cog+ і MoCA від вихідних показників через 3, 6 і 12 місяців. Через 3 міс за шкалою MoCA і через 6 міс за шкалою ADAS-Cog+ від початку лікування було доведено поліпшення когнітивної функції, яке зберігалось після відміни лікування протягом наступних 6 міс спостереження, за обома шкалами. Була також виявлена тенденція до зменшення числа пацієнтів із діагнозом «деменція» в групі Актівегіну порівняно з групою плацебо, в якій клінічно верифікована деменція виявлялася на 30% частіше (Guekht A., Skoog I., Edmundson S., Zakharov V., Korczyn A.D., 2017). Клінічна ефективність Актівегіну зумовлена комплексним мультимодальним механізмом дії, що включає в себе антигіпоксантий,

нейропротективний ефекти і позитивний вплив на мікроциркуляцію, що набуває особливої актуальності при ЦД.

Варіантом вибору корекції зниження когнітивного дефіциту є цитиколін – нуклеотид, незамінний попередник фосфатидилхоліну (лецитину) – основного структурного компонента клітинних мембран, включаючи нейрональні, що визначає потенціал його використання як нейропротектора при лікуванні захворювань, які супроводжуються ушкодженням нейронів ішемічного, травматичного або дегенеративного характеру. Цитиколін (Цераксон®) здатний активувати біосинтез фосфатидилхоліну, підтримувати нормальний рівень кардіоліпіну й сфінгомієліну, нормалізувати холінергічну передачу та роботу інших нейротрансмітерних систем мозку, знижувати концентрацію глутамату, протидіяти глутамат-індукованому апоптозу, впливати на цілісність клітинних мембран, стимулювати синтез глутатіону і впливати на депозити бета-амілоїду (Alvarez-Sabin J., Roman G.C., 2013).

У клінічних дослідженнях доведено вплив Цераксону на когнітивну функцію у пацієнтів після інсульту при 2-річному спостереженні за 347 літніми пацієнтами ($67,2 \pm 11,3$ року), що перенесли інсульт і мали когнітивні порушення, у 2 групах (цитиколін у дозі 1000 мг/добу *per os* протягом 12 міс проти групи контролю). За результатами оціночних тестів відзначено значуще поліпшення когнітивних функцій (уваги, виконавчих функцій, орієнтування в просторі та в часі) (Alvarez-Sabin J., Santamarina E., Maisterra O. et al., 2016). При когнітивних розладах, що розвиваються внаслідок судинних порушень, відзначені аналогічні результати (Cotroneo A.M., Castagna A., Putignano S. et al., 2013).

В огляді найбільш значних опублікованих клінічних досліджень щодо зниження пізнавальної здатності в середньо- і довгостроковій

перспективі на судинних когнітивних порушеннях і хвороби Альцгеймера з використанням цитиколіну наводяться дані, що підтверджують позитивний вплив лікарського засобу (Garcia-Cobos R., Frank-Garcia A., Gutierrez-Fernandez M. et al., 2010). У невеликому дослідженні за участю 54 пацієнтів із ЦД та діабетичною енцефалопатією у 77,8% осіб лікування цитиколіном привело до поліпшення стану, підтвердженого результатами виконання нейропсихологічних тестів (Мельник Т.М., 2011).

Таким чином, зростання захворюваності на ЦД і збільшення тривалості життя пацієнтів із цією патологією диктує необхідність актуалізації вивчення когнітивних розладів, включаючи механізм їх розвитку, впровадження нейропсихологічних методів дослідження – простих скринінгових шкал – у клінічну практику й розробку доказових лікувальних підходів для цієї категорії пацієнтів.

Підготувала **Олена Риженко**

Публікується за сприяння ТОВ «Такеда Україна», м. Київ, вул. Солом'янська, 11, БЦ «Eleven»

UA/AVG/1018/0081



НОВИНИ · ПОДІЇ · ФАКТИ

Парламент открыл доступ к результатам клинических исследований лекарственных средств

Депутаты Верховной Рады поддержали во втором чтении законопроект № 4074 об открытии доступа к результатам доклинического изучения и клинических исследований (КИ) лекарственных средств.

За соответствующий законопроект на пленарном заседании проголосовали 247 депутатов.

«Закон направлен на гармонизацию положений национального законодательства с соответствующими положениями Директивы ЕС 2001/83 относительно обеспечения публичного доступа к результатам доклинического изучения и клинических испытаний лекарственных средств», – заявила **глава Комитета Верховной Рады по вопросам здравоохранения Ольга Богомолец** в ходе представления документа в зале парламента.

Согласно принятой редакции документа, Министерство здравоохранения Украины в течение шести месяцев со дня публикации закона должно разработать необходимые для реализации изменений нормативно-правовые акты.

Неотложная медпомощь столицы начала работать в новом формате

1 сентября неотложная медицинская помощь Киева начала работать в новом формате.

По словам **директора департамента здравоохранения Киевской городской государственной администрации Валентины Гинзбург**, перевод бригад неотложной медпомощи в ведение Центра экстренной медицинской помощи и медицины катастроф позволит улучшить качество предоставляемых услуг, а также сократить время госпитализации пациентов, нуждающихся в экстренной помощи.

«Сегодня как экстренную, так и неотложную медицинскую помощь можно получить, позвонив по единому номеру 103. Диспетчер сразу во время вызова определяет, какую именно бригаду медпомощи необходимо отправить пациенту – бригаду неотложной медицинской помощи или «скорую», что при необходимости позволяет гораздо быстрее решить вопрос госпитализации больного», – подчеркнула Валентина Григорьевна.

Она напомнила, что ранее, если бригада неотложной медпомощи, приехав по вызову к пациенту, устанавливала необходимость его госпитализации, возникала ситуация, при которой требовался повторный выезд, но уже бригады экстренной медпомощи, что значительно увеличивало период, в течение которого больного доставляли в медучреждение. «Прием всех вызовов в настоящее время осуществляется специалистом, который способен мгновенно

сориентироваться, какая именно помощь вам необходима – неотложная или скорая. На самом деле это может спасти не одну жизнь», – отметила она.

Также В. Гинзбург подчеркнула, что теперь ведется аудиозапись всех вызовов и осуществляется контроль времени от получения вызова до его выполнения.

Кроме того, отметила она, в соответствии с договорами о медобслуживании населения по программе медицинских гарантий, которые подписали центры первичной медико-санитарной помощи с Национальной службой здоровья Украины, оказание неотложной помощи осуществляется семейными врачами, педиатрами и терапевтами в будние дни с 08:00 до 20:00, в выходные и праздничные – с 9:00 до 15:00.

Препарат для лечения аутоиммунного заболевания кожи от Pfizer получил статус прорывной терапии

Управление США по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA) предоставило статус прорывной терапии пероральному препарату из класса ингибиторов JANUS-киназы 3 (JAK3) американской фармацевтической компании Pfizer. Препарат предназначен для лечения очаговой алопеции. Это хроническое аутоиммунное заболевание, которое вызывает потерю волос на коже головы, лица или тела.

Основанием для присвоения статуса прорывной терапии в области лечения очаговой алопеции послужили положительные результаты КИ II фазы. Статус позволит ускорить разработку и рассмотрение данного продукта.

От очаговой алопеции по всему миру страдают миллионы людей. Последствия заболевания приводят к глубоким психологическим проблемам. Несмотря на это эффективные препараты для лечения данной болезни, одобренные FDA, отсутствуют. Ингибитор JANUS-киназы 3 компании Pfizer может помочь удовлетворить эту критическую медицинскую потребность.

Pfizer также работает с Европейским агентством по лекарственным средствам в рамках программы клинического развития PF-06651600.

Прогноз ВОЗ: в этом году от рака умрет 9,6 млн человек

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в текущем году от онкологических заболеваний умрет около 9,6 млн человек – каждый 8-й мужчина и каждая 11-я женщина. В ВОЗ указывают, что рост заболеваемости и смертности от рака возрастает из-за увеличения численности мирового населения и его старения.

Как говорится в отчете GLOBOCAN Международного агентства по изучению рака, заболеваемость раком в этом году достигнет 18,1 млн новых случаев. Еще в 2012 году было зарегистрировано 14,1 млн случаев заболевания и 8,2 млн летальных исходов онкопатологий.

Лидирующую позицию по числу летальных исходов во всем мире занимает рак легких: только в этом году прогнозируется 2,1 млн новых случаев заболевания. Второе и третье места занимают рак грудной железы и колоректальный рак. За ними следуют рак предстательной железы и рак желудка.

Среди наиболее эффективных методов профилактики онкологических заболеваний эксперты ВОЗ называют проведение кампаний по борьбе с курением, организацию скрининговых программ и вакцинацию против вируса папилломы человека.

MSD готовится подать регистрационные заявки на антибиотик Zerbaxa при пневмонии

Компания MSD в ускоренном темпе готовится к подаче заявок на регистрацию по обеим сторонам Атлантики антибиотика Zerbaxa для лечения определенных форм пневмонии на основании данных успешно проведенного КИ поздней фазы, подтвердившего безопасность и эффективность препарата.

В КИ III фазы ASPECT-NP 726 взрослых субъектов с вентилиционной госпитальной бактериальной пневмонией (ВГБП) или вентилиционной бактериальной пневмонией (ВБП) были рандомизированы в группы для получения либо Zerbaxa, либо меропенем для борьбы с *Pseudomonas aeruginosa* – одним из штаммов бактерий, вызывающих развитие большинства ВГБП/ВБП-инфекций.

В исследовании были достигнуты конечные точки, то есть была продемонстрирована не меньшая эффективность Zerbaxa по сравнению с меропенем с точки зрения снижения общей смертности и частоты клинического излечения в ходе оценки критериев излеченности на 28-й день.

В компании заявили о намерении подать дополнительные заявки на регистрацию Zerbaxa по новому показанию в США и ЕС на основании данных указанного КИ.

Если учесть высокий показатель распространенности в отделениях интенсивной терапии бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, обладающих множественной лекарственной устойчивостью, то существует большая потребность в новых высокоэффективных вариантах лечения пациентов, находящихся в тяжелом состоянии.

По материалам сайта <http://pharma.net.ua>

Компании «Берингер Ингельхайм» и Eli Lilly and Company презентовали результаты исследования CARMELINA®: безопасность применения препарата Trajenta® (линаглиптин) в отношении сердечно-сосудистых исходов

- Препарат Trajenta® показал долгосрочный профиль безопасности в отношении сердечно-сосудистых и почечных исходов по сравнению с плацебо у взрослых пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа [1]
- Результаты CARMELINA® были представлены во время 54-й Ежегодной конференции Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD)

4 октября «Берингер Ингельхайм» (Ингельхайм, Германия) и компания Eli Lilly and Company (NYSE: LLY) (Индианаполис, США) презентовали полные результаты долгосрочного исследования по сердечно-сосудистым исходам CARMELINA®, которое показало влияние препарата Trajenta® (линаглиптин) на сердечно-сосудистую и почечную безопасность у взрослых с СД 2 типа при высоком риске развития заболевания сердца и/или почек [1, 2]. Исследование достигло своей первичной конечной точки*, где линаглиптин продемонстрировал аналогичный профиль безопасности в отношении сердечно-сосудистых исходов по сравнению с плацебо при добавлении линаглиптина к стандартной терапии [1]. CARMELINA® также включало основную вторичную композитную конечную точку**, показывающую аналогичный профиль безопасности со стороны почек по сравнению с плацебо [1].

Общий профиль безопасности линаглиптина в исследовании CARMELINA® был совместим с предыдущими данными, и никаких новых признаков безопасности не наблюдалось [1]. Исследование CARMELINA® также показало аналогичную частоту госпитализаций пациентов с сердечной недостаточностью для линаглиптина по сравнению с плацебо [1].

Полные результаты были представлены во время 54-й Ежегодной конференции Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) в Берлине, Германия.

«Сердечно-сосудистые заболевания являются основным осложнением и главной причиной смертности пациентов с СД 2 типа. CARMELINA® добавляет новые данные для пациентов с СД 2 типа с высоким риском заболевания сердца и/или почек — это категория пациентов, которые не были достаточно представлены в других исследованиях сердечно-сосудистых исходов, но которых мы встречаем в нашей повседневной практике. Исследование подтвердило, что линаглиптин можно уверенно использовать для этой категории пациентов», — прокомментировал **Бернард Зинман, доктор медицинских наук, профессор кафедры медицины Университета Торонто и старший научный сотрудник Научно-исследовательского института Люненфельд-Таненбаума, больницы Горы Синай, Торонто, Канада.**

В исследовании CARMELINA® случаи сердечно-сосудистых заболеваний в первичной конечной точке имели место у 12,4% (434 человека) группы линаглиптина по сравнению с 12,1% (420 человек) группы плацебо, продемонстрировав аналогичный долгосрочный профиль сердечно-сосудистой безопасности у взрослых с СД 2 типа [1]. Линаглиптин также показал аналогичный долгосрочный профиль безопасности со стороны почек по сравнению с плацебо. Это было продемонстрировано на композитной конечной точке, отражающей снижение функции почек, возникшей у 9,4% (327 человек) группы линаглиптина по сравнению с 8,8% (306 человек) группы плацебо [1].

Увеличение риска госпитализации при сердечной недостаточности наблюдалось в некоторых других исследованиях сердечно-сосудистых исходов при СД [3, 4]. В исследовании CARMELINA® эта конечная точка была предварительно определена и тщательно оценена путем вынесения экспертизы***. Госпитализация при сердечной недостаточности наблюдалась у 6% (209 человек) группы линаглиптина по сравнению с 6,5% (226 человек) группы плацебо [1]. «Результаты исследования CARMELINA® особенно значимы для категории пациентов с высоким риском развития сердечной недостаточности», — отметил **Вахид Джамал, доктор медицинских наук, вице-президент корпорации и глава отдела кардиометаболической медицины «Берингер Ингельхайм».**

«Хоть сейчас многие рекомендации [5, 6] признают важность выбора терапии с доказанной эффективностью снижения риска наступления кардиоваскулярных событий и смертности у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями, потребность в дополнительных возможностях снижения уровня глюкозы остается», — обратил внимание Вахид Джамал. — CARMELINA® укрепляет доверие к линаглиптину как к эффективному и хорошо переносимому лечению с простым режимом дозирования для взрослых с СД 2 типа».

«Мы создали уникальную программу исследований сердечно-сосудистых исходов для линаглиптина с двумя исследованиями — CARMELINA®, результаты которого опубликованы, а также CAROLINA®, первичные результаты которого сообщат в ближайшем

будущем, — добавил Джефф Эммик, доктор медицинских наук, вице-президент по разработке продуктов департамента диабета Eli Lilly and Company. — Эта программа предоставит клинические данные о долгосрочном профиле безопасности линаглиптина у широкого круга взрослых людей с СД 2 типа, охватывающего пациентов, которых наблюдают врачи в своей повседневной практике [7].»

Об исследовании CARMELINA®

CARMELINA® — это многонациональное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, в котором участвовали 6979 взрослых с СД 2 типа из 27 стран в более чем 600 учреждениях и наблюдались в среднем на протяжении 2,2 года [2, 8]. Исследование разработано для оценки влияния линаглиптина (5 мг 1 раз в день) по сравнению с плацебо (оба добавлены к стандартному лечению) при сердечной недостаточности у взрослых с СД 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, у большинства из которых также было заболевание почек [2, 8]. Эта категория людей охватывает пациентов, с которыми врачи сталкиваются в своей повседневной практике [7]. Стандарт лечения включал как препараты, снижающие уровень глюкозы, так и сердечно-сосудистые препараты (включая гипотензивные и липидопонижающие действующие вещества).

Исследование CARMELINA® возглавили руководящий комитет академических исследований, «Берингер Ингельхайм», Eli Lilly and Company и компания «Диабетический альянс». По сравнению с другими недавно опубликованными результатами исследований ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) при СД 2 типа, CARMELINA® включала наибольшее число пациентов с нарушенной функцией почек.

Больше информации об исследовании CARMELINA® — <https://www.carmelina-trial.com>.

О препарате Trajenta® (линаглиптин)

Trajenta® представляет собой одну дозу DPP-4-ингибитора (прием 1 раз в сутки), который обеспечивает значительную эффективность в снижении уровня глюкозы крови у взрослых с СД

2 типа. Он может быть рекомендован для взрослых пациентов с СД 2 типа независимо от возраста, продолжительности заболевания, этнической принадлежности, индекса массы тела (ИМТ), функции печени и почек [9]. Trajenta® обуславливает самую низкую скорость экскреции почек среди всех DPP-4 ингибиторов [9-13].

О новых сердечно-сосудистых исследованиях

Сердечно-сосудистые заболевания являются серьезным осложнением и главной причиной смертности пациентов с СД 2 типа [14,15]. В 2015 году компании «Берингер Ингельхайм» и Eli Lilly and Company объявили результаты успешного исследования сердечно-сосудистой безопасности EMPA-REG OUTCOME® с эмпаглифлозином — ингибитором SGLT-2 [16, 17].

CARMELINA® является одним из двух исследований сердечно-сосудистых исходов с ингибитором DPP-4 линаглиптином. CAROLINA® [18] будет первым исследованием воздействия ингибитора DPP-4 линаглиптина на сердечно-сосудистую систему по сравнению с часто используемым препаратом второй линии — глимепиридом (производное сульфонилмочевины). Это исследование включает взрослых с СД 2 типа и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний или установленными осложнениями с низким контролем уровня глюкозы в крови. У большинства из них еще не было заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. В ближайшем будущем будут представлены предварительные результаты исследования. CARMELINA® и CAROLINA® предоставят клинические данные о долгосрочном профиле безопасности линаглиптина у широкого круга взрослых с СД 2 типа, представляющего пациентов, которых врачи наблюдают в своей повседневной практике [7].

«Берингер Ингельхайм» и Eli Lilly and Company

В январе 2011 года компании «Берингер Ингельхайм» и Eli Lilly and Company объявили о создании альянса в области СД, который сосредоточился на нескольких самых больших группах для лечения СД. Альянс использует сильные стороны двух ведущих мировых фармацевтических компаний. Объединив усилия, компании сосредоточили усилия на потребностях пациентов с СД 2 типа. В зависимости от географических регионов, компании продвигают — либо совместно, либо отдельно — соответствующие молекулы, внося свой вклад в альянс.

* Первичная конечная точка, определяемая как время первого появления ЗР-МАСЕ (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт).

** Вторичная конечная точка, определяемая как время первого появления длительной конечной стадии заболевания почек (ESKD), смерть из-за почечной недостаточности или устойчивое снижение уровня eGFR от исходного уровня $\geq 40\%$ по сравнению с плацебо.

*** Слепое исследование независимого комитета по клиническим событиям.

З М І С Т

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Препараты сульфонилмочевины: эффективность vs безопасность?
В медицине, даже современной, существует множество мифов. Например, что препараты сульфонилмочевины опасны развитием гипогликемии. Какой же препарат СМ имеет оптимальный баланс «эффективность – безопасность» и может назначаться широкому кругу пациентов с сахарным диабетом? Сегодня в фокусе внимания – гликлазид. 39

Приверженность к терапии как ключевой фактор эффективности менеджмента сахарного диабета 2 типа
Современный менеджмент сахарного диабета (СД) 2 типа для пациента предполагает постоянный прием лекарственных препаратов, модификацию образа жизни, а также прохождение регулярного медицинского обследования. При этом одной из актуальных в диабетологии остается проблема приверженности пациента к терапии, которая значительно влияет на эффективность лечения и исходы СД 2 типа. 39

Хроническая болезнь почек: акцент на ренопротекцию и улучшение прогноза у пациентов с сахарным диабетом
13-14 сентября во Львове состоялось очередное заседание «Школы Эндокринолога». Задачей организаторов этого научно-практического мероприятия было ознакомление специалистов всех уровней эндокринологической помощи Украины с современными эффективными наработками ведущих ученых Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко Национальной академии медицинских наук Украины (г. Киев.) 43-44

Диабетическая нейропатия и сердечно-сосудистые риски у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
Сахарный диабет (СД) в последние десятилетия приобрел характер эпидемии. Согласно данным 8-го диабетологического атласа, представленного на конгрессе Международной диабетической федерации (IDF), число больных с СД увеличилось по сравнению с 2016 годом на 10 млн и составляет 425 млн человек, причем у каждого 2-го больного взрослого заболевание не выявлено. Расходы на здравоохранение, связанные с диабетом, в 2017 году составили 727 млрд долларов США. 46-47

Терапевтичні аспекти вибору препаратів для менеджменту цукрового діабету
13-14 вересня в мальовничому Львові в рамках масштабного науково-освітнього проекту «Школа Ендокринолога» відбулася чергова регіональна науково-практична конференція. Такі заходи зазвичай збирають багато ендокринологів, неврологів, лікарів загальної практики, хірургів і спеціалістів багатьох інших галузей з усіх куточків України. Як завжди, не можна не зазначити змістовність та актуальність лекцій, майстер-класів, які передусім орієнтовані на практичне застосування. У своїх доповідях провідні фахівці ендокринології висвітили різноманітні теми й торкнулися важливих питань. 58-60

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПИТАННЯ

Гормоны щитовидной железы и миокард
В настоящее время большинство молекулярных и клеточных механизмов влияния гормонов щитовидной железы на сердечно-сосудистую систему хорошо изучено. Среди основных выделяют эффекты, связанным с действием тиреоидных гормонов (ТГ) на уровне генома, негеномные, обусловленные прямым влиянием ТГ на миокард (включающим воздействие на мембраны, саркоплазматический ретикулум и митохондрии), а также воздействие ТГ на периферическую циркуляцию.
Ю.С. Рудык, С.Н. Пивовар. 50-51

20 вересня в Києві відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «МЛ ДІЛА, 20 років партнерства»
Медична лабораторія ДІЛА відсвяткувала своє 20-річчя в колі партнерів – лікарів-ендокринологів, гінекологів і провідних фахівців у галузі теоретичної і практичної медицини з усього світу. Після урочистого відкриття свої вітання виголосили генеральний директор МЛ ДІЛА Олексій Володимирович Бабич та медичний директор Ірина В'ячеславівна Сідорова. . . 53

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Компании «Берингер Ингельхайм» и Eli Lilly and Company презентовали результаты исследования CARMELINA®: безопасность применения препарата Trajenta® (линаглиптин) в отношении сердечно-сосудистых исходов
Препарат Trajenta® показал долгосрочный профиль безопасности в отношении сердечно-сосудистых и почечных исходов по сравнению с плацебо у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Результаты CARMELINA® были представлены во время 54-й Ежегодной конференции Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD). 12-13

Санофі представляє результати першого прямого дослідження, в якому порівнюється препарат Тожео® з інсуліном деглюдек
При застосуванні препарату Тожео СолоСтар (інсулін гларгін 300 ОД/мл) було досягнуто первинної кінцевої точки щодо зниження рівнів глюкози в крові, і він був не менш ефективним, ніж інсулін деглюдек, у дорослих із цукровим діабетом 2 типу, яким раніше не призначався інсулін. Частота та рівень епізодів гіпоглікемії були нижчими при застосуванні препарату Тожео СолоСтар протягом перших 12 тижнів порівняно із застосуванням інсуліну деглюдек і зіставними починаючи з 13-го тижня по 24-й і протягом повного 24-тижневого періоду дослідження. 16

ТИРЕОІДОЛОГІЯ

Значение йода и селена с точки зрения возрастающей распространенности аутоиммунного тиреоидита в странах с достаточным потреблением йода
Йод является микроэлементом, необходимым для нормального синтеза гормонов щитовидной железы. Дозаано, что избыточное потребление йода оказывает стимулирующее влияние на развитие аутоиммунного тиреоидита (АТ), при этом многие исследователи сообщают о возрастании в последнее время распространенности АТ в странах с достаточным потреблением йода.
А. Цацоулис 36-37

Актуальные вопросы клинической тиреологии: по материалам 41-й ежегодной встречи ETA2018
15-18 сентября в г. Ньюкасл (Великобритания) состоялось 41-е собрание Европейской тиреологической ассоциации (ETA). В ходе сателлитного образовательного симпозиума, организованного компанией «Берлин-Хеми/Менарини» (Германия), обсуждались актуальные вопросы, связанные с современными аспектами этиологии и диагностики заболеваний ЩЖ. 40-41

Лікування хвороб щитоподібної залози в загальній практиці
Хвороби щитоподібної залози можна розподілити на порушення функції (гіпо- та гіпертиреоз) і порушення структури (зоб, вузловий зоб, рак). Ведення таких пацієнтів зазвичай досить просте, але існують деякі типові помилки, що призводять до встановлення неправильного діагнозу, гіпердіагностики, невідповідного лікування.
J.P. Walsh 55-56

«Берингер Ингельхайм»
Улучшение здоровья и качества жизни пациентов является целью передовой научно-исследовательской фармацевтической компании «Берингер Ингельхайм». При этом основное внимание уделяется заболеваниям, для которых до настоящего времени не существует оптимального варианта лечения. Поэтому компания концентрируется на разработке инновационных методов лечения, способных продлить жизнь пациентов.
В области здоровья животных «Берингер Ингельхайм» выступает за передовую профилактику.
Основанная в 1885 году как семейная компания, «Берингер Ингельхайм» является одной из 20 ведущих фармацевтических компаний. Ежедневно 50 тыс сотрудников создают ценности через инновации для трех бизнес-направлений: фармацевтические препараты для людей, ветеринарные препараты и биофармацевтическое производство. В 2017 году «Берингер Ингельхайм» достигла чистого объема продаж в сумме около 18,1 млрд евро. Расходы на научно-исследовательскую деятельность составили более 3 млрд долларов, что соответствует 17,0% от чистого объема продаж.
Являясь семейной компанией, «Берингер Ингельхайм» фокусируется на долгосрочном успехе, а не на краткосрочной прибыли. Поэтому компания стремится к органичному росту собственных ресурсов с одновременной открытостью к партнерским отношениям и стратегическим альянсам в исследованиях. Во всем, что делает, «Берингер Ингельхайм» берет на себя ответственность перед человечеством и окружающей средой.

Больше информации о компании «Берингер Ингельхайм» – на сайте www.boehringer-ingenlheim.com или в ежегодном отчете <http://annualreport.boehringer-ingenlheim.com>.

О роли Eli Lilly and Company в лечении диабета
Eli Lilly and Company является мировым лидером в области лечения СД с 1923 года, когда представила первый в мире коммерческий инсулин. Сегодня компания развивает это наследие, работая над удовлетворением разнообразных потребностей пациентов с СД и тех, кто заботится о них. Благодаря исследованиям и сотрудничеству, широкому спектру методов лечения и постоянной решимости предоставить реальные предложения – от препаратов до поддерживающих программ и многого другого – компания стремится сделать жизнь лучше для всех пациентов в СД во всем мире.

Больше информации – www.lillydiabetes.com.

Об Eli Lilly and Company
Eli Lilly and Company – глобальный лидер в области здравоохранения, который объединяет заботу с открытиями в области улучшения жизни людей во всем мире. Компания была основана более века назад человеком, стремящимся создать высококачественные препараты, отвечающие реальным потребностям, и сегодня вся ее деятельность соответствует этой миссии. Во всем мире сотрудники Eli Lilly and Company работают

над тем, чтобы открывать и предоставлять жизненно важные препараты тем, кто в них нуждается, улучшать понимание и лечение болезней, а также отдавать долг обществу через благотворительность.

Больше информации – www.lilly.com или newsroom.lilly.com/social-channels.

Литература
1. Rosenstock J. et al. Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (CARMELINA®). Oral presentation at the 54th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Thursday, 4 October 2018, 17:15-18:15, Langerhans Hall, Berlin Germany.
2. Clinical Trials. Gov. Cardiovascular and renal microvascular outcome study with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus at high vascular risk. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897532?term=NCT01897532&rank=1>. Accessed: September 2018.
3. Green J.B. et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015; 373(3):232-42.
4. Scirica B.M. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013; 369 (14):1317-26.
5. Piepoli M.F. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016; 37(29):2315-81.
6. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1): S1-S2.
7. Boehringer Ingelheim and Eli Lilly and Company. Data on file.
8. Rosenstock J. et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Cardiovascular safety and Renal Microvascular outcome study with linagliptin (CARMELINA®): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):39.
9. European Medicines Agency. Trajenta® (linagliptin) tablets. EMA Summary of Product Characteristics. Updated August 2017. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf. Accessed: September 2018.
10. European Medicines Agency. Onglyza® (saxagliptin) tablets. EMA Summary of Product Characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf. Last updated: July 2016. Accessed: September 2018.
11. European Medicines Agency. Vipidia® (alogliptin) tablets. EMA Summary of Product Characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002182/WC500152271.pdf. Last updated: January 2015. Accessed: September 2018.
12. European Medicines Agency. Januvia® (sitagliptin) tablets. EMA Summary of Product Characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf. Last updated: August 2017. Accessed: September 2018.
13. European Medicines Agency. Galvus® (vildagliptin) tablets. EMA Summary of Product Characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf. Last updated: June 2017. Accessed: September 2018.
14. World Heart Federation. Cardiovascular Disease Risk Factors. Available from: <https://www.world-heart-federation.org/resources/risk-factors/>. Accessed: September 2018.
15. Morrish N.J. et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia. 2001;44 Suppl 2: S14-21.
16. Zinman B. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28.
17. Jardiance® (Full Prescribing Information). U.S.; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2017.
18. Clinical Trials. Gov. Cardiovascular Outcome study of Linagliptin versus Glimepiride in patients with Type 2 diabetes. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424>. Accessed: September 2018.



«Школа Эндокринолога»: образовательный формат новой генерации

Несмотря на существующие трудности, украинское здравоохранение и медицинская наука продолжают развиваться. Заведующая отделом диабетологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук Л.К. Соколова любезно согласилась дать нашему изданию интервью. Любовь Константиновна подробно рассказала об уже завоевавшем популярность научно-образовательном проекте «Школа Эндокринолога», тьютором которого она является.

? Не так давно в сфере украинского последилового медицинского образования появился новый формат — тематические школы. Ежегодно в нашей стране проводятся десятки таких научно-образовательных мероприятий, ориентированных на врачей различного научного профиля. Основной причиной внедрения нового обучающего формата организаторы таких школ называют необходимость популяризации принципов доказательной медицины среди практикующих специалистов. А что послужило предпосылкой для создания «Школы Эндокринолога» (далее — Школа), тьютором которого Вы являетесь?

— Предпосылки создания Школы были, в общем, аналогичными для подобных ей проектов. Я считаю, что не нужно изобретать велосипед — нужно уметь на нем ездить. «Школа Эндокринолога» — научно-образовательный проект, деятельность которого осуществляется под эгидой Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины, Министерства здравоохранения (МЗ), Украинской Ассоциации клинических эндокринологов. В работе Школы принимают активное участие специалисты ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Национальной медицинской академии последилового образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), а также других научно-практических центров и учреждений НАМН и МЗ Украины. Все это позволяет включить в спектр наших интересов не только исключительно эндокринные заболевания, но и болезни, сочетающиеся с иными эндокринными патологиями.

Научным руководителем «Школы Эндокринолога» является президент Украинской Ассоциации клинических эндокринологов, директор ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, вице-президент НАМН Украины, профессор Николай Дмитриевич Тронько.

Эндокринология — традиционно интенсивно развивающаяся медицинская наука. Особенно сегодня, когда сахарный диабет занимает третью позицию в рейтинге наиболее социально значимых заболеваний — после кардиоваскулярных и онкологических. Болезни щитовидной железы — наиболее распространенные среди других заболеваний эндокринной системы, что актуально для Украины в постчернобыльский период. Несмотря на то что с момента аварии на Чернобыльской АЭС прошло уже больше 30 лет, патологии щитовидной железы — до сих пор крайне острая проблема.

Необходимо подчеркнуть, что научно-практическая деятельность Школы не ограничивается обсуждением только самых распространенных заболеваний эндокринной системы, таких как диабет и заболевания щитовидной железы. Мы активно обсуждаем вопросы детской эндокринологии, патологию репродуктивной системы и надпочечников, гипопитуитаризма, хирургические и терапевтические подходы к лечению больных с эндокринной патологией. Все это «живые темы», обстоятельно обсуждаемые в ходе работы нашей Школы. В этой связи особенно полезным является то, что благодаря проекту осуществляется сотрудничество между врачами смежных специальностей. Подобный обмен опытом — одна из целей «Школы Эндокринолога». Мы намерены активно внедрять

профессиональную коммуникацию между врачами в клиническую практику.

? В Украине успешно функционируют несколько научных эндокринологических школ, каждая из которых регулярно выступает в роли организатора научно-практических мероприятий. А в чем заключается особенность «Школы Эндокринолога»? Чем этот проект отличается от традиционных научно-практических конференций?

— Мы считаем, что уникальность нашей Школы определяется несколькими факторами. Во-первых, она рассчитана на очень широкий круг медицинских специальностей. Мы, как я уже говорила, обсуждаем не только эндокринологические темы, но и особенности лечения патологий, сочетаемых с эндокринными заболеваниями.

Во-вторых, мы практикуем несколько нетрадиционный подход к организации работы Школы как таковой. Что это означает? Прежде всего, это возможность для любого специалиста участвовать в планировании программы работы Школы, не говоря уже о дискуссиях или интерактивном общении. У нас нет так называемых классических лекций с монотонным чтением слайдов с экрана. Наш проект — это площадка для живого общения специалистов. Мы постарались убрать барьер между докладчиками и аудиторией, поскольку понимаем, что наша аудитория — это мотивированные, заинтересованные, высокопрофессиональные эндокринологи. Да, именно так — не просто «слушатели», а полноправные участники работы. Мы не учим, не поучаем — мы обмениваемся опытом. Именно в этом, как мне кажется, заключается уникальность, если хотите — «изюминка», «бренд» нашей Школы.

Наша задача — объединить специалистов, для того чтобы внедрить идеи современного лечения больных с эндокринной патологией в реальную клиническую практику. Добиться этого можно лишь вовлекая всех участников в работу научно-практических конференций — эта идея лежит в основе нашей деятельности.

Кроме того, хотелось бы упомянуть еще об одном моменте — мы верим, что врачи, поучаствовав в Школе, прослушав лекции и пообщавшись с ведущими специалистами, узнают много нового. Как я уже упоминала, мы стремимся проводить наши лекции в формате интерактивного общения, организовываем «воркшопы», практические занятия и дискуссии, на ко-

торых врачи разбирают клинические ситуации, обмениваются опытом и задают вопросы. Безусловно, такие занятия способствуют росту их профессионализма.

Хочу отметить также, что мы стараемся избегать какой-либо коммерческой ангажированности, влияния фармацевтических компаний. Разумеется, они принимают участие в работе проекта, спонсируют наши мероприятия, за что наша Школа им очень признательна, но все это никоим образом не определяет формат наших лекций, их содержание. Мы не приветствуем активную рекламу препаратов — наши врачи получают объективную, сбалансированную информацию. Я, как тьютор Школы, считаю этот момент очень важным.

Реализацию идеи «Школы Эндокринолога» осуществляет большая команда высокопрофессиональных лекторов, каждый из которых занимается практической медицинской деятельностью. И эта команда всегда открыта для новых спикеров. Мне думается, все это также подчеркивает уникальность нашего проекта. Мы делимся не только теоретическими знаниями, мы делимся практическим опытом.

Хочу назвать имена тех, кто входит в команду наших спикеров. Называю в алфавитном порядке, поскольку искренне считаю, что не только звания и регалии определяют профессиональный статус преподавателей Школы. Команда «Школы Эндокринолога» — это прежде всего специалисты ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»: кандидат медицинских наук Ю.Б. Бельчина, кандидат медицинских наук С.В. Болгарская, кандидат медицинских наук Ю.В. Булдыгина, кандидат медицинских наук О.А. Вишневская, доктор медицинских наук О.В. Зинько, доктор медицинских наук, профессор А.Н. Кваченюк, В.Н. Клочкова, доктор медицинских наук, профессор Е.В. Лучицкий, кандидат медицинских наук В.Е. Лучицкий, кандидат медицинских наук В.Л. Орленко, О.Е. Озерянская, кандидат медицинских наук В.Г. Науменко, кандидат медицинских наук Е.Н. Тронько, кандидат медицинских наук Н.А. Спринчук, кандидат медицинских наук Ю.Н. Тарашенко, кандидат медицинских наук Г.Н. Терехова, С.А. Червякова. А также наши коллеги-эндокринологи и врачи других специальностей: доктор медицинских наук, профессор М.В. Власенко, Е.А. Власенко, кандидат медицинских наук С.В. Кушниренко, кандидат медицинских наук Я.М. Лутай, кандидат медицинских



Л.К. Соколова

наук Л.А. Луценко, кандидат медицинских наук А.В. Паламарчук, кандидат медицинских наук Ю.В. Фломин.

? Темы, рассматриваемые в ходе работы Школы, являются междисциплинарными, а приглашенные спикеры — представителями смежных специальностей. Как появляются идеи для новых тем?

— Буду откровенна, мы ориентируемся на прямое интерактивное общение, поэтому основными инициаторами идей являются участники нашей Школы. Это могут быть темы, возникшие в процессе работы текущей Школы и перешедшие в следующую, это могут быть вопросы, которые участники присылают на нашу электронную почту или размещают на нашей странице в Фейсбуке.

Мы ищем единомышленников — врачей, заинтересованных в профессиональном росте, личном и своих коллег. Именно они часто предлагают самые интересные и неожиданные темы для обсуждения. Таким образом поддерживается постоянная связь между организаторами проекта и его участниками. Посетив нашу страницу в Фейсбуке, вы убедитесь в том, что многие предложенные нашими коллегами идеи включены в программу ближайших конференций «Школы Эндокринолога». Снова хочу повторить — мы открыты для каждого и готовы не только говорить, но и слушать, не только учить, но и учиться.

? В конференциях Школы происходит исходный финальный контроль знаний, результаты которого неизменно демонстрируют повышение знаний среди присутствующих на конкретном мероприятии. А как Вы оцениваете результативность работы школ в долгосрочном формате? Отмечаете ли Вы конкретные результаты упорной работы над проектом?

— Непростой вопрос. Как определить долгосрочную результативность? Поверьте мне — это достаточно сложно. Я полагаю, что результат деятельности Школы мы сможем определить позднее, потому что наша цель — внедрение современных протоколов лечения на основе доказательной медицины в клиническую практику. Насколько мы сумели добиться этой цели, мы сможем понять по результатам лечения пациентов с эндокринной патологией.

Что же касается необходимости и актуальности нашей Школы, ее конкретных достижений, об этом можно говорить уже сейчас. Проект существует два с половиной года. Мы объехали всю Украину, с запада на восток и с севера на юг, и не единожды. Нам приятно осознавать, что наш опыт, наши знания, все то, что мы стремимся передать нашим коллегам из других регионов страны, — столь же актуальны и крайне востребованы, что и два с половиной года назад. Мы не устали и не надоели.





Об этом свидетельствует постоянно растущее число врачей, стремящихся стать нашими единомышленниками. Нас становится все больше, и это замечательно!

Мы «стартовали» в Ужгороде в апреле 2016 года — тогда нас было около 50 человек. Наша последняя Школа, проведенная во Львове в сентябре этого года, собрала более 220 участников. Это не может не радовать, ведь мы приезжали во Львов уже в третий раз. Разве это не показатель того, что мы нужны и что наша Школа пользуется успехом? И мне кажется — это отличный результат!

В прошлом году зона влияния Школы распространилась еще и на семейных врачей. А чем школа для семейного врача отличается от школы для эндокринолога?

— Прежде всего нужно отметить, что уклон в сторону семейной медицины — это мировая тенденция. В США, Великобритании и Западной Европе врач общей практики — это ключевая фигура, первый специалист, к которому обращаются пациенты. В Украине появление школ семейного врача — тоже, пожалуй, не новшество, поскольку мы понимаем, что участковый терапевт, как мы привыкли говорить, это, по большому счету, практически тот же семейный врач.

И Школа не случайно обратилась к первичному звену, поскольку семейному врачу нужно уметь разбираться во многих патологиях, и эндокринология не исключение.

Как Вы оцениваете готовность современных украинских врачей общей практики к получению многих полномочий эндокринолога в рамках медицинских реформ?

— Оцениваю по-разному. Не все врачи общей практики к этому готовы. Каким бы грамотным, образованным и разносторонним ни был семейный врач, знать абсолютно все на высшем уровне он не может. Как и в любом коллективе, в любом обществе и любом социуме есть люди с разной мотивацией, разными взглядами, разными способностями, в конце концов. Позволю себе литературную аналогию — помните, как у «Алисы в Зазеркалье» Льюиса Кэрролла? «Все ли нормальны? Все не могут быть одинаково нормальны. Нормальных не бывает, все такие разные и непохожие — именно это и нормально».

Таким образом, норму и готовность украинских врачей общей практики к получению полномочий эндокринолога в рамках медицинской реформы установить непросто. А вот то, что семейные врачи меняются, — это безусловный факт. Многие из них хотят получить новые знания в области эндокринологии. Мы это наблюдаем, общаясь с врачами в рамках проекта «Школа эндокринологии для семейных врачей».

Если же говорить конкретно о том, что может предложить Школа семейному врачу, — это, пожалуй, обсуждение тех эндокринных заболеваний, с которыми он столкнется в ходе своей рутинной

практики. На мой взгляд, это в первую очередь сахарный диабет 2 типа и гипотиреоз.

Сахарный диабет 2 типа может и должен быть вовремя диагностирован семейным врачом, для того чтобы предложить пациенту начальное лечение и обсудить профилактические мероприятия по коррекции образа жизни. Если же требуется интенсификация терапии, пациент должен быть направлен на консультацию к эндокринологу — но затем он снова возвращается к семейному врачу, который следит за состоянием здоровья пациента. То же самое касается больных с гипотиреозом.

Функция семейного врача, с моей точки зрения, должна заключаться в том, чтобы выявлять заболевание, организовывать профилактические мероприятия, осуществлять лечение наиболее распространенных патологий в рамках своей компетенции. Вот почему семейный врач должен ориентироваться в том, какие цели в лечении пациента он перед собой ставит и какой результат хочет получить. Но чтобы

задавать вопросы, предлагать решения и идеи. Я считаю очень важным, что выступления членов нашей команды можно послушать не один раз — это позволяет выявлять новые нюансы, получать ответы на вновь возникшие вопросы. Такой формат кажется нам удобным и современным.

В то же время переводить работу Школы исключительно в режим онлайн, мне кажется, не стоит. Лично я — за живое общение. Технологии упрощают доступ к информации — это верно, но верно и то, что они лишены эмоций, обезличены. Наши участники должны общаться, слышать друг друга — так, я уверена, обеспечивается намного более высокий уровень контакта, нежели это происходит в интернете. Конечно, это не окончательное решение — времена меняются, ничего не стоит на месте, но в рамках сегодняшних реалий мое мнение по этому вопросу таково. А что будет потом... Поживем — увидим.



определить эти цели, ему необходимо понимать, с какой патологией у пациента он имеет дело.

Поэтому, как я уже говорила, образовательный проект «Школа эндокринологии для семейных врачей» рассчитан на обсуждение наиболее распространенных заболеваний эндокринной системы — сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза.

Мероприятия Школы проходят в различных городах Украины, что, безусловно, упрощает практикующим врачам из регионов доступ к повышению профессионального мастерства. Однако современные технологии способны сделать образование еще более доступным, например сегодня популярны лекции, мастер-классы, интервью в формате онлайн. Планируется ли в будущем возможность полноценного участия врачей в Школе исключительно в онлайн-режиме?

— Мы приветствуем все начинания, включая, конечно, и технологические новинки, облегчающие доступ людей к знаниям. Например, во Львове мы запустили «лайф-стриминг» на нашей странице в Фейсбуке, где можно было в онлайн-режиме слушать наших спикеров,

Вы, как ведущий специалист в своей области, хорошо знакомы с опытом ваших западных коллег, который сегодня внедряется в Украине, в частности европейские и американские протоколы лечения. Как Вы оцениваете готовность украинских эндокринологов работать уже сегодня по западным стандартам?

— К сожалению, однозначно позитивного ответа я сегодня дать не смогу. Слишком много нареканий — иногда объективных, иногда — не очень — на саму возможность внедрения западных стандартов в нашу повседневную жизнь.

Тем не менее, будучи оптимистом, я верю в то, что нужно меняться в лучшую сторону самим и менять мир вокруг себя. Если просто опустить руки и не прилагать никаких усилий — ничего не изменится. Не будет улучшений в отечественной медицине, не будет прорыва и в эндокринологии. Поэтому мы в «Школе Эндокринолога» стараемся сообщать трудиться во имя перемен к лучшему. Мы не ждем, что кто-то решит проблемы эндокринологии за нас, — мы, украинские эндокринологи, должны сделать это самостоятельно. Ведь если не мы, то кто?

А оценивать достижения нужно по каждому шагу, сделанному на пути

к реализации наших целей. Большие успехи — это хорошо, но не следует забывать и о том, что за каждым «прорывом» стоят повседневные усилия. Маленькие победы каждый день — вот наш девиз. Только так можно оценить путь, уже пройденный нашей Школой. Не могу вновь не сослаться на «Алису в Зазеркалье» — а именно на диалог Алисы и Королевы. «Нельзя поверить в невозможное», — сказала Алиса. «Просто у тебя маловато опыта», — ответила ей Королева. — В твои годы я уделяла этому полчаса ежедневно, и порой мне удавалось поверить в шесть невозможных вещей еще до завтрака».

Так вот, я верю, что мы способны измениться. Измениться к лучшему. Если мы можем ставить себе такую задачу — она уже не является невыполнимой. Надо лишь не только мечтать, но идти к мечте. Не только думать, но и делать. И мы уверены, что «Школа Эндокринолога» делает нужное дело.

Посетившие вашу Школу практикующие врачи высоко оценивают уровень и ценность предлагаемых здесь материалов. А чему Вас, как тьютора Школы, научил опыт проведения таких мероприятий? И какие цели в развитии Школы как проекта Вы ставите перед собой сегодня?

— Лично для меня опыт работы над научно-образовательным проектом «Школа Эндокринолога» научил многому. И замечу, эндокринологи в том числе. У нас очень опытная команда, на каждой конференции нашей Школы я открываю для себя что-то новое в практической эндокринологии. Очень благодарна спикерам, моим коллегам, — они готовы делиться не только теоретическими, но и практическими знаниями из собственного опыта.

Что же до меня... Я научилась не бояться начинать новое. До работы над «Школой Эндокринолога» у меня не было опыта проведения таких масштабных проектов. Когда наш руководитель, Николай Дмитриевич Тронько, предложил мне стать тьютором проекта, я, признаться, опасалась, что у меня ничего не выйдет. Но желание сделать что-то нужное, интересное, полезное перевесило все страхи. И все получилось! Сегодня я могу уверенно говорить — не могло не получиться, потому что мы — единая команда! Нас много, и мы верим в то, что делаем нужное и правильное дело.

Что касается целей, то главная наша цель — это развиваться дальше. Идеи есть, и мы надеемся, что ничего не помешает реализовать их в следующем году. Нам нельзя останавливаться на достигнутом.

Мне хочется сказать моим коллегам — эндокринологам и специалистам других направлений медицины: будьте с нами в формате онлайн, на странице «Школы Эндокринолога» в Фейсбуке, будьте с нами в ходе живого общения во время проведения конференций, мы всегда рады увидеть и услышать вас!

Страничка «Школы Эндокринолога» в Фейсбуке: www.facebook.com/EndoSchool

Подготовил Роман Меркулов



Санофі представляє результати першого прямого дослідження, в якому порівнюється препарат Тожео®* з інсуліном деглюдек

- При застосуванні препарату Тожео СолоСтар (інсулін гларгін 300 ОД/мл) було досягнуто первинної кінцевої точки щодо зниження рівнів глюкози в крові, і він був не менш ефективним, ніж інсулін деглюдек, у дорослих із цукровим діабетом 2 типу, яким раніше не призначався інсулін.
- Частота та рівень епізодів гіпоглікемії були нижчими при застосуванні препарату Тожео СолоСтар протягом перших 12 тижнів порівняно із застосуванням інсуліну деглюдек і були зіставними починаючи з 13-го тижня по 24-й і протягом повного 24-тижневого періоду дослідження.

У ході 78-ї наукової конференції Американської діабетичної асоціації (ADA), що відбулася 25 червня в Орландо, штат Флорида [1], компанія Санофі представила позитивні результати, отримані в ході дослідження BRIGHT, в якому порівнювалися інсулін тривалої дії Тожео СолоСтар з інсуліном деглюдек.

Наприкінці дослідження BRIGHT препарат Тожео СолоСтар продемонстрував порівняльний контроль рівня глюкози у крові (HbA_{1c}) такому інсуліну деглюдек (-1,64% порівняно з -1,59% відповідно). Протягом перших 12 тижнів терапії, періоду, коли пацієнти та лікарі працюють над визначенням найоптимальнішої індивідуальної дози інсуліну, Тожео СолоСтар знижував рівень епізодів низького рівня цукру в крові (гіпоглікемії) на 23% і частоту епізодів гіпоглікемії на 26% порівняно з інсуліном деглюдек ($p < 0,05$) [2]. Протягом наступних 12 тижнів дослідження (тривалість лікування – 13-24 тижні) при застосуванні обох видів лікування відзначалися порівнянні показники частоти та рівня епізодів гіпоглікемії.

«Гіпоглікемія є проблемою для людей, хворих на цукровий діабет, особливо в початковий період підбору дози, – стверджує Еліс Чен [Alice Cheng], доцент кафедри ендокринології Торонтського університету (Канада) і головний куратор цього дослідження. – Виникнення гіпоглікемії, особливо протягом цього раннього періоду лікування, може призвести до припинення лікування пацієнтів».

Частота гіпоглікемії у будь-який час доби протягом 24-тижневого періоду лікування також була порівнянна у пацієнтів, які застосовували препарат Тожео СолоСтар та інсулін деглюдек (66,5% та 69,0% відповідно).

Результати дослідження BRIGHT

У рандомізованому контрольованому дослідженні порівнювалися ефективність і безпечність препарату Тожео СолоСтар та інсуліну деглюдек через 24 тижні. Для участі в дослідженні були рандомізовані 929 дорослих із цукровим діабетом 2 типу із застосуванням

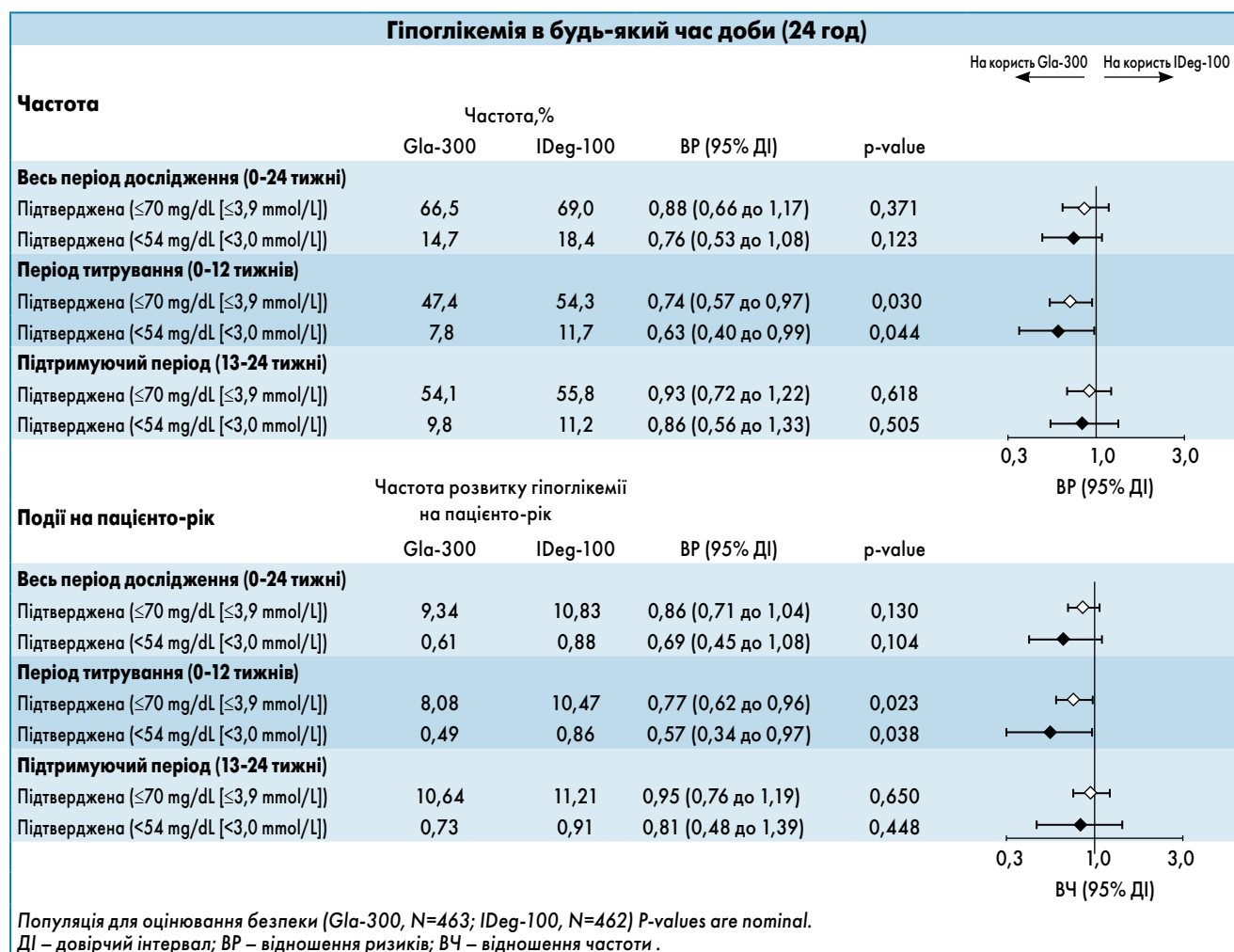
у них або препарату Тожео СолоСтар 1 раз на добу, або інсуліну деглюдек 100 ОД/мл. До рандомізації захворювання учасників дослідження не було належним чином контрольоване на фоні застосування таблеток (пероральних протидіабетичних препаратів (ППП)), із застосуванням або без застосування агоніста рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), і в них раніше не починали інсулінотерапію [1].

У дослідженні було досягнуто первинної кінцевої точки з демонстрацією зниження рівнів глюкози в крові (HbA_{1c}), що були порівнянними для препарату Тожео СолоСтар та інсуліну деглюдек від вихідного рівня до 24-го тижня (із використанням межі принаймні не меншої ефективності 0,3% та різницею між видами лікування -0,05% (95% ДІ від -0,15 до 0,05)) [1].

Протягом 24-тижневого періоду частота та рівні підтверджених епізодів ($\leq 3,9$ ммоль/л і $\leq 3,0$ ммоль/л) низького вмісту глюкози в крові (гіпоглікемії) у будь-який час доби були порівнянними при застосуванні препарату Тожео СолоСтар та інсуліну деглюдек. Під час періоду титрування (тижні 0-12) рівні підтверджених епізодів гіпоглікемії були нижчими на 23% ($\leq 3,9$ ммоль/л) та на 43% ($\leq 3,0$ ммоль/л). У цей період частота підтвердженої гіпоглікемії також знижувалася на 26% ($\leq 3,9$ ммоль/л) і 37% ($\leq 3,0$ ммоль/л). Частота і рівні епізодів гіпоглікемії були порівнянними протягом періоду підтримання дози на стабільному рівні (13-24-й тижні) [2].

Література

1. Cheng A. et al. Similar Glycemic Control and Less or Comparable Hypoglycemia with Insulin Glargine 300 U/mL (Gla-300) vs Degludec 100 U/mL (IDeg-100) in Insulin-Naive T2DM on Antihyperglycemic Drugs $\pm$ GLP-1 RAs: The BRIGHT Randomized Study. Presentation 301-OR, American Diabetes Association (ADA) 78th annual congress in Orlando, Florida, U.S., June 25, 2018.
2. Bolli G.B. et al. Lower Hypoglycemia Rates with Insulin Glargine 300 U/mL (Gla-300) vs Insulin Degludec 100 U/mL (IDeg-100) in Insulin-Naive Adults with T2DM on Oral Antihyperglycemic Therapy $\pm$ GLP-1 RA: The BRIGHT Randomized Study. Presentation 1032-P, American Diabetes Association (ADA) 78th annual congress in Orlando, Florida, U.S., June 23, 2018.



Додаткова інформація

Що таке Тожео СолоСтар

(інсулін гларгін для ін'єкцій) 300 ОД/мл?

Рецептурний препарат Тожео СолоСтар є інсуліном тривалої дії, який застосовується для контролю рівня глюкози в крові у дорослих, хворих на цукровий діабет.

- Тожео СолоСтар містить втричі більше інсуліну в 1 мл порівняно зі стандартним інсуліном (100 ОД/мл)
- Тожео СолоСтар не застосовується для лікування діабетичного кето-ацидозу
- Тожео СолоСтар не повинен застосовуватись у дітей

Важлива інформація щодо безпеки Тожео СолоСтар (інсулін гларгін для ін'єкцій) 300 ОД/мл

Не застосовуйте Тожео СолоСтар під час епізодів низького рівня цукру в крові або якщо у Вас є алергія на інсулін або на будь-який з інгредієнтів Тожео СолоСтар.

Ніколи не дозволяйте користуватися Вашою(ими) шприц-ручкою(ами) іншим особам, навіть якщо голку було замінено. Ви можете передати іншим людям серйозну інфекцію або отримати серйозне інфекційне захворювання від них.

Перш ніж почати застосовувати Тожео СолоСтар, повідомте свого лікаря про всі Ваші медичні стани, у тому числі якщо Ви страждаєте на захворювання печінки або нирок, якщо Ви вагітні або плануєте вагітність, якщо годуйте або плануєте годувати груддю.

Якщо Ви приймаєте інсулін одночасно з певними таблетками, які називаються ТЗД (гіазолідиніони), у Вас може розвинути серцева недостатність, навіть якщо у Вас раніше ніколи не було серцевої недостатності або інших проблем із серцем. Якщо у Вас є серцева недостатність, її перебіг може погіршитися в той час, коли Ви приймаєте ТЗД разом із Тожео СолоСтар. Можливо, Вашому лікарю потрібно буде змінити або припинити лікування ТЗД і Тожео СолоСтар, якщо у Вас виникне серцева недостатність або погіршиться перебіг наявної серцевої недостатності. Повідомте свого лікаря, якщо у Вас з'являються нові або погіршуються наявні симптоми, зокрема:

- Задишка
- Раптове збільшення маси тіла
- набряк гомілок або стоп

Повідомте свого лікаря про всі медикаменти, які Ви приймаєте, включаючи безрецептурні препарати, вітаміни та харчові добавки, у тому числі рослини.

Тожео СолоСтар необхідно приймати 1 раз на добу в один і той же час. Перевіряйте свій рівень цукру в крові щоденно під час використання будь-якого інсуліну. Не змінюйте дозу або тип інсуліну без відома лікаря. Перед кожною ін'єкцією перевіряйте, чи правильний інсулін Ви використовуєте. Ніколи не використовуйте шприц для відбору інсуліну Тожео СолоСтар з Вашої шприц-ручки. Ваша доза інсуліну Тожео СолоСтар може відрізнятися від доз інших інсулінів, які Ви застосовували. Будь-яка зміна інсуліну має здійснюватися з обережністю та лише під медичним наглядом.

НЕ розбавляйте й НЕ змішуйте Тожео СолоСтар з будь-яким іншим інсуліном або розчином. Препарат не буде діяти належним чином, і Ви можете втратити контроль над рівнем цукру в крові, що може призвести до серйозних проблем. Використовуйте Тожео СолоСтар тільки у тому разі, якщо розчин прозорий і безбарвний, без видимих часточок.

Під час застосування Тожео СолоСтар не керуйте автомобілем і не працюйте зі складними механізмами, поки Ви не будете знати, як саме Тожео СолоСтар впливає на Вас. Вам слід утриматися від вживання алкоголю або прийому інших лікарських засобів, що містять алкоголь.

Найбільш поширена побічна реакція на будь-який інсулін, у тому числі на Тожео СолоСтар, – це низький рівень глюкози в крові (гіпоглікемія), який може бути серйозним станом і становити загрозу життю. Тяжка гіпоглікемія може завдати шкоди Вашому серцю або мозку. Симптоми серйозного зниження рівня глюкози в крові можуть включати в себе тремтіння, пітливість, прискорене серцебиття і нечіткість зору.

Тожео СолоСтар може викликати тяжкі алергічні реакції, які можуть призвести до смерті. Ви потребуєте невідкладної медичної допомоги, якщо у Вас:

- Висип по всьому тілу
- Задишка
- набряк обличчя, язика або горла
- Надмірна сонливість, запаморочення або сплутаність свідомості
- Утруднення дихання
- Прискорене серцебиття
- Підвищена пітливість

Тожео СолоСтар може викликати додаткові побічні реакції, у тому числі набряки, збільшення маси тіла, низький рівень калію та реакції в місці ін'єкції, які можуть включати зміни в жировій тканині, потовщення шкіри, почервоніння, набряк і свербіння.

Тожео СолоСтар і Тожео® Макс СолоСтар – це попередньо наповнені одноразові шприц-ручки. Важливо виконати тест на безпеку при використанні нової шприц-ручки вперше. Зверніться до Вашого лікаря, щоб отримати інформацію про належну техніку виконання ін'єкції, і дотримуйтеся вказівок, наведених в Інструкції, що додається до шприц-ручки. Див. повну Інструкцію із застосування препарату.

Про Санофі

Зобов'язання Санофі – надавати підтримку людям, які мають проблеми зі здоров'ям. Ми є глобальною біофармацевтичною компанією, для якої здоров'я людей – ключовий пріоритет. Ми запобігаємо хворобам за допомогою вакцин, пропонуємо інноваційні рішення для боротьби з болем та полегшення страждань.

Ми завжди поруч із пацієнтами, які мають рідкісні захворювання, та з мільйонами тих, хто живе з хронічними недугами.

Завдяки зусиллям 100 000 співробітників у 100 країнах Санофі перетворює наукові інновації на терапевтичні рішення в усьому світі. Sanofi, Empowering Life

Відділ з питань зв'язків зі ЗМІ в США

Ешлі Косс [Ashleigh Koss]

Тел.: +1 (908) 981-8745

Мобільний телефон: +1 (908) 205-2572

Ashleigh.Koss@sanofi.com

Контактні дані для звернення з питань інвестування

Джордж Грофік [George Grofik]

Тел.: +33 (0)1 53 77 45 45; ir@sanofi.com

SAUS.TJO.18.06.3632

* В Україні зареєстровано як Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®)

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія,
метаболічні розлади»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ Людмила Жданова
ШЕФ-РЕДАКТОР Роман Меркулов

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція (044) 521-86-97
Відділ маркетингу (044) 521-86-91 (92, 93)
Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-28

Газету віддруковано в типографії «Юнівест Принт»,
м. Київ-35, вул. Дмитрівська, 44-б
Підписано до друку листопад 2018 р.
Замовлення № 2804. Наклад 15 000 прим.

Свідоцтво KB №14875-3846P від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37631

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.

Здоров'я України^{С R}
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
 - При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
 - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
 - повідомити адресу доставки у зручний для вас спосіб: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28 (29); поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: podpiska@health-ua.com
- «Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці – 375 грн
 - на 6 місяців – 750 грн
 - на 12 місяців – 1500 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Акушерство,
гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн,
на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гастроентерологія,
гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн,
на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Онкологія,
гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн,
на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Діабетологія,
тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн,
на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Кардіологія,
ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 510 грн,
на півріччя – 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Неврологія,
психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн,
на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Пульмонологія,
алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн,
на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Хірургія, ортопедія,
травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн,
на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Урологія,
нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 225 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380 (44) 364-40-28 (29);
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005



www.health-ua.com



НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім
«Здоров'я України»,
03035, м. Київ,
вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати:
тел.: + 380 (44) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com
www.health-ua.com

Титування дози інсуліну та новий підхід до інтенсифікації терапії цукрового діабету 2 типу

21 вересня у м. Києві відбулося засідання експертної ради за участю провідних ендокринологів України за підтримки компанії Санофі. Засідання охопило декілька актуальних тем, що стосуються інсулінотерапії, а саме ситуацію з глікемічним контролем, невирішені проблеми у лікуванні хворих на цукровий діабет (ЦД), результати нових клінічних досліджень.

Засідання відбулося у вузькому колі провідних вітчизняних спеціалістів і відрізнялося динамічністю та спрямованістю на вирішення злободенних проблем менеджменту ЦД в Україні з огляду на дані доказової медицини, відображені на сторінках світових рекомендацій.



Необхідність вирішення ключових питань, які стосуються інтенсифікації терапії ЦД, базується на останніх епідеміологічних даних, які представили увазі присутніх **член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Б.М. Маньковський та кандидат медичних наук, доцент І.М. Кондрацька.**



Професор Б.М. Маньковський зазначив, що ЦД наразі є найпоширенішим ендокринологічним захворюванням у світі, при цьому 90% хворих страждають на ЦД 2 типу, 6-7% – на ЦД 1 типу й 3% – на ЦД інших типів. Незважаючи на величезні економічні затрати й постійні наукові розробки в даній галузі медицини, близько половини цих пацієнтів залишаються в стані декомпенсації.

Доцент І.М. Кондрацька розповіла, що, згідно з даними українського електронного реєстру пацієнтів, які отримують інсулін, майже 49% хворих становлять люди старше 60 років, які є економічно вразливою групою. Щодо стану глікемічного контролю, то ситуація в Україні невітшно відрізняється від світових тенденцій. Аналіз показників електронного реєстру серед пацієнтів, що перебувають на інсулінотерапії, відображений у таблиці 1.



Якщо проаналізувати дані пацієнтів, які отримують аналоги інсуліну, ситуація виглядає значно кращою: лише 33% мають рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) вище 8%, однак у деяких регіонах компенсація на аналогових інсулінах дещо гірша – так, у Закарпатській області даний показник становить 56,8%.

Ситуація є близькою до критичної в пацієнтів з ЦД 2 типу, які приймають пероральні (таблетовані) цукрознижувальні препарати (ПЦЗП). У Києві рівень декомпенсації таких хворих становить 99%, що можна екстраполювати на ситуацію в країні в цілому. Отримані результати явно вказують на потребу в інтенсифікації лікування та вирішенні питання про призначення інсулінотерапії даній категорії пацієнтів, адже на сьогодні її отримують лише 11% хворих на ЦД 2 типу, що не відповідає світовим тенденціям.

На думку експертів, вже сьогодні в нашій країні необхідно провести зріз та оцінити реальність наданих

даних, особливо стосовно вікової структури пацієнтів із ЦД, які отримують інсулін. Ще одним важливим моментом є оцінка зміни показників контролю глікемії у пацієнтів, що перейшли на аналоги інсуліну, яку на сьогодні оцінити вкрай важко, оскільки відсутні вихідні показники HbA_{1c} та існує проблема фальсифікації результатів показників глікозильованого гемоглобіну, що необхідно вирішити найближчим часом.



Доповідь керівника відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМНУ» доктора медичних наук **Л.К. Соколової** стосувалася незадоволених потреб у лікуванні пацієнтів із ЦД.

Сьогодні усім відомими є спільні рекомендації ADA/EASD стосовно поетапного підходу до лікування ЦД 2 типу, наявна велика кількість препаратів, ефективність яких підтверджена клінічними дослідженнями. Чому ж тоді так гостро стоїть проблема досягнення глікемічного контролю?

Для відповіді на це питання необхідно визначити труднощі, які існують сьогодні на кожному етапі інсулінотерапії.

1. Старт та титування дози. Інсулінотерапію необхідно розпочинати у випадку, якщо цільовий рівень HbA_{1c} не досягнутий через 3 міс після початку потрібної цукрознижувальної терапії. Стартова доза базального інсуліну становить 0,1-0,2 ОД/мл з послідовним титуванням дози кожні 2-3 дні на 2 ОД до досягнення цільового рівня глікемії, який для більшості пацієнтів складає $HbA_{1c} < 7\%$, глюкоза натще та перед їдою має бути у межах встановлених цільових показників.

Період титування дози інсуліну протягом клінічних випробувань часто визначається як перші 8-12 тижнів після початку терапії. У реальній клінічній практиці неможливо госпіталізувати пацієнта на такі тривалі терміни, а амбулаторний комплаєнс до лікування не завжди є достатньо високим, що потребує тісної співпраці між лікарем та пацієнтом, а також кооперації між лікарями різних ланок (ендокринологами, сімейними лікарями тощо). Незважаючи на труднощі титування дози інсуліну в умовах реальної амбулаторної практики, саме ефективне й безпечне титування є ключовим процесом для досягнення коротко- і довгострокових результатів лікування. І про це мають пам'ятати абсолютно всі лікарі, що мають справу з хворими на ЦД.

Це твердження яскраво ілюструється даними останніх клінічних досліджень. Так, у ретроспективному когортному дослідженні пацієнтів із рівнем $HbA_{1c} \geq 7\%$ 12-місячна затримка інтенсифікації лікування була пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфаркту міокарда, інсульту й серцевої недостатності (Paul S.K. et al., 2015). Ця «дисглікемічна спадщина» може впливати на якість життя пацієнта. Глікемічна відповідь протягом перших 3 міс терапії базальним інсуліном (БІ) є показником не лише глікемічного контролю в найближчій і поточній перспективі, а й довгострокового ризику гіпоглікемій, адже погане самопочуття, викликане початком інсулінотерапії, негативно впливає на комплаєнс до лікування.

Відповідно, алгоритми титування та дози мають бути безпечними, простими й враховувати наступне:

- обмеження ризику гіпоглікемії або збільшення ваги;
- допомога в досягненні стабільного глікемічного контролю;
- базальний інсулін має забезпечити стабільний профіль зниження рівня глюкози;



- титування дози має бути простим для навчання і застосування.

2. Підтримуючий період. Часто визначається як період, коли доза інсуліну зберігається стабільною, якщо тільки не потребує коригування з міркувань безпеки (гіпоглікемія). У цей період необхідний контроль досягнення цільових рівнів глікемії, а у разі відсутності такого необхідним є перехід на етап інтенсифікації лікування.

3. Інтенсифікація лікування. Один із найскладніших моментів інсулінотерапії, що супроводжується значною клінічною інерцією. Він полягає у додаванні до базального інсуліну інсуліна короткої дії, або перехід на терапію інсулінами премікс, або агоніста рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (АР ГПП-1).

Проблеми етапу інтенсифікації демонструє цікаве клінічне дослідження. У ретроспективному когортному дослідженні, проведеному у Великій Британії, в якому оцінювалися 81 573 пацієнти з ЦД 2 типу в період з січня 2004 по грудень 2006 року (спостереження до квітня 2011 року), середній рівень HbA_{1c} у момент інтенсифікації за допомогою ПЦЗП або інсуліну в людей, які приймають один, два або три ПЦЗП, був відповідно 8,7%, 9,1% і 9,7%, що явно вказує на затримку в старті інтенсифікації (Khunti K. et al., 2013). У подальшому це негативно вплине на досягнення контролю глікемії. Відсутність своєчасної інтенсифікації призводить до збільшення ризику довгострокових мікро- і макросудинних ускладнень. Відстрочення інтенсифікації також пов'язане з небажанням пацієнтів вводити інсулін, поганою прихильністю до терапії і побоюваннями, пов'язаними з гіпоглікемією та збільшенням ваги.

Фактори, які мають впливати на вибір лікування згідно з консенсусом ADA/EASD – 2018:

- індивідуальний цільовий рівень HbA_{1c} ;
- вплив на вагу і гіпоглікемію;
- профіль безпеки препарату;
- складність режиму (частота призначення, шлях введення);
- режим для оптимізації прихильності й утримання на терапії;
- доступ до лікування, ціна і наявність препарату.

Основним аспектом, на якому було наголошено після обговорення усіх етапів інсулінотерапії, стала саме швидкість і зручність періоду титування дози та своєчасності інтенсифікації, а також необхідність формату стаціонарного лікування хворих на ЦД. Експерти зійшлися на думці, що необхідно є оптимізація лікування, яка б, з одного боку, забезпечила належне обстеження та початок терапії пацієнтів, але з іншого – скорочення невиправданих витрат на стаціонарне лікування, яке може бути проведене в амбулаторних умовах при певній готовності цієї ланки надання допомоги хворим.



Доктор медичних наук, професор **В.В. Полторак** представила увазі присутніх нещодавно опубліковані результати дослідження BRIGHT (2018), яке стало першим head-to-head рандомізованим клінічним дослідженням з порівняння ефективності та безпеки гларгіну, 300 ОД/мл (Gla-300) і деглюдеку, 100 ОД/мл (IDeg-100) у пацієнтів із ЦД 2 типу, які раніше не отримували інсулін.

У дослідженні взяли участь 929 пацієнтів. Критерії включення: вік ≥ 18 років; тривалість ЦД 2 типу ≥ 1 року; показник HbA_{1c} – від $\geq 7,5$ до $\leq 10,5\%$ на момент скринінгу; ІМТ – від ≥ 25 до ≤ 40 кг/м²; застосування стабільної дози ПЦЗП $\pm$ АР ГПП-1 (протягом ≥ 3 міс); незастосування інсуліну в минулому (інсулін-наївні пацієнти). Вихідні показники були однаковими в обох групах лікування.

Таблиця 1. Рівень контролю глікемії у хворих на ЦД в Україні

Тип ЦД	Необстежені пацієнти, %	Обстежені пацієнти, %		Декомпенсовані пацієнти, %
1	35	$HbA_{1c} < 7\%$	17	86
		$HbA_{1c} > 7\%$	48	
2	51	$HbA_{1c} < 7\%$	13	91
		$HbA_{1c} > 7\%$	36	

Тривалість лікування склала 24 тижні. Пацієнти були розділені на дві групи. Перша отримувала в другій половині дня Gla-300 (n=466), а друга – IDeg-100 (n=463). Основною кінцевою точкою ефективності була зміна HbA_{1c} від вихідного рівня до 24-го тижня, яка аналізувалася змішаним методом повторних вимірів (ЗМПВ) з поправкою на коваріати, в тому числі HbA_{1c} на вихідному рівні. Межа мінімальної ефективності становила 0,3% (в одиницях HbA_{1c}).

Вторинні кінцеві точки ефективності включали зміну від вихідного рівня до 24-го тижня показників глюкози в плазмі крові натще (ГПН), самостійно вимірний рівень глюкози в плазмі (СВРГ) натще і СВРГ у 8 контрольних точках та варіабельність СВРГ у 8 контрольних точках.

Кінцеві точки безпеки включали інцидентність та приведену до річного показника частоту підтверджених епізодів гіпоглікемії (≤ 70 і < 54 мг/дл) протягом всього 24-тижневого періоду, а також протягом тижнів 0-12 (період титрування дози) і тижнів 13-24 (період підтримання дози) та небажані реакції, що виникли протягом лікування (НРВПЛ).

Амплітуда коливань глюкози (глікемічна варіабельність), згідно з сучасними даними, є більш важливим предиктором несприятливих наслідків ЦД, ніж HbA_{1c}. У зв'язку з високими кореляціями між рядом метрик (індексів) глікемічної варіабельності, при її дослідженні можна обмежитися невеликою кількістю метрик без істотної втрати інформації.

Визначення міжденної варіабельності свідчить про те, що індивідуально вона характеризується стабільністю і майже абсолютно відтворює патерн на їжу, фізичну активність і лікування в наступні дні, що можливо за дуже обмежених умов клінічних досліджень, але не в реальному житті амбулаторної групи. За цих умов перевагу слід віддати синхронізуванню рівнів глюкози, отриманих з використанням 8-точкового глюкозного профілю (до і після їди, перед сном і вночі [3:00-4:00]), що і було зроблено в поточному дослідженні.

Використання 8-точкового СВРГ-профілю, що включав у себе визначення ще однієї точки в нічний час, забезпечило релевантність оцінки глікемічної варіабельності й прогнозування патерна асоційованих гіпоглікемічних подій у реальній клінічній практиці при введенні аналогів базального інсуліну другої генерації.

При загальному низькому рівні гіпоглікемічних подій після ініціації інсулінотерапії в інсулін-наївних пацієнтів із ЦД 2 типу встановлено значущо більш виражене зниження ризику нічних гіпоглікемії у період титрування з Gla-300 порівняно з IDeg-100 при нейтральному або мінімально вираженому підвищувальному впливі на глікемічну варіабельність, що характеризується фізіологічним рівнем у початковий період (коефіцієнт варіації (CV) <25%).

Протягом усього дослідження і періоду підтримання дози інцидентність і частота виникнення підтверджених епізодів гіпоглікемії (≤ 70 і < 54 мг/дл) у будь-який час доби (24 год) і в нічний час (00:00-06:00) статистично не відрізнялася в обох групах лікування. Протягом періоду титрування дози (тижні 0-12) інцидентність і частота виникнення підтверджених епізодів гіпоглікемії (≤ 70 і < 54 мг/дл) у будь-який час доби (24 год), а також частота підтверджених епізодів гіпоглікемії (≤ 70 мг/дл) у нічний час (00:00-06:00) були нижчими в групі застосування Gla-300.

Менші частота і річні темпи в будь-який час доби (24 год) підтвердженої гіпоглікемії (≤ 70 і ≤ 54 мг%) спостерігалися у групі Gla-300 порівняно з IDeg-100 під час початкового періоду титрування (тижні 0-12), незважаючи на те що в тимчасовому аспекті це був період інтенсивного нарощування дози інсуліну. Менша частота гіпоглікемії при використанні Gla-300 порівняно з IDeg-100 протягом періоду інтенсивного титрування інсуліну могла б

допомогти в кращому комплаєнсі пацієнта, забезпечивши належне ініціювання та титрування базального інсуліну з меншим страхом гіпоглікемії.

Загалом, дослідження BRIGHT продемонструвало наступне:

- однаковий глікемічний контроль при застосуванні Gla-300 і IDeg-100 для зниження показників HbA_{1c} і глюкози натще;
- однакова варіабельність добового показника глюкози натще при застосуванні обох препаратів;
- незначний і порівнянний набір маси тіла на момент завершення дослідження в обох групах лікування, незважаючи на дещо вищу середньодобову дозу інсуліну Gla-300.

Впродовж усього дослідження і періоду підтримання дози інцидентність і частота виникнення підтверджених епізодів гіпоглікемії (≤ 70 і < 54 мг/дл) у будь-який час доби (24 год), а також частота підтверджених епізодів гіпоглікемії (≤ 70 мг/дл) у нічний час (00:00-06:00) були нижчими в групі застосування Gla-300.

Впродовж періоду титрування дози (тижні 0-12) інцидентність і частота виникнення підтверджених епізодів гіпоглікемії (≤ 70 і < 54 мг/дл) у будь-який час доби (24 год), а також частота підтверджених епізодів гіпоглікемії (≤ 70 мг/дл) у нічний час (00:00-06:00) були нижчими в групі застосування Gla-300.

Отримані дані є унікальними та значущими при виборі лікувальної тактики у рутинній клінічній практиці, однак необхідні додаткові дослідження, які б порівняли Gla-300 і IDeg-100 у пацієнтів із більш тяжким ЦД 2 типу, для визначення того, чи можна відмінності між двома інсулінами, виявлені в дослідженні BRIGHT, також застосувати у пацієнтів із більш високим ризиком гіпоглікемії (ті, хто отримує тривалий час базальну або базисно-болюсну інсулінову терапію).

Експертна рада дійшла висновку, що результати дослідження BRIGHT є переконливими й більш значущими, ніж дані, отримані в дослідженні DEVOTE, яке показувало переваги деглюдек (100 ОД/мл) порівняно з гларгіном (100 ОД/мл) у частоті епізодів гіпоглікемії.

Переваги Gla-300 при застосуванні полягають також у тому, що, згідно з обговореними вище епідеміологічними даними, основна маса пацієнтів, які перебувають на інсулінотерапії, відносяться до вікової групи >55 років, а чутливість до епізодів гіпоглікемії у цих пацієнтів значно знижується, тому Gla-300 має переваги у даній популяції, зменшуючи кількість епізодів гіпоглікемії, особливо в період титрування.

Ще одним моментом, на який звернули увагу експерти, стало те, що незважаючи на більшу дозу Gla-300 метаболічні ефекти (збільшення маси тіла) були порівнянними в обох групах, а отже, з точки зору безпеки Gla-300



не поступається IDeg-100, однак цю різницю у дозах слід враховувати при формуванні цінової політики та оцінці фармакономічної вигоди для пацієнта.

Наступна доповідь професора Б.М. Маньковського була присвячена препарату Соліква, принципово новій фіксованій комбінації базального інсуліну (інсулін гларгін 100 ОД/мл) і АР ГПП-1 (ліксисенатид) у вигляді ін'єкції 1 раз на день для пацієнтів із ЦД 2 типу, яка не має аналогів в Україні.

Дія Солікви зумовлена синергічними ефектами компонентів, що входять до її складу. Базальний інсулін (гларгін 100 ОД/мл) знижує рівень глюкози в крові, підшкірні ін'єкції 1 раз на день призводять до тривалої дії інсуліну, а також він зменшує надлишкове продукування глюкози печінкою шляхом зниження глюконеогенезу. АР ГПП-1 (ліксисенатид) зменшує постпрандіальний рівень глюкози шляхом глюкозозалежної секреції інсуліну, пригнічення секреції глюкагону та уповільнення випорожнення шлунка.

Ефективність такої комбінації була підтверджена двома рандомізованими відкритими контрольованими дослідженнями: LixiLan-O, в якому препарат Соліква продемонстрував перевагу в зниженні рівня HbA_{1c} у пацієнтів, які отримували метформін у комбінації з іншими ПЦЗП, та LixiLan-L, де була продемонстрована перевага Солікви в зниженні рівня HbA_{1c} у пацієнтів, які отримували гларгін. В обох дослідженнях показники безпеки в групі, яка отримувала Солікву, не відрізнялися від таких у групах, що приймали гларгін та ліксисенатид.

Основні результати по двом дослідженням представлені в таблиці 2.

Отже, основними перевагами препарату Соліква є:

- контроль рівнів глюкози плазми натще та постпрандіальної глюкози плазми;
- ефективне зниження рівня HbA_{1c};
- більша кількість пацієнтів, які досягли цільових значень глікемії;
- менше збільшення ваги, ніж при застосуванні базального інсуліну;
- відсутність додаткового ризику гіпоглікемії порівняно з базальним інсуліном;
- краща переносимість з боку шлунково-кишкового тракту порівняно з АР ГПП-1.



Експертна рада оцінила результати, відображені у дослідженнях LixiLan-O та LixiLan-L, та дійшла висновку, що технічна зручність застосування препарату є величезною перевагою у пацієнтів з ЦД 2 типу, які потребують інсулінотерапії, оскільки більшість з них мають когнітивні порушення та деменцію. Використання препарату у вигляді 1 ін'єкції на день у поєднанні з кращою переносимістю, ніж базальний інсулін та АР ГПП-1, є ідеальним варіантом для досягнення цілі лікування та високого ступеня комплаєнсу, тому Соліква може розглядатися як препарат вибору у даній категорії пацієнтів.

Засідання експертної ради вкотре підтвердило свій статус одного з найбільш важливих заходів у сфері вітчизняної діабетології. Були не лише озвучені основні проблеми менеджменту й контролю хворих на ЦД, а й запропоновані шляхи їх подолання. Насамперед - це поява на ринку нових, зручних у використанні комбінацій, що корелює зі світовими рекомендаціями у лікуванні та досягненні компенсації у найбільш складних категоріях пацієнтів. Таким чином, українська ендокринологія, незважаючи на велику кількість перешкод, рухається шляхом досягнення світового рівня у забезпеченні медичної допомоги пацієнтів із ЦД.

Підготувала Ганна Кирпач



Використання інсуліну гларгін 300 ОД/мл та інсуліну деглудек 100 ОД/мл у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, які раніше не отримували інсулін: більше спільного, ніж відмінного

За результатами рандомізованого прямого порівняльного дослідження BRIGHT

Аналоги базального інсуліну тривалої дії мають значні переваги в застосуванні у хворих на цукровий діабет (ЦД), оскільки на відміну від інсуліну NPH (Neutral Protamine Hagedorn – нейтральний протамін Хагедорна, ізопан-інсулін НПХ) характеризуються більш тривалим ефектом, більш сприятливим фармакокінетичним профілем і забезпечують менші добові коливання рівня глікемії, зменшують ймовірність розвитку гіпоглікемій. Аналоги базальних інсулінів покращують результати лікування пацієнтів із ЦД 2 типу. Вони дають змогу легше досягати цільових показників глікемії, при цьому ймовірність її виникнення є мінімальною. Сьогодні аналоги базальних інсулінів все частіше використовуються не лише ендокринологами, а й лікарями загальної практики.

Пошук препаратів з оптимальними фармакокінетичними та фармакодинамічними характеристиками сприяв створенню другого покоління аналогів базального інсуліну тривалої дії, таких як інсулін деглудек 100 ОД/мл (IDeg-100) та інсулін гларгін 300 ОД/мл (Gla-300), які забезпечують стабільність рівня глюкози крові протягом доби. У клінічних дослідженнях BEGIN та EDITION було показано, що IDeg-100 та Gla-300 знижують рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) так само, як і Gla-100. При цьому використання цих препаратів у пацієнтів із ЦД 2 типу рідко викликало розвиток гіпоглікемій. До сьогодні прями клінічні порівняння IDeg-100 та Gla-300 були відсутні.

У цьому огляді ми повідомляємо про результати першого прямого рандомізованого дослідження BRIGHT, метою якого було порівняння ефективності та безпеки Gla-300 та IDeg-100 саме в тих пацієнтів із ЦД 2 типу, в яких не було досягнуто адекватного контролю глікемії при використанні пероральних засобів або агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1).

Дизайн та методи дослідження

Дослідження BRIGHT (reg. № NCT02738151, ClinicalTrials.gov) – це мультицентрове (у 158 містах 16 країн) відкрите рандомізоване активно контрольоване дослідження в паралельних групах хворих із неконтрольованим ЦД 2 типу ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$ [≥ 58 ммоль/моль] та $\leq 10,5\%$ [≤ 91 ммоль/моль] при скринінгу), які приймають пероральні цукрознижувальні засоби, у тому числі інгібітори натрій-глюкозного контранспортера 2 типу (SGLT2) або агоністи GLP-1.

До критеріїв виключення були віднесені поточне чи попереднє використання інсуліну, нових цукрознижувальних засобів та/або препаратів для схуднення протягом останніх 3 міс перед скринінгом, індекс маси тіла < 25 кг/м² або > 40 кг/м², кінцева стадія ниркової недостатності, будь-які протипоказання до використання IDeg-100 чи Gla-300, гіперчутливість в анамнезі до активних компонентів чи допоміжних речовин IDeg-100 чи Gla-300.

Рандомізація та лікування

Учасників дослідження було рандомізовано на 2 групи, 1-ша отримувала Gla-300, 2-га – IDeg-100. Пацієнти були розподілені за рівнем HbA_{1c} ($< 8\%$ чи $> 8\%$), використанням препаратів сульфонілсечовини та глінідів (чи приймає пацієнт цей препарат) на момент скринінгу. Gla-300 та IDeg-100 застосовувалися пацієнтами самостійно шляхом підшкірних ін'єкцій 1 раз на добу в проміжку від 18:00 до 20:00. Початкова доза препарату призначалася згідно з інструкцією та становила 0,2 ОД/кг для Gla-300 та 10 ОД для IDeg-100, а в подальшому корегувалася до досягнення цільових значень глікемії згідно зі стандартним алгоритмом титрування дози. Дозу коригували принаймні щотижня, але не частіше ніж кожні 3 дні до досягнення цільового рівня глюкози плазми крові 80-100 мг/дл (за результатами самостійного вимірювання), уникаючи розвитку гіпоглікемій.

«Активний» період титрування дози становив 12 тиж, метою якого було досягнення цільового значення глюкози крові натще. Протягом ще 13-24 тиж дозволялося титрувати дозу за нагальної потреби. Корекція дози

(-2,0, +2, +4 або +6 ОД) залежала від середнього рівня глюкози натще протягом трьох останніх вимірів. Основна терапія протягом дослідження змінювалася лише тоді, коли поставало питання щодо безпеки лікування або виникала необхідність зниження дози чи припинення лікування.

Кінцеві точки дослідження

Передусім оцінювалася зміна HbA_{1c} з початку терапії до 24-го тиж лікування, далі: зміна рівня глюкози плазми натще та глюкози плазми натще, вимірної самостійно; показників 8-разового вимірювання глюкози вдома протягом періоду лікування; частка учасників дослідження, які досягли цільового значення $HbA_{1c} < 7,0\%$ (< 53 ммоль/моль) до 24-го тиж; частка учасників, які досягли цільового значення $HbA_{1c} < 7,0\%$ (< 53 ммоль/моль) до 24-го тиж без підтверджених гіпоглікемій (≤ 70 мг/дл та < 54 мг/дл) протягом 24 тиж лікування.

Вивчення безпеки включало наявність і частоту розвитку гіпоглікемій протягом 24 тиж лікування, у тому числі під час активного періоду титрування дози (0-12 тиж) та під час підтримувального періоду (13-24 тиж). Документована симптоматична гіпоглікемія супроводжувалася характерними симптомами та підтвердженням низьким

рівнем глюкози крові (≤ 70 мг/дл або < 54 мг/дл). Тяжкою гіпоглікемія вважалася тоді, коли стан хворого потребував дій від іншої людини у вигляді допомоги у вживанні вуглеводів, застосуванні глюкагону чи проведенні реанімаційних заходів. Підтверджена гіпоглікемія включала задокументовані симптоматичні чи безсимптомні гіпоглікемії (≤ 70 мг/дл або < 54 мг/дл) та тяжкі стани, якщо такі виникали. Гіпоглікемія, що виникала з 00:00 до 05:59, вважалася нічною. Також вивчали зміну ваги тіла та розвиток побічних реакцій.

Результати

Початкові характеристики

Пацієнтів ($n=929$) було рандомізовано на 2 групи: 1-ша ($n=466$) отримувала Gla-300, 2-га ($n=463$) – IDeg-100. Загалом 99,5% учасників дослідження отримували лікування частково, а 94,2% – завершили 24-тижневий курс терапії. На початку дослідження найчастішими гіпоглікемічними препаратами були метформін (91,5%) і похідні сульфонілсечовини (65,7%) (табл.).

Глікемічний контроль

Середній HbA_{1c} ($\pm$ середнє відхилення, СВ) на початку дослідження становив у 1-й та 2-й групах $8,7 \pm 0,8\%$ (72 ± 9 ммоль/моль) та $8,6 \pm 0,8\%$ (70 ± 9 ммоль/моль) відповідно. До 24-го тиж цей показник знизився до $7,0 \pm 0,8\%$ (53 ± 9 ммоль/моль) та $7,0 \pm 0,8\%$ (53 ± 8 ммоль/моль) відповідно.

Кількість учасників дослідження, які досягли значення $HbA_{1c} < 7,0\%$ (< 53 ммоль/моль) та $HbA_{1c} < 7,0\%$ (< 53 ммоль/моль) без підтвердженої гіпоглікемії (глюкоза плазми ≤ 70 мг/дл або < 54 мг/дл) у будь-який час дня (протягом 24 год) чи тижня, були схожі в обох групах.

Таблиця. Вихідні дані

	Gla-300 (n=466)	IDeg-100 (n=463)	Загалом (n=929)
Вік, років	60,6 $\pm$ 9,6	60,5 $\pm$ 9,8	60,5 $\pm$ 9,7
Стать (% чоловіків/жінок)	53/47	54/46	54/46
ІМТ, кг/м ²	31,7 $\pm$ 4,3	31,3 $\pm$ 4,4	31,5 $\pm$ 4,4
Тривалість ЦД 2 типу	10,5 $\pm$ 6,1	10,7 $\pm$ 6,5	10,6 $\pm$ 6,3
HbA_{1c} , % ммоль/моль	8,71 $\pm$ 0,83 71,7 $\pm$ 9,1	8,57 $\pm$ 0,80 70,2 $\pm$ 8,7	8,64 $\pm$ 0,82 70,9 $\pm$ 9,0
HbA_{1c} рандомізований <8,0% (<64 ммоль/моль); ≥8,0% (≥64 ммоль/моль)	86 (18,5) 380 (81,5)	85 (18,4) 378 (81,6)	171 (18,4) 758 (81,6)
Глюкоза плазми крові натще, мг/дл	191 $\pm$ 49	182 $\pm$ 51	186 $\pm$ 51
Глюкоза плазми крові, виміряна самостійно, мг/дл	178 $\pm$ 40	172 $\pm$ 38	175 $\pm$ 39
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	92,4 $\pm$ 26,8	90,8 $\pm$ 26,0	91,6 $\pm$ 26,4
Кількість первинних неінсулінових антигіперглікемічних препаратів	0 (0,0) 1 70 (15,0) 2 179 (38,4) >2 217 (46,6)	1 (0,2) 65 (14,0) 187 (40,4) 210 (45,4)	1 (0,1) 135 (14,5) 366 (39,4) 427 (46,0)
Первинний неінсуліновий антигіперглікемічний препарат, %:			
• метформін	91,8	91,1	91,5
• похідне сульфонілсечовини	64,6	66,7	65,7
• глініди	2,6	1,9	2,3
• тiazолідиніони	4,5	5,2	4,8
• інгібітори DPP-4	26,0	22,9	24,4
• інгібітори SGLT-2	13,3	13,4	13,3
• GLP-1 RAs	9,9	14,0	11,9
• інгібітори α -глюкозидази	1,9	1,5	1,7
• інші	0,2	0,2	0,2

Примітка. ІМТ – індекс маси тіла; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; інгібітори DPP-4 – інгібітори дипептидилпептидази-4.

Гіпоглікемія*Гіпоглікемія в будь-який час протягом доби*

Випадок підтвердженої гіпоглікемії (≤ 70 мг/дл) в будь-який час протягом доби (за 24 год) за 24 тиж лікування спостерігався майже з однаковою частотою в обох групах (у 66,5 та 69% відповідно; відношення шансів (ВШ) 0,88; 95% ДІ 0,66-1,17). Також не було різниці в лікуванні випадків гіпоглікемії з рівнем глюкози < 54 мг/дл. У хворих, які на момент скринінгу отримували похідні сульфонілсечовини чи глініди, була вищою ймовірність розвитку гіпоглікемії, ніж у пацієнтів, які не приймали ці препарати. Незважаючи на це, не було зафіксовано коливань лікувальних ефектів у хворих, які отримували похідні сульфонілсечовини та глініди, відносно частоти підтвердженої гіпоглікемії (≤ 70 мг/дл та < 54 мг/дл). Кількість випадків підтвердженої гіпоглікемії (≤ 70 мг/дл) в будь-який час доби протягом 24 тиж лікування була зіставною в разі застосування Gla-300 та IDeg-100 та визначалася з частотою 9,3 та 10,8 випадки на пацієнто-рік відповідно (відношення ризиків (ВР) 0,86; 95% ДІ 0,71-1,04). Порівнювалася кількість підтверджених випадків гіпоглікемії (< 54 мг/дл) при використанні Gla-300 та IDeg-100 (0,6 проти 0,9 випадки на пацієнто-рік; ВР 0,69 [95% ДІ 0,45-1,08]). **Згідно з отриманими результатами при використанні Gla-300 гіпоглікемії виникали рідше.**

Протягом перших 12 тиж лікування кількість підтверджених випадків гіпоглікемії в групі Gla-300 була меншою, ніж у групі IDeg-100. Протягом 13-24 тиж лікування частота гіпоглікемії була однакою в обох групах.

Задокументована симптоматична гіпоглікемія в будь-який час доби протягом перших 12 тиж лікування в групі Gla-300 також визначалася рідше.

Нічна гіпоглікемія (з 00:00 до 05:59)

Частота випадків підтвердженої нічної гіпоглікемії протягом 24 тиж лікування була схожою в обох групах лікування (28,6% при використанні Gla-300 та 28,8% — IDeg-100; ВШ 0,99; 95% ДІ 0,74-1,32). Гіпоглікемія з рівнем < 54 мг/дл визначалася з однаковою частотою в обох групах. Частота випадків підтвердженої нічної гіпоглікемії (≤ 70 мг/дл) протягом 24 тиж лікування Gla-300 та IDeg-100 становила 1,8 та 2,3 випадки на пацієнто-рік відповідно (ВР 0,81; 95% ДІ 0,58-1,12), тобто значуще не відрізнялася в обох групах.

Протягом перших 12 тиж частота підтвердженої нічної гіпоглікемії (≤ 70 мг/дл) була нижча на тлі використання Gla-300, якщо порівняти з IDeg (1,4 та 2,2 випадки на пацієнто-рік відповідно; ВР 0,65 [95% ДІ 0,43-0,98]). При цьому частота гіпоглікемії < 54 мг/дл була однакою в обох групах. Для задокументованої нічної симптоматичної гіпоглікемії були отримані схожі результати.

Тяжка гіпоглікемія

Загалом протягом 24 тиж дослідження лише в одного учасника (жінка, 49 років, яка лікувалася метформіном) виникла тяжка гіпоглікемія. Цей випадок був зафіксований у групі Gla-300 протягом 13-24 тижнів. Це було пов'язано з пропуском вечері та відсутністю корекції дози інсуліну після нетяжкої гіпоглікемії, яка виникла на 2 дні раніше.

Доза інсуліну

Середня добова доза інсуліну становила $16,9 \pm 4,4$ одиниці ($0,19 \pm 0,04$ ОД/кг) у групі Gla-300 та $10,2 \pm 1,9$ одиниці ($0,12 \pm 0,04$ ОД/кг) у групі IDeg-100. На 24-й тиж середня добова доза становила $50,5 \pm 25,6$ одиниці ($0,54 \pm 0,26$ ОД/кг) у групі Gla-300 та $39,2 \pm 23,3$ одиниці ($0,43 \pm 0,24$ ОД/кг) у групі IDeg-100. Середня доза зросла від початку до 24-го тиж дослідження на $33,6 \pm 24,4$ одиниці ($0,36 \pm 0,25$ ОД/кг) та на $29,1 \pm 23,3$ одиниці ($0,31 \pm 0,24$ ОД/кг) для Gla-300 та IDeg-100 відповідно.

Маса тіла

Середня вага тіла учасників зросла з початку дослідження ($90,6 \pm 16,1$ та $88,7 \pm 15,9$ кг у групі Gla-300 та групі IDeg-100 відповідно) до 24-го тиж ($92,5 \pm 16,6$ та $91,4 \pm 16,7$ кг), абсолютний приріст ваги становив $2,0 \pm 3,8$ кг у групі Gla-300 та $2,3 \pm 3,6$ кг у групі IDeg-100.

Побічні реакції

Загалом 202 (43,7%) пацієнти та 221 (47,8%) учасник у групах Gla-300 та IDeg-100 відповідно повідомили про розвиток побічних реакцій протягом 24 тиж досліджень. Про серйозні побічні реакції повідомили 21 (4,5%) хворий та 20 (4,3%) учасників відповідно. 4 (0,9%) пацієнти в групі Gla-300 та 5 (1,1%) пацієнтів у групі IDeg-100 повідомили про побічні дії, які призвели до припинення використання досліджуваних

препаратів. Один смертельний випадок було зареєстровано в групі Gla-300, він був пов'язаний з аденокарциномою товстого кишечника. Місцеві побічні реакції на ін'єкцію виникли в 1,7% (n=8) та 1,3% (n=6) пацієнтів у групах Gla-300 та IDeg-100 відповідно.

Висновки

Сьогодні в основі прямого порівняння Gla-300 та IDeg-100 знаходяться результати досліджень фармакодинаміки та фармакокінетики зазначених препаратів у випадку ЦД 1 типу та отриманих у ході непрямих метааналізів. BRIGHT — це перше пряме порівняльне дослідження клінічної ефективності й безпеки двох аналогів базального інсуліну тривалої дії другого покоління у хворих на ЦД 2 типу. У дослідженій популяції, в якій пацієнти раніше не отримували інсулінотерапію та мали неконтрольований тривалий перебіг ЦД 2 типу, а також приймали декілька пероральних гіпоглікемічних засобів, з або без GLP-1, використання Gla-300 було подібним до такого IDeg-100 щодо зниження вихідного HbA_{1c} з 8,6 до 7,0% за 24 тижні. Більше того, майже однакою кількістю учасників в обох групах досягла цільового значення HbA_{1c} без розвитку підтвердженої гіпоглікемії. Остання розвивалася рідко, хоча дещо частіше, ніж у дослідженні EDITON (де, на відміну від BRIGHT, прийом похідних сульфонілсечовини та глінідів на період експерименту припинявся). Найбільш значущим фактом є те, що за 24 тиж виник лише один випадок тяжкої гіпоглікемії, що підтверджує безпеку обох базальних інсулінів тривалої дії, використання яких може забезпечити досягнення цільового рівня глікемії за умови правильного призначення й титрування препаратів.

На кінець дослідження значення глюкози плазми крові натще було майже однакою в обох групах. Глюкоза плазми крові натще, виміряна самостійно, на початку дослідження була вищою в групі Gla-300, але знизилася майже до такого ж рівня, що й у групі IDeg-100, при цьому в кінці дослідження не було різниці між пацієнтами обох груп.

Причини незначної невідповідності між значеннями глюкози плазми крові натще та глюкози плазми крові натще, отриманими при самостійному вимірі, залишаються нез'ясованими, але вони можуть бути відображенням різниці в заборі крові (час, відношення до їжі) для цих двох досліджень. Крім цього, результати рівня глюкози плазми крові натще, отримані при самостійному вимірюванні пацієнтами, можуть мати більше клінічне значення, оскільки на їх основі проводиться титрування дози інсуліну. Проте ці дані узгоджуються з результатами метааналізу (який порівнював програми досліджень EDITON та BEGIN), згідно з якими виникала невідповідність між зміною рівня глюкози плазми натще (FPG, plasma fasting glucose) та глюкози плазми натще при самостійному вимірі (SMPG, Self-measured plasma glucose) при використанні Gla-300 та IDeg-100 відносно Gla-100.

Варто зауважити, що добова варіабельність глікемії (оцінена на основі 8-разового самостійного виміру глюкози плазми крові) в дослідженні BRIGHT була зіставною в групах Gla-300 та IDeg-100 на початку дослідження та на момент 24-го тиж, що продемонструвало відсутність різниці при використанні цих препаратів. Зміна варіабельності глікемії з початку дослідження до 24-го тиж була мінімальною, що вказує на плавне зниження рівня глікемії при використанні обох базальних інсулінів тривалої дії в пацієнтів із ЦД 2 типу. Необхідне подальше вивчення змін варіабельності глікемії при використанні Gla-300 та IDeg-100 у хворих на ЦД 2 типу в клінічній практиці.

Випадки гіпоглікемії виникали з однаковою частотою в досліджуваних групах протягом 24 тиж лікування. **Проте підтверджена гіпоглікемія (≤ 70 та < 54 мг/дл) рідше виявлялася в групі Gla-300, ніж у групі IDeg-100 протягом початкового періоду титрування дози (0-12 тиж), незважаючи на те що цей період також був часом найбільшого збільшення дози інсуліну та більшого зниження глюкози плазми крові.** Протягом 13-24 тиж на тлі незначних змін дози інсуліну підтверджена гіпоглікемія спостерігалася з однаковою частотою в обох групах. Те, що гіпоглікемія в групі Gla-300 виникала рідше, ніж у групі IDeg-100, під час інтенсивного титрування дози інсуліну, може сприяти впевненості пацієнта в тому, що правильний вибір дози та її корекція значуще зменшують ризик розвитку гіпоглікемії. Необхідні подальші дослідження для оцінки ризику розвитку гіпоглікемії на тлі використання Gla-300 та IDeg-100 у хворих із тривалим перебігом

ЦД 2 типу, аби побачити, чи відповідатимуть отримані дані результатам цього дослідження.

Менша кількість певних видів гіпоглікемії у групі Gla-300 проти групи IDeg-100 може бути відображенням фармакокінетичних і фармакодинамічних відмінностей зазначених препаратів. Незважаючи на обмежену кількість доступних досліджень, вивчення фармакокінетичних і фармакодинамічних особливостей IDeg-100 вказує на більше зниження рівня глюкози між 8-ю та 12-ю годинами з моменту застосування, ніж при використанні Gla-300. Призначення цього препарату ввечері може пояснити принаймні дещо частіший розвиток нічної гіпоглікемії на тлі його застосування, ніж при використанні IDeg, що спостерігалася в цьому дослідженні. Проте існує необхідність детальнішого вивчення фармакокінетики та фармакодинаміки Gla-300 та IDeg-100 у хворих на ЦД 2 типу.

Середня початкова доза Gla-300 була вища на 0,07 ОД/кг, ніж доза IDeg-100, що відповідало інструкції (0,2 ОД/кг для Gla-300 та 10 ОД для IDeg-100), та залишалася вищою протягом дослідження. До 24-го тиж доза Gla-300 була на 0,11 ОД/кг вища, ніж при використанні IDeg-100. Ця різниця була очікуваною, позаяк схожі результати були отримані при порівнянні IDeg-100 та Gla-100 в дослідженні BEGIN та Gla-300 і Gla-100 в дослідженні EDITON. Різниця в дозуванні виникала не через менший потенціал Gla-300 (інсулін Gla-300 має такий самий потенціал, як і інсулін короткої дії чи Gla-100 після внутрішньовенного застосування), а через особливості способу введення. Підшкірне введення потребує більшої дози Gla-300 для компенсації його меншої біодоступності. Таке пояснення опосередковано пояснює те, що використання дещо більших доз Gla-300 в дослідженні BRIGHT не збільшило частоту виникнення гіпоглікемії та не позначилося на вазі тіла.

Перевагами зазначеного дослідження є те, що воно є прямим рандомізованим, а в ході його проведення була можливість оцінити значення HbA_{1c} на початку та в кінці. Роботу було проведено ефективно, із систематично правильним титруванням дози інсуліну, а більшість пацієнтів (які на початку мали схожі характеристики) закінчили дослідження. Недоліком можна вважати відкритий дизайн, але цього неможливо було уникнути, оскільки використовувалися ручки аналогів базальних інсулінів, які є специфічними для кожного препарату. Крім того, дослідження тривало лише 24 20тиж, а результати подальшого спостереження є не менш важливими.

Це пряме порівняльне дослідження Gla-300 та IDeg-100 у хворих на ЦД 2 типу, які раніше не отримували інсулін, показало, що використання обох аналогів базального інсуліну тривалої дії другого покоління було асоційовано зі схожим зниженням HbA_{1c} , покращенням глікемічного профілю та глюкози плазми крові натще, визначеної самостійно. Глікемічний контроль було досягнуто поряд із низькою частотою гіпоглікемії в обох групах. Однак використання Gla-300 було пов'язано з нижчою частотою виникнення підтвердженої гіпоглікемії в будь-який час доби, ніж використання IDeg-100 протягом 0-12 тиж, коли відбувалося основне титрування дози інсуліну та виникало найбільш значуще зниження рівня глюкози плазми крові. Gla-300 асоціювався з нижчою частотою підтвердженої нічної гіпоглікемії під час початкового періоду титрування.

У цілому профіль безпеки Gla-300 та IDeg-100 був схожий, оба інсуліни добре переносилися. Це перше дослідження, в якому порівнювався ризик розвитку гіпоглікемії на тлі використання Gla-300 та IDeg-100. Треба зазначити, що, оскільки був лише один випадок тяжкої гіпоглікемії, зниження ризику її розвитку не має бути фактором, що впливав би на вибір одного з цих базальних інсулінів тривалої дії в пацієнтів із ЦД 2 типу, які раніше не отримували інсулін. Крім того, між цими аналогами базальних інсулінів другого покоління більше спільного, ніж відмінного. Тому вибір одного з цих препаратів має ґрунтуватися не стільки на оцінці клінічних факторів, скільки на доступності препарату та його вартості.

J. Rosenstock, A. Cheng, R. Ritzel, Z. Bosnyak et al.
More Similarities Than Differences Testing
Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL
in Insulin-Naive Type 2 Diabetes:
The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial //
Diabetes Care 2018;41:2147-2154.

Скорочений переклад з англ. **Валерія Палько**

Реімбурсація препаратів інсуліну: аналіз даних реєстру

Чи компенсовані хворі на цукровий діабет в Україні?

У 2017 р. в Україні стартував унікальний для нашої медицини реформаторський пілотний проект – реімбурсація препаратів інсуліну. Потрібно зауважити, що ендокринологи першими запровадили сучасну прозору систему забезпечення хворих медичними препаратами. Безумовно, система відшкодування препаратів інсуліну була б недосконалою без наявності електронного реєстру пацієнтів, що потребують інсулінотерапії.

На роботі та запровадженні електронного реєстру пацієнтів треба зупинитись окремо – бо це система, якою варто пишатися! І вона розроблена українськими фахівцями з ІТ-технологій. За медичну частину, безумовно, відповідали ендокринологи. Окрема подяка – спеціалістам із різних областей країни, а саме: Вікторії Павловні Стаховській, Пилипу Григоровичу Прудіусу, Любові Іванівні Черв'яковій. Вони витратили багато часу на розробку та оперативне вдосконалення електронного реєстру.

Є думка, що електронний реєстр пацієнтів – це продовження «оперативного реєстру», що існував в Україні до запровадження системи реімбурсації, але це не так. Так званий оперативний реєстр, створений декілька років тому, – це список хворих у таблиці ексел. Електронний реєстр – це онлайн-система контролю фінансів, яка оновлюється щосекунди, і її не можна ставити в один ряд з тими офлайн-реєстрами, які є зараз у вітчизняній медицині.

Запровадження електронного реєстру виявило багато недоліків офлайн-реєстрів. Перш за все це «мертві душі», тобто пацієнти, яких насправді не існує, але на чие ім'я проводили закупівлю інсуліну. Друге – це так звані дублі, іншими словами, пацієнти, які ставали на облік і отримували інсулін у декількох лікарів одночасно; система виявила такі дублі й заблокувала їх. Третє – це невідповідність (завищення) кількості інсуліну, що виписується в рецепті, добовій дозі інсуліну, – це призводить до зайвих витрат бюджетних коштів.

Наприклад, за даними офіційної статистики, кількість хворих, що потребують інсулінотерапії, на 01.01.2018 склала 230 504 пацієнти, а зареєстровано в електронному реєстрі (станом на 06.03.2018) – 198 692, тобто на 13,8% менше. Вперше в історії України після запровадження електронного реєстру пацієнтів, що потребують інсулінотерапії, у трьох областях не побільшало, а у шести їх кількість зменшилася до -3%. Тоді як за даними так званого офлайн-оперативного реєстру, ця кількість традиційно зростала щороку.

Але основна ідея електронного реєстру – облік не просто зареєстрованих хворих, а хворих, які отримали свій інсулін в аптеці! А таких пацієнтів ще менше, ніж було внесено лікарями в електронний реєстр.

Так, за даними аналітики аптечних мереж, загальний обсяг споживання препаратів інсуліну в натуральному вираженні в 2017 р. зменшився, порівняно з 2016 р., на 36% [1]. Тобто систему побудовано таким чином, що фінансування йде тільки на реально існуючих пацієнтів, що отримують інсулін за електронним рецептом.

Аналізуючи ситуацію в тих областях, де запровадили систему реімбурсації більш як рік тому, хочеться відзначити ті, в яких справи йдуть краще і де лікарі вводять у реєстр найбільш об'єктивну інформацію: це Чернігівська, Полтавська, Вінницька, Волинська, Київська (без міста Києва), Хмельницька, Закарпатська області.

Ще однією надзвичайно важливою особливістю запровадження реімбурсації є відмова від тендерної закупівлі інсуліну, а відповідно – злам корупційних схем та схем шантажу й блокування закупівлі інсуліну деякими виробниками. Хибна практика, внаслідок якої хворі діти і дорослі пацієнти залишалися без інсулінотерапії протягом 3-4 міс, поки не пройде «потрібний» тендер! Багато кому не сподобалися нововведення, тому супротив та саботування впровадження системи реімбурсації препаратів інсуліну шалені.

Безумовно, успішність будь-якого проекту залежить від адекватного фінансування. Забезпечення фінансуванням пілотного проекту теоретично не має стосуватися лікаря-ендокринолога, але лікарі піклуються за своїх пацієнтів, турбуються про їх здоров'я, тому що розуміють: недостатнє фінансування зменшить кількість необхідного інсуліну, змусить пацієнтів вводити меншу дозу, а це призведе до незворотних, іноді – фатальних наслідків. Оскільки зазначене питання постає щоразу під час спілкування з лікарями, є сенс зупинитися на ньому окремо. У підготовці інформації щодо фінансування хочу подякувати людині, яка допомагала нам з будь-яким питанням протягом нашого плідного співробітництва – головному спеціалісту відділу організації високоспеціалізованої медичної допомоги МОЗ України Людмилі Алексійчук.

Джерела фінансування заходів у забезпеченні хворих на цукровий діабет

1. Державний бюджет (Закон України «Про Державний бюджет на 2018 рік»).

Довідково: у складі бюджетної програми МОЗ України КПКВК 2311410 «Медична субвенція з Державного бюджету місцевим бюджетам» у 2018 р. для обласних бюджетів та бюджету м. Києва передбачений гарантований обсяг цільових коштів на лікування хворих на цукровий та нецукровий діабет.

2. Обласний бюджет.

Довідково: відповідно до п/п 8 п. 3 постанови Кабінету міністрів України від 23.01.2015 № 11 «Деякі питання надання медичної субвенції з Державного бюджету місцевим бюджетам» обласним державним адміністраціям надано право здійснювати в разі потреби розподіл цільових видатків на лікування хворих на цукровий та нецукровий діабет, які передбачені в обласних бюджетах, між місцевими бюджетами адміністративно-територіальних одиниць відповідної області.

3. Місцевий бюджет.

Довідково: згідно із п/п 8 п. 3 постанови Кабінету міністрів України від 23.01.2015 № 11 «Деякі питання надання медичної субвенції з Державного бюджету місцевим бюджетам» відповідні місцеві ради мають право додатково понад обсяги місцевої субвенції планувати та здійснювати з місцевих бюджетів оплату поточних та капітальних видатків закладів охорони здоров'я. Конкретні напрями й обсяги спрямування коштів, зокрема і на забезпечення лікарськими засобами хворих на цукровий діабет (ЦД), мають визначатися та затверджуватися відповідними місцевими органами влади при затвердженні відповідних місцевих бюджетів.

4. Додаткові джерела для місцевих бюджетів.

Довідково: згідно з листом Міністерства фінансів України від 03.03.2018 № 07050-12-5/6135 для покриття можливих бюджетних диспропорцій у місцевих бюджетах у Державному бюджеті України на 2018 рік передбачена стабілізаційна дотація.

Крім того, реформа міжбюджетних відносин, реалізацію якої розпочато в 2015 р., стала новим етапом розвитку для місцевих бюджетів на засадах бюджетної самостійності та фінансової незалежності. Завдяки новій моделі фінансового забезпечення місцевих бюджетів вдалося досягти позитивної динаміки надходжень місцевих бюджетів. *Зростання дохідної частини місцевих бюджетів в умовах бюджетної самостійності*



І.М. Кондрацька

передбачає підвищення ролі та відповідальності місцевих органів влади за ефективне управління ресурсами місцевих бюджетів.

Завдяки запровадженню нової моделі фінансового забезпечення місцевих бюджетів та міжбюджетних відносин місцеві бюджети починаючи з 2015 р. отримують додатковий фінансовий ресурс, зокрема за рахунок передачі окремих податків із Державного бюджету, у зв'язку з чим у розпорядженні місцевої влади є ресурс для вирішення проблемних питань громад, у тому числі і в галузі охорони здоров'я. Питання фінансового забезпечення місцевих бюджетів в умовах бюджетної децентралізації в першу чергу залежить від професійної роботи місцевих органів влади, а саме від вжиття ними дієвих заходів щодо пошуку оптимальних інструментів та механізмів комплексного вирішення проблем наповнення місцевих бюджетів.

Багато претензій надходило від областей щодо «недофінансування», але давайте подивимось на конкретні цифри – наприклад, за 12 міс 2017 р. Кіровоградська область використала всього 23% державної субвенції, яка була виділена на реімбурсацію інсулінів, Миколаївська – 64%, Чернівецька – 72%, Харківська – 73%.

Є також регіони, які в 2017 р. активно включилися в систему реімбурсації, використали всю державну субвенцію, і органи обласної і місцевої влади, виконуючи свої зобов'язання перед суспільством, дофінансували отримання препаратів інсуліну для пацієнтів у Полтавській, Чернігівській, Київській, Закарпатській, Луганській, Волинській, Вінницькій, Житомирській, Львівській областях. Але лідером виділення додаткових коштів, безумовно, стало місто Київ. Як з'ясувалося – це також проблема для наших управлінців від охорони здоров'я. Багато грошей сприяло не поліпшенню якості лікування, а збільшенню його кількості. Куди пацієнт подіне зайвий інсулін з обмеженим терміном придатності – питання риторичне...

Але без помилок, мабуть, ніде не обходиться, то ж і ми будемо сподіватися на позитивний результат. Пілотний проект працює, помилки фіксуються, аналізуються, і програма вдосконалюватиметься. Упевнена, що обласні й місцеві органи влади візьмуть на себе відповідальність за ефективне управління ресурсами для вирішення проблемних питань громад в галузі охорони здоров'я. А керівники охорони здоров'я зрозуміють, що основне завдання – не просто використати кошти, а забезпечити якісне лікування ЦД для попередження ускладнень цього захворювання, а відповідно, економії коштів на лікування цих ускладнень.

Якщо для держави основною метою запровадження системи реімбурсації був контроль над коштами, то для ендокринологічної служби, безумовно, – забезпечення безперервного доступу пацієнтів до лікування та контроль основних медичних показників.

Розглянемо ж, якою мірою компенсовані пацієнти з ЦД, що отримують інсулін?

Раніше інформацію щодо кількості пацієнтів, обстежених на рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}),

збирали за звітами ендокринологів (рис. 1), і вважалося, що 77% хворих на ЦД 1 типу хоча би 1 раз на рік проходили цю процедуру.

Реальна картина, за даними реєстру, дещо інша (рис. 2). З'ясувалося, що необстежених пацієнтів на 12% більше, причому з обстежених у понад 50% $HbA_{1c} > 8\%$. Якщо ми автоматично вважатимемо, що необстежені пацієнти декомпенсовані, вийде, що 86% хворих на ЦД 1 типу перебувають у стані декомпенсації. А це молоді люди, і це потенційні «претенденти» на діаліз та сліпоту.

Відповідно до звітів ендокринологів пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримують інсулін, було обстежено та компенсовано приблизно так само, як і пацієнтів із ЦД 1 типу (рис. 3).

Однак, за даними електронного реєстру, ситуація виглядає далеко не так оптимістично (рис. 4).

Виявилося, що більша частина пацієнтів із ЦД 2 типу – 51%, які отримують інсулін, взагалі не контролюють свій рівень HbA_{1c} , відповідно, ми вважаємо їх автоматично декомпенсованими. Із тих, хто обстежився, більшість мали значення $HbA_{1c} > 8\%$. А компенсованими були

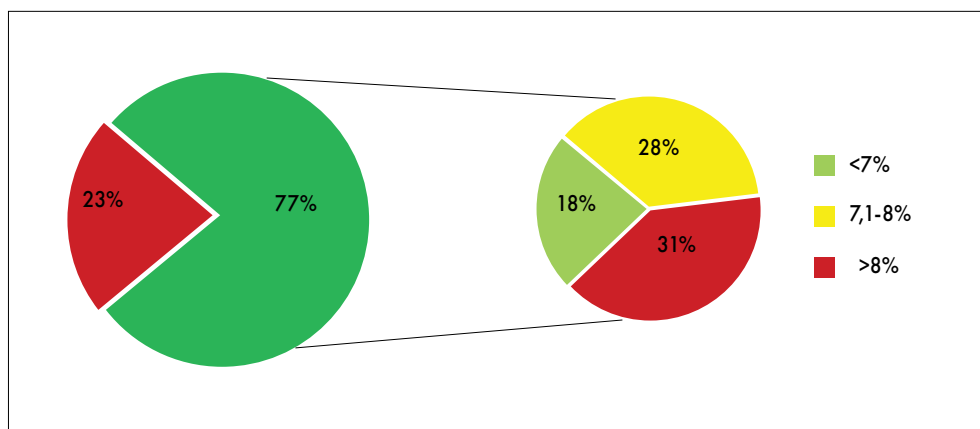


Рис. 1. Контроль HbA_{1c} (%) у хворих на ЦД 1 типу (віком >18 років) по Україні у 2015 р. (за даними ендокринологів)

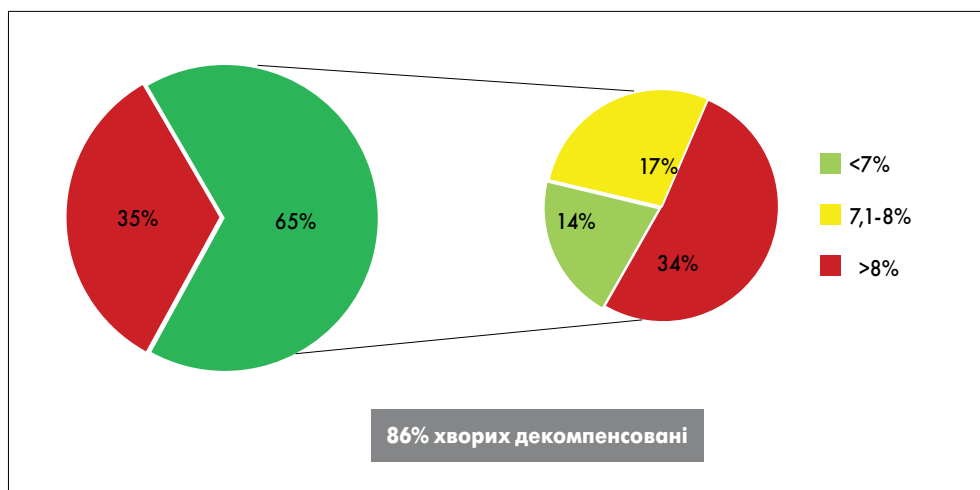


Рис. 2. Контроль HbA_{1c} (%) у дорослих пацієнтів із ЦД 1 типу (n=50 тис) у 2017 р. (за даними реєстру)

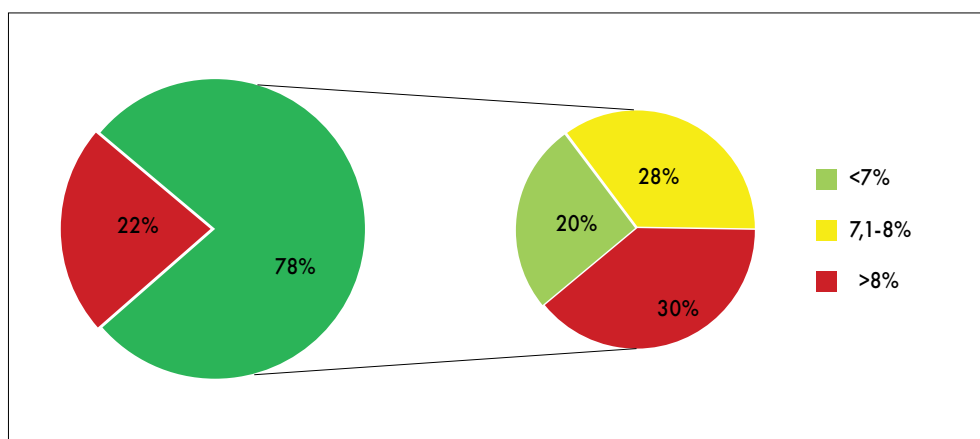


Рис. 3. Контроль HbA_{1c} (%) у хворих на ЦД 2 типу, що отримують інсулін, у 2015 р. (за даними ендокринологів)

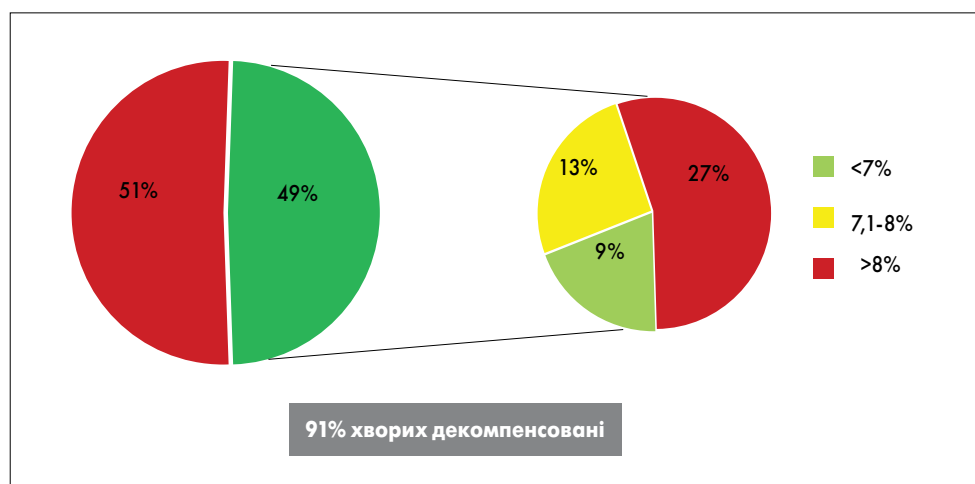


Рис. 4. Контроль HbA_{1c} (%) у хворих (n=132 тис) на ЦД 2 типу, які отримують інсулін, у 2017 р. (за даними реєстру)

лише 9% хворих! Тобто 91% декомпенсованих пацієнтів – це потенційні «претенденти» на інфаркт, інсульт, ампутацію нижніх кінцівок.

Перша проблема, на яку потрібно звернути увагу, це нерозуміння з боку пацієнта, а іноді й лікаря, навіщо потрібно визначати рівень HbA_{1c} . Інколи доводиться чути від лікарів: навіщо відправляти пацієнта на аналіз глікованого гемоглобіну, якщо і так зрозуміло, що він високий? Скажемо прямо – це невігластво. Уявіть собі, що вас оперує хірург із зав'язаними очима! А як лікар може оцінити ефективність призначеного лікування, якщо рівень HbA_{1c} не контролюється?

Але, на жаль, навіть з-серед тих пацієнтів, які регулярно обстежуються щодо рівня своєї компенсації, 53% мають рівень $HbA_{1c} > 8\%$ (рис. 5). І тільки п'ята частина з таких пацієнтів компенсована.

Якщо проаналізувати дані пацієнтів, які отримують дорогі аналізи інсуліну (аналогі інсуліну), з'ясується, що на цих препаратах майже 33% пацієнтів мають рівень $HbA_{1c} > 8\%$. Це набагато краще, ніж загалом по Україні. Можливо, це результат регулярного обстеження (зазвичай 4 рази на рік визначення рівня HbA_{1c}) і контролю рівня глікемії. Але остаточно проаналізувати ситуацію з інсулінотерапією можна буде тільки коли система електронного реєстру в усіх областях країни пропрацює не менш як рік.

Так чому ж в Україні такий низький рівень компенсації ЦД та обізнаності пацієнтів про свій стан? Лікарі багато уваги приділяють своєчасному скринінгу ЦД; безумовно, це важливо, але коли пацієнтам вже поставили діагноз ЦД – вони залишаються сам на сам зі своєю хворобою. Школи для навчання пацієнтів, будемо відвертими, працюють номінально. Мало хто розуміє, що навчання в школі для пацієнтів із ЦД мають проводитися регулярно, щороку, оновлюючи та закріплюючи отримані знання. Сьогодні головний лікар може ввести в штат амбулаторії/поліклініки ставку медичної сестри школи самоконтролю, і це буде величезним кроком у подоланні проблем ЦД. Відомо, що ефективний самоконтроль покращує перебіг захворювання, на 50-70% уповільнює розвиток хронічних ускладнень ЦД, зменшує кількість гострих ускладнень [2]. Самоконтроль ЦД – це не тільки вимірювання рівня глюкози крові,

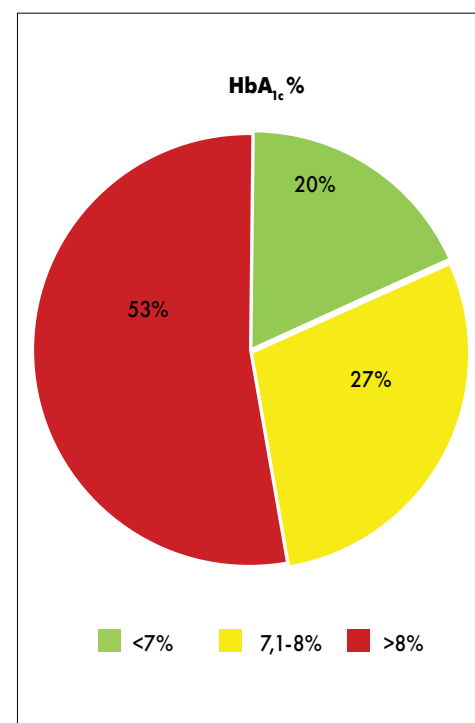


Рис. 5. Рівень компенсації ЦД 1 та 2 типу в пацієнтів, обстежених протягом 2017 р. (за даними електронного реєстру)

це навчання самоконтролю, моніторинг рівня глюкози, дієтотерапія, фізична активність, відмова від куріння, психосоціальна допомога [3]. Надання необхідної інформації пацієнтам із ЦД щодо самоконтролю сприяє усвідомленню управління хворобою, зменшує занепокоєння пацієнтів та поліпшує результати лікування [2].

Останнім часом відбувається зміна парадигми в лікуванні пацієнтів із ЦД. Сформувалося розуміння того, що успішне, крок за кроком, подолання проблем, пов'язаних із ЦД, на 90% залежить не тільки від професійного рівня лікаря, але й від ставлення до своєї хвороби самого пацієнта. Потрібно також пам'ятати, що основною метою кожної національної системи охорони здоров'я має бути пропагування серед населення здорового способу життя, насамперед відмови від шкідливих звичок. Якщо для цього ми кожен день, по краплині, не докладатимемо зусиль, це обернеться в майбутньому водоспадом із хвороб і проблем.

Література

1. Хід реалізації пілотного проекту з відшкодування вартості препаратів інсуліну. – Аптека, № 34 (1155). – 3 вересня 2018 р.
2. Наказ МОЗ від 21.12.2012 р. № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу».
3. Standards of medical care in diabetes. American Diabetes Association// Diabetes Care – 2017. – V.40, suppl.1, P.1-135.

Діабетологічний форум «От результатов исследования EMPA-REG OUTCOME к изменению парадигмы в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа»

18 сентября в Киеве состоялся Международный диабетологический эксперт-форум, посвященный перспективам использования инновационных препаратов в менеджменте сахарного диабета (СД) 2 типа, который собрал ведущих специалистов из Украины и Израиля.



Об актуальности проблемы СД в мире и, в том числе, Украине, а также необходимости использования в эндокринологической практике новых подходов, основанных на результатах доказательной медицины, напомнил в своем приветственном слове **хедлайнер форума, член-корреспондент АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский**.

В своем докладе «Место ингибиторов натрийзависимых котранспортеров глюкозы 2 типа в международных рекомендациях по менеджменту сахарного диабета 2 типа» профессор Б.Н. Маньковский представил новые возможности инновационных сахароснижающих препаратов.

— В настоящее время СД представляет собой глобальную проблему мирового здравоохранения. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), распространенность СД 2 типа в мировой популяции имеет тенденцию к увеличению: если сегодня с диабетом живут 385 млн людей, то к 2035 году эта цифра возрастет до 592 млн, при этом у 90% пациентов с диабетом диагностирован СД 2 типа (IDF Diabetes Atlas 6th Edition 2014). Наибольший рост заболеваемости в когорте пациентов в возрасте 20-79 лет наблюдается в странах с низким социально-экономическим развитием. Общие расходы мирового здравоохранения, связанные с диабетом, составляют 12% (International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 8th Addition 2017).

В Украине СД 2 типа диагностируется у 1 из 13 взрослых в возрасте 20-79 лет; в 2017 г. было зарегистрировано 1,1 млн пациентов. Однако официальная статистика не отображает реальной картины заболеваемости: по данным IDF (2017), у 43,4% взрослых в нашей стране диабет все еще не диагностирован.

С диабетом 2 типа ассоциирован высокий риск сердечно-сосудистой смертности: как минимум 68% пациентов старше 65 лет умирают от сердечно-сосудистой патологии (Seshasai S. et al., N Engl J Med, 2011). Объединенный метаанализ 102 проспективных исследований продемонстрировал, что смертность вследствие ССЗ у больных диабетом в 2 раза превышает таковую в общей популяции (Sarwar N. et al., Lancet, 2010). Кроме того, пациенты с диабетом 2 типа все еще умирают в более молодом возрасте, чем представители основной популяции (Seshasai S. et al., N Engl J Med, 2011).

Сегодняшние цели и задачи менеджмента СД 2 типа подразумевают не только контроль гликемии и лечение сопутствующих заболеваний, но и замедление его прогрессирования. Однако наиболее важным достижением в управлении СД 2 типа стала возможность влиять на прогноз заболевания, сердечно-сосудистые исходы и продолжительность жизни пациентов с помощью появившихся в последние годы новых классов сахароснижающих препаратов.

За последние десятилетия в терапии СД 2 типа появились существенные изменения, что значительно расширило ее возможности. Эволюция сахароснижающих препаратов ознаменовалась в последние годы появлением новых классов: ингибиторов дипептидилпептидазы (ДПП-4), агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида (ГПП-1), инсулина деглудека, а также ингибиторов натрийзависимого котранспортера глюкозы 2 типа (SLGT-2). Последняя группа сахароснижающих препаратов примечательна своим механизмом действия, который заключается в уменьшении реабсорбции глюкозы в почечных канальцах, в результате чего усиливается глюкозурия, не являющаяся при этом показателем декомпенсации диабета.

Несмотря на возросшие возможности терапии СД 2 типа, потребность в снижении сердечно-сосудистых рисков по-прежнему актуальна. Общие результаты исследований по сердечно-сосудистой безопасности различных классов сахароснижающих препаратов не показали положительного влияния интенсивного контроля гликемии на снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа (Holman R.R. et al., 2014).

До недавнего времени считалось, что для снижения сердечно-сосудистых рисков достаточно поддержания гликемического контроля. В ходе целого ряда исследований было установлено, что интенсивная сахароснижающая терапия положительно влияет на микроваскулярные осложнения. Что касается макроваскулярных осложнений (инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт), то результаты испытаний не столь однозначны. Так, британское исследование UKPDS (1998) показало, что интенсивный контроль гликемии улучшает только микрососудистые исходы; исследование ADVANCE (2008) продемонстрировало снижение частоты развития микроангиопатий, но не макрососудистых событий; долгосрочное исследование ACCORD (2008) было прекращено по причине более высокого уровня сердечно-сосудистой смертности в группе интенсивного контроля (3,5 года). Полученные данные имели большое значение для дальнейших поисков эффективных методов снижения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа и разработки современных рекомендаций по его ведению.

В 2018 г. Американская диабетическая ассоциация (ADA) представила обновленные «Стандарты оказания медицинской помощи пациентам с диабетом». Характерной особенностью этого руководства стало изменение фокуса терапии — от гликемического контроля к управлению рисками ССЗ:

- атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь (ASCVD — atherosclerotic cardiovascular disease) — основная причина осложнений и смертности среди больных диабетом, представляющая собой источник прямых/непрямых затрат;
- явными факторами риска ASCVD выступают основные сопутствующие заболевания при СД 2 типа (гипертензия, дислипидемия);
- диабет опасен своими последствиями сам по себе; для профилактики/замедления развития ССЗ необходим контроль индивидуальных факторов риска и систематическое обследование всех пациентов.



Что касается фармакологического подхода, то эволюция рекомендаций по применению группы ингибиторов SLGT-2 при СД 2 типа базируется на результатах масштабного клинического исследования EMPA-REG OUTCOME (2015) по изучению применения препарата эмпаглифлозин у пациентов с СД 2 типа и подтвержденными ССЗ. Так, в рекомендациях 2016 года было указано, что «ингибиторы SLGT-2 обеспечивают снижение уровня глюкозы инсулиннезависимым путем, блокируя ее реабсорбцию в проксимальных канальцах почек путем ингибирования SLGT-2. Эти препараты обеспечивают умеренное снижение массы тела и артериального давления».

В 2017 г. в рекомендациях отмечено, что «у пациентов с длительным субоптимальным контролем диабета 2 типа и диагностированными ССЗ эмпаглифлозин следует рассматривать как дополнительный к стандартной терапии препарат, который продемонстрировал снижение сердечно-сосудистой смертности, а также смертности от всех причин (класс доказательств В)». В 2018 г. эмпаглифлозин в качестве дополнительного препарата включен в обновленное руководство ADA: «У пациентов с СД 2 типа и подтвержденными ССЗ



антигипергликемическая терапия должна проводиться наряду с коррекцией образа жизни и использованием метформина, а далее — с применением препарата, который достоверно снижает риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности (эмпаглифлозин, класс доказательств А)». Подобное изменение внесено в Консенсус ADA/EASD-2018, утвержденный в рамках конгресса EASD-2018 в Берлине (Германия).

В рекомендациях ADA подчеркивается, что сегодня результаты масштабных рандомизированных исследований свидетельствуют о статистически значимом снижении сердечно-сосудистых событий для двух одобренных FDA ингибиторов SLGT-2 (эмпаглифлозин и канаглифлозин) и одного агониста ГПП-1 (лираглутид). При этом исследования эмпаглифлозина и лираглутида выявили достоверное снижение смертности у пациентов с ASCVD. Кроме того, при использовании ингибиторов SLGT-2 наблюдались определенные преимущества относительно снижения частоты развития сердечной недостаточности (СН). Полученные результаты, явно указывающие на преимущества использования ингибиторов SLGT-2 (особенно для предупреждения СН), требуют дальнейших исследований их эффективности у пациентов с диагностированной СН (как с диабетом, так и без него).

Руководства Европейского общества кардиологов (ESC) и Канадского сердечно-сосудистого общества (CCS) предлагают рассмотреть эмпаглифлозин для предупреждения СН у пациентов с СД 2 типа (Ezekowitz J.A. et al., 2017; Ponikowski P. et al., 2016).

Также необходимо отметить, что ингибиторы SLGT-2 обладают нефропротекторным действием, замедляя прогрессирование поражения почек и развитие хронической почечной недостаточности у пациентов с СД 2 типа. Результаты исследования CREDENCE Renal Outcomes (2018) по изучению влияния канаглифлозина на почечные исходы SLGT-2 у пациентов с СД 2 типа и диагностированным заболеванием почек продемонстрировали преимущества использования канаглифлозина.

Таким образом, новые варианты терапии СД 2 типа позволяют снизить не только микрососудистые, но и макрососудистые осложнения, а также предполагают преимущества и возможности персонализированного подхода, что непосредственно влияет на прогноз заболевания и продолжительность жизни пациентов.



Результаты и оценку клинического значения исследования EMPA-REG OUTCOME представила в своем докладе **руководитель отдела диабетологии Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины, доктор медицинских наук Любовь Константиновна Соколова**.

— Как результаты исследования EMPA-REG OUTCOME изменили стандарты помощи больным СД 2 типа? Для ответа на этот вопрос необходимо напомнить, что мы лечим не только диабет, а пациента, у которого, как правило, есть сочетанная патология (микрососудистые осложнения, ССЗ). Поэтому целью менеджмента СД 2 типа является не только контроль гликемии, но и замедление прогрессирования заболевания. В этой

Продолжение на стр. 26.

Диабетологический форум «От результатов исследования EMPA-REG OUTCOME к изменению парадигмы в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа»

Продолжение. Начало на стр. 25.

парадигме исследование EMPA-REG OUTCOME реально поменяло представления специалистов об управлении СД 2 типа.

Масштабное исследование EMPA-REG OUTCOME проводилось в 590 клинических центрах 42 стран с участием 7020 пациентов. Целью исследования было изучение влияния эмпаглифлозина (Джардинс) на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность пациентов с СД 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском (Zinman B. et al., N Engl J Med, 2015).

Участники исследования были рандомизированы на 3 группы, все пациенты принимали терапию по самым высоким стандартам. В дополнение к высокоэффективной терапии 1-я группа получала 25 мг эмпаглифлозина 1 раз в день, 2-я — 10 мг эмпаглифлозина по той же схеме, 3-я — плацебо 1 раз в день. При этом необходимо отметить полученный в ходе исследования одинаковый результат относительно кардиопротекторных свойств обеих доз (10 и 25 мг) препарата. Средняя длительность терапии составила 2,6 года, период наблюдения — 3,1 года. После завершения исследования все его участники оставались под наблюдением еще 30 дней. Критериями включения в исследование были:

- наличие СД 2 типа и подтвержденного ССЗ (65% пациентов имели сердечно-сосудистое событие — ИМ или инсульт, 35% пациентов были без СС события, только с установленным ССЗ);
- возраст старше 18 лет (в Японии ≥ 20 лет, в Индии ≤ 65 лет);
- пациенты с исходным гликированным гемоглином (HbA_{1c}) $\geq 7,0$ и $\leq 9,0\%$, не получавшие сахароснижающего лечения, а также пациенты на стабильной сахароснижающей терапии с исходным HbA_{1c} $\geq 7,0$ и $\leq 10,0\%$;
- индекс массы тела (ИМТ) ≤ 45 кг/м² и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 30 мл/мин/1,73 м².

Важно отметить, что исследуемый препарат рассматривался двойным слепым методом и добавлялся к стандартной сахароснижающей терапии: 74% пациентов получали метформин, 42% — препараты СМ, 48% — инсулин.



Кроме того, все пациенты получали базовые препараты с доказанной способностью снижать частоту кардиоваскулярных событий (антигипертензивные средства, фибраты, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II (АПФ/БРА), антикоагулянты/антиагреганты, диуретики).

Результаты исследования показали достоверно лучшие показатели в группе эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо: через 3 года лечения эмпаглифлозином у пациентов отмечалось снижение смертности от ССЗ на 38%, общей смертности — на 32%, первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт) — на 14%, а также уменьшение количества госпитализаций по поводу хронической СН — на 35%. У пациентов с хроническим заболеванием почек кардиоваскулярная смертность наступала на 29% позднее; снижение этого показателя также было заметным и у пациентов без заболевания почек.

Исследование EMPA-REG OUTCOME показало достоверное снижение (на 39%; $p \leq 0,001$) прогрессирования поражения почек и уменьшение частоты впервые выявленной альбуминурии (38%; $p \leq 0,001$), случаев удвоения уровня сывороточного креатинина (44%; $p \leq 0,001$), а также снижение частоты начала заместительной почечной терапии на 55% ($p \leq 0,001$).

Особого внимания заслуживает тот факт, что подобные результаты при исследовании сахароснижающих препаратов были получены впервые.

Таким образом, исследование EMPA-REG OUTCOME способствовало модернизации международных клинических руководств, опубликованных в 2016-2018 гг.; общее количество рекомендаций с данными, полученными в ходе исследования, достигает 55.

Сегодня существует расширенная программа дальнейшего изучения эмпаглифлозина: EASE Phase III programme — EASE-II & EASE-III, EMPA-KIDNEY, DINAMO, EMPEROR-Preserved, EMPEROR-Reduced, EMPERIAL-Preserved, EMPERIAL-Reduced, EMPA-VISION, EMPRISE.



Вопросы коморбидности, приоритеты лечения больных с СД 2 типа и важность подбора адекватного сахароснижающего препарата осветил в своем докладе «EMPA-REG OUTCOME — от данных исследования к реальной клинической практике» глава Института эндокринологии, диабетологии и метаболических заболеваний, клиника Калит (г. Рамат-Ган, Израиль), доктор медицинских наук Евгений Мошкович.

— Действительно, за последние 90 лет пройден большой путь в терапии диабета: от предупреждения диабетической комы до профилактики кардиоваскулярной смертности и влияния на прогноз заболевания. Однако, несмотря на использование стратегии интенсивного гликемического контроля для снижения сердечно-сосудистых осложнений, сохраняется потребность в терапии, которая будет давать новые возможности и сохранять жизни пациентов с СД 2 типа.

Установлено, что при СД 2 типа имеет место метаболический синдром, обуславливающий высокий кардиоваскулярный риск. Поэтому лечение этого синдрома включает множество компонентов: гипогликемический контроль, снижение веса и изменение образа жизни, контроль липидного профиля, прием антигипертензивных и антитромботических препаратов. Долгосрочный эффект многофакторного подхода к снижению смертности оказался оправданным. Фармакоэкономическая оценка интенсивной терапии СД 2 типа в исследовании STENO-2 показала уменьшение затрат и снижение общей смертности на 50% в группе интенсивной терапии СД 2 типа через 13,3 года после начала лечения и на 78% — через 21,2 года по сравнению с группой традиционной терапии.

Известно, что макрососудистые осложнения развиваются еще на стадии предиабета и постпрандиальной гипергликемии. На этом этапе начинается эндотелиальная дисфункция (Ramlo-Halsted B.A. et al., 1999; Nathan D.M. et al., 2002). Так как от стадии предиабета до установления диагноза СД 2 типа в среднем проходит 5-6 лет, очевидно, что вышеуказанных подходов для снижения кардиоваскулярных рисков и смертности недостаточно. Кроме того, при диабете имеет место «немая» ишемия. По данным литературы:

- 42 из 100 пациентов с диабетом по сравнению с 6 недиабетическими пациентами не испытывали боли при недавнем остром ИМ;
- 23% всех ИМ в течение 18-летнего наблюдения были диагностированы только при обычной ЭКГ (53% из них были «немыми»);
- «немой» или менее болезненный ИМ наблюдался у 32-43% пациентов с диабетом против 6-15% пациентов без диабета;
- 34% ($n=100$) больных диабетом против 19% ($n=100$) недиабетических пациентов с доказанной болезнью коронарных артерий имели «немую» ишемию миокарда;
- 52% из 68 пациентов с микроальбуминурией и без ишемической болезни сердца не имели «немой» миокардиальной ишемии.

Поэтому пациентов с СД 2 типа изначально следует рассматривать в качестве кардиологических больных и соответственно их обследовать. Американский колледж эндокринологии (ACE) предлагает прагматический подход к терапии СД 2 типа, состоящий из 4 важных вопросов:

- наличие ССЗ (да) — раннее назначение комбинации метформин+ингибиторы SGLT-2 (эмпаглифлозин)/агонисты ГПП-1;
- снижение СКФ ≤ 30 мл/мин (да) — ингибиторы ДПП-4 и/или инсулин;
- дефицит инсулина на фоне интенсивной сахароснижающей терапии (да) — заместительная терапия инсулинами длительного или сверхдлительного действия;

- наличие СН (да) — ингибитор SGLT-2 (эмпаглифлозин).

Эмпаглифлозин (Джардинс) в Израиле применяется уже более трех лет, и накоплен большой опыт его использования при СД 2 типа. На сегодняшний день эмпаглифлозин обладает наибольшей доказательной базой.

Наш опыт применения эмпаглифлозина у пациентов с СН подтверждает результаты исследования EMPA-REG OUTCOME, в котором было доказано снижение на 35% числа госпитализаций по причине СН у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. В исследовании было показано достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности на фоне применения эмпаглифлозина при всех типах исходных ССЗ. Более того, было установлено, что эмпаглифлозин снижает кардиоваскулярную смертность у пациентов как с наличием СН на исходном уровне, так и без нее.

Какие же клинические признаки наиболее важны у пациентов и влияют на приоритет лечения? Это хроническое заболевание почек, наличие кардиоваскулярного риска и СН, также с некомпенсированным уровнем HbA_{1c} . В данном случае мы говорим о кардиоренально-метаболическом синдроме. Применение эмпаглифлозина у таких пациентов оказалось наиболее результативным при наличии тяжелых клинических ситуаций. В исследовании EMPA-REG OUTCOME было установлено, что эмпаглифлозин ассоциируется с достоверными нефропротекторными эффектами, а именно со снижением:

- на 39% — впервые выявленной нефропатии или ее ухудшения;
- на 38% — впервые выявленной макроальбуминурии;
- на 44% — частоты удвоения креатинина;
- на 55% — частоты начала гемодиализа.

Таким образом, эмпаглифлозин обладает целым рядом клинически значимых преимуществ: инсулин-независимое снижение уровня HbA_{1c} повышает приверженность пациентов к лечению; снижение кардиоваскулярной смертности положительно влияет на прогноз СД 2 типа и сердечно-сосудистые исходы; нефропротекторный эффект позволяет замедлить прогрессирование хронического заболевания почек и почечной недостаточности.

Доброжелательная атмосфера и камерный формат экспертной встречи способствовали непринужденной и плодотворной научной дискуссии, которая перешла в практическую плоскость. Например, один из вопросов касался случая с пациенткой 65 лет со стажем СД 2 типа 12 лет, уровнем HbA_{1c} $\geq 8,1\%$, дислипидемией, артериальной гипертензией, поражением органов-мишеней (нефро- и ретинопатия). В анамнезе пациентки отсутствовали доказанное ССЗ и кардиоваскулярные события, однако имелось диагностированное атеросклеротическое поражение (перекрытие 60% диаметра) сосудов шеи в районе бифуркации общей сонной и внутренней сонной артерии. Показана ли терапия эмпаглифлозином в данном случае? Да, показана, поскольку у больной высока вероятность поражения коронарных сосудов системным атеросклеротическим процессом. Такая пациентка нуждается в дообследовании (коронарография), уточнении диагноза ССЗ и назначения эмпаглифлозина в качестве коррекции сахароснижающей терапии и профилактики кардиоваскулярных событий.



Успехи терапии СД 2 типа, достигнутые за последние десятилетия, предполагают широкие возможности персонализированного подхода в менеджменте этого тяжелого заболевания. Появление такого инновационного класса сахароснижающих препаратов, как ингибиторы SGLT-2, стало поворотным моментом в лечении СД 2 типа, поскольку появилась возможность влиять не только на уровень гликемии, но и на другие факторы риска развития ССЗ. Эмпаглифлозин (Джардинс) стал первым сахароснижающим препаратом, который продемонстрировал значительное уменьшение риска развития СС осложнений и кардиоваскулярных событий у пациентов с СД 2 типа.

Подготовила **Наталья Позднякова**



НОВОСТИ ВОЗ

В Европейском регионе отмечено рекордно высокое число случаев кори

За первые 6 мес 2018 г. в Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) вирусом кори были инфицированы более 41 тыс. детей и взрослых. Общее количество инфицированных за этот период значительно превышает суммарные показатели за 12 мес каждого предыдущего года в нынешнем десятилетии. С 2010 по 2017 год самый высокий суммарный годовой показатель числа случаев кори был зарегистрирован в 2017 г. (23 927 случаев), а самый низкий – в 2016 г. (5273 случая). Согласно ежемесячным отчетам стран, в этом году от кори уже умерли по крайней мере 37 человек.

В текущем году в 7 странах региона (Греции, Грузии, Италии, Российской Федерации, Сербии, Украине и Франции) было зафиксировано более 1000 случаев инфекции у детей и взрослых. Больше всего пострадала Украина, где количество заболевших превысило 23 тыс. человек, что составляет больше половины от общего числа в масштабах всего региона. Во всех вышеперечисленных странах были зарегистрированы случаи смерти, связанные с этой болезнью. Самое большое число умерших (14 человек) зафиксировано в Сербии.

Результаты последней оценки, проведенной Европейской региональной комиссией по верификации элиминации кори и краснухи (РКВ), опубликованные сегодня, свидетельствуют о том, что в 43 из 53 государств-членов в Европейском регионе была прервана эндемичная передача кори, а в 42 – эндемичная передача краснухи. Эти данные основаны на материалах отчетов за 2017 г.

В то же время РКВ выражает обеспокоенность в связи с ненадлежащим уровнем эпиднадзора за болезнью и низкими показателями охвата иммунизацией в ряде стран. РКВ также пришла к выводу, что цепочки передачи вируса кори сохранялись на протяжении более чем 12 мес в некоторых странах, которые ранее прервали эндемичную передачу.

Вирус кори отличается чрезвычайно высокой контагиозностью и легко распространяется среди людей, восприимчивых к данной инфекции. Для предотвращения вспышек необходимо обеспечить ежегодный охват двумя дозами вакцин с противокоревым компонентом не менее чем 95% на уровне любого сообщества, а также предпринять усилия, направленные на охват прививками детей, подростков и взрослых, которые в прошлом пропускали плановую вакцинацию.

Хотя такой охват подлежащих иммунизации детей в регионе вырос с 88% в 2016 г. до 90% в 2017 г., на местном уровне все еще сохраняется значительный разброс показателей: некоторые районы сообщают о достижении 95% охвата, тогда как у других этот показатель находится на уровне <70%.

ВОЗ работает в тесном сотрудничестве с государствами-членами, которые в настоящее время столкнулись со вспышками этой инфекции, с целью реализации ответных мер, включая проведение более интенсивных плановых и дополнительных мероприятий по иммунизации, а также более активного эпиднадзора для быстрого выявления случаев заболевания. Кроме этого ВОЗ сотрудничает с другими странами в целях достижения ими порогового показателя охвата иммунизацией, установленного на уровне 95%.

ВОЗ призывает к срочным действиям по ликвидации туберкулеза

В прошлом году количество заболевших туберкулезом (ТБ) и умерших от него уменьшилось, однако страны все еще делают недостаточно для ликвидации ТБ к 2030 г., считает ВОЗ. Хотя с 2000 г. благодаря глобальным усилиям удалось предотвратить, согласно оценкам, около 54 млн случаев смерти от ТБ, он остается самой смертоносной инфекционной болезнью в мире.

В представленном 18 сентября в Нью-Йорке Глобальном докладе ВОЗ по борьбе с ТБ содержится призыв к беспрецедентной мобилизации сил для выполнения национальных и международных обязательств. Чтобы достичь глобальной цели по ликвидации ТБ к 2030 г., странам необходимо немедленно ускорить противотуберкулезную деятельность, в т. ч. за счет увеличения внутреннего и международного финансирования для борьбы с болезнью. В докладе ВОЗ содержится обзорная информация о нынешних характеристиках эпидемии и о проблемах и возможностях, с которыми сталкиваются страны.

В 2017 г. количество случаев смерти от ТБ составило 1,6 млн (включая 300 тыс. случаев среди ВИЧ-позитивных людей). С 2000 г. сокращение смертности от ТБ среди людей с ВИЧ составило 44% по сравнению с 29% среди ВИЧ-негативных лиц. Согласно оценкам, в 2017 г. во всем мире ТБ заболело 10 млн человек. Количество новых случаев уменьшается на 2% в год, хотя более быстрые темпы снижения наблюдались в 2013-2017 гг. в Европе (на 5% в год) и Африке (на 4% в год).

Проблема ТБ с лекарственной устойчивостью все еще имеет характер глобального кризиса в области общественного здравоохранения: в 2017 г. 558 тыс. человек, согласно оценкам, заболели ТБ с устойчивостью как минимум к рифампицину – наиболее эффективному противотуберкулезному препарату первой линии. У большинства заболевших ТБ характеризовался множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), то есть совокупной устойчивостью к рифампицину и изониазиду (еще одному противотуберкулезному средству первой линии).

Согласно оценкам ВОЗ, четверть населения мира имеют туберкулезную инфекцию. Серьезной проблемой остается неполная регистрация случаев ТБ и их недостаточная диагностика. Из 10 млн человек, заболевших ТБ в прошлом году, только 6,4 млн были официально зарегистрированы национальными системами учета, в то время как у 3,6 млн болезнь была либо не диагностирована вообще,

либо выявлена, но не зарегистрирована. 80% данного расхождения приходится на 10 стран, в частности Индию, Индонезию и Нигерию.

В 2017 г. регистрацией было охвачено менее половины из примерно 1 млн заболевших ТБ детей, то есть доля невыявленных случаев среди них гораздо выше, чем среди взрослых. Недостаточно быстро растет показатель охвата лечением, который составляет 64%, а для выполнения целей по ТБ он должен к 2025 г. достичь как минимум 90%.

Чтобы улучшить показатель выявления, диагностики и лечения ТБ, ВОЗ, Партнерство «Остановить туберкулез» и Глобальный фонд в 2018 г. начали новую инициативу Find. Treat. All. #EndTB («Выявить, лечить всех, ликвидировать ТБ»), в рамках которой поставлена цель в период с 2018 по 2022 г. обеспечить качественной помощью 40 млн человек с ТБ. Месяц назад ВОЗ выпустила срочное сообщение о важных изменениях в лечении лекарственно-устойчивого ТБ, основанных на последних научных данных.

Согласно прогнозам ВОЗ, с 2018 по 2022 г. не менее 30 млн человек смогут получить доступ к профилактическому лечению ТБ на основе нового руководства, выпущенного в этом году. Несмотря на расширение масштабов профилактического лечения латентной туберкулезной инфекции, большинство нуждающихся в такой помощи до сих пор не получают ее. ВОЗ настоятельно рекомендует профилактическое лечение людям, живущим с ВИЧ, и детям младше 5 лет, проживающим в домохозяйствах, где имеются туберкулезные больные.

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

НОВОСТИ FDA

FDA одобрено устройство для лечения острой перфорации коронарных артерий

14 сентября Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило устройство, предназначенное для лечения острых перфораций коронарных артерий – PK Papyrus Covered Coronary Stent System (PK Papyrus).

«Острая перфорация коронарных артерий – это редкое, но потенциально опасное для жизни осложнение, возникающее при проведении процедур на сосудах сердца, – отметил доктор Bram Zuckerman, директор отдела сердечно-сосудистых устройств Центра FDA по приборам и радиологическому здоровью. – PK Papyrus предоставляет врачам новый вариант лечения, который может закрывать перфорацию, чтобы остановить кровотечение во время процедуры и избежать потенциально опасного для жизни осложнения или более инвазивного хирургического вмешательства».

Перфорация коронарных артерий может возникать во время проведения процедуры чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), которое используется для лечения кровеносных сосудов сердца, суженных в связи с нарастанием атеросклеротических бляшек.

Система PK Papyrus представляет собой расширяющийся баллонный коронарный стент и систему доставки. Устройство продвигается в перфорированный сосуд коронарной артерии посредством баллонного катетера, аналогичного используемому во время процедуры ЧКВ. PK Papyrus обеспечивает физический барьер, запечатывающий разрыв в стенке артерии, одновременно позволяя крови течь через устройство к сердечной мышце. Успешное перекрытие коронарной перфорации с помощью PK Papyrus может быть жизненно важной процедурой без необходимости проведения операции на открытом сердце.

FDA рассмотрело данные для PK Papyrus с помощью процесса льготного одобрения гуманитарных устройств. Устройство для использования в гуманитарных целях предназначено для оказания помощи пациентам с целью лечения или диагностики заболевания либо состояния, которое поражает около 8 тыс. американцев ежегодно.

FDA проанализировало данные обследований в реальных условиях 80 пациентов, которым применили PK Papyrus для лечения перфорации коронарных артерий. Показано, что PK Papyrus был успешно доставлен на место перфорации у 76 из 80 больных (95%), устройство успешно закрыло перфорацию у 73 пациентов (91,3%). В ходе процедуры установки 2 случая закончились летальным исходом, а 7 пациентов прошли лечение для удаления жидкости из перикарда.

Послеоперационная смерть в стационаре зафиксирована у 5 больных с перфорацией, успешно закрытой с помощью PK Papyrus, и 1 пациента, у которого устройство не успело запечатать перфорацию.

Установка PK Papyrus противопоказана пациентам, которые не являются кандидатами для проведения стандартных процедур ЧКВ. В частности, лица, которые не могут принимать антитромботическую и/или антикоагулянтную терапию, пациенты с непереносимостью контрастных веществ и нескорректированными нарушениями свертываемости крови. Данное устройство также противопоказано больным с аллергией в анамнезе, гиперчувствительностью к аморфному карбиду кремния или любому другому соединению в составе PK Papyrus либо в покрытии системы коронарного стента.

Производством устройства будет заниматься компания Biotronik.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

Подготовила **Ольга Татаренко**

Таргетная терапия диабетической нейропатии: фокус на тиамин

Несмотря на широкую распространенность, экономические издержки, ухудшение качества жизни и выживаемости пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа, проблемы, связанные с микроваскулярными нарушениями, особенно такими, как диабетическая нейропатия (ДН), по-прежнему остаются нерешенными. Помимо отсутствия точного знания о механизмах патогенеза заболевания и недостаточности гликемического контроля на практике открытыми остаются вопросы ранней диагностики и эффективного лечения ДН, базирующиеся на принципах доказательной медицины. С этих позиций перспективной является стратегия предотвращения активации патологических биохимических путей утилизации глюкозы, ведущих к нарушениям метаболизма и развитию микроваскулярных осложнений. Она базируется на данных исследований клеточной биологии и генетики и включает в себя поиск информативных и доступных генетических биомаркеров для ранней диагностики ДН, а также определение высокоточных мишеней для биологической терапии метаболических нарушений.

Актуальность проблемы диабетической полинейропатии

Диабетическая полинейропатия (ДПН), обусловленная микроваскулярными нарушениями, является наиболее распространенным осложнением СД. Оно встречается в 30% случаев СД и достигает 50% по мере увеличения возраста пациентов (D. Ziegler et al., 2014). ДПН служит предиктором опасных конечных точек, таких как сердечно-сосудистая заболеваемость (J.R. Brownrigg et al., 2014) и смертность (J. Calles-Escandon et al., 2010).

ДПН ложится тяжелым бременем на пациентов не только из-за хирургических осложнений (язвы стопы, необходимость ампутации), но и невропатической боли, которая существенно ухудшает качество жизни, а ее лечение требует увеличения личных и социальных расходов (A. Sadosky et al., 2015; C.J. Alleman et al., 2015). Кроме того, ДПН является наименее диагностируемым, а следовательно, наиболее недооцененным из всех диабетических осложнений (E.M. Hoffman et al., 2015).

Для оценки ДПН пока еще не создано информативного и доступного теста, например такого как микроальбуминурия при диабетической нефропатии. Поэтому появление эквивалентного скрининга ДПН, основанного на оценке признаков и симптомов заболевания, является актуальным как для диабетологов, так и для врачей общей практики. Более того, несмотря на то что гликемический контроль оказался эффективным в качестве профилактики СД 1 типа, для успешного мониторинга СД 2 типа его оказалось недостаточно. При СД 2 типа ДПН может появляться даже раньше, т.к. ему часто предшествует нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или длительный период недиагностированного СД.

В настоящее время диагностический подход к ДПН в основном базируется на клинической оценке симптомов и признаков сенсомоторной дисфункции, а также на исследовании нервной проводимости. Вместе с тем современные исследователи считают, что наряду с гликемическим контролем необходимо продолжить поиск дополнительных мишеней при дальнейшем изучении прогрессирования данного заболевания (B. Fullerton et al., 2014; B.C. Callaghan et al., 2012).

Сегодня для лечения нейропатической боли при ДПН существует целый ряд препаратов различных групп. И хотя ни один из них не является универсальным, все же насчитывается несколько вариантов, приемлемых индивидуально для каждого больного СД, а новые вещества изучаются в ходе более чем 20 клинических исследований (EU Clinical Trials Register, 2016).

Патофизиологические механизмы развития ДПН

Результаты недавно опубликованных исследований, с одной стороны, обогатили знания о патогенезе ДПН, а с другой — поставили целый ряд новых вопросов. В настоящее время патогенез ДПН рассматривается как сложное взаимодействие синергических биохимических реакций, триггером для которых является не только гипергликемия, но и ряд других метаболических расстройств и состояний (дислипидемия, ожирение, артериальная гипертензия). Однако получены новые данные о том, что прогноз относительно развития и прогрессирования микроваскулярных осложнений у того или иного пациента

не может базироваться только на наличии гипергликемии или других факторов риска.

Патофизиологическую основу микроваскулярных нарушений при СД составляют четыре биохимических пути, вызванных индуцированным гипергликемией процессом избыточного синтеза митохондриями супероксида (M. Brownlee, 2001). Накопление супероксида способствует перенаправлению гликолиза на патологические сигнальные пути, связанные с чрезмерным использованием глюкозы клеткой с образованием и накоплением недоокисленных промежуточных метаболитов. Одними из этих метаболитов являются фруктозо-6-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат, которые, в свою очередь, являются конечными продуктами неокислительной фазы пентозофосфатного пути (H.P. Hammes et al., 2003). Их синтез регулируется тиаминдифосфатзависимым ферментом — транскетолазой (ТКТ), которая катализирует несколько ключевых реакций неокислительной фазы пентозофосфатного пути и служит мостиком между окислительной его фазой и декарбоксилированием пирувата, позволяя клетке адаптироваться к разнообразию метаболических потребностей в различных условиях окружающей среды (J. Zhao, C.J. Zhong, 2009).

Еще в 1998 г. G. Shenk и соавт. установили, что в физиологических условиях активность ТКТ примерно пропорциональна уровню гликемии и метаболитов, образующихся в результате обычного гликолиза. А в 2003 г. H.P. Hammes и соавт. выявили, что индуцированное гипергликемией повышение концентрации фруктозо-6-фосфата и глицеральдегид-3-фосфата может трансформироваться в пентозо-5-фосфаты и эритрозо-фосфаты только в условиях полной активации ТКТ ее кофактором — тиамином.

Биохимические пути метаболизма глюкозы и ключевая роль тиамин в активации ТКТ изображены на рисунке. Гипергликемия индуцирует отклонение нормального метаболизма глюкозы в сторону полиолового, гексозаминового путей, образования протеинкиназы С.

Метилглиоксаль синтезируется из промежуточных гликолитических соединений (глицеральдегид-3-фосфат и дигидроацетонфосфат), что в итоге ведет к образованию и накоплению продуктов конечного гликирования (AGE — Advanced Glycated End products). Глиоксалазная система (глиоксалаза 1 и 2) в ходе гликолиза способна метаболлизировать метилглиоксаль в пируват. Все описанные метаболические расстройства ведут к развитию оксидативного стресса с образованием большого количества свободных радикалов, разрушению митохондрий на фоне снижения активности собственных антиоксидантных ферментных систем клеток; в результате развивается повреждение эндотелия и нервных волокон.

При активации тиамином в клетке ТКТ перенаправляет гликолиз фруктозо-6-фосфата и глицеральдегид-3-фосфата по пентозофосфатному пути. Пентозофосфатный шунт защищает клетки от повреждения AGE-продуктами и препятствует развитию микроваскулярных осложнений при СД. Снижение или блокада ТКТ нарушает этот защитный механизм, а тиамин является единственным активатором ТКТ, выводящей промежуточные метаболиты глюкозы через пентозофосфатный шунт (N. Karachalias et al., 2010; N. Rabbani et al., 2011; L. Pacal et al., 2014).

Таким образом, все патологические биохимические реакции при СД осуществляются с помощью различных сигнальных путей, некоторые из них функционируют в качестве своеобразных «хабов», являясь ключевыми в развитии повреждений нервных волокон и эндотелия: оксидативный стресс и митохондриальная дисфункция (S. Tesfaye et al., 2010). Уменьшения метаболических нарушений при СД можно достичь путем снижения оксидативного стресса или синтеза промежуточных метаболитов глюкозы и AGE-продуктов с помощью тиамин и его производных (бенфотиамин).

Новые данные о генетической восприимчивости к ДПН. Определение эффективных терапевтических мишеней

Ранее генетика развития ДПН была гораздо менее изученной и обсуждаемой темой по сравнению с диабетической ретинопатией и диабетической нефропатией. Этот факт, возможно, связан с проблемами диагностики ДПН. Кроме того, для генетических исследований необходимо большое количество пациентов с тщательно проведенной фенотипизацией, а в случае ДПН — с диагностическим подтверждением, основанным на исследованиях нервной проводимости или данных биопсии кожи. Вместе с тем генетические исследования требуют широкой координации между различными исследовательскими центрами, а также значительных затрат, поэтому каждый полученный результат, безусловно, представляет научную и практическую ценность.

На сегодняшний день основной темой исследований в области ДПН стал поиск генетических биомаркеров или соизмеримых показателей данного патофизиологического состояния. Эту гипотезу поддерживают факты, подтверждающие зависимость сроков развития ДПН от полиморфизма определенных генов у пациентов с СД 1 и 2 типа.

Необходимость определения чувствительных биомаркеров также подтверждается возможностью выявления в будущем пациентов с высоким риском развития ДПН

еще на доклинической стадии. Более того, генетические биомаркеры, относящиеся к конкретным патогенетическим путям, смогут определять, какие механизмы развития осложнений активны для каждого пациента, и таким образом выявлять соответствующие терапевтические мишени. Поэтому роль генетически обусловленных факторов остается ключевой в прогнозировании развития, ранней диагностике и эффективном лечении ДПН.

В этой парадигме значительный научный и практический интерес представляют результаты исследований взаимосвязи недостаточности эссенциальных микронутриентов (тиамин) с метаболическими расстройствами при СД 1 и 2 типа.

Целью британского исследования P.J. Thornalley и соавт. (2007) было изучение маркеров метаболического контроля и сосудистой дисфункции для выявления их взаимосвязи с низкой плазменной концентрацией тиамин при СД. В исследовании приняли участие 26 пациентов с СД 1 типа и 48 — 2 типа. Контрольная группа была представлена 20 здоровыми добровольцами. Определялась активность эритроцитарной ТКТ, концентрация тиамин и сопряженных фосфорилированных метаболитов в плазме крови, эритроцитах и моче, а также маркеры метаболического контроля и сосудистой дисфункции (глюкоза плазмы крови, показатели липидного обмена, артериальное давление, скорость клубочковой фильтрации, некоторые факторы свертывания крови, молекулы адгезии сосудистых клеток sVCAM-1).

При оценке статуса тиамин у пациентов с СД 1 и 2 типа было обнаружено значительное снижение его плазменной концентрации по сравнению с группой здоровых добровольцев. Среднее значение плазменной концентрации тиамин составило: $64,1 \pm 12,0$ нмоль/л (группа добровольцев), $15,3 \pm 9,6$ нмоль/л (пациенты с СД 1 типа) и $16,3 \pm 11,5$ нмоль/л (пациенты с СД 2 типа). При этом значимой разницы плазменных концентраций тиамин у пациентов с СД обоих типов, а также между пациентами с микроальбуминурией или без нее не выявлено ($p \geq 0,05$).

У пациентов исследуемых групп была обнаружена повышенная экскреция тиамин с мочой по сравнению с контрольной группой — в 4 раза при СД 1 типа и 3 раза при СД 2 типа. Средние значения (минимум-максимум) этого показателя, согласно U-тесту Манна - Уитни, составили: $1,36$ ($0,39-7,65$) — нмоль/сут у пациентов с СД 1 типа; $1,04$ ($0,08-6,85$) нмоль/сут — у пациентов с СД 2 типа и $0,31$ ($0,23-2,45$) нмоль/сут — у здоровых добровольцев. При этом экскреция тиамин с мочой хотя и была выше у пациентов с СД 1 типа по сравнению с больными СД 2 типа, но существенно не отличалась у больных СД с микроальбуминурией или без нее в обеих исследуемых группах. Авторами исследования был сделан вывод, что механизм повышения клиренса тиамин при СД нуждается в дальнейшем изучении.

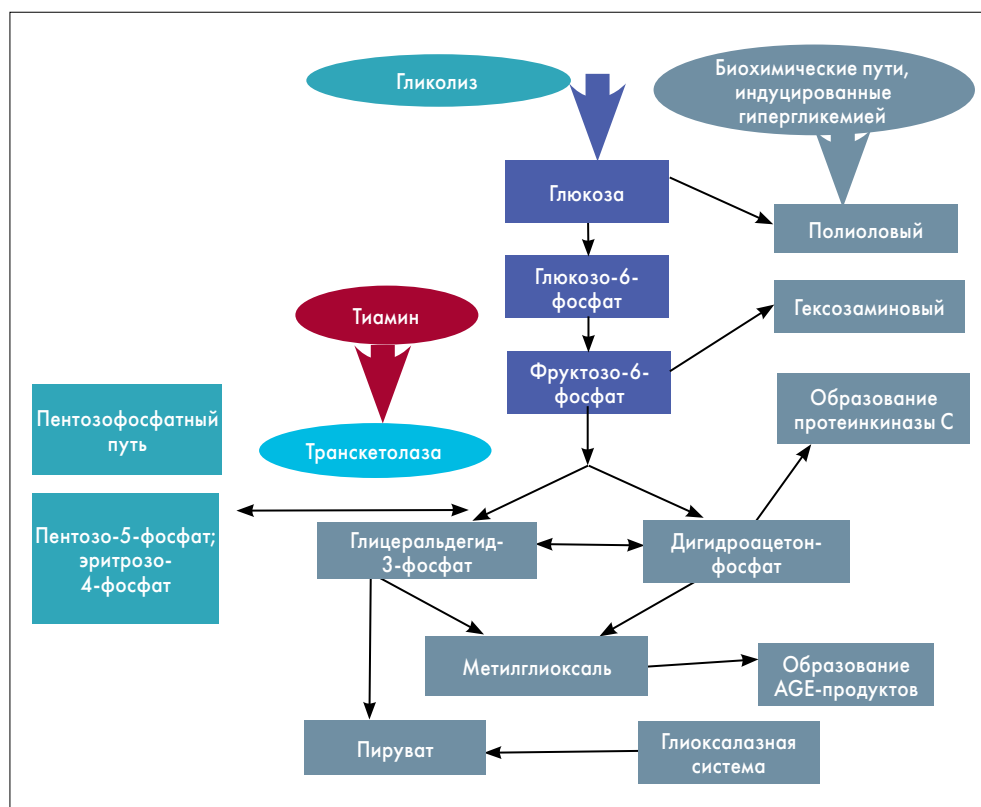


Рис. Биохимические пути метаболизма глюкозы и ключевая роль тиамин в активации ТКТ

Дефицит тиамина также устанавливался путем измерения активности ТКТ эритроцитов. При этом был обнаружен интересный феномен: эритроцитарная активность ТКТ и концентрация тиамина в эритроцитах у пациентов с СД 1 и 2 типа существенно не отличалась от таковой у добровольцев, в то время как плазменная концентрация тиамина в исследуемых группах по сравнению с контрольной была значительно снижена. Исследователи выявили, что дефицит тиамина в эритроцитах при СД обоих типов «маскируется» повышенным содержанием белков — переносчиков этого микронутриента. В связи со снижением способности эритроцитов синтезировать белок повышение содержания транспортных белков происходит путем увеличения экспрессии генов, которые их кодируют. Повышение экспрессии генов, кодирующих белки — переносчики тиамина, а также уровня данных белков в плазме — это ответ на дефицит тиамина и коррелирует с его низкой плазменной концентрацией у пациентов с СД 1 и 2 типа. Поэтому оценка дефицита тиамина по уровню активности эритроцитарной ТКТ не является объективной и нуждается в эквивалентных генетических биомаркерах.

Низкая плазменная концентрация тиамина достоверно коррелирует с маркерами сосудистой дисфункции при СД двух типов. В ходе исследования была установлена обратная корреляция между низкой плазменной концентрацией тиамина при СД и содержанием в плазме крови маркера эндотелиальной дисфункции и повышенного риска атеросклероза sVCAM-1.

Низкая плазменная концентрация тиамина у пациентов с СД могла быть не столь значимой, если бы ткани могли регулировать экспрессию генов и уровень белков – переносчиков тиамина, а также поддерживать нормальную активность ТКТ. Это происходит при нормальном уровне глюкозы в крови. Однако при гипергликемии стимуляция гексааминового пути способен блокировать повышенную экспрессию генов, кодирующих белки – переносчики тиамина, в результате чего возникает его дефицит в тканях и усугубление характерных для СД метаболических нарушений.

В данном исследовании также было установлено, что уровень sVCAM-1 был повышен у пациентов с СД двух типов и нормальной почечной функцией, что было связано с макро- и микроваскулярными осложнениями СД. Кроме того, было выявлено, что связь развития осложнений с гликемическим контролем менее достоверна.

Результаты, полученные в ходе исследования, позволили его авторам сделать целый ряд важных практических выводов:

- для пациентов с СД 1 и 2 типа характерна низкая плазменная концентрация тиамина;
- стандартный метод определения содержания тиамин по активности ТКТ эритроцитов может быть неинформативным в связи с повышением уровня белков — переносчиков тиамин;
- дефицит тиамин при СД может увеличить восприимчивость сосудистых клеток к побочным эффектам гипергликемии и таким образом повышать риск развития микроваскулярных осложнений;
- сниженная концентрация тиамин в плазме и повышенное содержание маркера эндотелиальной дисфункции sVCAM-1 может быть предиктором риска развития микроваскулярных осложнений при СД 1 и 2 типа вне зависимости от особенностей национальной диеты и способов приготовления пищи;
- коррекция низких плазменных концентраций тиамин путем дополнительного приема больших его доз может снизить риск микроваскулярных осложнений при СД 1 и 2 типа.

L. Pácal и соавт. (2014) опубликовали обзор исследований физиологической роли тиамин в метаболизме глюкозы и аминокислот, распространенности и степени дефицита тиамин у пациентов с СД, а также описали последствия дефицита (клинически проявленного либо латентного). В обзоре авторы отмечают, что содержание тиамин в плазме преимущественно отражает уровень его потребления, а не клеточную концентрацию, и объясняют, почему при СД необходимость в тиамине увеличивается. Также было

показано, что лечение тиамином и его производными (бенфотиамин) повышает активность пентозофосфатного шунта.

М. Porta и соавт. (2015) изучали роль генетических факторов в развитии тяжелых микроваскулярных осложнений при СД. Поскольку тиамин регулирует внутриклеточный метаболизм глюкозы и корректирует образование множественных повреждающих факторов, индуцированных гипергликемией, было установлено, что некоторые пациенты с СД 1 типа менее склонны к развитию тяжелой ретинопатии и/или нефропатии вследствие наличия у них двух определенных однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism — SNP) в локусе SLC19A3 белка — переносчика тиамина. Полученные данные свидетельствовали о том, что генетические вариации этого белка играют важную роль в патогенезе микроваскулярных осложнений при СД и подтверждают важность генетически детерминированной изменчивости транспорта тиамина на индивидуальную восприимчивость к гипергликемии.

В проспективном когортном исследовании GDS (German Diabetes Study), проведенном D. Ziegler и соавт. (2016), изучалась новая гипотеза о том, что генетически обусловленная вариабельность ТКТ может способствовать повышенной склонности к более раннему развитию ДПН у пациентов с впервые выявленным СД 1 и 2 типа. Более того, дальнейшее обследование пациентов с недавно диагностированным СД показало ассоциацию определенных генотипов ТКТ с ранним развитием ДПН у мужчин с СД 2 типа. Этот факт позволяет провести стратификацию рисков ДПН в зависимости от типа диабета и гендерных различий.

В исследовании приняли участие 538 пациентов: 165 – с СД 1 типа и 373 – с диабетом 2 типа. Критериями включения пациентов в исследуемые группы были также длительность СД менее 1 года и возраст 18-69 лет. Критериями исключения были: сахарный диабет, беременность, тяжелые сопутствующие заболевания (например, онкопатология), психические расстройства, иммуносупрессивная терапия, ограниченная способность к сотрудничеству и невропатия по причинам, отличным от диабета.

Примерно у 22% от общего числа пациентов была идентифицирована ДПН; диагностическая оценка включала симптомы и объективные признаки нарушения нервной проводимости. Статистический анализ данных обеих групп пациентов включал в себя также маркеры метаболического контроля и сосудистой функции.

При генотипировании ТКТ авторы выбрали 13 из 76 SNP (single nucleotide polymorphism) – меток гена ТКТ, обнаруженных с малой частотой аллеля (MAF $\geq 0,02$). Дальнейшее генотипирование было успешным для 9 SNP-меток, которые охватывают 73% всех общих мутаций гена ТКТ в локусе 3-й хромосомы.

Особенностью этого исследования было также измерение уровня метилглиоксала в плазме. Известно, что это вещество представляет собой промежуточный продукт гликолиза, который в результате дальнейшего неферментативного связывания с остатками аргинина трансформируется в AGE-продукты.

Ранее была установлена связь между повышением уровня метилгликосяля в плазме и развитием болевой формы ДПН (в отличие от безболевой) у пациентов с СД 2 типа. Этот факт подтверждает гипотезу о том, что метилгликосяль может служить биомаркером при определении различных фенотипов ДПН (A. Bierhaus et al., 2011; C.S. Hansen et al., 2012; J.B. Groener et al., 2013; E. Scapare et al., 2013).

В свою очередь, D. Ziegler и соавт. (2016) предположили, что если генетически обусловленная вариабельность снижает внутриклеточную активность ТКТ, то ожидаемым последствием будет уменьшение активности пентозофосфатного шунта и перенаправление гликолиза на альтернативные пути с повышением уровней метилглиоксаля и AGE-продуктов. Авторами исследования был сделан вывод о том, что активация ТКТ является защитным механизмом, препятствующим синтезу и накоплению недоокисленных продуктов гликолиза. В ходе исследования впервые была установлена ассоциация между ДПН и некоторыми SNP ТКТ, способными служить биомаркерами

для определения терапевтических мишеней и отбора кандидатов для лечения данного осложнения. Эта ассоциация более релевантна для СД 2 типа и мужского пола.

Сильными сторонами указанного исследования также являются наличие относительно больших, однородных и широко фенотипированных групп пациентов с ранними проявлениями диабета и комплексная количественная оценка у них функции периферических нервов.

Перспективы применения тиамина и его производных

Результаты недавних исследований подтверждают, что риск осложнений СД не полностью объясняется длительностью заболевания и долгосрочным гликемическим воздействием.

Идентификация ассоциации полиморфизма генов, кодирующих ТКТ и метаболизм тиамина, с риском развития ДПН может быть первым шагом в определении генетического профиля такого риска и потенциальных терапевтических мишеней. Таким образом, по-прежнему существует потребность в высококачественных клинических исследованиях для устранения пробелов в доказательствах и расширения рекомендаций по использованию тиамина и его производных в терапии генетически модифицированных осложнений СД (A.D. Raval et al., 2015).

Результаты, полученные D. Ziegler и соавт. (2016), фокусируют внимание исследователей как на дальнейшем поиске генетических биомаркеров ДПН, так и на попытках определения ТКТ, продуктов дисфункционального метаболизма, а также применения тиамин и бенфотиамин в диагностике, лечении и предотвращении ДПН на ранних стадиях.

Известно, что в ежедневной клинической практике целесообразнее применять комплексное введение препаратов, повышающее комплаенс пациентов, что особенно важно для страдающих такими тяжелыми заболеваниями, как СД 1 и 2 типа.

В Украине для патогенетической терапии ДПН применяется оригинальный комплексный препарат Мильгамма («Верваг Фарма»,

Германия), который зарегистрирован в двух лекарственных формах: растворе для инъекций в ампулах и таблетках. Инъекционная форма препарата содержит тиамин, пиридоксин по 100 мг и цианокобаламин в дозе 1000 мкг. Наряду с тиаминем пиридоксин (витамин В₆) блокирует образование и накопление AGE-продуктов, а также является кофактором многих ферментов, регулирующих белковый и жировой обмен. Цианокобаламин (витамин В₁₂) также регулирует процессы клеточного обмена и способствует миелинизации нервных волокон, уменьшая болевые ощущения при их поражении. Кроме того, в состав препарата входит 20 мг лидокаина, способствующего уменьшению болевых ощущений при внутримышечном введении; это имеет особенное значение для пациентов с болевыми формами ДПН и повышает их приверженность лечению.

Мильгамма таблетки содержат 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина. Жирорастворимое производное тиамина — бенфотиамин при пероральном введении имеет большую биодоступность по сравнению с водорастворимым тиамином, поскольку лучше всасывается в кишечнике, не разрушается тиаминазой и легко проникает через липидные слои клеточных мембран.

Безопасность и эффективность нейротропных комплексов Мильгамма в случае необходимости их длительного приема подтверждена в многочисленных клинических исследованиях, а также более чем 10-летним опытом применения в Украине.

Таким образом, изучение фармакогеномики, рассматривающей генетически детерминированные варианты ТКТ, а также метаболизма тиамин и его производных (бенфотиамин) становится долгосрочной стратегией в оптимизации терапии метаболических расстройств при СД 1 и 2 типа с позиций доказательной медицины и персонифицированного подхода к пациенту. Очевидно, что дальнейшие исследования в этой области позволят расширить рекомендации по применению тиамин и бенфотиамин для лечения и предупреждения ДПН.

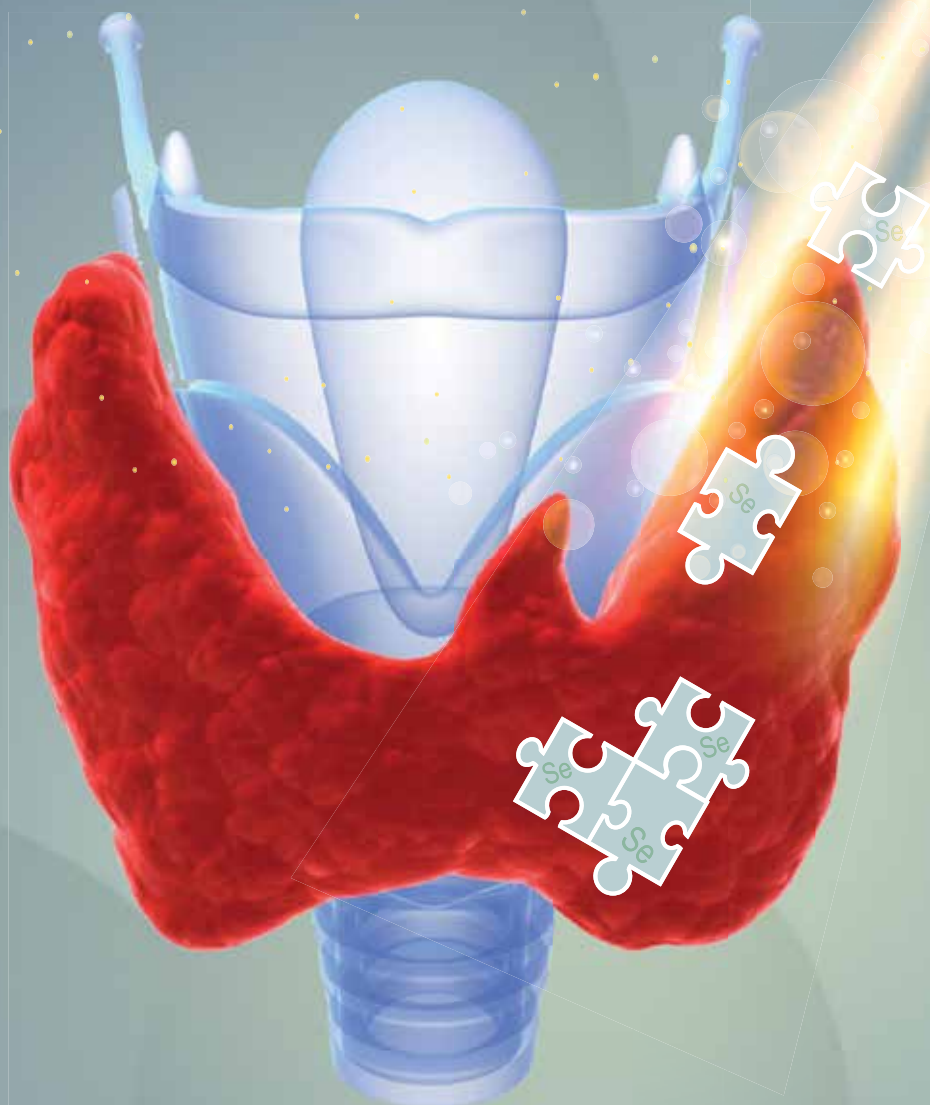
Подготовила **Наталия Позднякова**

[illegible]

Cefasel Цефасель

Антиоксидантний щит

Єдиний в Україні
лікарський засіб, що містить селен
у дозах 100 мкг та 300 мкг*



Відтепер
у двох дозуваннях
300 мкг
та **100 мкг**

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.

Склад: 1 таблетка Цефасель 100 мкг містить 0,333 мг натрію селеніт * 5H₂O, що еквівалентно 100 мкг селену. Фармакотерапевтична група. Мінеральні добавки. Препарати селену, натрію селеніт. Код АТС А12С Е02. Показання для застосування. Встановлений дефіцит селену в організмі, що не може бути компенсований за допомогою їжі, профілактика селенодефіциту. У складі комплексного лікування онкологічних захворювань, серцево-судинних захворювань, запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, ревматичних захворювань, гострих респіраторних захворювань та захворювань щитовидної залози. В період вагітності та годування груддю, при фізичних навантаженнях, стресах, літньому віці, при незбалансованому харчуванні, отруєнні важкими металами, зловживанні алкоголем та тютюнопалінні. Спосіб застосування та дози. Таблетки слід приймати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини після прийому їжі. Звичайна лікувальна доза становить 300 мкг селену на добу за 3 прийоми з тривалістю лікування до 5 днів. Підтримуюча терапія – по 100 - 200 мкг селену за 1 - 2 прийоми. Профілактичні дози становлять 50 - 100 мкг селену на добу за 1 - 2 прийоми. Доза та тривалість лікування залежать від стану людини та мети застосування. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату, інтоксикація внаслідок отруєння селеном. Побічні ефекти. Не виявлено. Р.п.: №UA/8891/01/02.

*Державний реєстр лікарських засобів України



З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Моринга масляниста як протектор мітохондрій гепатоцитів

Відомо, що дисфункція мітохондрій є загальним метаболічним розладом, пов'язаним із виникненням діабету, ожиріння та їхніх метаболічних ускладнень. Група мексиканських учених під керівництвом Maria Alejandra Sanchez-Munoz вивчали ефекти моринги маслянистої на утворення суперкомплексів, активність аденозинтрифосфатаз (АТФ-аз), утворення активних форм кисню, рівень глутатіону, перекисне окислення ліпідів та карбонілювання білків у щурів із цукровим діабетом (ЦД), розвиток якого був спровокований використанням стрептозоцину.

Згідно з отриманими даними, використання моринги маслянистої запобігало зниженню рівня глутатіону, сприяло зменшенню рівня ліпопероксидації, утворенню активних форм кисню та карбонілюванню білків у печінці щурів, а також призводило до покращення цитопротекторних механізмів, спрямованих проти оксидативного стресу, підвищувало рівень гемоксигенази 1.

Вчені підсумували, що завдяки використанню моринги маслянистої значно послаблювалося стрептозоцин-індуковане ураження мітохондрій у піддослідній групі. Вперше було показано, що моринга покращує дихальну активність мітохондрій – важливу складову захисних властивостей фітохімічних речовин. Всі ці ефекти можуть мати значний фізіологічний вплив, оскільки фітохімічні речовини переважно концентруються в мітохондріях. Результат також обґрунтовує фармакологічне використання моринги у вигляді лікарського засобу для зменшення пошкодження мітохондрій організму.

Alejandra Sanchez-Munoz M. Biochemistry Research International. – Vol. 2018 (2018), article ID5681081, 15 p.

Вплив печива зі стевією та морингою на постпрандіальну глікемію, апетит та стан кишечника

Лікарські рослини є важливим джерелом біологічно активних речовин, корисних для здоров'я людини. Деякі з них можна використовувати при певних хронічних захворюваннях. Дослідники на чолі з J. Ahmad вивчали вплив стевії та моринги на постпрандіальну глікемію, апетит, смакові якості продукту та на стан шлунково-кишкового тракту. Порошок із листя цих рослин додавався до печива, яке вживали пацієнти. У дослідженні 20 здорових осіб споживали 3 ізокалорійні зразки продукту (кожен з яких містив 50 г вуглеводів) замість сніданку: контрольне печиво (КП, виготовлене на 100% із пшеничного борошна), печиво з порошком листя стевії (СП, масова частка 3%) та печиво з порошком листя моринги (МП, масова частка 5%). Рівень глюкози крові та оцінка апетиту визначалися натще через 15, 30, 45, 60, 90 та 120 хв після вживання печива. Смакові відчуття та стан кишечника оцінювалися за стандартними опитувальниками.

У ході дослідження встановлено, що в пацієнтів групи, яка вживала МП, спостерігалася значне зниження постпрандіального рівня глюкози на 30-й та 45-й хв ($p=0,002$, $p=0,003$, ретроспективно). В осіб, що вживали СП та МП, було меншим відчуття голоду ($p=0,035$, $p=0,041$, ретроспективно), ніж у групі, яка вживала КП. Жоден учасник із трьох груп не повідомляв про порушення з боку шлунково-кишкового тракту. У підсумку автори дослідження зазначають, що споживання МП покращило постпрандіальну глікемію та зменшило відчуття голоду, у той час як уживання СП зумовило лише зменшення відчуття голоду. Утім для детального пояснення отриманих результатів та уточнення механізмів дії моринги та стевії необхідні подальші дослідження.

Ahmad J. et al. Journal of the American College of Nutrition (2018). ISSN:1541-1087. – Vol: 37, Issue: 2. P. 133-139.

Популяційне дослідження щодо визначення зв'язку між виникненням епілепсії та ЦД 2 типу й тяжкою гіпоглікемією

C.L. Lu з групою вчених провели дослідження, метою якого було визначення впливу ЦД 2 типу

та гіпоглікемічних станів на розвиток епілепсії. У 2002-2003 рр. було визначено 751 792 пацієнти із ЦД 2 типу та 824 253 здорових волонтери. В обох когортах випадки виникнення епілепсії реєструвалися до 2011 року. Використовувалася модель пропорційних ризиків Кокса для зіставлення випадків захворювань на епілепсію окремо та у зв'язку з ЦД 2 типу та/або тяжкою формою гіпоглікемії.

Результати дослідження свідчать, що майже за 10 років спостереження в осіб із ЦД 2 типу епілепсія виникала частіше, ніж у контрольній групі (35,0 проти 21,9 випадку на 10 тис населення). ЦД 2 типу призводив до збільшення ймовірності виникнення епілепсії приблизно на 50%. Крім того, стратифікований аналіз показав, що ЦД 2 типу (відношення ризиків (BP) 1,44, ДІ 95% 1,40-1,47) та тяжка гіпоглікемія (BP 2,22, ДІ 95% 1,76-2,81) є незалежними факторами ризику виникнення епілепсії.

У висновку автори зазначають, що тяжка гіпоглікемія та ЦД 2 типу здатні підвищити ймовірність виникнення епілепсії незалежно одне від одного.

Lu C.L. et al. A population-based study of epilepsy incidence in association with type 2 diabetes and severe hypoglycaemia. Diabetes Res Clin Pract. (2018) Mar 30. pii: S0168-8227(17)32033-8. doi: 10.1016/j.diabres.2018.03.020.

Ренопротекторні властивості метформіну

На сьогодні ЦД 2 типу є дуже поширеним захворюванням у світовій популяції. Одним із найсерйозніших ускладнень цієї хвороби вважається діабетична нефропатія. Лікарський засіб із групи бігуанідів метформін залишається препаратом першої лінії в лікуванні ЦД 2 типу. Відомо, що метформін, крім гіпоглікемічної дії, має багато плейотропних ефектів. У своєму огляді літературних даних M.E. De Broe та співавт. підсумували сучасні погляди на ренопротекторні властивості метформіну. Автори дослідження провели літературний пошук у PUBMED та ScienceDirect за період із січня 1957 р. по березень 2017 р., використовуючи ключові слова «метформін», «нефропротекція», «виживання», «ниркова недостатність», «хронічна хвороба нирок (ХХН)», «фіброз», «полікістоз нирок» та «мікроальбумінурія».

У підсумку огляд 17 досліджень показав, що застосування метформіну пов'язане зі зниженням смертності у хворих на ХХН. Позитивний вплив метформіну на нирки підтверджений як *in vitro*, так і в експериментах на тваринах.

У популяційному дослідженні за участю 469 688 пацієнтів було показано, що прийом метформіну значно знижує частоту розвитку сліпоти, гіперглікемії, гіпоглікемії, ампутацій та тяжкої ниркової недостатності. На тлі терапії метформіном спостерігалася менше та повільніше порушення функцій нирок, ніж при використанні препаратів сульфонілсечовини.

Ретроспективне когортне дослідження від американського Наукового реєстру реципієнтів трансплантатів (Scientific Registry of Transplant Recipients – SRTR) показало, що прийом метформіну сприяв зменшенню ускладнень і смертності протягом трьох років після трансплантації у хворих на ЦД 2 типу.

Отже, на підставі експериментальних даних та відповідних клінічних спостережень метформін є перспективним препаратом для профілактики та лікування уражень нирок у хворих на ЦД 2 типу.

De Broe M.E. Renoprotective Effects of Metformin, Nephron. 2018;138(4):261-274. doi: 10.1159/000481951. Epub 2017 Dec 14.

Гіпербарична терапія в лікуванні ішемічних виразок нижніх кінцівок у пацієнтів із ЦД: результати мультицентрового рандомізованого клінічного дослідження DAMO2CLES

Синдром діабетичної стопи є частим ускладненням ЦД, при цьому він супроводжується ураженням м'яких тканин, суглобів і кісток. Основним його проявом є утворення трофічних виразок, які можуть бути невропатичними (утворення пов'язане з наявністю полінейропатії), ішемічними (виникають внаслідок атеросклеротичного ураження судин) та змішаними. Приблизно 5-7% хворих на ЦД мають

виразки нижніх кінцівок (ВНК) різного ступеня тяжкості, які можуть стати причиною загрозливих для життя ускладнень. Згідно з наявними даними гіпербарична оксигенотерапія (ГОТ) проявляє антимікробну дію та сприяє потрапленню кисню в тканини виразки, які зазнають гіпоксії. Це підвищує кілерну активність нейтрофілів, стимулює ангіогенез, посилює активність фібробластів і синтез колагену.

Є суперечливі факти щодо ефективності впливу ГОТ на хронічні ішемічні ВНК (ІВНК). Метою дослідження DAMO₂CLES було визначення доцільності та ефективності додавання ГОТ до схеми лікування ішемічних виразок у хворих на ЦД.

У ході дослідження пацієнти з ЦД та ІВНК ($n=120$) були рандомізовані порівну на 2 групи: 1-й групі ($n=60$) було призначено стандартні терапевтичні схеми, хворі 2-ї – ($n=60$) додатково лікувалися за допомогою ГОТ. Збереження кінцівки було досягнуто в 47 пацієнтів із 1-ї групи та в 53 – із 2-ї (різниця ризиків (PP) 10%, 95% ДІ 4-23). Після 12 міс лікування 28 виразок було виліковано в 1-й групі та 30 – у 2-й (PP 3%, 95% ДІ 14-21). Виживання без ампутації в досліджуваній групі було досягнуто в 41 пацієнта, а в контрольній – у 49 пацієнтів.

Учені дійшли висновку, що ГОТ не покращує загоювання ІВНК і не запобігає ампутації кінцівок у пацієнтів із ЦД.

Katrien T.B. Santema, Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Ischemic Lower-Extremity Ulcers in Patients With Diabetes: Results of the DAMO₂CLES Multicenter Randomized Clinical Trial, Diabetes Care, 2018 Jan;41(1):112-119.

Дефіцит вітаміну D: зв'язок із виникненням метаболічного синдрому в жінок у період постменопаузи

Дефіцит вітаміну D та зростання частоти випадків ожиріння є важливими проблемами національних систем охорони здоров'я. Дослідники з Бразилії під керівництвом E.B. Schmitt вирішили оцінити зв'язок між дефіцитом вітаміну D та ризиком виникнення метаболічного синдрому в жінок у період постменопаузи. До випробування було залучено 463 жінки у віці 45-75 років з аменореєю не менше ніж протягом останніх 12 місяців. Пацієнтки не отримували замісну терапію вітаміном D і не мали серцево-судинних захворювань. У ході дослідження проводили оцінку клінічних даних, антропометричних показників, вимірювали біохімічні параметри (загальний холестерин (ЗХ), ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), тригліцериди (ТГ), глюкозу крові) та 25-гідроксивітамін D (25-(ОН)D). У жінок, в яких виявлялося ≥ 3 з наступних ознак, діагностувався метаболічний синдром: окружність талії >88 см, тригліцериди >150 мг/дл, ЛПВЩ <50 мг/дл, артеріальний тиск $\geq 130/85$ мм рт. ст., глюкоза ≥ 100 мг/дл. Рівні 25-(ОН)D сироватки крові були класифіковані як достатні (≥ 30 нг/мл), недостатні (20-29 нг/мл) або дефіцитні (<20 нг/мл).

Сироватковий рівень 25-(ОН)D був достатнім у 148 (32%) жінок, недостатнім – у 151 (32,6%) жінки та дефіцитним – у 164 (35,4%) пацієнток. У жінок із низьким рівнем 25-(ОН)D були вищими показники ЗХ, інсуліну та рівень НОМА-IR ($p<0,05$). Метаболічний синдром був наявний у 57,8% жінок із гіповітамінозом вітаміну D (недостатнім і дефіцитним) та в 39,8% пацієнток із достатнім рівнем 25-(ОН)D ($p=0,003$). Низький рівень 25-(ОН)D (<30 нг/мл) був асоційований із метаболічним синдромом (відношення шансів ВШ 1,90; 95% ДІ 1,26-2,85), високим рівнем тригліцеридів (ВШ 1,55; 95% ДІ 1,13-2,35) і низьким рівнем ЛПВЩ (ВШ 1,60; 95% ДІ 1,19-2,40) ($p<0,05$). Зниження середньої концентрації вітаміну 25-(ОН)D асоціювалося зі зростанням компонентів метаболічного синдрому ($p=0,016$).

Згідно з наведеними даними дефіцит вітаміну D у жінок у період менопаузи асоційований зі зростанням метаболічного синдрому. Жінки з дефіцитом цього вітаміну мають вищий ризик розвитку метаболічного синдрому, гіпертригліцеридемії та низького рівня ЛПВЩ.

Schmitt E.B. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women. January 2018. – Vol. 107. P. 97-102.

Обзор публикаций по теме «Сердечно-сосудистый профиль клинической безопасности применения дапаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа»

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа [1, 2]. Известно, что большинство пациентов с СД 2 типа не достигают целевых значений гликемии на фоне комбинированной сахароснижающей терапии [3]. Современный мультифакторный подход в менеджменте СД 2 типа предполагает в первую очередь раннюю интенсификацию терапии путем добавления новых классов сахароснижающих препаратов (ССП) с доказанным клиническим профилем безопасности, которые имеют низкий риск гипогликемий [4].

Пациентоориентированный подход учитывает, кроме гипогликемического действия, влияние на сердечно-сосудистые факторы риска, такие как артериальное давление, вес, гиперлипидемия [5-9]. По данным Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association — ADA, 2018), риск развития ССЗ у пациентов с СД примерно в 2 раза выше, чем у людей без диабета. Исследованиями было установлено, что адекватный гликемический контроль улучшает прогноз микрососудистых исходов (Khaw K.T. et al., 2004; Elley C.R. et al., 2008; O’Keefe J.H. et al., 2011) [11-13], при этом влияние интенсивного контроля гликемии на снижение риска макрососудистых осложнений представлялось менее однозначным (Gerstein H.C. et al., 2008; Patel A. et al., 2008; Duckworth W. et al., 2009; Mannucci E. et al., 2009; Holman R.R. et al., 2014) [14-18]. В свое время Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration — FDA, 2008) и Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency — EMA, 2012) выпустили руководство, в соответствии с которым новые препараты для лечения диабета должны подтвердить безопасность по влиянию на риск развития сердечно-сосудистых событий [19, 20].

Проведено несколько крупных исследований по изучению влияния разных классов препаратов на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2 типа. На сегодняшний день некоторые из этих исследований завершены (Scirica B.M. et al., 2013; White W.B. et al., 2013; Green J.B. et al., 2015; Riddle M.C. et al., 2015; Zinman B. et al., 2015), в то время как другие все еще продолжаются (Marso S.P. et al., 2013; Neal B. et al., 2013).

В связи с этим все большее внимание специалистов привлекают классы ССП, которые могут влиять как на уровень гликемии, так и на факторы риска ССЗ [20, 21]. В соответствии с изложенной выше концепцией мультифакторного подхода, пристальный исследовательский интерес сегодня вызывает класс ССП — ингибиторы натрийзависимого ко-транспортера глюкозы 2 типа (иНЗКТГ-2) [22-24]. Преимущество данного класса препаратов обусловлено как их влиянием на уровень гликемии, так и дополнительным влиянием на уровень артериального давления и вес пациентов.

За счет ингибирования повышенной реабсорбции глюкозы в почках иНЗКТГ-2 снижают уровень глюкозы в крови [25]. Это приводит к повышению экскреции глюкозы с мочой, усилению осмотического диуреза и потере калорий. Необходимо подчеркнуть, что иНЗКТГ-2 обладают инсулиннезависимым механизмом действия.

В 2015 году S.E. Inzucchi [26] и соавт. предположили, что механизмы, обеспечивающие преимущества иНЗКТГ-2, могут быть более многочисленными, включая изменения периферического сопротивления сосудов, потребление кислорода миокардом, влияние на оксидативный стресс, а также на симпатическую нервную систему, функцию желудочков сердца и ремоделирование миокарда. Все эти предположения нуждаются в дальнейшем изучении и подтверждении [27-29].

Дапаглифлозин — ингибитор иНЗКТГ-2

Первым представителем класса глифлозинов является селективный иНЗКТГ-2 — дапаглифлозин [30-34].

Механизм действия дапаглифлозина — инсулиннезависимый, т.е. действие дапаглифлозина не зависит

от секреции эндогенного инсулина и функции β -клеток. Поэтому он одинаково эффективен у пациентов с разной длительностью СД 2 типа. Дапаглифлозин не повышает риск развития гипогликемий.

Клиническая эффективность и безопасность дапаглифлозина были изучены в многочисленных рандомизированных многолетних исследованиях. Дапаглифлозин изучался как в монотерапии, так и в комбинации с другими ССП (List J.F. et al., 2009; Bailey C.J. et al., 2010; Nauck M.A. et al., 2011; Rosenstock J. et al., 2012; Lambers Heerspink H.J. et al., 2013; Kohan D.E. et al., 2014; Cefalu W.T. et al., 2015; Wilding J.P. et al., 2014) [35-57].

Дапаглифлозин, наряду с клинически эффективным контролем гликемии, дополнительно оказывает благоприятное влияние на несколько важных факторов риска ССЗ: снижает артериальное давление, уменьшает массу тела (включая уменьшение висцеральной жировой ткани), уменьшает окружность талии и обладает низким риском развития гипогликемии (Rosenstock J. et al., 2012; Jabbour S.A. et al., 2014; Bolinder J. et al., 2014) [42, 44, 45].

Результаты недавних исследований, проведенных в 2015 и 2016 годах M.A. Weber с соавт., продемонстрировали клинически значимые улучшения артериального давления у пациентов с СД 2 типа с недостаточно контролируемой гипертензией [58].

Сердечно-сосудистый профиль безопасности дапаглифлозина: метаанализ 21 рандомизированного клинического исследования фаз IIb-III с участием 9339 пациентов с СД 2 типа

Цель метаанализа

Оценить влияние дапаглифлозина на риск развития больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE: сердечно-сосудистая смерть,

инфаркт, инсульт) и MACE плюс нестабильная стенокардия. Вторичная конечная точка оценивала госпитализации из-за СН и отдельные компоненты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа. Оценивались как популяция пациентов в целом, так и субпопуляции пациентов в зависимости от возраста и ССЗ в анамнезе.

Методы

Данный метаанализ включил результаты 5 рандомизированных исследований фазы IIb и 16 рандомизированных исследований III фазы. Продолжительность исследований составила от 12-24 до 208 недель (4 года).

Сердечно-сосудистые события идентифицировали путем анализа сообщений о нежелательных явлениях. Анализ был основан на времени до наступления первого события, с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, со стратификацией риска по исследованиям и включением компонента объединенных групп лечения.

Первичная конечная точка оценивала частоту наступления больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий — MACE и MACE в сочетании с нестабильной стенокардией.

Вторичная конечная точка оценивала отдельные компоненты сердечно-сосудистых событий: ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть и госпитализации по поводу СН. Оценка проводилась по методу Каплана — Мейера.

Метаанализ 21 рандомизированного клинического исследования дапаглифлозина по влиянию на сердечно-сосудистую безопасность включал широкую популяцию пациентов (табл. 1). Общее число пациентов, включенных в метаанализ, составило 9339 (в общей сложности — 10 550 пациенто-лет воздействия исследуемого препарата); из них 5936 получали дапаглифлозин (6668 пациенто-лет) и 3403 — вошли в контрольную группу (3882 пациенто-года). У 34% пациентов в анамнезе констатировались ССЗ (у 31% получавших дапаглифлозин и у 39% в контрольной группе).

	Все пациенты		Пациенты с ССЗ в анамнезе	
	ДАПА (n=5936)	Контроль (n=3403)	ДАПА (n=1856)	Контроль (n=1358)
Возраст, лет	56,9	58,1	62,4	62,9
≥65 лет, %	24,0	28,8	40,9	43,1
ИМТ, кг/м ²	31,3	31,6	32,4	32,5
Длительность течения СД, лет	7,0	7,6	11,1	11,2
ССЗ в анамнезе, %	31,3	39,9	100	100
Артериальная гипертензия в анамнезе, %	65,7	71,9	89,8	92,8
ХСН в анамнезе, %	3,9	4,8	12,6	12,0
Курение в анамнезе, %	43,3	46,3	53,3	56,4
рСКФ, %	83,9	83,6	75,7	77,0
<30 мл/мин/1,73 м ²	0,2	0,2	0,3	0,3
от ≥30 до <60 мл/мин/1,73 м ²	11,3	11,4	19,1	18,1
от ≥60 до <90 мл/мин/1,73 м ²	52,4	52,7	57,9	56,8
≥90 мл/мин/1,73 м ²	36,2	35,7	22,8	24,7
САД/ДАД, мм рт. ст.	130,4/78,8	131,1/78,8	134,5/78,0	133,7/77,7
Сопутствующая терапия, %				
Диуретик	25,4	28,2	47,3	47,9
β-Блокатор	27,0	33,1	62,7	65,0
иАПФ/БРА	49,5	56,1	79,7	81,1
Блокатор кальциевых каналов	19,0	21,1	32,7	34,2
Статины	38,3	46,5	68,7	73,7
Аспирин	32,1	38,8	64,1	68,1

Примечания: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ДАПА — дапаглифлозин, ИМТ — индекс массы тела, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II.

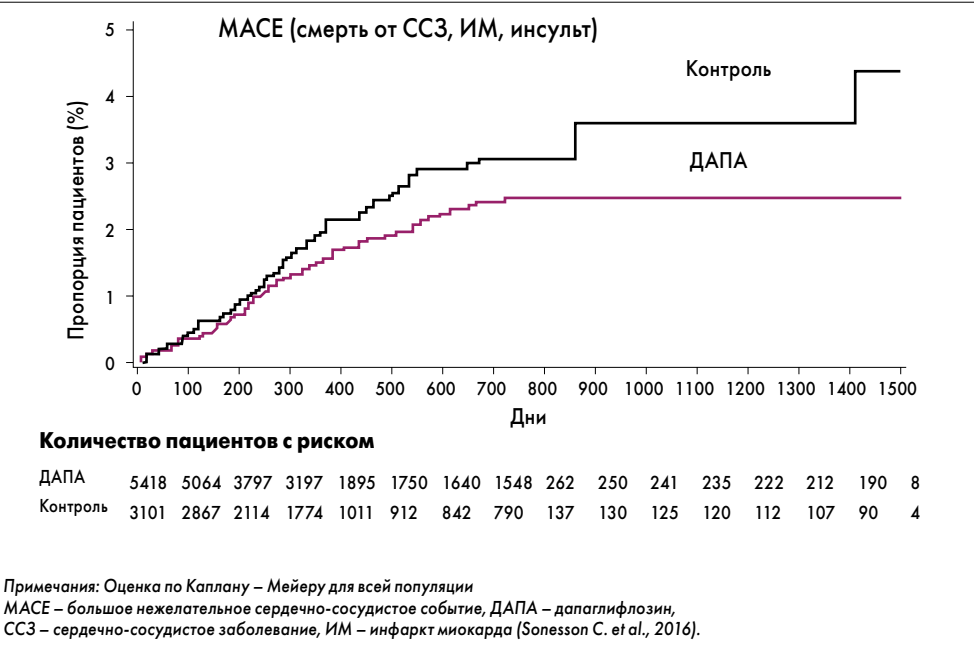


Рис. 1. График кумулятивной частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) во времени

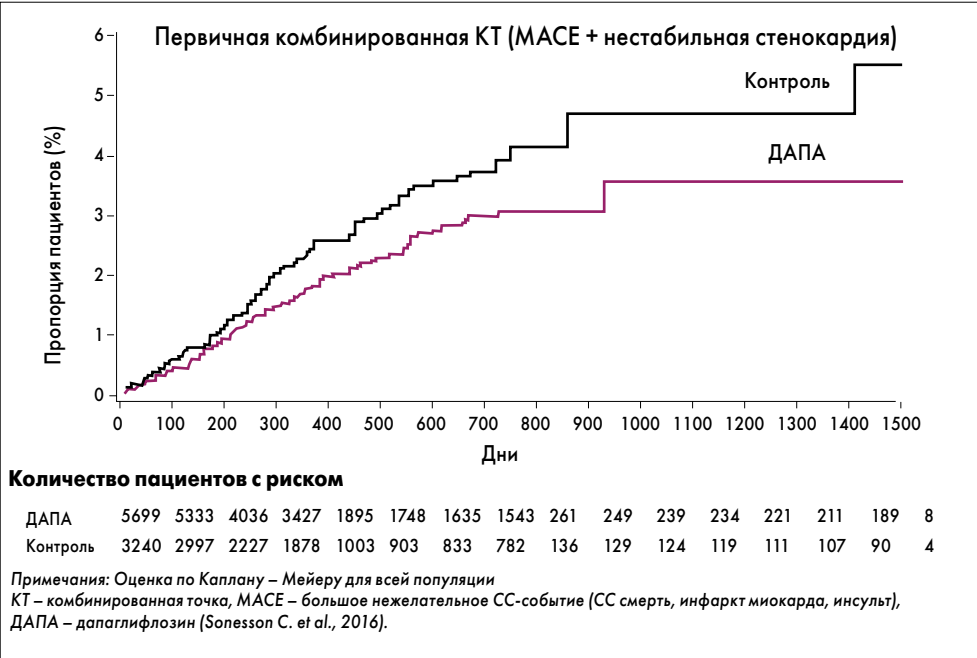


Рис. 2. График кумулятивной частоты МАСЕ + нестабильная стенокардия во времени

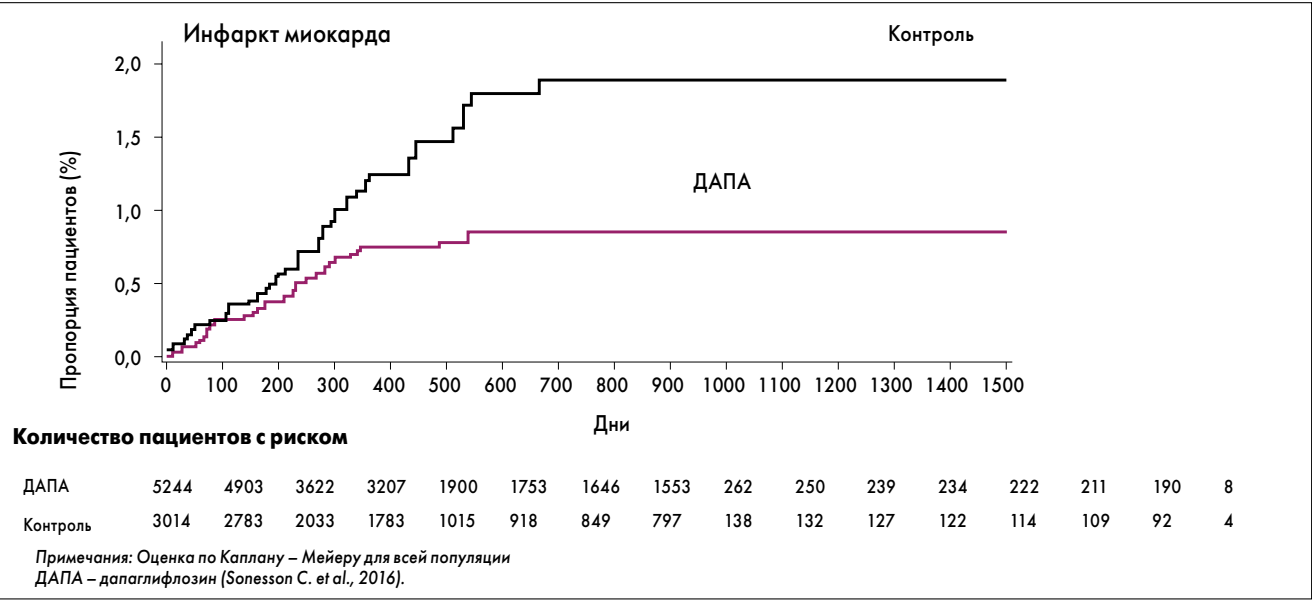


Рис. 3. График кумулятивной частоты инфаркта миокарда во времени

Событие	ДАПА		Контроль		Преимущественно ДАПА	Преимущественно контроль	ОР (95% ДИ)
	Событий/ Кол-во пациентов	Событий на 100 пациенто-лет	Событий/ Кол-во пациентов	Событий на 100 пациенто-лет			
Все пациенты	10/2576	0,15	16/1780	0,41			0,36 (0,156; 0,838)
Пациенты с ССЗ в анамнезе	10/1486	0,51	14/1172	0,94			0,37 (0,155; 0,889)

Рис. 4. Оценка риска развития госпитализации по поводу СН в общей популяции пациентов и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе

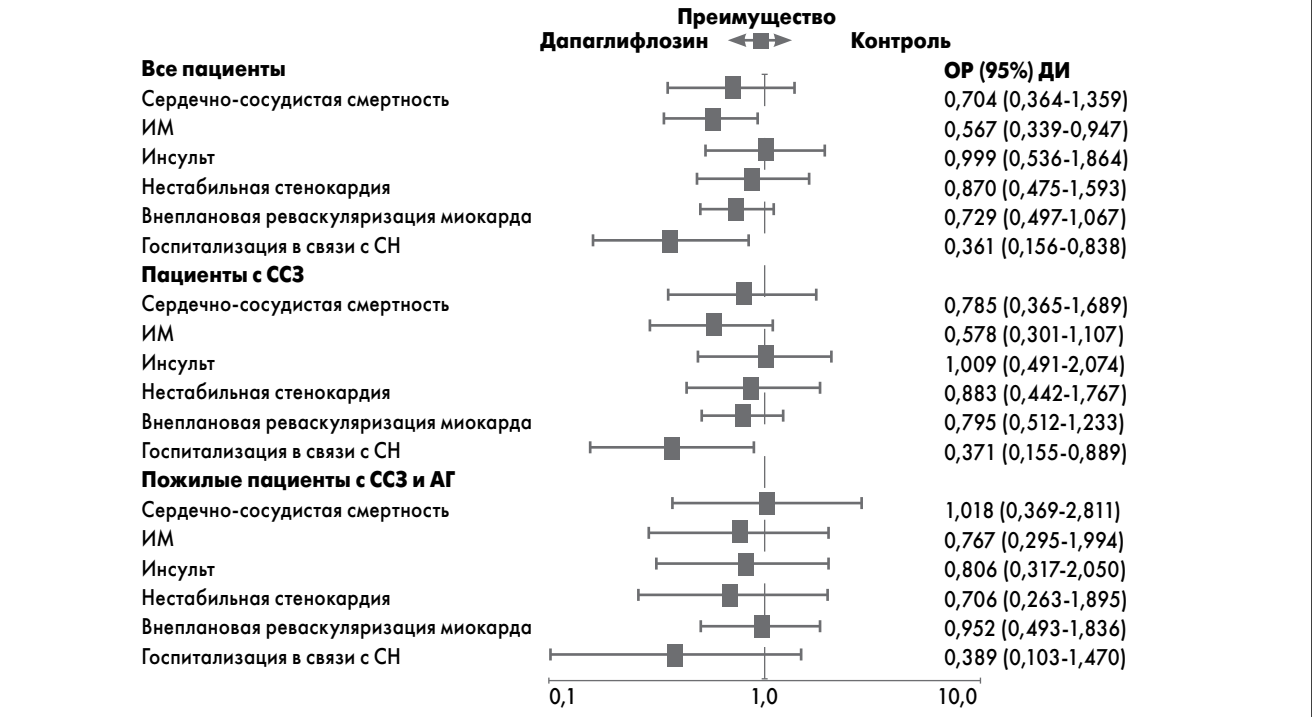


Рис. 5. Влияние дапаглифлозина на риск сердечно-сосудистых событий в зависимости от возраста, ССЗ и артериальной гипертензии

Отдельно были проанализированы субпопуляции пациентов со следующими факторами сердечно-сосудистого риска:

- возраст >65 лет;
- длительность и особенности течения ССЗ, артериальной гипертензии, дислипидемии;
- стаж курения;
- наличие членов семьи первой степени родства с ранней ишемической болезнью сердца в анамнезе;
- базовая оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≤60 мл/мин/1,73 м².

Кроме того, были выделены: подгруппы пациентов >65 лет с артериальной гипертензией и подгруппы пациентов с эпизодами гипогликемии (или без нее). Все эти пациенты имели более длительное течение СД 2 типа, выраженную почечную дисфункцию, повышенные уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и более высокие показатели систолического артериального давления по сравнению с участниками из общей популяции.

Результаты

Дапаглифлозин не был ассоциирован с ростом сердечно-сосудистого риска как в общей популяции пациентов (ОР – 0,77; 95% ДИ 0,54-1,09 для МАСЕ (рис. 1), так и в группе пациентов с ССЗ в анамнезе (ОР – 0,80; 95% ДИ 0,53-1,22 для МАСЕ).

У пациентов, получавших дапаглифлозин, не было отмечено повышения частоты достижения комбинированной первичной конечной точки (КТ) МАСЕ (рис. 2) в сочетании с нестабильной стенокардией (ОР – 0,78; 95% ДИ (0,58, 1,07)).

При оценке вторичной конечной точки – влияние дапаглифлозина на ИМ, инсульт, СС-смерть – также не было отмечено повышения относительного риска их развития (рис. 3). Так, отношение риска развития ИМ – 0,57; 95% ДИ 0,39-0,95).

Применение дапаглифлозина также ассоциировано с более низким риском госпитализации по поводу СН как в общей популяции пациентов (ОР – 0,36; 95% ДИ 0,156-0,838), так и в подгруппе пациентов с анамнезом ССЗ (ОР – 0,37; 95% ДИ 0,155-0,889) (рис. 4).

При анализе субпопуляции пациентов ≥65 лет с гипертензией и ССЗ в анамнезе не было отмечено увеличения сердечно-сосудистого риска на фоне приема дапаглифлозина (рис. 5).

Выводы метаанализа

1. Применение дапаглифлозина не связано с повышением риска развития больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – МАСЕ (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт), МАСЕ плюс нестабильная стенокардия.
2. Применение дапаглифлозина не связано с повышением вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как в общей популяции пациентов, так и в подгруппах пациентов с ССЗ в анамнезе и в подгруппе возрастных пациентов.

Продолжение на стр. 35.

ФОРКСІГА / КСІГДУОпролонг






НЕ ЧЕКАЙ. ДІЙ.

AstraZeneca 

Обзор публикаций по теме «Сердечно-сосудистый профиль клинической безопасности применения дапаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа»

Продолжение. Начало на стр. 32.

3. Применение дапаглифлозина не связано с повышением риска госпитализаций по поводу СН как в общей популяции пациентов, так и у пациентов с ССЗ в анамнезе.

Данные метаанализа 21 рандомизированного исследования подтверждают результаты закончившихся недавно исследований реальной клинической практики – CVD Real [61] и CVD Real-2 [62]. Эти исследования являются первыми крупными исследованиями по изучению влияния иНЗКТГ-2 на риск развития сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа в реальных клинических условиях.

Сравнительное исследование влияния на сердечно-сосудистые исходы иНЗКТГ-2 по сравнению с другими ССП у пациентов с СД 2 типа (исследование CVD-REAL)

CVD-REAL – международное ретроспективное наблюдательное исследование у пациентов с СД 2 типа, в котором проводилась оценка риска госпитализаций по поводу СН (гСН) и смерти по любой причине у пациентов с СД 2 типа, которым назначалась терапия иНЗКТГ-2 или другими ССП.

Исследование проводилось на основании данных страховых случаев и регистров в 6 странах – США, Норвегия, Швеция, Дания, Германия, Великобритания. Было зарегистрировано 1 392 254 пациента, которым был впервые назначен иНЗКТГ-2 или другой сахароснижающий препарат (дССП). В ходе исследования CVD-REAL из общего количества пациентов по базальным характеристикам провели сопоставление у 309 056 пациентов, получавших либо иНЗКТГ-2, либо другие ССП. Группы были сбалансированы по общим характеристикам, по сопутствующим заболеваниям и получаемой терапии (табл. 2). Большинство пациентов (87%) были без ССЗ в анамнезе. Из иНЗКТГ-2 пациенты получали канаглифлозин (53%), дапаглифлозин (42%) и эмпаглифлозин (5%). В странах Европы распределение по молекулам иНЗКТГ-2 было следующим – канаглифлозин (2%), дапаглифлозин (92%) и эмпаглифлозин (6%).

По данным исследования CVD-REAL, применение иНЗКТГ-2 сопровождалось уменьшением госпитализаций из-за СН (ОР – 0,61; 95% ДИ 0,51-0,73), смерти по любой причине (ОР – 0,49; 95% ДИ 0,41-0,57), а также комбинированной конечной точки, включавшей госпитализацию из-за СН и смерть по любой причине (ОР – 0,54; 95% ДИ 0,48-0,60) (рис. 6, 7).

Заключение

Современный подход в терапии СД 2 типа предполагает как контроль уровня гликемии, так и воздействие на множественные факторы риска развития сердечно-сосудистых событий.

Результаты метаанализа 21 рандомизированного клинического исследования дапаглифлозина по влиянию на риск развития сердечно-сосудистых событий продемонстрировали отсутствие повышения риска развития таких событий у пациентов с СД 2 типа.

Результаты метаанализа рандомизированных исследований дополняют результаты исследования реальной клинической практики CVD-REAL по влиянию иНЗКТГ-2 на риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Emerging Risk Factors Collaboration. Seshasai S.R., Kaptoge S., Thompson A., Di Angelantonio E., Gao P., Sarwar N., Whincup P.H., Mukamal K.J., Gillum R.F. et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med. 2011; 364 (9): 829-41.

2. American Diabetes Association. (8) Cardiovascular disease and risk management. Diabetes Care. 2015; 38 (Suppl): S49-57.

3. Gregg E.W., Li Y., Wang J., Burrows N.R., Ali M.K., Rolka D., Williams D.E., Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. N Engl J Med. 2014; 370 (16): 1514-23.

4. Boussageon R., Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M., Lafont S., Bergeonneau C., Kassai B., Erpeldinger S., Wright J.M., Gueyffier F., Cornu C. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2011; 343: d4169.

5. Raz I., Riddle M.C., Rosenstock J., Buse J.B., Inzucchi S.E., Home P.D., Del Prato S., Ferrannini E., Chan J.C., Leiter L.A. et al. Personalized management of hyperglycemia in type 2 diabetes: reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. Diabetes Care. 2013; 36 (6): 1779-88.

6. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., Peters A.L., Tsapas A., Wender R., Matthews D.R. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012; 35 (6): 1364-79.

7. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., Peters A.L., Tsapas A., Wender R., Matthews D.R. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015; 38 (1): 140-9.

8. Shi L., Ye X., Lu M., Wu E.Q., Sharma H., Thomason D., Fonseca V.A. Clinical and economic benefits associated with the achievement of both HbA_{1c} and LDL cholesterol goals in veterans with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013; 36 (10): 3297-304.

9. Stark Casagrande S., Fradkin J.E., Saydah S.H., Rust K.F., Cowie C.C. The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010. Diabetes Care. 2013; 36 (8): 2271-9.

10. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>. Accessed 30 Oct 2015.

11. O'Keefe J.H., Abuannadi M., Lavie C.J., Bell D.S. Strategies for optimizing glycemic control and cardiovascular prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus. Mayo Clin Proc. 2011; 86 (2): 128-38.

12. Elley C.R., Kenealy T., Robinson E., Drury P.L. Glycated haemoglobin and cardiovascular outcomes in people with Type 2 diabetes: a large prospective cohort study. Diabet Med. 2008; 25 (11): 1295-301.

13. Khaw K.T., Wareham N., Bingham S., Luben R., Welch A., Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. Ann Intern Med. 2004; 141 (6): 413-20.

14. Holman R.R., Sourij H., Califf R.M. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. Lancet. 2014; 383 (9933): 2008-17.

Полный список литературы находится в редакции.

Подготовила Елена Рыженко

UA-1007 Approved October 2018



Таблица 2. Сопоставительная характеристика пациентов, получавших иНЗКТГ-2 и другие ССП		
	Ингибитор НЗКТГ-2 N=154 523	Другой ССП N=154 523
Возраст (лет), среднее значение	57,0 (9,9)	57,0 (10,1)
Женщины	68,419 (44,3)	68,770 (44,5)
Подтвержденное ССЗ	20,043 (13,0)	20,302 (13,1)
Острый ИМ	3792 (2,5)	3882 (2,5)
Нестабильная стенокардия	2529 (1,6)	2568 (1,7)
СН	4714 (3,1)	4759 (3,1)
Фибрилляция предсердий	5632 (3,6)	5698 (3,7)
Инсульт	6347 (4,1)	6394 (4,1)
Заболевание периферических артерий	5239 (3,4)	5229 (3,4)
Микроангиопатия	42,214 (27,3)	42,221 (27,3)
Хроническая болезнь почек	3920 (2,5)	4170 (2,7)
Терапия ССЗ		
Антигипертензивные препараты	123,691 (80,0)	123,560 (80,0)
Петлевые диуретики	14,280 (9,2)	14,314 (9,3)
Тиазидные диуретики	42,444 (27,5)	42,509 (27,5)
Ингибиторы АПФ	66,812 (43,2)	67,067 (43,4)
БРА	48,718 (31,5)	48,443 (31,4)
Статины	103,966 (67,3)	104,126 (67,4)
Сахароснижающая терапия		
Метформин	121,496 (78,6)	123,429 (79,9)
Препараты сульфонилмочевины	59,405 (38,4)	59,786 (38,7)
Ингибитор ДПП-4	51,398 (33,3)	50,088 (32,4)
Тиазолидиндион	13,649 (8,8)	12,970 (8,4)
Агонист ГПП-1	31,352 (20,3)	27,086 (17,5)
Инсулин	45,570 (29,5)	45,095 (29,2)

Примечания: СН – сердечная недостаточность, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II, ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1.

Справка 3У

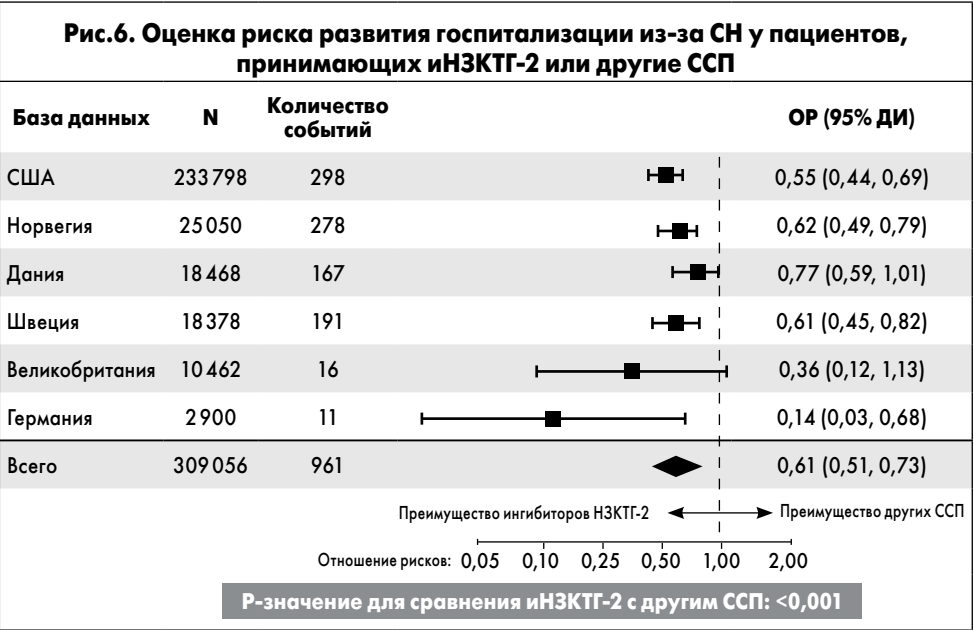
Дапаглифлозин в Украине зарегистрирован под торговым названием Форксига (AstraZeneca, Великобритания). В одной таблетке содержится 10 мг дапаглифлозина. Форксига показана на любом этапе сахароснижающей терапии при СД 2 типа, как в монотерапии, так и в комбинации с другими ССП и инсулином. Режим приема препарата Форксига – 1 раз/сут, независимо от приема пищи, способствует дополнительному повышению приверженности пациентов к лечению. Информация предоставлена согласно утвержденной инструкции [63].

Показания. Цукровий діабет 2 типу. Монотерапія. Коли дієта і фізичні вправи не забезпечують достатній глікемічний контроль у пацієнтів, для яких застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість препарату.

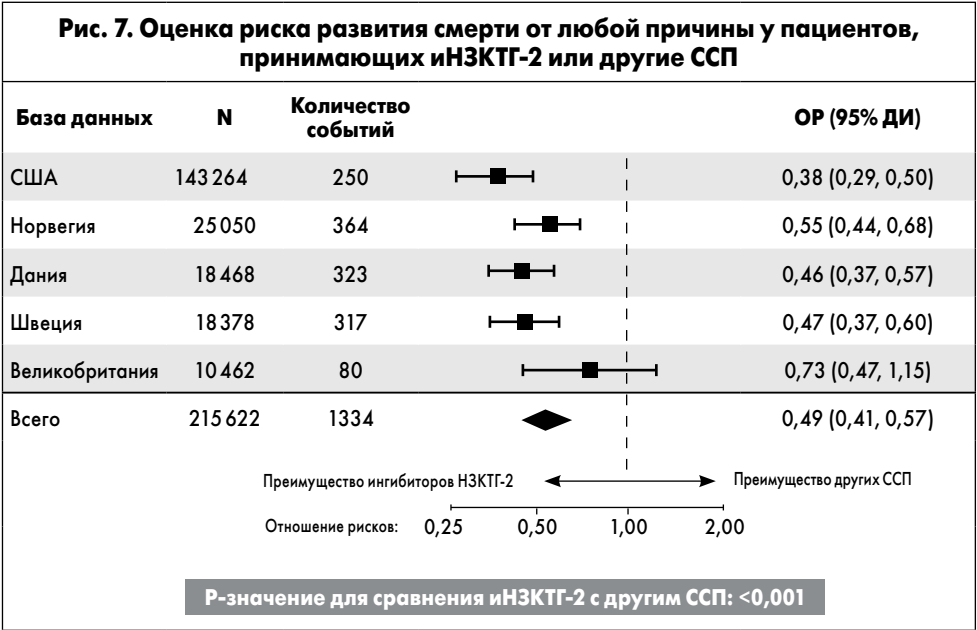
Додаткова комбінована терапія. У поєднанні з іншими цукрознижувальними лікарськими засобами, включаючи інсулін, коли ці препарати разом із дієтою та фізичними вправами не забезпечують достатній глікемічний контроль.

Безпека застосування препарату для серцево-судинної системи

Незалежний експертний комітет розглянув випадки явищ із боку серцево-судинної системи у рамках клінічної програми з дослідження препарату Форксига та дійшов висновку, що застосування препарату Форксига не пов'язано із збільшенням ризику розвитку серцево-судинних явищ у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.



Примечание: другие ССП включали метформин, сульфонилмочевину, иДПП4, агонист ГПП-1, тиазолидиндион, инсулин.



Примечание: другие ССП включали метформин, сульфонилмочевину, иДПП4, агонист ГПП-1, тиазолидиндион, инсулин.

Значение йода и селена с точки зрения возрастающей распространенности аутоиммунного тиреоидита в странах с достаточным потреблением йода

Йод является микроэлементом, необходимым для нормального синтеза гормонов щитовидной железы (ЩЖ). Доказано, что избыточное потребление йода оказывает стимулирующее влияние на развитие аутоиммунного тиреоидита (АТ), при этом многие исследователи сообщают о возрастании в последнее время распространенности АТ в странах с достаточным потреблением йода.

Избыточное содержание йода в фолликулярных клетках ЩЖ при синтезе гормонов может способствовать увеличению образования активных форм кислорода, что, в свою очередь, приводит к непосредственному повреждению клеток и тканей железы и возникновению аутоиммунного состояния. Еще один микроэлемент, селен, содержащийся в больших количествах в ЩЖ, также крайне важен для ее нормального функционирования. Селен содержится в селенопротеинах, которые участвуют в защите клеток ЩЖ от оксидативного стресса, вызванного воздействием перекиси водорода (H_2O_2), образующейся при синтезе гормонов. Исследования последних лет показывают, что селен является потенциальной защитой от негативных эффектов, обусловленных избыточным потреблением йода. Таким образом, оптимальный баланс между потреблением йода и селена важен для поддержания нормальной функции ЩЖ. Потеря же такого баланса в пользу йода повышает риск развития АТ, рост распространенности которого наблюдается в странах с достаточным его потреблением.

Введение

АТ, или тиреоидит Хашимото, — это специфичное для ЩЖ аутоиммунное заболевание, характеризующееся инфильтрацией органа активированными иммунными клетками, что приводит к постепенному разрушению клеток, нарастающей дисфункции последних и, в конечном счете, к гипотиреозу. В патогенетическом процессе АТ активированные Т-лимфоциты индуцируют апоптоз клеток ЩЖ путем секреции провоспалительных цитокинов, тогда как В-лимфоциты продуцируют антитела против аутоантигенов ЩЖ, тиреопероксидазы (thyroid peroxidase — ТРО) и /или тиреоглобулина (ТГ) [1, 2]. **Накопленные данные свидетельствуют о том, что заболеваемость АТ неизменно увеличивается в странах с достаточным потреблением йода. Кроме того, в районах, ранее являвшихся эндемичными по йододефициту, устранение йодной недостаточности вследствие реализации лечебно-профилактических программ сопровождалось повышением распространенности АТ [3-5].** Как уже упоминалось, йод является важным элементом для нормального функционирования ЩЖ. Он взаимодействует с ТГ для продукции тиреоидных гормонов тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), поэтому нормальная функция ЩЖ во многом зависит от адекватного потребления йода [6]. Селен является

элементом, который в высоких концентрациях содержится в ЩЖ. Доказанной является роль селена в качестве природного антиоксиданта, он защищает клетки ЩЖ от оксидативного стресса, вызванного воздействием перекиси водорода — побочным продуктом при синтезе Т3 и Т4 с участием йода [7, 8]. **В настоящей статье представлены доказательства и аргументы в пользу того, что оптимальный баланс йода и селена является крайне важным для поддержания нормальной функции ЩЖ.**

Роль йода и балансирующий эффект селена в физиологии ЩЖ

Йод, микроэлемент, обнаруживаемый в основном в почве прибрежных районов в виде водорастворимого иодидного иона (I^-), необходим для производства гормонов ЩЖ. **Йодид активно переносится из крови в клетку ЩЖ через натрий-йодный насос (переносчик йодистого натрия) (Na^+/I^-) на базолатеральной мембране. Впоследствии йодид транслоцируется через апикальную мембрану в коллоид фолликула. В коллоиде йодид окисляется с участием ТРО и эндогенно сгенерированной H_2O_2 . Генерация H_2O_2 также необходима для йодирования тирозиновых остатков тиреопероксидазой, а также объединения йодированных тирозинов с ТГ, что является этапом синтеза Т3 и Т4. Йодирование ТГ и образование H_2O_2 происходит на апикальной мембране клетки ЩЖ, тогда как пероксид, диффундирующий в клетку, в норме нейтрализуется внутриклеточной системой антиоксидантной защиты [6, 7]. Под действием тиреотропного гормона (ТТГ), йодированный ТГ реабсорбируется в клетки ЩЖ, где он превращается лизосомами, а гормоны Т4 и Т3 непосредственно высвобождаются в кровь. В периферических тканях Т4 преобразуется путем дейодизации в активный гормон Т3. По меньшей мере три дейодиназы, каждая из которых характерна для разного вида тканей, катализируют реакции дейодизации, связанные с метаболизмом Т4 [6-8].** Сегодня рекомендуемая суточная доза йода составляет 150 мкг для взрослых. Тем не менее существует относительно узкий дозовый интервал оптимального потребления йода, так как и дефицит, и избыток йода могут приводить к увеличению распространенности заболеваний ЩЖ. Таким образом, для ее нормального функционирования требуется потребление йода в адекватных количествах [7].

Помимо йода крайне важным для физиологии ЩЖ элементом является

селен. Его название происходит от греческого слова Σελήνη — Selene, что в переводе означает «луна». **ЩЖ содержит большое количество селена в форме селеноцистеина — аминокислоты, включенной в состав таких селенопротеинов, как глутатионпероксидаза (GPx), тиреодоксинредуктаза (TRx) и йодтирониндейодиназа (IDD). Эти ферментные белки играют важную роль в защите клеток ЩЖ от окислительных повреждений и, кроме того, непосредственно в метаболизме гормонов.** Глутатионпероксидаза катализирует превращение H_2O_2 в воду, что защищает ЩЖ от оксидативного стресса. Подтипы глутатионпероксидазы GPx3 и GPx1 непосредственно катализируют реакцию превращения пероксида в воду, а GPx4 уничтожает избыточные липидные гидроперекиси в митохондриях, защищая их от повреждений. Йодтирониндейодиназа катализирует превращение неактивного Т4 в активный гормон ЩЖ Т3. В частности, дейоданы DIO1 и DIO2 дейодируют Т4 до Т3. DIO1 и DIO3, кроме того, могут выступать регуляторными пептидами, предотвращая превращение Т4 в Т3, путем химического преобразования Т4. Селенопротеин S участвует в контроле воспалительного ответа в эндоплазматической сети [9, 10]. **Исследования показывают, что для производства тиреоидных гормонов йод в организме должен присутствовать в достаточных количествах. С другой стороны, селен крайне важен для защиты ЩЖ от окислительного повреждения при синтезе тиреоидных гормонов из йода [11]. Поэтому для нормального функционирования ЩЖ соотношение в ней йода к селену должно быть оптимальным.** Сегодня рекомендуемое диетическое потребление селена для взрослых людей колеблется от 60 до 75 мкг в день [10]. Ежедневная потребность в селене во многом зависит от региона проживания конкретного человека. Если говорить в целом, уменьшенное содержание селена характерно для курильщиков, пожилых людей, лиц с заболеваниями кишечника, а также для людей, злоупотребляющих алкоголем и кофе [10].

Роль дисбаланса йода и селена в индукции АТ

АТ — это многофакторное расстройство, развитию которого способствуют и генетическая предрасположенность, и экологические факторы. Так, у генетически предрасположенных лиц в организме могут возникать факторы, оказывающие иницирующее действие на аутоиммунитет ЩЖ [2]. Считается

также, что некоторые факторы окружающей среды могут увеличить иммунность тиреоидных аутоантигенов, стимулировать процессы антигенной презентации в ЩЖ, вызывая тем самым нарушение иммунной толерантности, приводящее к аутоиммунной реакции против тиреотропных антигенов. В результате большое количество активированных Т-лимфоцитов, а также антител, производимые В-лимфоцитами, вторгаются в ЩЖ. Активированные Т-лимфоциты Th1 и Th17 провоцируют развитие иммунных реакций за счет стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов, что приводит к апоптозу клеток ЩЖ и, в конечном счете, к гипотиреозу [1, 2]. **Среди факторов окружающей среды, участвующих в развитии аутоиммунитета ЩЖ, наиболее важными являются избыточное поступление йода в организм и относительный дефицит селена [3, 11].** Хотя адекватное потребление йода необходимо для нормальной функции ЩЖ, данные эпидемиологических и клинических исследований свидетельствуют также о том, что чрезмерное потребление указанного элемента связано с увеличением распространенности аутоиммунной патологии ЩЖ и гипотиреоза [3-5]. С другой стороны, у пациентов с АТ и субклиническим гипотиреозом ограничение потребления йода приводит к снижению уровня ТТГ, что еще больше подтверждает мнение, что йод в избытке может вызывать аутоиммунитет ЩЖ [12]. Кроме того, данные, полученные в экспериментальных исследованиях на животных, свидетельствуют о том, что чрезмерное употребление йода может выступать в качестве экологического триггера для развития АТ. В экспериментальных моделях у животных было показано, что избыточное потребление йода прямо коррелирует как с уровнем заболеваемости АТ, так и с тяжестью его течения [13].

Также исследования показали, что йод непосредственно индуцирует цитокин и хемокин-опосредованную лимфоцитарную инфильтрацию паренхимы ЩЖ, что имеет решающее значение для генерации тиреоидных аутоантител и развития АТ [3]. Индуцированный избытком йода оксидативный стресс и последующее клеточное повреждение сегодня представляются в качестве потенциального триггера для такого лимфоцитарного ответа [14]. Чрезмерное содержание йода также может изменять конформацию ТГ, увеличивая антигенность пептида за счет увеличения сродства его детерминант к Т-клеточному рецептору [15]. Таким образом, избыточное потребление йода в конечном итоге приведет к нарушению иммунной толерантности и к аутоиммунной реакции. С другой стороны, в недавно проведенных исследованиях

установлено, що адекватне содержание селена является фактором защиты от йод-индуцированных аутоиммунных процессов ЩЖ [16]. В исследовании, проведенном недавно в Китае, сравнивались две страны, отличающиеся по уровню потреблению селена; было обнаружено, что аутоиммунность ЩЖ была значительно ниже в стране с адекватным потреблением селена. Кроме того, более высокий сывороточный селен ассоциировался с более низкими показателями развития АТ. Обе страны отличались скорее высоким, чем адекватным потреблением йода, чем, вероятно, и объясняется высокая распространенность заболеваний ЩЖ [17]. Приведенные данные показывают, что адекватный статус селена является защитой от аутоиммунных процессов в ЩЖ, сопряженных с избыточным потреблением йода. Дальнейшие исследования показали, что у лиц, живущих в регионах с низким содержанием селена в почве, АТ развивается значительно чаще, чем у жителей регионов с достаточным содержанием элемента [18]. Кроме того, у пациентов с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ уровни селена в крови, как правило, ниже по сравнению со здоровыми людьми [19].

Помимо клинических исследований эксперименты с участием животных также подтверждают концепцию, что селен является фактором, защищающим ЩЖ от аутоиммунного поражения. Было показано, что помимо защиты клеток ЩЖ от окислительного повреждения добавление селена увеличивает содержание регуляторных Т-клеток (Treg), количество которых уменьшается при избыточном введении йода [21]. Считается, что клетки Treg играют важнейшую роль в установлении и поддержании иммунологической толерантности, подавляя аутоиммунные реакции и предотвращая чрезмерный иммунный ответ. С другой стороны, дефицит числа или функции клеток Treg может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний [22]. **Из вышесказанного следует, что оптимальный баланс йода и селена также необходим для поддержания Treg-клеточных популяций, а также то, что добавление селена может восстанавливать нормальное регулирование аутоиммунитета.** Важно отметить, что хотя адекватный уровень селена и защищает от йод-индуцированного АТ, однако в случае комбинированного дефицита йода и селена введение последнего без нормализации потребления йода может усугубить гипотиреоз [23]. Такой эффект объясняется увеличением метаболизма в ЩЖ путем активации селен-зависимых дейодиназ, усугубляющих гипотироксинемии. Таким образом, не только дисбаланс в отношении йода к селену в пользу йода может играть важную роль в механизме АТ, но и наоборот. В нескольких недавних исследованиях изучалась эффективность селена в модификации аутоиммунного процесса у пациентов с хроническим АТ. В целом эти исследования показали, что добавление селена вызывает снижение титров анти-ТРО-антител и улучшает эхогенетику ЩЖ [24]. Также сегодня имеются предварительные данные, свидетельствующие о том, что введение селена выполняет защитную функцию у беременных женщин с АТ [25]. Для определения роли селена в патогенезе АТ необходимы дальнейшие исследования.

Выводы и перспективы

Результаты клинических исследований последних лет демонстрируют, что избыток потребления йода может служить фактором риска развития АТ. Также в исследованиях на животных показано, что высокое потребление йода усугубляет течение уже имеющегося АТ. Избыточное содержание йода в клетках ЩЖ приводит к оксидативному стрессу и повреждению тиреоцитов. Защитой от такого повреждения служит селен, адекватное количество которого чрезвычайно важно для нормального функционирования ЩЖ. Оптимальное потребление селена защищает от йод-индуцированного повреждения окислительных клеток путем повышения активности глутатионпероксидазы и обеспечивает антиоксидантную защиту

в клетках ЩЖ. Таким образом, селен играет важную роль в предотвращении индуцированного йодом АТ, при этом оптимальный баланс между содержанием йода и селена важен для поддержания функционирования ЩЖ. Поэтому можно сделать вывод, что дисбаланс йода и селена в пользу йода может быть причиной увеличения риска развития АТ в странах с достаточным потреблением йода. Клинические исследования показали, что введение селена улучшает лабораторные параметры, характеризующие состояние аутоиммунных процессов, у пациентов с установленным АТ [24]. Ожидается дальнейшие исследования с целью демонстрации влияния таких вмешательств на ход естественного течения АТ. **В настоящее время логично**

предположить, что селен предотвращает появление АТ у лиц с высоким риском развития данного состояния, вызванным повышенным потреблением йода. Таким образом, в программы профилактики йододефицита целесообразно включать рекомендации по одновременной коррекции уровня селена, что позволит эффективно предотвращать развитие АТ.

Список литературы находится в редакции.

Agathocles Tsatsoulis. The role of iodine vs selenium on the rising trend of autoimmune thyroiditis in iodine sufficient countries-an opinion article.

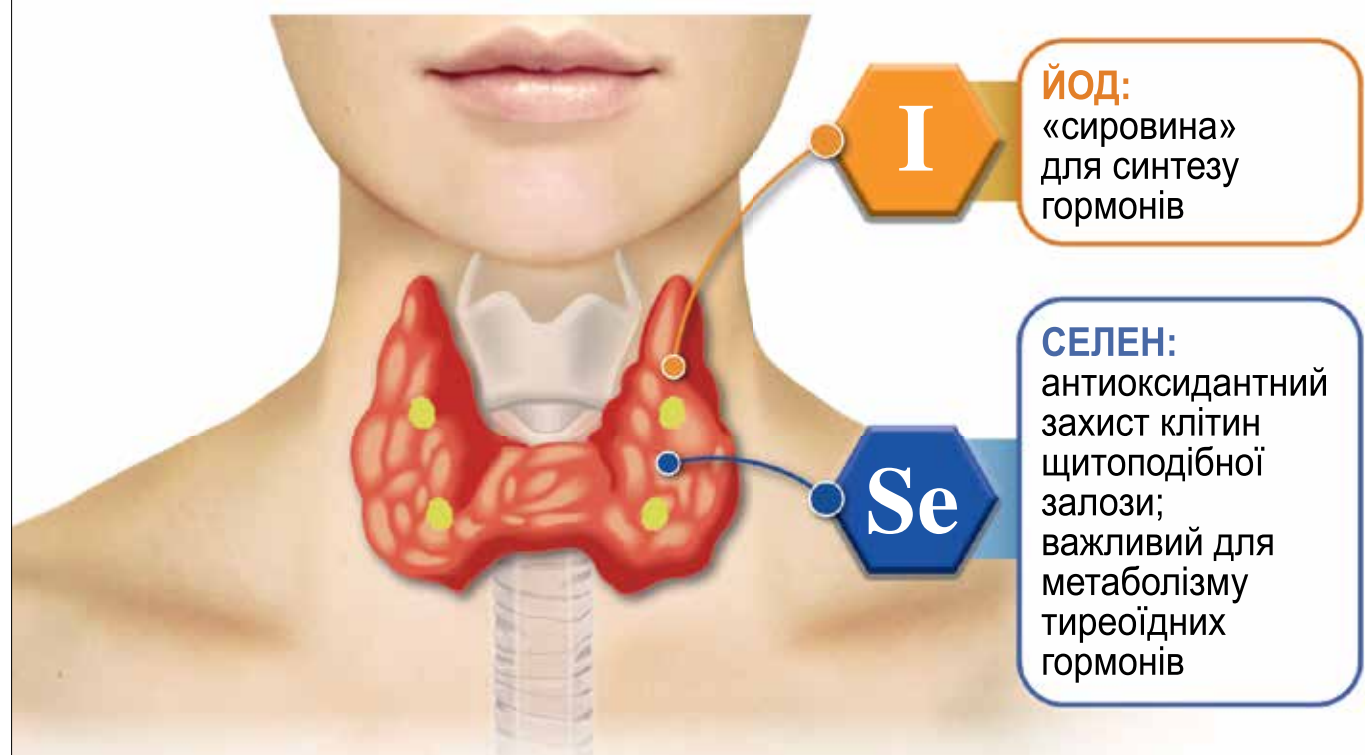
Open Acc J Thy Res. 2018;2(2):12 –14. DOI: 10.15406 oajtrt.2018.02.00012

Адаптированный перевод с англ.
Александры Меркуловой



ЙоСен®

для здоров'я щитовидки краще **ЙОД** та **СЕЛЕН**



Для дітей
від 3 до 11 років

Для дітей
старше 12 років
та дорослих

Для вагітних
та жінок,
що годують груддю



I
90 мкг

Se
25 мкг

I
150 мкг

Se
75 мкг

I
200 мкг

Se
30 мкг

OMNIFARMA

www.omnifarma.com.ua

02140, Україна, Київ, вул. О. Мишуги, 10, 2й пов.
Тел: + 38 044 377-51-15 (14,16)

Життя знову може стати
СОЛОДКИМ

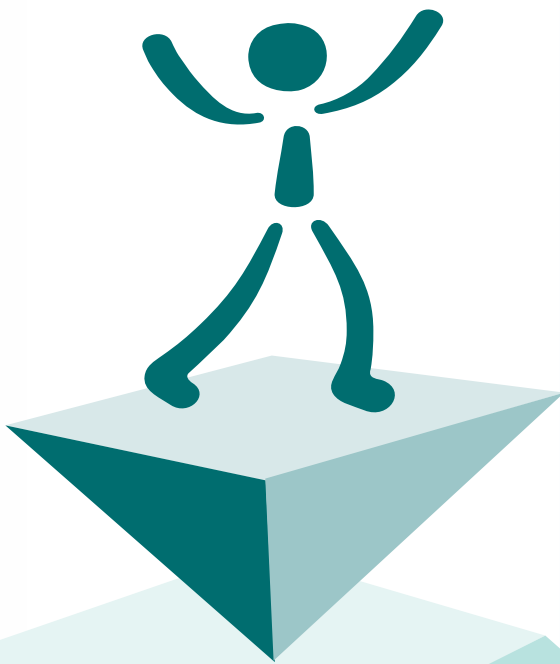
24_г

Гліклада®

Таблетки з модифікованим
вивільненням, 60 мг

Гліклазид

ВХОДИТЬ У ПРОГРАМУ
«ДОСТУПНІ ЛІКИ»



Доступна якість європейського гліклазиду!

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату Гліклада (Gliclada®)

Склад: діюча речовина: гліклазид; 1 таблетка з модифікованим вивільненням містить 60 мг гліклазиду; **допоміжні речовини:** гіпромелоза, лактози моногідрат, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки з модифікованим вивільненням. **Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки від білого до майже білого кольору, овальної форми, двоопуклі. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТХ A10B B09. **Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка.** Гліклазид — пероральний цукрознижувальний препарат, похідне сульфонілсечовини, яке відрізняється від інших препаратів наявністю гетероциклічного кільця, що містить азот та має ендоециклічні зв'язки. Гліклазид знижує рівень глюкози в плазмі крові внаслідок стимуляції секреції інсуліну β клітинами островків Лангерганса підшлункової залози. Підвищення рівня постпрандiального інсуліну та секреція С-пептиду зберігаються навіть після 2 років застосування препарату. Гліклазид має також гемоваскулярні властивості. Метаболізм Гліклазид метаболізується переважно в печінці та виводиться із сечею, менше 1 % діючої речовини виводиться із сечею у незміненому вигляді. Активні метаболіти в плазмі крові відсутні. **Виведення.** Період напіввиведення гліклазиду становить 12–20 годин. У пацієнтів літнього віку не відзначається клінічно значущих змін фармакокінетики препарату. Разовий прийом препарату Гліклада, таблеток з модифікованим вивільненням, підтримує ефективну концентрацію гліклазиду в плазмі протягом 24 годин. **Клінічні характеристики. Показання.** Цукровий діабет II типу: зниження та контроль глюкози в крові у разі неможливості нормалізувати рівень глюкози лише дієтою, фізичними вправами чи зменшенням маси тіла; попередження ускладнень цукрового діабету II типу: зниження ризику макро- та мікросудинних ускладнень, зокрема нових випадків або погіршення нефропатії у пацієнтів з цукровим діабетом II типу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до гліклазиду або до інших препаратів сульфонілсечовини, сульфаніламідів або до будь-якого компонента препарату; інсулінозалежний цукровий діабет (I тип); діабетична прекома та кома, діабетичний кетозидоз; тяжка печінкова або ниркова недостатність (у такому разі рекомендується застосування інсуліну); лікування міконазолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). **Спосіб застосування та дози.** Перо-

ральне застосування призначається тільки дорослим. Добова доза може змінюватися з 30 до 120 мг раз на добу під час сніданку. Рекомендується приймати таблетку цілою, не розжовуючи. У разі пропущення прийому таблетки наступного дня не слід збільшувати дозу. Як і при застосуванні будь-яких цукрознижувальних засобів, дозування потребує підбору залежно від індивідуальної відповіді пацієнта на лікування (рівень глюкози в крові, гліколізований гемоглобін HbA_{1c}). **Побічні реакції.** На основі досвіду застосування гліклазиду та похідних сульфонілсечовини повідомлялося про нижчезазначені побічні ефекти. **Гіпоглікемія.** Нерегулярне харчування і особливо перекушування під час терапії препаратами сульфонілсечовини, в тому числі й препаратом Гліклада, можуть призвести до розвитку гіпоглікемії. Ймовірні симптоми гіпоглікемії: головний біль, сильне відчуття голоду, нудота, блювання, стомленість, порушення сну, відчуття тривоги, дратівливість, порушення концентрації уваги, порушення свідомості та уповільнення реакцій, депресія, порушення зору і мови, афазія, тремор, парези, порушення чутливості, запаморочення, втрата самоконтролю, марення, судороги, поверхневе дихання, брадикардія, сонливість, втрата свідомості і навіть розвиток коми з летальним наслідком. Крім того, можуть спостерігатися прояви розладу адренергічної системи: підвищена пітливість, липкість шкіри, відчуття тривоги, тахікардія, артеріальна гіпертензія, прискорене серцебиття, стенокардія та серцева аритмія. Зазвичай симптоми зникають після прийому вуглеводів (цукру). Проте штучні підсолоджувачі ефекту не дають. Досвід застосування інших препаратів сульфонілсечовини демонструє, що гіпоглікемія може виникати повторно, навіть якщо ефективних заходів було вжито одразу. Якщо епізоди гіпоглікемії мають тяжкий і тривалий характер, навіть якщо вона тимчасово контролюється прийомом цукру, необхідна негайна госпіталізація та проведення заходів невідкладної медичної допомоги. Більшість випадків гіпоглікемії спостерігається у пацієнтів із супутньою інсулінотерапією. **Інші побічні ефекти.** **З боку шлунково-кишкового тракту:** абдомінальний біль, нудота, блювання, диспепсія, діарея та запори. Ці симптоми можна усунути або звести до мінімуму, якщо приймати гліклазид під час сніданку. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30 °C в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Упаковка.** Таблетки з модифікованим вивільненням, по 15 таблеток у блистері, по 2, 4 або 6.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних представників. Повна інформація про лікарський препарат знаходиться в інструкції по використанню препарату.

ТОВ "КРКА УКРАЇНА", вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г, офіс 127, а/с 42, 01015, м. Київ, тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67, e-mail: Info.ua@krka.biz, www.krka.ua.



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність в поєднанні з єдиною метою — створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

Препараты сульфонилмочевины: эффективность vs безопасность?

В медицине, даже современной, существует множество мифов, и эндокринология не является исключением. Например, что препараты сульфонилмочевины (СМ) опасны развитием гипогликемии. Миф довольно популярен среди эндокринологов, при этом весьма редко делается скидка на то, что не все препараты СМ имеют идентичный профиль безопасности. Какой же препарат СМ имеет оптимальный баланс «эффективность – безопасность» и может назначаться широкому кругу пациентов с сахарным диабетом (СД)? Сегодня в фокусе внимания – гликлазид.

Несмотря на наличие на фармацевтическом рынке большого количества сахароснижающих препаратов, адекватного гликемического контроля удается достичь только у 30-40% пациентов с СД 2 типа. С 1950-х гг. производные СМ широко используются во всем мире для лечения цАМФ-СД 2 типа. Многие годы препараты СМ рекомендуются в международных руководствах в качестве препаратов первой или второй линии терапии СД благодаря своей доказанной эффективности, хорошей переносимости и относительной доступности.

Сахароснижающий эффект препаратов СМ обусловлен стимуляцией секреции инсулина, реализуемой только при наличии достаточного количества функционально активных бета-клеток поджелудочной железы. Препараты СМ связываются с АТФ-чувствительными калиевыми каналами (K_{ATP} -каналы) на поверхности бета-клеток с помощью рецептора СМ (SUR) и закрывают K_{ATP} -каналы. Посредством механизма изменения мембранного потенциала K_{ATP} -каналы участвуют в регуляции обменных процессов в разных клетках и тканях, в т. ч. в бета-клетках поджелудочной железы.

Препараты СМ также оказывают непосредственное влияние на секрецию инсулина, однако в большей степени оно носит глюкозависимый характер (Yabe D., Seino Y., 2014). При этом существует два механизма повышения секреции инсулина: зависящий от протеинкиназы А (ПКА) и не зависящий от ПКА, который включает механизм, ассоциированный с цАМФ-связывающим белком Ерас2А, который напрямую активируется цАМФ. Ерас2А участвует в обмене гуаниновых нуклеотидов и необходим цАМФ для усиления стимуляции первой фазы секреции инсулина.

Установлено, что Ерас2А является одной из мишеней препаратов СМ и для индуцированной ими секреции инсулина необходима активация сигнального пути Ерас2А/Rap1. Таким образом, Ерас2А является мишенью как для сигнального пути инкретинов/цАМФ, так и для препаратов СМ (Кононенко И.В., Смирнова О.М., 2018). Гликлазид, в отличие от глибенкламида и глимепирида, не взаимодействует с Ерас2А. Как следствие, риск гипогликемических состояний при комбинации гликлазида с сахароснижающими препаратами инкретиновой группы, непосредственно стимулирующими секрецию инсулина, снижается.

Гипогликемия, несомненно, представляет реальную опасность для пациентов, особенно пожилого возраста. Для оценки

распространенности гипогликемических состояний при лечении препаратами СМ был проведен метаанализ 25 рандомизированных клинических исследований продолжительностью ≥ 12 недель (Schopman J.E., Simon A.C., Hoefnagel S.J. et al., 2014). У большинства из 6 тыс участников не было зафиксировано гипогликемии. Легкие гипогликемии отмечены лишь у 10% больных, значимые – у 0,8%. Реже всего эпизоды гипогликемии фиксировались при приеме гликлазида. Результаты исследований, проведенных в период Рамадана (повышенный риск гипогликемии из-за особенностей диеты), свидетельствуют, что применение гликлазида связано с очень низким риском эпизодов гипогликемии по сравнению с использованием глибенкламида и глимепирида.

Низкий риск гипогликемий на фоне терапии гликлазидом по сравнению с приемом других препаратов СМ может быть обусловлен высокой обратимостью его связывания с рецепторами SUR1 на бета-клетках, что сопровождается уменьшением избыточной стимуляции поджелудочной железы. В исследованиях с использованием клэмп-метода установлено, что гликлазид повышает чувствительность бета-клеток к стимуляции глюкозой и восстанавливает физиологически важный ранний пик секреции инсулина (Hosker J.P., Rudenski A.S., Burnett M.A. et al., 1989). Для гликлазида характерна высокая селективность к K_{ATP} -каналам поджелудочной железы. При этом препарат интактен по отношению к кардиомиоцитам и гладкомышечным клеткам сосудов. Во многих научных работах продемонстрировано, что другие препараты СМ – глибенкламид, толбутамид, глимепирид – обладают значительно меньшей селективностью и способны оказывать влияние на кардиомиоциты, нарушая процессы ишемического preconditionирования (Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A., 1986).

Важность этого заключения состоит в том, что в результате повторяющихся кратковременных эпизодов сублетальной ишемии, чередующихся с периодами реперфузии, включаются механизмы защиты от инфаркта. Важную роль при этом играют именно K_{ATP} -каналы. Блокада их препаратами может стать пагубной для миокарда в состоянии ишемии вследствие подавления ишемической предподготовки. Глибенкламид и толбутамид упраздняют кардиопротективный эффект ишемической предподготовки, поскольку способствуют закрытию калиевых каналов (McAlister F.A., Eurich D.T., Majumdar S.R., Johnson J.A., 2008). Таким образом, гликлазид является одним

из немногих сахароснижающих препаратов, оказывающих кардиопротективный эффект.

Еще одна особенность молекулы гликлазида – наличие азот-содержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью. Именно оно нейтрализует свободные радикалы (Кононенко И.В., Смирнова О.М., 2018). Этим объясняется способность гликлазида уменьшать окислительный стресс.

Таким образом, гликлазид существенно отличается от других представителей производных СМ. Он обладает высокой селективностью к бета-клеткам, обратимостью взаимодействия с рецептором СМ. Кроме того, препарат оказывает антиоксидантное действие. Как следствие – наименьший риск гипогликемических состояний, сердечно-сосудистые и нефропротективные эффекты. Доказательная база, полученная в многочисленных и многолетних исследованиях, позволила экспертам Всемирной организации здравоохранения в 2013 г. рекомендовать гликлазид для включения в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств для использования у пожилых пациентов с СД 2 типа.

Следовательно, сегодня мы можем опровергнуть миф о том, что все препараты СМ одинаково опасны в отношении развития гипогликемии. Гликлазид не только является наиболее безопасным в этом отношении представителем группы, но и обладает рядом уникальных дополнительных эффектов, что делает его препаратом выбора в ряде клинических ситуаций, в т. ч. в ситуациях с пожилыми пациентами, имеющими коморбидность, сложности с контролем гликемии и высокие сердечно-сосудистые риски.

Подготовила Елена Рыженко



Справка 3У

Гликлада – первый европейский генерический гликлазид на рынке Украины от компании КРКА. Модифицированное высвобождение гликлазида из Гликлады обеспечивает 24-часовой контроль гликемии. Эффективность и безопасность контроля гликемии гликлазидом от компании КРКА доказаны в клинических исследованиях, которые были проведены в Польше и Словакии с участием более чем 2000 пациентов. Гликлада входит в программу реимбурсации и имеет самую доступную цену среди гликлазидов в дозе 60 мг. Это дает возможность пациентам получать одновременно высококачественное и доступное лечение. Однократный прием, доказанная эффективность и доступность лечения способствуют увеличению приверженности к сахароснижающей терапии, что способствует также уменьшению расходов на госпитализацию и неотложную помощь по поводу самого СД, его осложнений и ассоциированных с этим заболеванием состояний. Гликлада – доступное качество европейского гликлазида!

Приверженность к терапии как ключевой фактор эффективности менеджмента сахарного диабета 2 типа

Современный менеджмент сахарного диабета (СД) 2 типа для пациента предполагает пожизненный и осознанный прием лекарственных препаратов, модификацию образа жизни, проведение самоконтроля гликемии, а также прохождение регулярного медицинского обследования с целью своевременного выявления и лечения осложнений. При этом одной из актуальных в диабетологии остается проблема приверженности пациента к терапии, которая значительно влияет на эффективность лечения и исходы СД 2 типа.

По данным ВОЗ (2003), плохая приверженность к терапии хронических заболеваний является глобальной проблемой и доказанным фактором риска, снижающим эффективность лечения, увеличивающим вероятность развития осложнений основного заболевания, ведущим к повышению социально-экономических издержек и снижению качества жизни пациента (Adherence to long-term therapies. Evidence for action. World Health Organization, 2003).

В клинической практике чаще всего под приверженностью подразумевается выполнение пациентом режима лекарственной терапии. Приверженность к терапии оценивается как неудовлетворительная, когда пациент принимает менее 80% или более 120% доз медикаментов, назначенных на продолжительное время (Osterberg L., Blaschke T., 2005). Для СД 2 типа (как и для любого хронического заболевания) идеальной считается 100%-ная приверженность, которая, однако, на практике является труднодостижимой. Более того, можно с высокой вероятностью утверждать, что каждый пациент адаптирует врачебные рекомендации к своей конкретной ситуации. При СД 2 типа проблема низкой приверженности значима не только для больного: несоблюдение режима сахароснижающей терапии сопровождается увеличением расходов на госпитализацию и неотложную помощь по поводу самого СД, его осложнений и ассоциированных с этим заболеванием состояний.

В практической диабетологии приверженность к лечению эмпирически оценивается как «правило 1/3». Считается, что в целом врачебных рекомендаций относительно медикаментозной терапии придерживаются около трети пациентов с СД; еще треть выполняют эти рекомендации частично и легче отказываются от лечения; треть не следуют рекомендациям врача и не принимают лекарства по разным причинам.

На эффективность сахароснижающей терапии влияет множество факторов. Факторами, связанными с врачами, являются наличие профессиональной компетенции, коммуникативные навыки и стиль поведения, финансовые и организационные возможности клиники, в которой наблюдается пациент.

В целом можно условно выделить 5 этапов успешной консультации, которые могут влиять на повышение приверженности

пациента к лечению. Первый этап (начало консультации) предполагает создание доверительных отношений между врачом и пациентом. В ходе первичной консультации врач выслушивает причины обращения пациента, определяет его психотип и социальный контекст. На втором этапе создается общая клиническая картина ситуации (сбор анамнеза, выявление симптоматики, постановка предварительного диагноза). На третьем этапе проводится непосредственная работа с проблемой пациента (оценка тяжести заболевания, риск развития осложнений, составление плана терапии). Данный этап предполагает максимальное вовлечение пациента (с учетом его психотипа). На четвертом этапе консультации происходит совместное принятие решений (поделиться выводами с пациентом, адаптировав информацию к его психотипу, убедиться в понимании и принятии пациентом плана действий). Пятый этап предполагает оценку эффективности терапии, учет ресурсов (время, лабораторные и инструментальные методы обследования, консультации специалистов), закрепление сотрудничества с пациентом, вовлечение его в менеджмент заболевания. По итогам успешного консультирования пациент должен понять свою часть задач и быть готовым осознанно выполнять разработанные для него рекомендации. Активное участие пациента в принятии решений значительно повышает его приверженность к терапии.

Существует ряд практических рекомендаций, которые могут помочь специалисту установить партнерские отношения с пациентом:

- быть проактивным, а не реактивным, понимать и управлять событиями в процессе взаимодействия с пациентом, а не реагировать на них;
- ставить конкретные и измеримые (с клинической точки зрения) цели терапии для конкретного пациента и определять сроки достижения этих целей, начиная с момента принятия решения;
- выстраивать эффективное взаимодействие с пациентом, обеспечивая обратную связь при прогрессе в достижении целей терапии;
- фокусировать пациента на уже имеющихся позитивных моментах и достижениях в его состоянии при необходимости

озвучить негативную информацию касательно полученных результатов обследования;

- ставить пациенту конкретные задачи для достижения целей терапии, которые ему по силам выполнить;
- повышать свою квалификацию, заботиться о себе, профилактируя синдром эмоционального выгорания.

Проблему приверженности, обусловленную факторами, связанными с пациентом, можно охарактеризовать известным афоризмом: «Лекарства не будут работать, если их не принимать». В перечень этих факторов входят психологические и типологические свойства личности пациента, восприятие заболевания (понимание тяжести состояния), финансовые возможности и уровень доверия к специалисту.

Улучшение приверженности повышает и безопасность пациентов, так как значительная часть менеджмента СД 2 типа основана на самообслуживании с использованием медицинских технологий (контроль гликемии в домашних условиях), соблюдении режима сахароснижающей терапии, коррекция питания (особенно углеводов), регулярные посещения врача и другие виды адаптивного поведения в соответствии с конкретной клинической ситуацией пациента. Такое поведение ВОЗ определяет как «самопомощь» (selfcare behaviours), способствующую поддержанию адекватного метаболического контроля и снижению риска развития осложнений (Adherence to long-term therapies. Evidence for action. World Health Organization, 2003).

Необходимо также отметить, что союзником как врача, так и пациента в управлении СД 2 типа являются фармацевтические компании. Как известно, чем сложнее режим приема сахароснижающего препарата (ССП), тем ниже приверженность пациента к терапии. Лекарственная форма (таблетки, инъекции), в которой выпускается тот или иной препарат, также имеет большое значение прежде всего для пациента. Поэтому современные ССП в качестве линейки фармацевтических продуктов производятся с учетом не только доказанной клинической эффективности и безопасности основного действующего вещества в его оптимальной лекарственной форме, но и культурно-этнических особенностей и предпочтений пациентов в разных странах мира.

Таким образом, понимание проблемы пациента и вовлечение его в процесс принятия решений, оптимальный выбор ССП и помощь в организации их приема способствуют повышению приверженности и достижению целей терапии при СД 2 типа.

Подготовила Наталия Позднякова



Актуальные вопросы клинической тиреології: по материалам 41-й ежегодной встречи ETA-2018

15-18 сентября в г. Ньюкасл (Великобритания) состоялось 41-е собрание Европейской тиреологической ассоциации (ETA) – авторитетной научной организации, всемирно известной своим богатым наследием в области изучения патологии щитовидной железы (ЩЖ). Ежегодные встречи ETA традиционно посвящаются обзору новых клинических данных и результатов фундаментальных исследований, а также дают возможность участникам непосредственно продолжить обучение в процессе живого общения. Так, в ходе сателлитного образовательного симпозиума, организованного компанией «Берлин-Хем/Менарини» (Германия), обсуждались актуальные вопросы, связанные с современными аспектами этиологии и диагностики, а также возможностей терапии воспалительных, аутоиммунных и пролиферативных заболеваний ЩЖ.



С приветственным словом выступил **председатель симпозиума Джордж Дж. Кахали из Университета Йоханна Гутенберга, г. Майнц (Германия)**, который отметил большое научное и образовательное значение нынешнего симпозиума, посвященного трем актуальным и клинически значимым вопросам тиреології:

- прогрессу, достигнутому в расшифровке опухолевого генома и выявившему разнообразие генетических мутаций в спектре новообразований ЩЖ;

- механизмам развития аутоиммунного тиреоидита (АИТ) после терапии алемтузумабом (ALTZ) у пациентов с рассеянным склерозом;

- проблеме гипертиреоза, индуцированного йод-контрастными веществами.

Заявленная повестка дня вызвала оживленную и содержательную дискуссию многочисленных участников симпозиума. Далее приведены некоторые тезисы из выступлений авторитетных спикеров.



Президент ETA, доктор биологических наук, профессор Пилар Санистебан, Автономный университет Мадрида (Испания) проводила молекулярные исследования в признанных международных исследовательских центрах, где изучала различные механизмы патофизиологии ЩЖ. Фокус научных работ был направлен на анализ факторов тиреоидной трансприкции и расшифровку молекулярных сигналов, контролирующих дифференциацию, развитие и распространение опухолевых клеток. В докладе «Геномный профиль рака щитовидной железы» представлены современные достижения молекулярной генетики в ранней диагностике, позволяющие применить результаты фундаментальных исследований в клинической практике.

Было отмечено, что в настоящее время рак ЩЖ является наиболее распространенным типом эндокринных злокачественных опухолей. Из-за неуклонного роста заболеваемости данной патологией диагностируется чаще, чем лейкоз, рак яичника, матки, поджелудочной железы или пищевода.

Для большинства пациентов с раком ЩЖ хирургическое лечение, терапия радиоактивным йодом (RAI), а также медикаментозная иммуносупрессия позволяют в 97,7% случаев достичь выживаемости в течение 5 лет. Тем не менее через 10 лет у 20% пациентов встречаются локальные рецидивы, а у 10% – отдаленные метастазы. Некоторые из этих пациентов теряют способность к абсорбции йода, что приводит к RAI-рефрактерному метастазированию. Общая выживаемость в таких случаях составляет менее 50% в течение 3 лет, а смертность превышает таковую от лимфомы Ходжкина, остеосаркомы или рака яичка.

С клинической точки зрения менеджмент рака ЩЖ претерпел ряд важных изменений, прежде всего в плане отказа от агрессивной терапии путем тщательной стратификации пациентов с риском рецидива. Такой подход основан на более глубоком понимании молекулярных механизмов патогенеза развития рака. Так, для стратификации риска рецидива современные рекомендации предлагают, наряду с клиническими данными, использование таких молекулярных прогностических маркеров, как BRAF и TERT. Несомненно, в ближайшем будущем дальнейшее изучение молекулярных механизмов патогенеза рака ЩЖ представит новые диагностические инструменты и маркеры.

С гипотетической точки зрения патогенез рака ЩЖ рассматривается как накопление мутаций, которые приводят к развитию и прогрессированию опухоли наряду с процессом клеточной дифференциации. Так возникают высоко- и низкодифференцированные карциномы ЩЖ: папиллярный рак (РТС), фолликулярный рак (ФТС), низкодифференцированный рак (PDTC), а также недифференцированная, или анапластическая, карцинома (АТС). Из множества генетических изменений наиболее изученными являются мутации, приводящие к активации сигнальных путей MAPK и PI3K-AKT.

Изучение геномных последовательностей многих опухолей человека прояснило их мутационный ландшафт. В частности, значительный прогресс был достигнут в расшифровке геномного спектра рака ЩЖ, выявившего разнообразие генетических мутаций при различных типах новообразований. При геномном анализе РТС редкие мутации не были статистически значимыми. Ключевым моментом является определение «драйверных» точечных мутаций, приводящих к онкотрансформации клеток. Для исследователей злокачественной геномики определенные сложности представляет идентификация специфических различий между «драйверами» мутаций и случайными изменениями, происходящими и накапливающимися в процессе роста и развития клеток. При этом полный каталог мутаций (в зависимости от их фоновой скорости) отдельного типа опухоли может составлять от 600 до 5000 образцов. Исследования, проведенные в рамках Атласа ракового генома (The Cancer Genome Atlas, TCGA), предоставляют обширную информацию о механизмах мутаций при РТС, о генах, кодирующих прогрессирование опухоли, роли некодирующих РНК, а также об идентификации новых генов предрасположенности и восприимчивости к тому или иному типу рака ЩЖ.

Установлено, что в активации различных сигнальных путей многие онкогены принимают совместное участие. Соответственно, кластеризация мутаций по известным сигнальным путям служит основой для молекулярной классификации подтипов рака. Исследования в рамках TCGA также подтвердили взаимоисключаемость BRAF- и RAS-мутаций, что позволило разработать шкалу оценки уровня экспрессии генов BRAF-RAS (BRS), в которой отображена информация о поразительных различиях в молекулярной биологии BRAF- и RAS-драйверов РТС.

В соответствии с полученными данными было выдвинуто предположение, что, хотя мутации онкогенов BRAF и RAS активируют сигнальный путь MEK-ERK, развитие опухоли происходит различными способами, которые в результате и определяют тот или иной ее цитологический тип. Докладчик отметила необходимость идентификации дополнительных мутаций генов, вовлеченных в онкогенез (EIF1AX, PIK3CA, p53 и т. д.). Так, процесс дифференцирования и прогрессирования



опухоли ЩЖ до PDTC и АТС включает в себя ряд дополнительных мутаций p53, активирующих сигнальный путь Wnt/β-катенин. Наконец, клинически значимые молекулярно-генетические подтипы опухолей ЩЖ можно определять с помощью уровня экспрессии микроРНК.

Таким образом, молекулярно-генетическая идентификация рака ЩЖ имеет важное клиническое значение как для определения способа лечения, так и для прогноза, в силу того что различные подтипы рака по-разному реагируют на конкретные методы терапии. Поэтому дальнейшее изучение молекулярно-генетических особенностей различных подтипов опухолей предлагает новые возможности ранней диагностики и разработки новых стратегий и методов лечения рака ЩЖ.



Секретарь ETA, профессор Колин Даян, г. Кардифф (Великобритания) исследует вопросы, связанные с механизмами развития АИТ, а также генетически обусловленную вариабельность уровней тиреоидных гормонов при различных заболеваниях ЩЖ. В докладе «Иммунная реконституция тиреоидита» им были рассмотрены механизмы аутоиммунного поражения ЩЖ после терапии ALTZ у пациентов с рассеянным склерозом.

Существование нового синдрома иммунной реконституции тиреоидита (ИРТ) впервые было признано специалистами несколько лет назад, когда после интенсивной антиретровирусной терапии (АРТ) ВИЧ-инфицированных, трансплантаций костного мозга и терапии ALTZ у пациентов с рассеянным склерозом регистрировались случаи аутоиммунного поражения ЩЖ. Так, болезнь Грейвса в течение 4 лет развивалась у 30% пациентов с рассеянным склерозом, а по данным 10-летних (1993-2013) наблюдений – у 41,1% пациентов. ALTZ – моноклональное антитело, связывающее CD52, мембранный гликопротеин на Т- и В-лимфоцитах и моноцитах, что приводит к лизису и истощению клеток CD52+.

Таким образом, терапевтический эффект препарата обусловлен изменением иммунного репертуара, который сопровождается последующей репопуляцией лимфоцитов.

Было отмечено, что основным побочным эффектом ALTZ является развитие аутоиммунного поражения организма, которое чаще всего происходит через 16 месяцев после окончания введения препарата, при этом величина курсовой дозы и интервалов на аутоагрессию не влияют. Наиболее часто (у 17-34% пациентов) развивается АИТ, который в основном (в 60-70% случаев) проявляется болезнью Грейвса. Механизм ALTZ-индуцированного поражения ЩЖ до конца не выяснен; возможно, происходит срыв иммунной толерантности организма к собственным клеткам и тканям, сопровождающийся синтезом пула аутореактивных Т-лимфоцитов (феномен «расширения эпитопа»). Докладчик также заметил, что аутоиммунная агрессия развивается в таких клинических ситуациях, как трансплантация костного мозга, интенсивная антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции, а болезнь Грейвса часто сопровождается реконституцией иммунной системы после лимфопении.

Спикер констатировал, что информации об особенностях течения ALTZ-индуцированной болезни

Грейвса пока не достаточно, однако есть данные (в том числе и собственные наблюдения), подтверждающие, что она может быть менее агрессивной, чем обычный АИТ, который безусловно требует терапии антитиреоидными препаратами (АТП), RAI или хирургического лечения. В некоторых случаях пациенты с ALTZ-индуцированной болезнью Грейвса достигают состояния спонтанного эутиреоза или даже гипотиреоза.

Автор доклада отдельно остановился на осложнении болезни Грейвса – орбитопатии, которая развивается у 13,4% общего числа пациентов, получавших терапию ALTZ. Однако, по его мнению, эта цифра может быть недооценена, поскольку пациентам не проводился регулярный офтальмологический скрининг или МРТ-визуализация, соответственно, субклинические или легкие формы поражения глаз не регистрировались.

Клиницисты всегда информируют пациентов с рассеянным склерозом относительно рисков дисфункции ЩЖ и необходимости регулярного биохимического скрининга. Однако в случае ALTZ-индуцированного поражения ЩЖ практическое руководство по лечению этого осложнения в настоящее время отсутствует, хотя исследования в данном направлении продолжаются.

Детальные рекомендации по менеджменту болезни Грейвса и орбитопатии содержатся в руководстве ETA-2018. Общие положения руководства предусматривают своевременное выявление и мониторинг АИТ, предупреждение осложнений, методы достижения и поддержания эутиреоза, а именно:

- у пациентов с орбитопатией Грейвса гипертиреоз должен оперативно контролироваться с помощью АТП, а эутиреоз – стабильно поддерживаться;
- у пациентов с умеренными и тяжелыми проявлениями орбитопатии ее лечение должно быть приоритетным; следует оперативно восстанавливать и стабильно поддерживать состояние эутиреоза;
- пациентам с орбитопатией Грейвса, угрожающей потерей зрения, следует назначать АТП;
- у пациентов без признаков орбитопатии метод лечения гипертиреоза может быть выбран с учетом конкретной клинической ситуации.

Таким образом, данные исследований и клинических наблюдений свидетельствуют о том, что пациентам с рассеянным склерозом необходим постоянный биохимический мониторинг в течение не менее чем 4 лет

после терапии алемтузумабом для своевременного выявления и лечения аутоиммунного поражения ЩЖ (болезни Грейвса).



Заведующий кафедрой внутренней медицины и эндокринологии Варшавского медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Томаш Беднарчук (Польша) специализируется на молекулярно-генетических аспектах, связанных с болезнью Грейвса и ее осложнениями (орбитопатией). В своем докладе «Гипертиреоз, индуцированный йод-контрастными препаратами» профессор Беднарчук рассмотрел актуальную проблему, которая заслуживает внимания клиницистов.

Учитывая тот факт, что в ежедневной клинической практике выполняется большое количество радиологических исследований с использованием йод-контрастных препаратов (ИСМ), клиницистам следует знать об их возможных побочных эффектах, включая дисфункцию ЩЖ. Воздействие ИСМ способствует последующему развитию гипертиреоза (в большинстве случаев) или гипотиреоза.

Спикер заметил, что точных данных о распространенности ИСМ-индуцированного гипертиреоза в настоящее время не установлено. Считается, что частота случаев варьирует в пределах от 1 до 10%. Это состояние чаще встречается у пациентов с ранее установленными заболеваниями ЩЖ (эндемическим/узловатым зобом с функциональной автономией ткани, болезнью Грейвса). Более высокая частота ИСМ-индуцированного гипертиреоза также встречается среди жителей регионов, эндемичных по дефициту йода. В нормально функционирующей ЩЖ ИСМ-индуцированный гипертиреоз развивается редко.

ИСМ-индуцированный гипертиреоз может быть либо субклиническим, либо манифестным; иногда встречается и тяжелое течение данного заболевания. При этом особенно важное значение ИСМ-индуцированный гипертиреоз приобретает у пожилых пациентов с кардиоваскулярной патологией.

Без лечения, при естественном течении ИСМ-индуцированный гипертиреоз обычно длится



от 1 до 18 месяцев. В качестве средства первоначальной терапии применяются адренергические β -антагонисты. Пациентам с тяжелым или длительно протекающим гипертиреозом, а также пожилого возраста и с кардиоваскулярной патологией было рекомендовано применение АТП (в отдельных случаях – в комбинации с перхлоратом натрия). После купирования эпизода острого ИСМ-индуцированного гипертиреоза следует продолжить лечение основного заболевания ЩЖ. В регионах с природным дефицитом йода в случае необходимости радиологических исследований пациентам из группы высокого риска (пожилой возраст, супрессия тиреотропного гормона и/или узловой, пальпируемый зоб) следует провести профилактическую терапию тиронамидами или перхлоратом натрия.

В обзоре представлена далеко не вся научная информация; сложно ухватить все нити живой дискуссии, как и передать атмосферу общения с авторитетными спикерами в рамках симпозиума. Однако бурное развитие эндокринологии и молекулярной генетики, а также необходимость внедрения новых терапевтических подходов в рутинную клиническую практику требуют именно таких площадок для максимально возможного в реальном времени доступа к постоянно появляющимся научным данным для специалистов из разных стран.

Подготовила **Наталья Позднякова**



ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

В США одобрен первый в своем роде препарат для таргетной РНК-терапии редкого заболевания

10 августа Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило инфузионный препарат Онпаттро/Onpatro (патисиран) для лечения периферической полинейропатии, вызванной наследственным транстретин-опосредованным амилоидозом (hATTR) у взрослых пациентов. Это первое одобренное FDA лечение пациентов с этим редким, изнуряющим и часто смертельным генетическим заболеванием, которое характеризуется накоплением аномального амилоидного белка транстретина в периферических нервах, сердце и других органах. Это также первое одобрение FDA нового класса лекарственных средств – малой интерферирующей рибонуклеиновой кислоты (siRNA).

hATTR – это состояние, которым страдает около 50 тыс. человек во всем мире. Оно характеризуется накоплением отложений аномального белка амилоида в органах и тканях организма, что мешает их нормальному функционированию. Эти отложения чаще всего встречаются в периферической нервной системе, что может привести к потере чувствительности, боли или неподвижности в руках и ногах. Амилоидные отложения могут также влиять на работу сердца, почек, глаз и желудочно-кишечного тракта. Варианты лечения данной патологии направлены на управление симптомами болезни.

Рибонуклеиновая кислота (РНК) действует как передатчик между клетками организма, переносит данные от дезоксирибонуклеиновой кислоты для контроля синтеза белков. РНК-интерференция – это процесс, который естественным образом происходит внутри клеток человеческого тела для блокировки экспрессии определенных генов. С момента открытия этого феномена в 1998 г. ученые использовали интерференцию РНК в качестве инструмента для исследования функции гена и его вовлечения в процесс поддержания здоровья и развития заболевания. Например, исследователи из Национальных институтов здравоохранения США использовали роботизированные технологии для введения siRNAs в клетки человека, чтобы индивидуально отключить почти 22 тыс. генов.

Новый класс лекарственных средств – siRNAs – вводится в участок РНК, связанный с развитием заболевания. Если точнее, то Онпаттро заключает siRNA в липидную наночастицу для доставки препарата непосредственно в печень при инфузионном введении для изменения или блокировки синтеза белков, вызывающих заболевание.

Препарат Онпаттро предназначен для вмешательства в синтез РНК аномального белка транстретина (TTR). Предотвращая выработку TTR, лекарственное средство может помочь уменьшить накопление отложений амилоида в периферических нервах, смягчить симптоматику и помочь пациентам лучше контролировать заболевание. «Существует необходимость в лечении наследственной амилоидной полинейропатии. Данная таргетная терапия обеспечивает пациентам лечение симптомов, которые непосредственно влияют на причину заболевания», – заявил Билли Данн (Billy Dunn), директор отдела неврологических продуктов Центра оценки и исследования лекарственных средств FDA.

Эффективность препарата доказана в ходе клинического исследования, в котором приняли участие 225 пациентов. Из них 148 рандомизированы в группу получения инфузии данного препарата 1 раз в 3 нед в течение 18 месяцев, а 77 – для приема плацебо с той же периодичностью. У лиц, получавших патисиран, отмечали лучшие результаты по показателям

терапии полинейропатии, включая мышечную силу, чувствительность (боль, температура, онемение), рефлексы и вегетативные симптомы (артериальное давление, сердечный ритм, пищеварение) по сравнению с пациентами, получающими инфузии плацебо. У пациентов, проходивших лечение данным препаратом, также отмечали лучшие показатели походки, состояния питания и способности выполнять элементарные действия по самообслуживанию.

Наиболее частые побочные эффекты при терапии патисираном включают реакции, связанные с инфузией: покраснение, боль в спине, тошноту, боль в животе, одышку и головную боль. Все участники исследования получали премедикацию препаратами кортикостероидов, парацетамолом и антигистаминами для уменьшения количества реакций, связанных с инфузиями. Пациенты могут также иметь проблемы со зрением, такие как сухость глаз, помутнение зрения и плавающие помутнения в стекловидном теле. Прием патисирана ведет к снижению уровня витамина А в сыворотке крови, поэтому пациенты должны дополнительно принимать этот витамин в количестве рекомендуемой суточной дозы.

FDA предоставило данному препарату статус инновационной терапии, ускоренную процедуру рассмотрения и приоритетность заявки на регистрацию. Также Онпаттро получил статус орфанного препарата.

Производит препарат компания Alnylam Pharmaceuticals Inc.

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило первую генерическую версию аутоинъектора EpiPen для экстренной помощи при аллергических реакциях

16 августа FDA одобрило первую генерическую версию оригинального аутоинъектора EpiPen и EpiPen Jr (эпинефрин) для экстренной помощи при аллергических реакциях, которые включают анафилактический шок, у взрослых и детей (с массой тела не меньше 14 кг). Одобрение на продажу своего генерического аутоинъектора эпинефрина получила компания Teva Pharmaceuticals USA. Препарат будет доступен в дозе 0,3 мг и 0,15 мг.

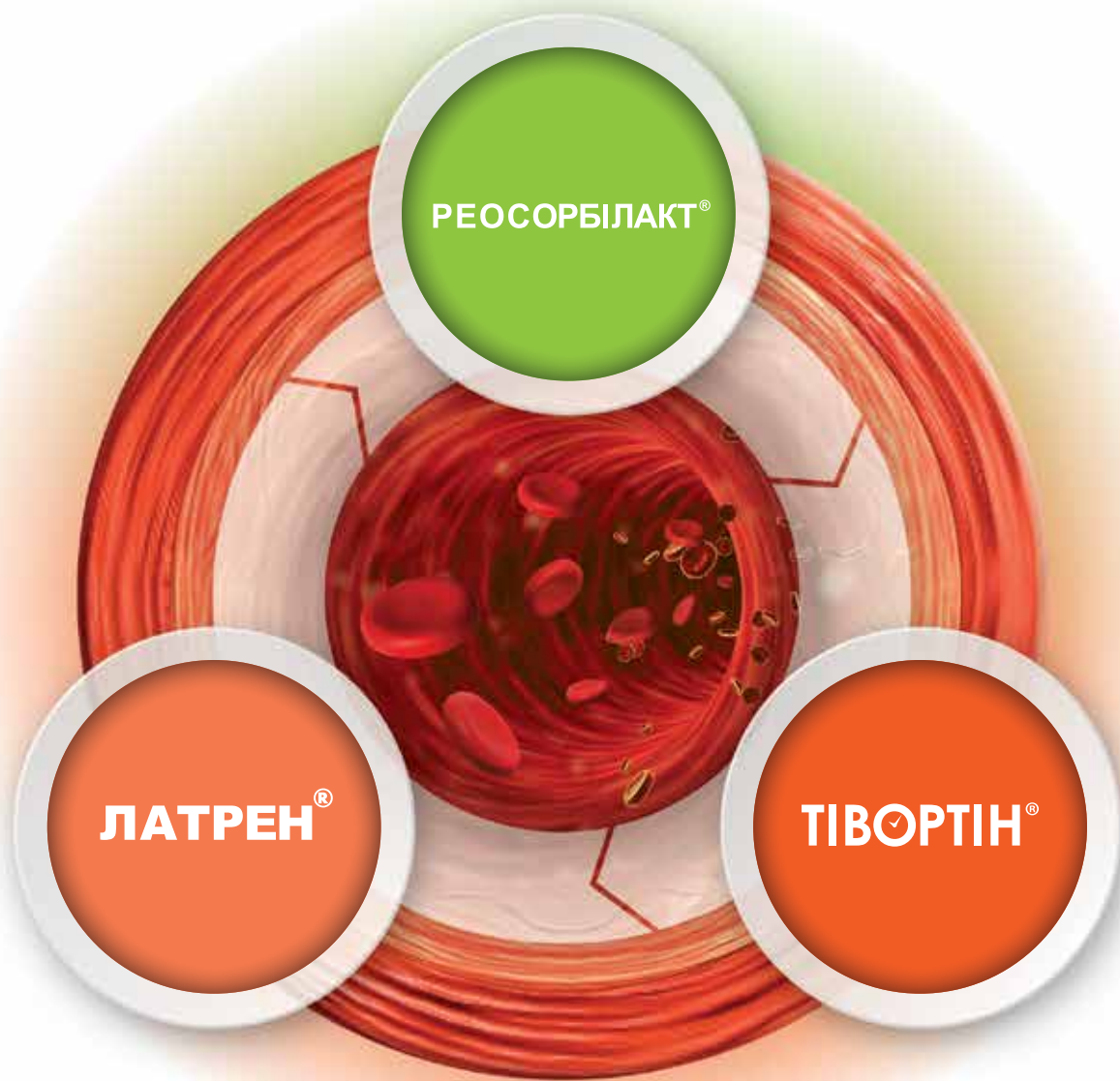
Опасные для жизни аллергические реакции могут быть спровоцированы укусами насекомых, пищевыми продуктами, лекарствами, латексом и другими веществами. Анафилаксия встречается у 1 из 50 американцев и требует немедленной медицинской помощи. EpiPen автоматически вводит дозу эпинефрина в бедро человека, чтобы остановить аллергическую реакцию.

Наиболее распространенными побочными эффектами, связанными с инъекцией адреналина, являются тревога, беспокойство, тремор, слабость, головокружение, потливость, сердцебиение, бледность, тошнота, рвота, головная боль и проблемы с дыханием. Также сообщалось о редких случаях возникновения серьезных воспалительных процессов на коже и в мягких тканях после использования препарата. У пациентов с заболеваниями сердца инъекция адреналина может вызывать стенокардию или желудочковую аритмию. Поэтому после применения препарата пациенты должны немедленно обратиться за медицинской помощью. Эпинефрин нельзя вводить внутривенно.

Официальный адрес FDA: www.fda.gov

Подготовила **Ольга Татаренко**

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНИХ ПОРУШЕНЬ



РЕОСОРБІЛАКТ® відкриває прекапілярні сфінктери



Маса ≥ 60 кг – 400 мл
Маса ≤ 60 кг – 200 мл
в/в на початку інфузійного дня
1 р/добу 10 днів

ЛАТРЕН® посилена мікроциркуляція



200 мл в/в
крапельно 1 р/добу 10 днів

ТІВОРТІН® незамінний донатор оксида азоту



100 мл в/в
крапельно 1 р/добу 10 днів

РЕОСОРБІЛАКТ®: коротка інструкція для медичного застосування

Склад: 100 мл розчину містять сорбітолу 6 г, натрію лактату 1,9 г, натрію хлориду 0,6 г, кальцію хлориду 0,01 г, калію хлориду 0,03 г, магнію хлориду 0,02 г; допоміжні речовини: вода для ін'єкцій.

Фарм. властивості. Реосорбілакт має реологічну, протишокову, дезінтоксикаційну, залужнюючу дію. Основними фармакологічно активними речовинами препарату є сорбітол і натрію лактат. Ізотонічний розчин сорбітолу має дезагрегантну дію і, таким чином, поліпшує мікроциркуляцію і перфузію тканин.

Протипоказання. Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. Реосорбілакт не застосовувати при алкалозі, а також у випадках, коли протипоказане вливання великих об'ємів рідини (крововилив у мозок, тромбоемболія, серцево-судинна декомпенсація, артеріальна гіпертензія III ступеня, декомпенсовані вади серця, термінальна ниркова недостатність), зневоднення, олігурія.

Упаковка. По 200 мл або 400 мл у пляшці, по 1 пляшці у пацці; по 200 мл або 400 мл у пляшках; по 250 мл або 500 мл у контейнерах.

Категорія відпуску. За рецептом.
РП МОЗ України UA/2399/01/01 до 29.07.2019

ЛАТРЕН®: коротка інструкція для медичного застосування

Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містять 0,5 мг пентоксифіліну; допоміжні речовини: натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид, натрію лактату розчин, вода для ін'єкцій.

Фарм. властивості. Пентоксифілін є похідним метилксантину. Пентоксифілін гальмує агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, підвищує їх гнучкість, зменшує підвищену концентрацію фібриногену у плазмі крові та підсилює фібриноліз, що зменшує в'язкість крові і поліпшує її реологічні властивості. Крім того, пентоксифілін спричиняє слабку міотропну судинорозширювальну дію, децю зменшує загальний периферичний судинний опір та має позитивний інотропний ефект. Унаслідок застосування пентоксифіліну покращується мікроциркуляція та постачання тканин киснем, найбільше – в кінцівках, ЦНС, помірно – у нирках.

Протипоказання. Латрен протипоказаний:
• пацієнтам із підвищеною чутливістю до пентоксифіліну або до будь-якої з допоміжних речовин препарату Латрен;
• пацієнтам із масивною кровотечею;
• пацієнтам з обширним крововиливом у сітківку ока, при крововиливах у мозок;
• пацієнтам у гострий період інфаркту міокарда;
• пацієнтам із виразкою шлунка та/або кишковими виразками;
• пацієнтам із геморагічним діатезом.

Упаковка. По 100 мл або 200 мл або 400 мл розчину у пляшках скляних.

Категорія відпуску. За рецептом.
РП МОЗ України UA/6388/01/01

ТІВОРТІН®: коротка інструкція для медичного застосування

Склад: діюча речовина: 1 мл містить 42 мг аргініну гідрохлориду (у 100 мл міститься 20 ммоль аргініну та 20 ммоль хлоридів); допоміжна речовина: вода для ін'єкцій.

Фарм. властивості. Аргінін (α аміно- δ -гуанідиновалеріанова кислота) – амінокислота, яка належить до класу умовно незамінних амінокислот і є активним і різнобічним клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму.

Тівортін® виявляє антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі.

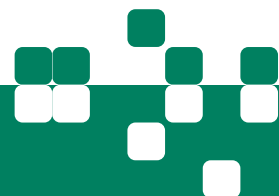
Тівортін® є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах.

Протипоказання. Підвищена чутливість до препарату. Тяжкі порушення функції нирок, гіперхлоремічний ацидоз; алергічні реакції в анамнезі; застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спіронолактону.

Упаковка. По 100 мл у пляшці №1 у пацці.

Категорія відпуску. За рецептом.
РП МОЗ України UA/8954/01/01 до 13.09.2018

Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Для розповсюдження на семінарах та конференціях на медичну тематику. Повна інформація, в тому числі і про можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.



Хроническая болезнь почек: акцент на ренопротекцию и улучшение прогноза у пациентов с сахарным диабетом

13-14 сентября во Львове состоялось очередное заседание «Школы эндокринолога». Задачей организаторов этого научно-практического мероприятия было ознакомление специалистов всех уровней эндокринологической помощи Украины с современными эффективными наработками ведущих ученых Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко Национальной академии медицинских наук Украины (г. Киев).

Представленные в рамках рабочей программы доклады были ориентированы на формирование у врача конкретных алгоритмов действия для последующего использования их



в рутинной клинической практике. С большим вниманием участники мероприятия отнеслись к выступлению **доцента кафедры нефрологии и почечно-заместительной те-
ой медицинской ака-
омного образования
(г. Киев), кандидата
к С.В. Кушниренко.
ции стала хрониче-
ск (ХБП).**

Количество пациентов с ХБП возрастает ежегодно, в том числе и тех, кто нуждается в почечно-заместительной терапии (ПЗТ). Это

заболевание является независимым фактором возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений и кардиальной смерти, что, в свою очередь, увеличивает количество нетрудоспособного населения и финансовую нагрузку на систему здравоохранения.

ХБП широко распространенное заболевание. Так, согласно отчету Renal Data System (США, 2017) распространенность ранних стадий ХБП относительно стабильная и находится на уровне 14,8%. Предположительно 30 млн взрослых американцев имеют ХБП, при этом миллионы других людей подвергаются повышенному риску. В 2015 г. было зарегистрировано 124,111 случая ХБП, а около полумиллиона пациентов получали диализ. Приблизительно 2/3 больных старше 80 лет имеют скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин.

Согласно данным ежегодного отчета регистра ERA-EDTA (Европейский

регистр пациентов на ПЗТ) за 2014 год, основными причинами почечной недостаточности являются:

- сахарный диабет (СД) – 30,3% (возглавляет список);
- артериальная гипертензия (АГ) – 20,6%;
- гломерулонефрит – 15,5%;
- поликистозная болезнь почек – 8,2%;
- пиелонефрит – 7,2%;
- почечные сосудистые заболевания – 4,0%.

ХБП определяется как нарушение структуры или функции почек длительностью >3 месяцев. Критерии ХБП представлены в таблице 1.

Согласно Клиническим практическим рекомендациям KDIGO 2012 по диагностике и лечению ХБП важными факторами, влияющими на прогноз заболевания, являются показатели СКФ и альбуминурии. Расчет СКФ для пациентов >18 лет может проводиться по формулам Кокрофта – Голта, MDRD, CKD-EPI. У пациентов в возрасте <18 лет должна использоваться формула Schwartz (табл. 2).

Принимая во внимание, что основной причиной ХБП является диабет, важно выбрать правильную лечебную тактику. Основные маркеры наличия диабетической нефропатии:

- ХБП;
- артериальное давление (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст. у пациентов >18 лет;
- протеинурия ≥ 30 мг/л (0,033 г/л);
- анемия <130 г/л (мужчины) <120 г/л (женщины);
- гиперазотемия, гиперурикемия, гиперкалиемия.

Лечение ХБП у больных СД должно быть комплексным и влиять на все перечисленные выше отягощающие факторы. Препараты выбора должны снижать АД, протеинурию, иметь ренопротекторные свойства и при этом быть метаболически нейтральными (относительно уровня липопротеинов и мочевой кислоты) и повышать чувствительность к инсулину.

Препараты выбора для лечения больных ХБП с сопутствующим СД (ADA, 2018):

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / прямые ингибиторы ренина / блокаторы рецепторов ангиотензина (ИАПФ/ПИР/БРА);
- селективные β -блокаторы;
- селективные кальциевые блокаторы;
- селективный агонист имидазолиновых рецепторов;
- диуретики.

При диабетической болезни почек назначение ингибиторов ИАПФ/БРА II рекомендовано для пациентов

с наличием микроальбуминурии 30-300 мг/сут (уровень доказательств С) или ее повышенными уровнями (>300 мг/сут) (уровень доказательств А) независимо от наличия АГ (ADA 2015). Также максимально допустимые дозы ИАПФ/БРА II рекомендуются в качестве первой линии лечения при гипертензии у пациентов с диабетом и субаракноидальным кровоизлиянием (САК) ≥ 300 мг/г креатинина (уровень доказательств А) или САК 30-299 мг/г (уровень доказательств В).

Целевые уровни давления у пациентов с СД:

- систолическое АД (САД) – 120-130 мм рт. ст., у пациентов ≥ 65 лет – 130-140 мм рт. ст.;
- диастолическое АД (ДАД) – 80 мм рт. ст.

Соответственно, терапия с помощью ИАПФ/БРА II является главной составляющей ренопротекции, принимаемые дозы должны быть максимальными, а само лечение — длительным.

Еще одним хорошо известным препаратом, влияющим на СКФ и уровень альбуминурии, является пентоксифиллин, представленный на фармацевтическом рынке Украины компанией «Юрия-Фарм» под торговым названием Латрен®.

Эффективность и безопасность указанного лекарственного средства у пациентов с ХБП 3-4-й стадии и СД подтверждены результатами испанского проспективного рандомизированного исследования PREDIAN. Его участники были разделены на 2 группы – основную (n=82) и контрольную (n=87); пациенты основной группы получали пентоксифиллин в дозе 1200 мг/день в течение двух лет. Все участники получали базисную антигипертензивную терапию ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы (РАС). К концу исследования СКФ уменьшилась в среднем на $2,1 \pm 0,4$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ в группе пентоксифиллина против $6,5 \pm 0,4$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ в контрольной группе, с разницей между группами $4,3$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ (95% ДИ $3,1$ - $5,5$; $p < 0,001$) в пользу пентоксифиллина. Процентное изменение экскреции альбумина в моче в контрольной и основной группах составляло $5,7\%$ (95% ДИ $-0,3$ - $11,1$) и $-14,9\%$ (95% ДИ $-20,4$ - $9,4$; $p = 0,001$) соответственно. Таким образом, добавление пентоксифиллина к ингибиторам РАС замедляет снижение СКФ и снижает уровень альбуминурии.

Не менее важно для прогноза заболевания регулярно контролировать уровень калия. У пациентов, получающих ИАПФ, БРА II или диуретик, сывороточный креатинин / СКФ и уровень калия в сыворотке крови нужно проверять, по крайней мере, ежегодно (ADA 2018).

Гиперкалиемиия – предиктор негативного течения ХБП. Пациенты

Таблица 1. Критерии ХБП

Маркеры повреждения почек (≥1)	1. Альбуминурия (УЭА* ≥30 мг/сут; САК** ≥30 мг/г [≥3мг/ммоль]).
	2. Изменения осадка мочи.
	3. Электролитные и другие нарушения, обусловленные тубулярными расстройствами.
	4. Гистологически подтвержденные аномалии.
	5. Структурные аномалии, определенные методами визуализации.
	6. Наличие трансплантированной почки.
Сниженная СКФ	СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² (категории ХБП 3а–5)
Примечание. *УЭА – уровень экскреции альбумина;**САК – соотношение альбумин/креатинин.	

Таблица 2. Прогноз ХБП по уровню СКФ и категории альбуминурии (KDIGO 2012)

				Категории персистирующей альбуминурии. Характеристика и уровни		
				A1	A2	A3
				Нормальная или незначительно повышена	Умеренно повышена	Выраженно повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73 м ²) Описание и диапазоны	G1	Нормальная или высокая	≥90			
	G2	Незначительно снижена	60-89			
	G3a	Незначительно или умеренно снижена	45-59			
	G3b	Умеренно или выраженно снижена	30-44			
	G4	Выраженно снижена	15-29			
	G5	Почечная недостаточность	<15			

Примечание. Зеленый – низкий риск (при отсутствии других маркеров повреждения почек или ХБП); желтый – умеренно повышенный риск; оранжевый – высокий риск; красный – очень высокий риск.

Продолжение на стр. 44.

Хроническая болезнь почек: акцент на ренопротекцию и улучшение прогноза у пациентов с сахарным диабетом

Продолжение. Начало на стр. 43.

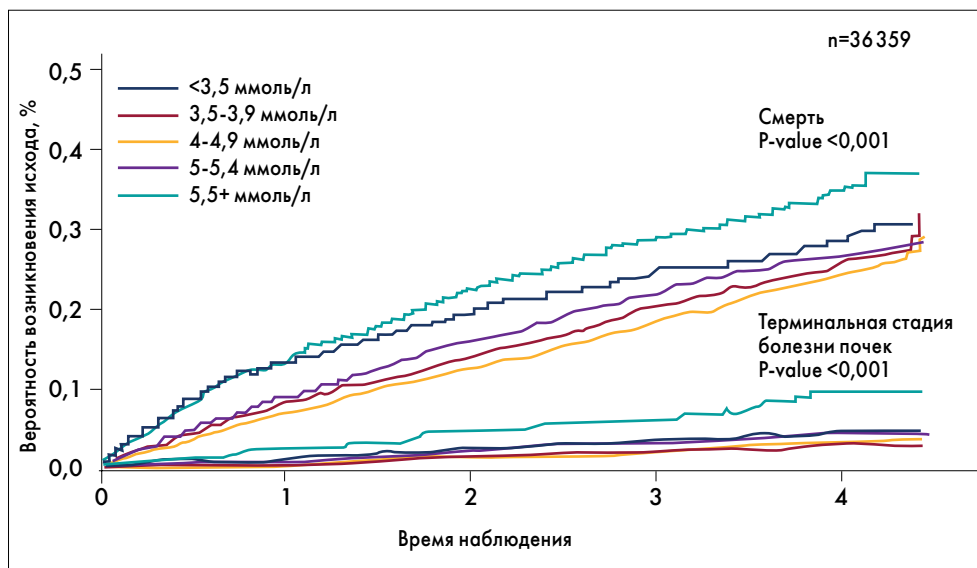


Рис. 1. Анализ американского регистра больных с ХБП (n=36359).
Критерии отбора: СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²

(Serum potassium, end stage renal disease and mortality in chronic kidney disease. Georges N. Nakhoul, Haiquan Huang, Susana Arrigain et. al. Am J Nephrol. – 2015; 41(6): P. 456-463)

с уровнем калия >5,5 ммоль/л находятся в зоне наибольшего риска, что отображено на графике (рис. 1).

Гиперкалиемия может ограничивать возможность проведения ренопротекторной терапии и препятствовать назначению антигипертензивных препаратов в адекватной дозе, служит предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений и может послужить причиной преждевременного начала ПЗТ.

Симптомы гиперкалиемии неспецифические и обычно включают в себя недомогание, мышечную слабость, онемение лица и пальцев. При анализе ЭКГ возможны следующие изменения: появление высоких Т-волн на ЭКГ; желудочковая тахикардия, затем брадикардия, увеличение интервала QRS и интервала P-R.

Лечение гиперкалиемии включает:

- ограничение приема калия с пищей и пищевыми добавками;

Справка 3У

Препарат Латрен®

и его возможности в лечении ХБП

Латрен® – комплексный препарат с усиленным микроциркуляторным действием при диабетической нефропатии. Латрен® улучшает снабжение тканей почек кислородом (устраняет гипоксию), оказывает противовоспалительное и антипролиферативное действие, а также вызывает антифибротический и реологический эффекты при диабетической нефропатии. Эффективность и безопасность Латрена подтверждены даже у пациентов с 3-4-й стадией ХБП. Добавление его к основной терапии показало выраженный ренопротекторный эффект за счет более медленного уменьшения СКФ и альбуминурии в сравнении с контрольной группой (The PREDIAN Trial).

Схемы лечения, рекомендованные взрослым пациентам

Внутривенная инфузия 100-600 мг пентоксифиллина 1-2 раза в сутки. Длительность внутривенной капельной инфузии составляет 60-360 минут.

- отмену лекарственных средств, повышающих содержание калия;
- кальция глюконат;
- натрия бикарбонат;
- глюкозу с инсулином;
- диуретики;
- гемодиализ;
- катионно-обменные смолы (полистиролсульфонат натрия).

Алгоритм обследования и лечения пациента с гиперкалиемией представлен на схеме (рис. 2).

Еще одним состоянием, которое играет ключевую роль в прогрессировании заболевания почек, является гиперурикемия.

Гиперурикемия – повышенное содержание мочевой кислоты в крови. Максимальная величина для нормального уровня составляет 360 мкмоль/л (6 мг/дл) для женщин и 420 мкмоль/л (6,8 мг/дл) для мужчин.

Данные наблюдений указывают на ассоциацию между уровнем мочевой кислоты и прогрессированием ХБП, позволяя предположить, что специфическая гипоурикемическая терапия может оказать благоприятное воздействие на нежелательные исходы у пациентов с ХБП. В небольшом числе исследований с использованием соответствующего дизайна рандомизированных клинических исследований на фоне терапии было продемонстрировано уменьшение массы миокарда левого желудочка, улучшение состояния эндотелия и замедление прогрессирования ХБП у пациентов с ХБП и симптоматической бессимптомной гиперурикемией (KDIGO 2013).

Рекомендации по лечению гиперурикемии предлагают как можно раньше, с момента установления диагноза, инициировать урат-снижающую терапию, в первую очередь это касается пациентов молодого возраста (<40 лет) или с очень высоким уровнем мочевой кислоты (МК) (>480 мкмоль/л) и/или сопутствующими заболеваниями (нарушение функции почек, АГ, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность).

Таким образом, пациентам с ХБП важно своевременно проводить мероприятия по ренопротекции для улучшения их прогноза.

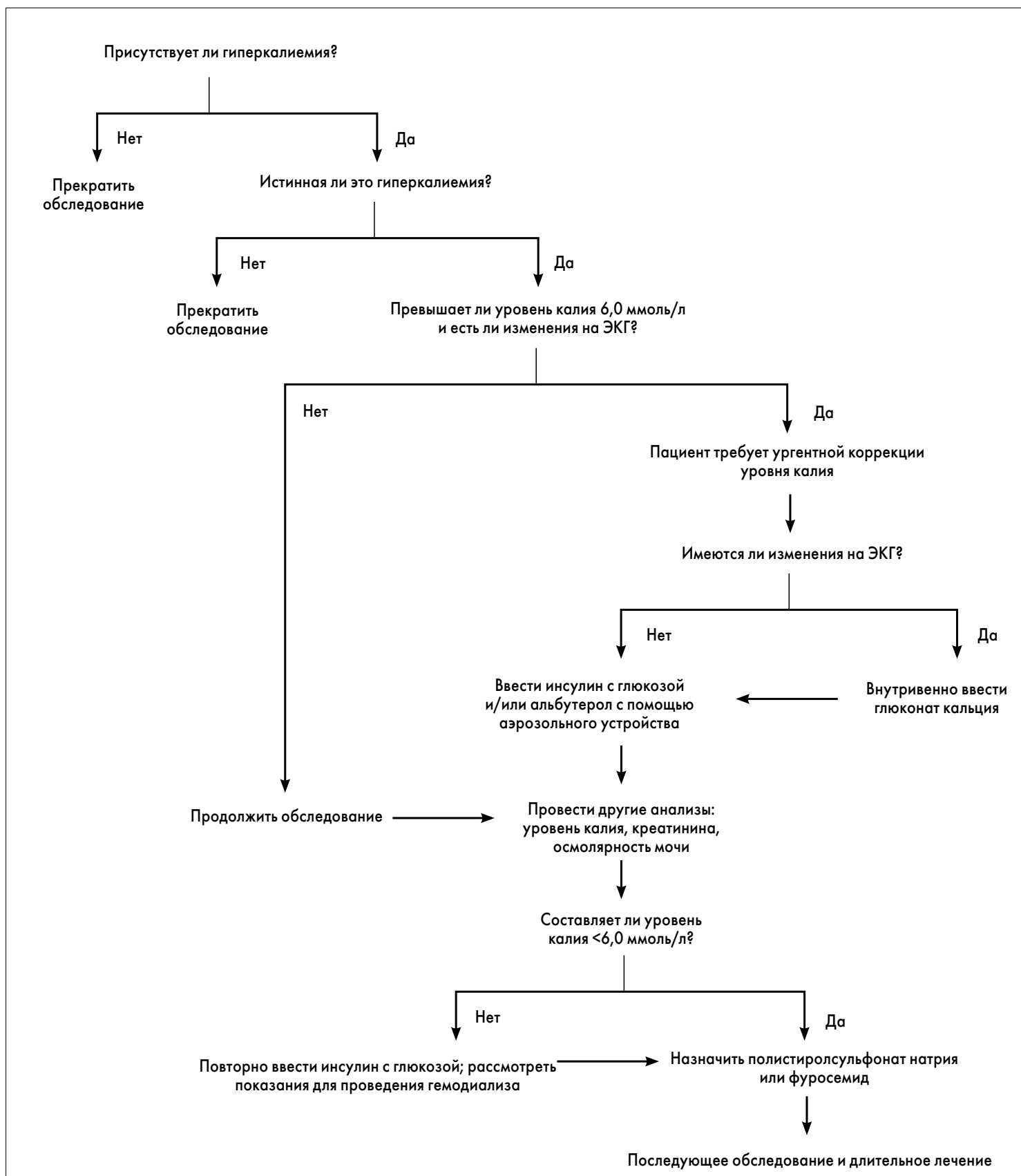


Рис. 2. Алгоритм обследования и лечения пациента с гиперкалиемией

Подготовила Анна Кирпач





НОВОСТИ ВОЗ

Молодые люди и психическое здоровье в изменяющемся мире

Половина всех психических заболеваний начинается в возрасте до 14 лет, но во многих случаях они не выявляются и не лечатся. Этой проблеме посвящен Всемирный день психического здоровья, который проходил 10 октября.

Депрессия является третьей по значимости причиной бремени болезней среди подростков. Самоубийство – вторая по значимости причина смерти среди людей в возрасте 15-29 лет. Употребление алкоголя и запрещенных наркотических средств среди подростков представляет большую проблему во многих странах и может способствовать рискованным формам поведения, таким как небезопасный секс или опасное вождение.

Расстройства пищевого поведения также вызывают беспокойство. Сейчас признается необходимость оказывать содействие молодым людям в формировании психической устойчивости с самого раннего возраста, чтобы они умели преодолевать жизненные трудности. Для формирования с самого раннего возраста психической устойчивости в целях предотвращения психических расстройств и заболеваний среди подростков и молодых людей, а также для ведения этих заболеваний и восстановления здоровья можно сделать многое. Профилактика начинается со знания и понимания ранних признаков и симптомов психических заболеваний. Родители и учителя могут способствовать формированию у детей и подростков жизненных навыков, необходимых для преодоления повседневных трудностей дома и в школе. В школах и на других уровнях сообществ может быть обеспечена психологическая поддержка. Может быть также организована, улучшена или расширена специальная подготовка работников здравоохранения в области выявления и ведения психических расстройств.

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило новый антибактериальный препарат для лечения тяжелых заболеваний легких

28 сентября Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration – FDA) одобрило новый антимикобактериальный препарат Arikayce/Арикайс (суспензия липосом амикацина для ингаляции) для лечения заболеваний легких, вызванных группой бактерий *Mycobacterium avium complex* (MAC), у пациентов, которые не отвечают на стандартное лечение.

MAC – это тип нетуберкулезных микобактерий, обычно встречающихся в воде и почве. Симптомы заболевания, вызванного MAC, чаще всего включают стойкий кашель, усталость, потерю веса, ночную потливость, а иногда одышку и кашель с кровью. За последние 10 лет повсеместно отмечается рост числа заболеваний, вызываемых MAC: в США, Японии, России и ряде стран Европы.

«По мере того как бактерии становятся невосприимчивыми к имеющимся в настоящее время антибиотикам, необходимо поощрять разработку лекарств, которые могут лечить резистентные инфекции», – сказал комиссар FDA Скотт Готтлиб (Scott Gottlieb). – Это первое лекарство, которое одобрено в рамках новой программы, направленной на стимулирование разработки новых антибактериальных средств для лечения серьезных или опасных для жизни инфекций в ограниченных популяциях».

Безопасность и эффективность Арикайса как ингаляционной терапии для применения с помощью небулайзера была продемонстрирована в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании, в котором участники испытания были разделены на 2 группы. Пациенты одной из них получали препарат Арикайс в комплексе с другими антибактериальными средствами, пациенты другой – только комплекс антибиотиков. В результате 6-месячной терапии у 29% пациентов, использовавших Арикайс, рост микобактерий в культурах мокроты по прошествии 3 мес зафиксирован не был. В группе плацебо этот показатель составил 9%.

Среди наиболее часто встречающихся побочных реакций на препарат наблюдали повышенный риск респираторных заболеваний, включая гиперчувствительный пневмонит, бронхоспазм, обострение основных заболеваний легких и кровохарканье, которые в некоторых случаях требовали госпитализации пациентов. Кроме того, среди больных, принимавших Арикайс, были распространены дисфония, кашель, ототоксичность, раздражение верхних дыхательных путей, боль в мышцах, усталость, диарея и тошнота.

Препарат производит компания Insmid Inc.

FDA одобрило первый препарат для лечения поздней стадии одного из наиболее распространенных типов рака кожи

28 сентября FDA одобрило препарат Libtayo/Либтайо (цемиплимаб) в форме внутривенных инъекций для лечения метастатического плоскоклеточного рака кожи (ПКРК) у пациентов, которым не может быть проведена хирургическая операция или радиационная терапия. Это первый одобренный FDA препарат для лечения ПКРК.

Цемиплимаб представляет собой ингибитор белка запрограммированной клеточной смерти PD-1. Блокируя сигнальный путь PD-1, лекарственное средство может помочь иммунной системе организма бороться с опухолевыми клетками. «Мы продолжаем наблюдать за изменениями в сфере разработки онкологических лекарств, нацеленных на конкретную молекулярную мишень. С одобрением Либтайо FDA утвердило уже 6 иммунных контрольных точек, нацеленных на путь PD-1/PD-L1,

для лечения различных опухолей – от рака мочевого пузыря до рака головы и шеи, а также развитого плоскоклеточного рака кожи», – сказал Ричард Паздур (Richard Pazdur), директор Центра онкологических исследований FDA и исполняющий обязанности директора Управления гематологических и онкологических продуктов Центра по оценке и исследованиям лекарственных средств FDA. – Этот тип рака трудно поддается лечению на стадиях распространения, поэтому важно, чтобы мы продолжали внедрять новые варианты лечения».

ПКРК является вторым по распространенности раком в США, где ежегодно диагностируется около 700 тыс. случаев этого заболевания. Наиболее распространенной формой рака кожи является рак базальных клеток. Плоскоклеточные клетки представляют собой тонкие плоские клетки, которые выглядят как рыбные чешуйки и находятся в ткани, образующей поверхность кожи. ПКРК обычно развивается в областях кожи, которые регулярно подвергаются воздействию солнца или других форм ультрафиолетового излучения. Большинство пациентов с ПКРК вылечиваются с помощью хирургической резекции, при этом у небольшого процента больных заболевание обнаруживается в поздней стадии и не реагирует на местные методы лечения, включая хирургию и лучевую терапию. На поздней стадии ПКРК может привести к обезображиванию на месте опухоли и локальным осложнениям, таким как кровотечение или инфекция, может распространиться (метастазировать) на локальные лимфатические узлы, отдаленные ткани и органы, стать опасным для жизни.

Безопасность и эффективность цемиплимаба изучались в 2 открытых клинических исследованиях с участием 108 пациентов (75 – с метастатической формой заболевания, 33 – с местно-распространенной формой). Согласно полученным результатам у 47,2% пациентов, получавших новый препарат, было отмечено сокращение или исчезновение опухолей. Наиболее распространенные побочные эффекты, связанные с терапией цемиплимабом, включают усталость, сыпь и диарею.

Препарат Либтайо может заставить иммунную систему атаковать нормальные органы и ткани в любой области тела и влиять на их функцию. Иногда эти реакции могут быть тяжелыми или жизнеугрожающими. Они включают риск иммунных опосредованных побочных реакций, в т. ч. проблемы с легкими (пневмонит), с кишечником (колит), с печенью (гепатит), гормональной железы (эндокринопатии), проблемы с кожей и почками. У пациентов, применявших данный препарат, следует также контролировать реакции, связанные с инфузией.

Libtayo может нанести вред развивающемуся плоду; женщинам следует сообщить о потенциальном риске для плода и использовать эффективную контрацепцию.

Препарат производит компания Regeneron Pharmaceuticals Inc.

FDA одобрило расширение применения вакцины Гардасил 9 для лиц в возрасте от 27 до 45 лет

5 октября FDA одобрило применение вакцины Gardasil/Гардасил 9 (9-валентная вакцина, рекомбинантная вакцина против вируса папилломы человека (ВПЧ) у женщин и мужчин в возрасте от 27 до 45 лет. Гардасил 9 предотвращает некоторые виды рака и заболеваний, вызванных 9 типами ВПЧ, охваченными вакциной.

Согласно данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention – CDC), ежегодно около 14 млн американцев заражаются ВПЧ, в приблизительно 12 тыс. женщин диагностируют и около 4 тыс. женщин умирают от рака шейки матки, вызванного некоторыми вирусами ВПЧ. Кроме того, ВПЧ связан с несколькими другими формами рака, поражающими мужчин и женщин.

Гардасил – вакцина, одобренная FDA в 2006 г. для предотвращения определенных видов рака и заболеваний, вызванных 4 типами ВПЧ, больше не продается в США. В 2014 г. FDA одобрило Гардасил 9, который охватывает те же 4 типа ВПЧ, что и Гардасил, а также дополнительно 5 типов ВПЧ. Гардасил 9 одобрен для применения у мужчин и женщин в возрасте от 9 до 26 лет.

Эффективность Гардасила соответствует таковой Гардасила 9, поскольку вакцины производятся аналогичным образом и охватывают 4 одинаковых типа ВПЧ. В исследовании, проведенном при участии 3,2 тыс. женщин в возрасте 27-45 лет, которое длилось в среднем 3,5 года, была показана 88% эффективность Гардасила в профилактике комбинированной конечной точки устойчивой инфекции, генитальных бородавок, предраковых поражений вульвы, влагалища и шейки матки, а также рака шейки матки, связанного с типами ВПЧ, охватываемыми вакциной. FDA утвердило применение Гардасила 9 у женщин в возрасте 27-45 лет, основываясь на полученных данных и новых результатах долгосрочного последующего наблюдения в этом исследовании.

Эффективность Гардасила 9 у мужчин в возрасте 27-45 лет была продемонстрирована в данном исследовании, а также в клиническом исследовании иммуногенности, в ходе которого 150 мужчин в возрасте 27-45 лет получали 3 дозы препарата Гардасил на протяжении 6 мес.

Безопасность Гардасила 9 оценивалась примерно у 13 тыс. мужчин и женщин. Среди побочных реакций, о которых участники сообщали наиболее часто, были боль в месте инъекции, отек, покраснение и головная боль.

FDA предоставило Гардасилу приоритетность рассмотрения заявки на регистрацию.

FDA одобрило маркетинговую лицензию дополнительной заявки Гардасил 9 компании Biologics для Merck, Sharp & Dohme Corp., дочерней компании Merck & Co. Inc.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

Подготовила **Ольга Татаренко**

Диабетическая нейропатия и сердечно-сосудистые риски у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Сахарный диабет (СД) приобрел в последние десятилетия эпидемический характер распространения в мировой популяции. Согласно данным 8-го диабетологического атласа, представленного на конгрессе Международной диабетической федерации (IDF), число больных с СД увеличилось по сравнению с 2016 годом на 10 млн и составляет 425 млн человек, причем у каждого второго больного взрослого заболевание не выявлено. Количество пациентов с СД трудоспособного возраста достигает 75%, количество больных детей и подростков – около 1 млн. Расходы на здравоохранение, связанные с диабетом, в 2017 году составили 727 млрд долларов, то есть выросли за год на 54 млрд долларов.

Наличие осложнений является тем фактором, который влияет на качество жизни и прогноз пациентов с СД. Именно этой теме, с акцентом на такое широко распространенное осложнение, как диабетическая нейропатия (ДН), был посвящен доклад **заведующей отделом диабетологии Национального института эндокринологии им. В.П. Комиссаренко (г. Киев), доктора медицинских наук Любови Константиновны Соколовой**, представленный вниманию участников заседания «Школы Эндокринолога», которое состоялось 13-14 сентября во Львове.

В докладе было отмечено, что диабетическая нейропатия представляет собой комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате развития СД.

Поражение автономных нервных волокон вызывает ряд вегетативных симптомов со стороны различных органов и систем: со стороны сердечно-сосудистой системы – безболевой или малосимптомный инфаркт миокарда и аритмии, со стороны желудочно-кишечного тракта – нарушения перистальтики, дистонию желудка и пищевода, запоры и диарею. Урогенитальная симптоматика может включать дистонию мочевого пузыря и эректильную дисфункцию. Кроме того, у пациентов могут возникать бессимптомные гипогликемические состояния, нарушения терморегуляции и потоотделения, трофические нарушения (отеки ног, безболевые язвы в местах давления и пр.).

Поражение периферических нервных волокон проявляется парестезиями, онемением и болью в ногах, атрофией мышц конечностей, парезом мышц, гипо- или арефлексией и нарушением чувствительности, что чревато возникновением язв, ран и ожогов.

Классификация ДН представлена в таблице 1. Докладчик подчеркнула, что важным эпидемиологическим моментом, касающимся ДН, является низкая осведомленность больных о наличии у них данного осложнения. Подтверждение тому – проведенное популяционное исследование, которое включило 1100 человек в возрасте от 61 до 82 лет (Bongaerts et al., Diabetes Care, 2013). В результате 91% пациентов с предиабетом и 77% с диабетом не знали, что имеют ДН, а 32% больных вообще никогда не обследовали нижние конечности, что указывает на проблемы с диагностикой периферической нейропатии. Основные диагностические методы для выявления ДН представлены в таблице 2.

Следующим этапом после постановки диагноза ДН является выбор лечебной тактики, которая должна быть комплексной, влиять на основные симптомы и звенья патогенеза, иметь доказанную эффективность и безопасность, что подкреплено отечественными и международными рекомендациями.

Как известно, наиболее важным в лечении является достижение целевых уровней гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и контроль гликемии, для чего используются пероральные сахароснижающие препараты и/или инсулин.

Следующим этапом является влияние на уже сформированные осложнения.

Согласно «Унифицированному клиническому протоколу первичной и вторичной

(специализированной) медицинской помощи больным с СД 2 типа», утвержденному приказом МЗ Украины № 1118 от 21.12.2012 г., пациентам с болевой ДН в качестве патогенетической терапии рекомендуется назначение α -липоевой кислоты внутривенно № 10-15 с последующим приемом пероральных лекарственных форм сроком до 2 мес с повторением этих курсов 2-3 раза в год.

Для симптоматической медикаментозной терапии болевой формы ДН могут быть использованы нижеперечисленные группы препаратов:

- антидепрессанты;
- трициклические антидепрессанты;

- противосудорожные средства;
- препараты местного действия.

Важным моментом, требующим настороженного отношения врача при ведении пациентов



Л.К. Соколова

Таблица 1. Виды диабетической нейропатии

Симметричная нейропатия	Асимметричная нейропатия
• Дистальная сенсорная и сенсомоторная нейропатия • Диабетическая нейропатия длинных нервных волокон • Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия	• Мононейропатия • Множественная мононейропатия • Радикулопатия • Поясничная плексопатия или радикулоплексопатия • Хроническая демиелинизирующая полирадикулонейропатия

Таблица 2. Методы диагностики диабетической нейропатии

Форма нейропатии	Клинические проявления	Методы	
		Обязательные	Дополнительные
Периферическая			
Сенсорная	Нарушения чувствительности		
	Вибрационной	Градуированный камертон (128 Гц) на медиальной поверхности головки 1-й плюсневой кости	Биотезиометр
	Температурной	Касание теплым/холодным предметом	
	Болевой	Покалывание неврологической иглой	
	Тактильной	Касание монофиламентом (массой 10 г) подошвенной поверхности стопы в проекции головок плюсневых костей и дистальной фаланги 1 пальца	
	Проприоцептивной	Пассивное сгибание в суставах пальцев стопы в положении больного лежа с закрытыми глазами	
Моторная	Мышечная слабость	Определение сухожильных рефлексов (ахиллова, коленного) с помощью неврологического молоточка	Электронейромиография
	Мышечная атрофия		
Автономная	Кардиоваскулярная		
	Гастроинтестинальная	Опрос и осмотр (дисфагия, боли в животе, чередование диареи и запоров; ночная диарея; ощущение переполнения желудка; боли и тяжесть в правом подреберье, тошнота)	Рентгенография ЖКТ; эзофагогастродуоденоскопия; скинтиграфия желудка; электрогастрография
	Урогенитальная	Опрос и осмотр (отсутствие позывов к мочеиспусканию, проявления эректильной дисфункции; ретроградная эякуляция)	Урофлоуметрия; УЗИ мочевого пузыря (объем остаточной мочи); УЗИ и дуплексное сканирование сосудов полового члена
	Нераспознаваемая гипогликемия		Непрерывное мониторирование уровня глюкозы в крови

с СД, являється станом серцево-судинної системи. Широко відомо, що СД сам по собі являється фактором, усугубляючим серцево-судинний ризик, а при наявності кардіоваскулярної автономної нейропатії сповільнює симптоми, збільшує ризик виникнення «немой» ішемії міокарда, що являється предиктором високої смертності. Соотвѣтственно, при виборі схеми лікування необхідно пам'ятати про стан серця і судин, призначати терапію з оглядкою на стан кардіоваскулярної системи, в особливості ендотелію, дисфункція якого, в комбінатії з дисліпідемією, лежить в основі патогенезу атеросклерозу.

! Следует отметить, что система синтеза и высвобождения оксида азота (NO) эндотелием обладает значительными резервными возможностями, однако потребность в постоянном стимулировании его синтеза приводит к истощению субстрата NO – L-аргинина, восполнить который призван новый класс эндотелиопротекторов – донаторов NO, эффективность которых подтверждена в ряде клинических исследований.

Так, в 6-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 33 пациентов с гиперхолестеринемией применение 1,5 г L-аргинина в комбинации с симвастатином (20 мг/сут) обусловило значительное снижение уровня триглицеридов в этой исследуемой группе по сравнению с группой, принимавшей только симвастатин (на $140,5 \pm 149,2$ и $56,1 \pm 85$ мг/дл соответственно; $p=0,048$) (Schulze F. et al., 2009).

В еще одном исследовании пероральное применение 9 г/сут L-аргинина на протяжении месяца у пациентов с СД 2 типа привело к значительному увеличению кровотока в предплечье

(на 36%) и увеличению чувствительности тканей к инсулину (Piatti P.M., Monti L.D., Valsecchi G. et al., 2001).

T.C. Wascher и соавт. в своем исследовании выявили, что L-аргинин достоверно улучшает функцию эндотелия и повышает чувствительность тканей к инсулину у больных с СД ($p<0,001$) (Wascher T.C. et al., 1997).

Еще одним веществом, имеющим важное физиологическое значение и влияние на метаболические процессы в организме, является L-карнитин, который необходим для транспортировки длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии для их дальнейшего бета-окисления и образования энергии. В миокарде жирные кислоты являются основным субстратом для получения энергии.

Кардиопротективные свойства L-карнитина при дисфункции желудочков, ишемической реперфузионной травме, аритмиях и токсическом поражении миокарда детально описаны в научной литературе (Wang Z.Y. et al., 2018).

Хорошо известными украинским медикам препаратами L-аргинина и L-карнитина, подтвердившими свою эффективность, являются Тивортин и Карнитив производства фармацевтической компании «Юрия-Фарм». Использование этих препаратов в комплексном лечении пациентов с СД и высоким сердечно-сосудистым риском позволяет влиять на основные звенья патогенеза, улучшить липидный профиль, функцию эндотелия, показатели артериального давления и тем самым снизить общую летальность.

Таким образом, рутинная диагностика и комплексный подход к лечению ДН позволяют не только повысить качество жизни пациента, но и улучшить долгосрочный прогноз благодаря снижению сердечно-сосудистого риска.

Подготовила Анна Кирпач



Справка 3У

Основной причиной смертности пациентов с СД 2 типа является развитие макро-сосудистых осложнений (поражение коронарных, церебральных и периферических артерий). В структуре летальности у больных СД основное место занимает инфаркт миокарда (55%) и инсульт (29%). Дисфункция эндотелия играет ключевую роль в нарушениях сосудистого тонуса и развитии атеросклеротических поражений артерий у пациентов с СД 2 типа. Коррекция функции эндотелия достигается терапией, направленной на устранение вазоконстрикции и повышение доступности оксида азота для клеток стенки сосудов.

Использование препаратов Тивортин и Карнитив в комплексном лечении пациентов с СД и высоким сердечно-сосудистым риском позволяет добиться следующих результатов:

- снизить уровень триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности;
- снизить уровень гликемии и гликозилированного гемоглобина;
- нормализовать артериальное давление;
- восстановить функцию эндотелия;
- обеспечить более быструю реэндотелизацию;
- уменьшить индекс массы тела;
- снизить общую летальность;
- уменьшить вероятность развития желудочковых аритмий;
- уменьшить риск возникновения стенокардии.

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

10iMF РАЗОМ X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України

IV МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

За підтримки: Президент України, Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації

Під патронатом: Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Офіційна підтримка: Національна академія медичних наук України

Організатори: ІМАПО ім. П.Л. Шупика, ІМТ, ЛМТ, Житомирська обласна лікарня

Генеральний партнер: Sanon

Офіційний партнер: ІМАПО

17-19 квітня 2019 року

КРАЇН 35, ЕКСПОНЕНТІВ 400, ВІДВІДУВАЧІВ 15000, НАУКОВИХ ЗАХОДІВ 65, ДОПОВІДАЧІВ 800, ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ 100

Міжнародний Виставковий Центр м. Київ, Броварський пр-т, 15 станція метро «Лівобережна»

MEDICAEXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMAEXPO Міжнародна фармацевтична виставка

✓ Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників

✓ Науково-практичні заходи

✓ Школи та майстер-класи на діючому обладнанні

З питань участі у виставках: +380 (44) 206-10-16, med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі: +380 (44) 206-10-99, marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA **WWW.HCM.IN.UA**

АНОНС

10iMF РАЗОМ X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

17-19 квітня 2019 року

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ: МВЦ, м. Київ, Броварський пр-т, 15

VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України

IV МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

Назустріч знаменній події

17-19 квітня 2019 р. відбудеться X Ювілейний Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині – здоров'я нації». Організують захід НАМН України, НМАПО ім. П.Л. Шупика, компанія LMT. Захід проводиться за підтримки Президента України, КМУ, МОЗ, Київської міської державної адміністрації та під патронатом Комітету з питань охорони здоров'я ВР.

Результати 9 років роботи Форуму вражають. Його відвідало більше 100 тис. фахівців з усіх куточків України та зарубіжних країн. Відбулося понад 700 конференцій, симпозіумів, семінарів, майстер-класів. Власним досвідом і цінними порадами з учасниками поділилися більше 5 тис. поважних спікерів.

На 3 дні Міжнародний виставковий центр, де проходить Форум, перетворюється на епіцентр подій. У рамках заходу відбудуться: Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO, де буде представлено повний спектр обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення від українських і зарубіжних компаній; Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO, на якій презентуватимуть лікарські препарати, парафармацевтичну продукцію, медичні вироби; VIII Міжнародний медичний конгрес, під час якого обговорюватимуться інноваційні розробки для профілактики, діагностики та лікування; MEDZOOM: акцент на досвід і професіоналізм (освітні школи й майстер-класи, що передбачають тестування обладнання й консультації).

Паралельно з Форумом відбуватимуться 2 профільні заходи: на міжнародному форумі «Менеджмент в охороні здоров'я» представники органів влади, керівники державних та приватних медичних закладів, головні лікарі та їх заступники, власники та представники бізнесу, міжнародні експерти обмінюватимуться досвідом щодо того, як адаптуватися до нових умов і налагодити якісну роботу під час реформування галузі. На VIII Міжнародній виставці медичного і оздоровчого туризму SPA&Wellness – Healthcare Travel Expo будуть представлені національні експозиції, провідні клініки, медичні та реабілітаційні центри, санаторно-курортні установи, SPA&Wellness курорти України, Польщі, Угорщини, Болгарії, Ізраїлю, Словаччини, Словенії, Туреччини, Південної Кореї, Малайзії, Румунії та багатьох інших країн.

З питань участі у виставках: тел.: +380 (44) 206-10-16, 206-10-98; e-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі: тел.: +380 (44) 206-10-99, 206-10-18; e-mail: marketing@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua

Эффективность Диабетона MR в терапии сахарного диабета 2 типа: результаты исследования EASYDia

Несмотря на то что количество современных сахароснижающих препаратов (ССП) в последние годы значительно увеличилось, производные сульфонилмочевины (в частности, гликлазид) не только остаются среди лидеров по частоте врачебных назначений, но и непрерывно пополняют доказательную базу, оставаясь в фокусе научных исследований. В этой связи несомненный интерес представляют результаты недавнего крупного международного открытого обсервационного исследования EASYDia (2018).

В исследовании EASYDia оценивалась эффективность производного сульфонилмочевины гликлазида с модифицированным высвобождением (Диабетона MR) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, с различной длительностью заболевания, вариативным индексом массы тела (ИМТ), принимающих сахароснижающую терапию и без терапии. Предпосылкой для инициации EASYDia стали результаты известного исследования ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation), в котором было показано, что постепенное повышение дозы гликлазида MR в группе интенсивной сахароснижающей терапии обеспечивает стойкий контроль гликемии, ассоциированный с долгосрочными преимуществами в снижении риска микро- и макрососудистых событий (Patel A. et al., 2008; Zoungas S. et al., 2010; Hirakawa Y. et al., 2014).

Гликлазид обладает рядом положительных характеристик, таких как эффективность, относительная безопасность, доступность. Он включен в перечень препаратов, стоимость которых подлежит реимбурсации во многих странах мира, что диктует необходимость улучшения фармакокинетических параметров и расширения линейки доз (Kalra S. et al., 2015; Gordon J. et al., 2017). Именно для этого был создан Диабетон MR 60 мг со специальным матриксом, позволяющим делить таблетку на 2 части, каждая из которых содержит ровно 30 мг действующего вещества.

Это дает возможность осуществлять терапию в суточной дозе от 0,5 до 2 таблеток гликлазида, что является удобным как для пациента, так и для врача, который проводит подбор дозы сахароснижающего препарата. В международном открытом обсервационном исследовании EASYDia оценивалась эффективность и переносимость данной лекарственной формы в ежедневной клинической практике у большой популяции пациентов с СД 2 типа с недостаточным контролем гликемии. В ходе исследования, которое длилось 6 мес, изучалась дозозависимая эффективность Диабетона MR 60 мг у различных пациентов, а также возможность клинического применения полученных результатов.

Методы

В исследовании приняли участие 7170 пациентов старше 35 лет с начальным уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) $\geq 7,5\%$, не леченные или те, которые ранее не получали инсулинотерапии. Скрининг пациентов проходил с июля 2011 года по февраль 2014-го в 596 центрах 8 стран (Армения, Грузия, Ливан, Малайзия, Россия, Словения, Швейцария, Турция). Критериями исключения из исследования были: беременность и лактация; гиперчувствительность к препаратам сульфонилмочевины, наличие противопоказаний к гликлазиду; тяжелая печеночная или почечная недостаточность (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин); сопутствующий прием миконазола; наличие онкопатологии, неконтролируемого или клинически значимого заболевания; высокая вероятность несоблюдения условий исследования.

Всем пациентам назначали 30–120 мг Диабетона MR 60 мг один раз в сутки в качестве препарата первой линии пероральной сахароснижающей терапии либо в дополнение или вместо предшествующей терапии. Целевые уровни HbA_{1c} были индивидуализированы для каждого пациента, а доза гликлазида MR 60 мг титровалась по мере необходимости в течение всего 6-месячного периода исследования.

Максимальная суточная доза исследуемого препарата ограничивалась 120 мг (2 таблетки), а необходимость ее повышения иницировалась лечащим врачом с учетом уровня глюкозы натощак, который измеряли через 1, 2 и 3 мес терапии. Если с максимальной суточной дозой гликлазида MR (120 мг) гликемического контроля достигнуть не удавалось, рассматривалась

возможность добавления второго перорального ССП. При этом целевые уровни HbA_{1c} были индивидуализированы для каждого пациента; заключительный визит к врачу осуществлялся через 6 мес от начала исследования.

Первичные и вторичные конечные точки включали среднесуточную дозу исследуемого препарата, а также снижение уровня гликозилированного гемоглобина и процент участников, достигших целевых уровней $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ и $\leq 6,5\%$ к концу исследования.

В данном ретроспективном анализе (post hoc subanalysis) стратифицировали исходные данные и результаты терапии через 3 и 6 мес в зависимости от исходных значений HbA_{1c} ($>7,0\%$ до $\leq 8,0\%$, $>8,0\%$ до $\leq 9,0\%$, $>9,0\%$ до $\leq 10,0\%$ и $>10,0\%$), ИМТ ($18,5$ до $<25,0$, $25,0$ до $<30,0$ и $\geq 30,0$ кг/м²) и предшествующей терапии. В исследовании учитывались только тяжелые случаи гипогликемии, сопровождавшиеся временной дисфункцией центральной нервной системы, с которой пациент не мог справиться самостоятельно.

Результаты

В начале исследования средний возраст пациентов (преимущественно мужского пола) составлял $58,9 (\pm 10,6)$ года, ИМТ — $30,1 (\pm 5,0)$ кг/м², уровень глюкозы натощак — $10,2 (\pm 2,8)$ ммоль/л и HbA_{1c} — $8,8 (\pm 1,3)\%$. Более 44% участников имели исходно ИМТ ≥ 30 кг/м², 12% — от $18,5$ до $24,9$ кг/м², 42% — от 25 до ≤ 30 кг/м² соответственно. Примерно у двух третей участников исходный уровень HbA_{1c} составлял $\geq 8,0\%$. Около половины исследуемой когорты пациентов на момент начала исследования имели относительно небольшой «стаж» заболевания, средняя длительность СД — $5,1 (\pm 4,4)$ года. На начало исследования большинство его участников либо не получали лечения сахароснижающими препаратами, либо в качестве первоначальной и основной терапии принимали метформин (в режиме монотерапии). Лишь небольшая часть пациентов до начала исследования получала двойную терапию, которая включала препараты сульфонилмочевины или ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) в сочетании с метформином.

Было установлено, что пошаговое повышение дозы гликлазида MR в течение 6 мес (фактическая средняя продолжительность лечения составила $5,6 \pm 1,1$ мес) ассоциировалось с улучшением гликемического контроля в исследуемой когорте пациентов. В действительности эти преимущества гликлазида MR были очевидны уже через 3 мес после начала исследования. На 3-м и 6-м месяцах уровни глюкозы плазмы натощак для всей когорты пациентов составляли в среднем $7,1 (\pm 1,7)$ ммоль/л и $6,8 (\pm 1,7)$ ммоль/л соответственно.

Наблюдалось достоверное снижение уровня глюкозы плазмы натощак на $3,4 (\pm 2,8)$ ммоль/л на фоне терапии гликлазидом в течение 6 мес ($p < 0,001$).

Уровень HbA_{1c} на 3-м месяце и в конце исследования составил $7,3 (\pm 2,5)\%$ и $6,9 (\pm 0,8)\%$ соответственно, что означает достоверное ($p < 0,001$) снижение этого показателя на $1,82 (\pm 1,25)\%$.

Подгруппа, которая на 6-м месяце исследования принимала самую высокую суточную дозу гликлазида MR (120 мг), имела самые высокие исходные уровни глюкозы натощак и HbA_{1c} — $11,1$ ммоль/л и $9,2\%$ соответственно. В среднем исходные уровни глюкозы натощак и HbA_{1c} между пациентами, принимавшими гликлазид MR 30 и 120 мг в сутки, отличались на $2,1$ ммоль/л и $0,9\%$ соответственно. На 3-м месяце исследования разница между этими группами уменьшилась до $1,5$ ммоль/л по уровню глюкозы натощак и $0,6\%$ по HbA_{1c} . При этом для уровня глюкозы натощак разрыв между двумя подгруппами на 6-м месяце исследования снизился до $1,1$ ммоль/л. Такие же тенденции наблюдались при сравнении средних значений

глюкозы натощак и HbA_{1c} в подгруппах, принимавших 60 и 120 мг, 90 и 120 мг гликлазида MR на 6-м месяце исследования. Полученные данные подтверждают, что стратегия прогрессивного повышения дозы гликлазида MR достоверно улучшает контроль гликемии и обеспечивает снижение уровня HbA_{1c} у всей когорты участников исследования ($p < 0,001$). Примечательно, что наиболее эффективное снижение HbA_{1c} наблюдалось в подгруппе с самыми высокими ($\geq 10,0\%$) его исходными уровнями (рис. 1А). При этом улучшение контроля гликемии на 3-м месяце наблюдалось во всех четырех подгруппах, стратифицированных по исходному уровню HbA_{1c} (рис. 1Б).

Также особо следует отметить, что на 6-м месяце почти у половины участников подгруппы с $HbA_{1c} \geq 10,0\%$ его уровень снизился до $\leq 7,0\%$. Более того, на 3-м месяце наблюдения в каждой из четырех подгрупп фиксировались участники, достигшие целевого уровня $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ (рис. 1Б).

В конце исследования средний вес для всей когорты составил $81,7 (\pm 13,8)$ кг; разница от исходных значений данного показателя достигала в среднем $1,3 (\pm 4,6)$ кг. При этом в 2 подгруппах с показателями ИМТ от $25,0$ до $\leq 30,0$ и $\geq 30,0$ кг/м² регистрировалось наиболее значимое снижение веса на 6-м месяце исследования — на $0,9$ и $2,2$ кг соответственно ($p < 0,001$ во всех случаях). Снижение веса в подгруппе с ИМТ $18,5$ – $24,9$ кг/м² за этот же период составило в среднем $0,54 (\pm 4,04)$ кг от исходного ($p < 0,02$).

Интересны также данные анализа уровней HbA_{1c} в подгруппах с различным исходным ИМТ. Получено достоверно значимое снижение HbA_{1c} на $1,80\%$ ($p < 0,001$) во всех подгруппах ИМТ: от $18,5$ до $\leq 25,0$ кг/м², от $25,0$ до $\leq 30,0$ кг/м² и $\geq 30,0$ кг/м².

В подгруппах, стратифицированных по предшествующей сахароснижающей терапии (в том числе перевод с другого препарата сульфонилмочевины или ингибитора ДПП-4), также были выявлены статистически значимые улучшения показателей HbA_{1c} на терапии гликлазидом MR на протяжении 6 мес исследования ($p < 0,001$).

При этом величина снижения HbA_{1c} была сходной во всех подгруппах. Также необходимо отметить, что через 3 мес терапии 49,6% пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа,

которые до начала исследования не получали лечения, а также 45,5% пациентов на монотерапии метформином успешно достигли целевых уровней $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ при добавлении к схеме терапии Диабетона MR. Кроме того, на 6-м месяце наблюдений более половины пациентов, которых перевели на терапию гликлазидом MR с другого препарата сульфонилмочевины или ингибитора ДПП-4, достигли целевых уровней $HbA_{1c} \leq 7,0\%$.

Во всей когорте пациентов отмечалась хорошая переносимость гликлазида MR. Тяжелые гипогликемические события отмечались редко: четверо из участников EASYDia (0,06% случаев) сообщили в общей сложности о пяти таких эпизодах, один из которых, как было установлено, не связан с приемом исследуемого препарата.

Также было установлено, что двое из трех пациентов с эпизодами гипогликемии принимали 90 мг гликлазида MR. Все случаи гипогликемии, предположительно, связанные с приемом исследуемого препарата с титрованием суточной дозы, разрешились оперативно и не несли тяжелых последствий.

Обсуждение

Результаты исследования EASYDia продемонстрировали, что пошаговое повышение дозы гликлазида MR 60 мг в течение 6 мес хорошо переносится и приводит к клинически значимому снижению уровня HbA_{1c} уже через 3 мес приема у лиц с СД 2 типа, не получавших инсулинотерапию, независимо от исходных значений гликозилированного гемоглобина. Кроме того, улучшение HbA_{1c} на $1,80\%$ было зарегистрировано у пациентов независимо от значений ИМТ и наблюдалось как у лиц с нормальным весом, так и при ИМТ $\geq 25,0$ кг/м². При этом наиболее значительные потери веса были отмечены именно в подгруппе с исходными значениями ИМТ $\geq 25,0$ кг/м². Наибольшее снижение уровня HbA_{1c} и массы тела наблюдалось в подгруппах с наиболее высокими исходными уровнями HbA_{1c} и ИМТ.

Следует отметить, что в течение последних 5 лет наблюдается много публикаций, посвященных оценке влияния новых ССП на сердечно-сосудистые и почечные события в когорте пациентов с СД 2 типа, большинство которых имеют сердечно-сосудистые заболевания (Scirica B.M. et al., 2013; Scirica B.M. et al., 2014; Green J.B. et al., 2015; Wanner C. et al., 2016; Mosenson O. et al., 2017; Neal B. et al., 2017). Результаты этих (и многих других) масштабных исследований вызвали как большой интерес специалистов, так и некоторое опасение относительно новых классов ССП. В то же время производные сульфонилмочевины, в частности гликлазид, остаются актуальным выбором пероральной сахароснижающей терапии для многих врачей и пациентов,

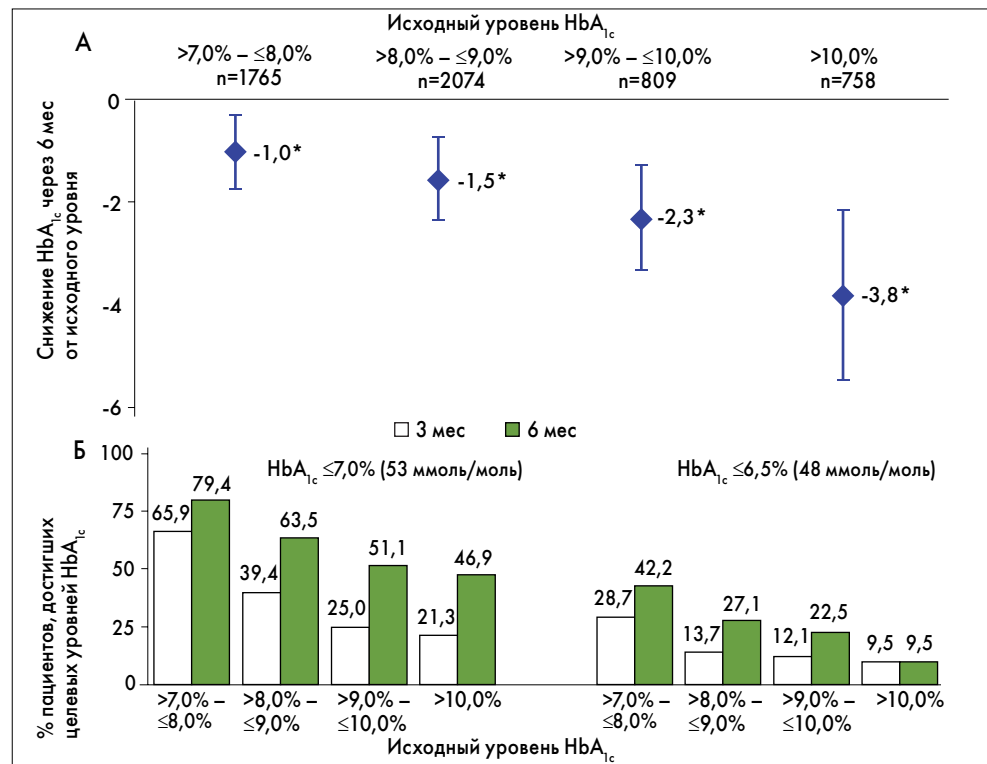


Рис. Снижение уровня HbA_{1c} на терапии гликлазидом (А) в группах, стратифицированных по исходному уровню HbA_{1c} (Б), и % пациентов, достигших целевых уровней HbA_{1c} через 3 и 6 мес терапии (* $p < 0,001$)

3y

2018

2012

2007

1. Згідно з даними PROXIMA (продажі в аптеці) на ринку препаратів сульфонілсечовини в Україні Діабетон® MR 60 мг є лідером ринку з 2006 року у гривнях, відповідно до даних продажів на річній основі (період проведення аналізу Січень, 2006 – Листопад 2018).

Матеріал призначений для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Склад: діюча речовина: гліклазид; 1 таблетка містить гліклазиду 60 мг; одна з допоміжних речовин – лактози моногідрат. **Лікарська форма.** Таблетки з модифікованим вивільненням. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні засоби. Цукрозаміжні засоби, за винятком інсуліну. Сульфоніди, похідні сечовини. Гліклазид. Код АТХ A10B B03. **Показання.** Цукровий діабет II типу у дорослих: зниження та контроль глюкози в крові при неможливості нормалізувати рівень глюкози тільки дієтою, фізичними вправами та зменшенням маси тіла; попередження ускладнень цукрового діабету II типу; зниження ризику макрос- та мікросирини ускладнень, зокрема нових випадків або поглиблення некроліти у пацієнтів з цукровим діабетом II типу, які лікуються за стратегією інтенсивного контролю глікемії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до гліклазиду або до інших препаратів сульфонілсечовини, сульфонамідів або будь-якого компонента препарату; цукровий діабет I типу; діабетична прекома та кома; діабетичні кетозидоз (в таких випадках рекомендоване застосування інсуліну); тяжка печінкова або ниркова недостатність; лікування кетонозисом; пацієнти, що одержують діуретики. **Спосіб застосування та дози.** Для парентерального застосування. Призначення тільки дорослим. Ділова доза може змінюватися від 0,5 до 2 таблеток (від 30 до 120 мг на добу). Таблетки можна було розділити на рівні дози. Добову дозу слід приймати окремою пілою, час сніданню. 1 таблетка з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR 60 мг еквівалентна 2 таблеткам гліклазиду 30 мг з модифікованим вивільненням. Таблетка з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR 60 мг підлягає поділу, що дає можливість застосовувати препарат у дозі 30 мг (0,5 таблетки) та в дозі 90 мг (1,5 таблетки). Одночасне застосування з іншими протидіабетичними препаратами: Діабетон® MR 60 мг можна застосовувати у комбинації з бігуанідами, інгібіторами альфа-глюкозидаз або інсуліном. Пацієнтам групи ризику виникнення гіпоглікемії рекомендується мінімальна початкова доза 30 мг на добу. **Побічні реакції.** Найбільш часто побічною реакцією при застосуванні гліклазиду є гіпоглікемія. Шлунково-кишкові розлади, включаючи біль в абдомінальній ділянці, нудоту, блювоту, диспепсію, діарею та запор. Дотримання рекомендацій щодо прийому препарату під час сніданню допомагає уникнути цих проявів. Рідше спостерігаються незначні небажані ефекти. З боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, еритема, макулопапулезні висипання, бруксизм реакції (так як синдром Стивенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз) та дуже рідко – нирковий висипання на еозинофілії та системними симптомами (PRESS). З боку системи крові та лімфатичної системи: гематологічні розлади виникають рідко та можуть включати анемію, тромбоцитопенію, лейкопенію, гранулоцитопенію. Зазначай ці викиди зникають після відміни лікування. З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, лужної фосфатази), гепатит (поодинокі випадки). У разі виникнення холестагічної жовтяниці лікування препаратом слід припинити. Значення небажані ефекти зазвичай зникають після відміни препарату. З боку органів зору: через зміну рівня глюкози в крові можуть виникнути тимчасові порушення зору, особливо на початку лікування. Реакції, характерні для класу препаратів сульфонілсечовини: випадки еритроцитопенії, агранулоцитозу, гемолітичної анемії, пурпури, алергічного шоків, гіпокальціємії, підвищення рівня печінкових ферментів та навіть порушення функції печінки (некротизуючий гепатит та жовтяниця), гепатит у разі рідко після застосування або одразу після встановлення ватно-ватної пов'язки з подальшою печінковою недостатністю, що загрожувало життю. **Передозування.** Передозування препаратів сульфонілсечовини може спричинити гіпоглікемію. Симптоми глибокої гіпоглікемії (без кратів сніданню та без нервової системи) необхідно коригувати прийманням вуглеводів (цукру), короткою дозою цукрозаміжних препаратів та/або дієти. **Ретельний нагляд** за пацієнтом слід продовжувати, поки лікар не буде впевнений, що пацієнт у безпеці. Також гіпоглікемія з розвитком коми, конвульсій або інших неврологічних розладів потребує негайної медичної допомоги з негайною госпіталізацією. При встановленні діагнозу гіпоглікемії коми або при підозрі на розвиток коми пацієнту необхідно швидко внутрішньовенно ввести 50 мл концентрованого розчину глюкози (від 20% до 30%) з подальшим постійним введенням менш концентрованого розчину глюкози (10%) з частотою, яка буде підтримувати рівень глюкози в крові понад 1 г/л. Необхідно забезпечити постійний нагляд за пацієнтом. Залежно від стану пацієнта лікар приймає рішення щодо подальшого моніторингу гіпоглікемії. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Пероральні цукрозаміжні препарати (включаючи Діабетон® MR 60 мг) не слід застосовувати під час вагітності. При плануванні або одразу після встановлення вагітності необхідно переконатися, що жінка не приймає жодних цукрозаміжних препаратів на інсулін. Діабетон® MR 60 мг протипоказаний під час годування груддю через можливість виникнення неонатальної гіпоглікемії. **Особливості застосування.** Цей препарат слід призначати тільки тим пацієнтам, які мають можливість регулярно харчуватися (включаючи сніданню). Виникнення гіпоглікемії більш вірогідне при низькокалорійному харчуванні, довготривалому або сильному фізичному навантаженні, вживанні алкоголю або застосуванні комбинації гіпоглікемічних препаратів. При прийомі препаратів сульфонілсечовини може виникати гіпоглікемія. Індивідуальна гіпоглікемія може бути тяжкою та тривалою. В такому випадку може бути необхідною госпіталізація та призначення глюкози на декілька днів. Для зниження ризику виникнення епізодів гіпоглікемії необхідно брати до уваги індивідуальні особливості пацієнта, давати їм чіткі пояснення та ретельно підбирати дозу. У пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ) слід бути обережними та розглянути питання щодо призначення альтернативної терапії іншого класу. При одержанні препарату вважайте, що пацієнт повинен зрозуміти механізми порушення переносимості лактози, синдромом мальабсорбції глюкози та галактози, недостатності лактази. Лактозу не рекомендується призначати цей препарат. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні авто транспортом або іншими механізмами.** Діабетон® MR 60 мг може мати незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами. Пацієнт слід знати симптоми гіпоглікемії, якими їх розпізнавати та у разі їх виникнення бути обережними під час керування автомобілем або роботи з іншими механізмами, особливо на початку лікування. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Препарати, одночасне призначення з якими може підвищити ризик гіпоглікемії. Протипоказане одночасне застосування: міконазол, кетолон, Не рекомендується одночасне застосування: фенілбутазол, анальгін. Комбінації, що потребують обережності: інші цукрозаміжні препарати (інсулін, акридоза, метформін, тіазолідініони, інгібітори дипептидилпептидаз-4, агоністи рецепторів глюкокортикоїдів пептиду-1 (ГПП-1)), β-блокатори, флуоканазол, інгібітори АТФ (катептрин, енапартин), загальні анестетики, Н2-рецептори, інгібітори МАО, сульфоніди, кларитромицин та стероїди протизапальні препарати. Препарати, одночасне призначення з якими може підвищити ризик виникнення гіпоглікемії. Не рекомендується одночасне застосування: з даназолом. Комбінації, що потребують обережності: хлорпромазид, глюкокортикоїди, пероральні контрацептиви, ритоніри, саліцилати, трибутилі, препарати вазодилаторів. Комбінації, які слід брати до уваги. Антимікробні засоби (включаючи ванілін та ін.). При одночасному застосуванні з антимікробними препаратами сульфонілсечовини можуть потенційно впливати на лікування обох останніх. У разі необхідності дозу антибіотиків можна збільшувати. **Фармакологічні властивості.** Фармакокінетика. Дієчна речовина гліклазид – це пероральний цукрозаміжний засіб, який є похідним сульфонілсечовини та відрізняється від інших препаратів наявністю гетероциклічного кільця, що містить азот та має ендокринні зв'язки. Гліклазид знижує рівень глюкози в плазмі крові внаслідок стимуляції секреції інсуліну β-клітинами островців Лангерганса підшлункової залози. Підвищення рівня постпрандіального інсуліну та секреції С-пептиду збільшують наявність інсуліну в крові відповідно до прийнятності чи навантаження глюкозою. **Упаковка.** По 15 таблеток у блистері (ПВХ/алюміній). По 2 блистери у коробці з картоном. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/2158/02/02. Наказ №197 від 16.03.2016.

НАКАЗ МОЗ УКРАЇНИ
ВІД 23.07.2018 № 1367
(у редакції Наказу МОЗ
України від 03.08.2018
року № 1446)

**ПІДЛЯГЄ ЧАСТКОВОМУ
ВІДШКОДУВАННЮ**

* Інформація представлена у скороченому вигляді, більш детальну інформацію викладено в інструкції для медичного застосування препарату.

Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна». 01054, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24. Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 494-1

Ю.С. Рудик, д.м.н., профессор, С.Н. Пивовар, к.м.н., ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Гормоны щитовидной железы и миокард. Клиническое значение синдрома низкого трийодтиронина

В настоящее время большинство молекулярных и клеточных механизмов влияния гормонов щитовидной железы (ГЩЖ) на сердечно-сосудистую систему (ССС) хорошо изучено. Среди основных выделяют эффекты, связанные с действием тиреоидных гормонов (ТГ) на уровне генома, негеномные, обусловленные прямым влиянием ТГ на миокард (включая воздействие на мембраны, саркоплазматический ретикулум и митохондрии), а также воздействие ТГ на периферическую циркуляцию [13].

Основные продукты ЩЖ — тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) — синтезируются под воздействием тиреотропного гормона (ТТГ). ЩЖ преимущественно секретирует Т4 (80-85%). Около 80% циркулирующего Т4 превращается на периферии в результате дейодирования при помощи дейодиназы 1 и 2 типа (с удалением атома йода из внутреннего кольца молекулы) в активную форму Т3 (35%) или реверсивный Т3 (45%), и лишь 15-20% Т3 образуется в самой ЩЖ. Этот процесс является главным источником Т3. Реверсивный Т3 представляет собой очень слабый агонист, который образуется в относительно больших количествах при хронических болезнях, при углеводном голодании и в организме плода. Преобладающей метаболически активной молекулярной формой гормона является, по-видимому, Т3, поскольку он связывается с рецепторами клеток-мишеней со сродством, в 10 раз превышающим сродство Т4. В настоящее время процесс дейодирования в тканях считается важным механизмом, посредством которого сами клетки регулируют количество активного гормона. Имеющиеся данные демонстрируют, что уровень Т3 значительно снижается после инфаркта миокарда (ИМ) в модели у животных и у людей в связи с уменьшением превращения Т4 в Т3 и увеличением конверсии Т4 в реверсивный Т3 с помощью дейодиназы III.

Хотя синдром низкого трийодтиронина долгое время считался полезным адаптивным механизмом, активизирующимся в условиях стресса, некоторые исследования показали, что низкий уровень Т3 за счет избыточного превращения Т4 в Т3 может оказывать неблагоприятное прогностическое влияние на различные острые и хронические нарушения ССС [23, 50]. Важно отметить, что многие изменения функции ССС, наблюдающиеся при субклиническом гипотиреозе, регрессируют в случае нормализации тиреоидного статуса [42].

На основании доказательств, полученных на клеточной модели (from cells), на модели у животных и у людей, кажется вероятным, что своевременное применение ТГ может способствовать регенерации поврежденного миокарда [41]. ГЩЖ играют важную роль в пренатальном развитии миокарда [39]. В неонатальном периоде повышение плазменного уровня Т3 модулирует трансформацию фетальных миокардиальных белков (тяжелые цепи миозина) в зрелую форму (изоформы α и β). На ранних этапах поражения миокарда происходит активация генов, ответственных за синтез фетальных протеинов, предлагающая дифференциацию клеток [39]. В этом контексте на раннем этапе патологии синдром низкого трийодтиронина может способствовать репарации миокарда, однако в долгосрочной перспективе может привести к непоправимому повреждению.

Существует гипотеза, согласно которой низкий уровень Т3, развивающийся вскоре после ишемии миокарда (т. е. гипотиреоз сердца), и заместительная терапия трийодтиронином могут противодействовать прогрессированию патологического ремоделирования миокарда, благотворно влияя на выживаемость миоцитов, уменьшение выраженности интерстициального фиброза в неишемизированном миокарде, предотвращение микрососудистых потерь и замедление патологической гипертрофии.

Митохондрии — посредники влияния ТГ на миокард

Гибель миоцитов в настоящее время признается важнейшим фактором в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [16, 17, 36]. Вместе с тем апоптоз миоцитов является важным событием после острого ИМ и может быть ответственным за гибель большей части последних во время острой ишемии, а также за прогрессирующее уменьшение их числа на протяжении подострой и хронической стадии. Апоптоз

был выявлен в периинфарктной зоне. Ингибирование апоптоза миоцитов улучшает функцию левого желудочка (ЛЖ).

Трийодтиронин приводит к активации внутриклеточных сигнальных киназ. В эксперименте было продемонстрировано, что трийодтиронин уменьшает апоптоз клеток в условиях стресса. Один из основных механизмов кардиопротекторного эффекта включает активацию фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы (PI3K/Akt) и внеклеточной регулируемой киназы 1 и 2 типа (ERK1/2). Добавление Т3 в сыроворотку культуры миоцитов предотвращало ишемически индуцированный апоптоз через Akt-опосредованный механизм. Таким образом, Т3 может подавлять апоптоз кардиомиоцитов после острого ИМ. В модели ишемии-реперфузии сердца крыс Лангендорфа использование Т3 значительно усиливало восстановление функции и снижение апоптоза миоцитов посредством активации PI3K/Akt и ERK1/2.

Предполагается, что кардиопротекторное влияние ГЩЖ осуществляется через регулирование функции митохондрий. Их вклад в биоэнергетические функции последних осуществляется за счет непосредственного участия в регулировании потока кальция в ишемизированном миоците, синтеза активных форм кислорода и антиоксидантных реакций [22]. Неудивительно, что митохондриальная дисфункция играет решающую роль в возникновении и развитии сердечной недостаточности (СН) [1, 22]. Эти данные показывают важность новых терапевтических подходов, направленных на поддержание функционирования митохондрий.

ГЩЖ известны как модуляторы митохондриального биогенеза. Изменение статуса ЩЖ ассоциируется с биоэнергетическим ремоделированием миокардиальных митохондрий и глубокими модификациями в биохимических процессах кардиомиоцитов, что в конечном счете отражается на морфо-функциональном состоянии миокарда в целом. Недавнее исследование показало, что раннее применение Т3 предотвращает ремоделирование сердца и уменьшает интенсивность апоптоза кардиомиоцитов посредством восстановления функций митохондрий в модели постишемической СН. Предложенные механизмы, лежащие в основе этого кардиопротекторного эффекта Т3, обусловлены регуляцией митохондриального транскрипционного фактора (mtTFA), пролиферацией пероксисом через активацию γ-рецепторов коактиватора 1α (PGC-1α) и открытием защитных митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов (mitoK-АТФ) [17].

Продemonстрировано, что СН может также быть вызвана перегрузкой митохондрий кальцием во время ишемии [36]. Нарушение гомеостаза Ca²⁺ является универсальным механизмом СН у человека и других млекопитающих и в значительной степени зависит от снижения экспрессии кальциевой АТФазы саркоплазматического ретикулума (SERCA) или ее ингибирования фосфоламбаном (PLB). Уменьшение активности SERCA при заболеваниях сердца приводит к перегрузке цитозоля кальцием с последующим снижением сократимости миоцитов, митохондриальной дисфункцией, что в конечном счете обуславливает гибель клетки.

Установлено, что ГЩЖ являются мощными регуляторами экспрессии SERCA2a-помпы и сократимости кардиомиоцитов. Существует тесная корреляция между скоростью поглощения кальция саркоплазматическим ретикулумом и соотношением PLB к SERCA2a в миоцитах при гипотиреозе, эутиреозе, что определяет инотропную функцию сердца. При этом низкая экспрессия SERCA при гипотиреозе может быть восстановлена коррекцией гормонального статуса посредством применения ГЩЖ. Более того, исследования, проведенные



Ю.С. Рудик

с участием людей (биопсия миокарда), показали, что применение Т3 в физиологических дозах в острый период ИМ приводило к восстановлению уровня кальция в ишемизированной зоне, в отличие от пациентов, которые не получали экзогенный Т3 [17]. Вполне вероятно, что синдром низкого трийодтиронина, который наблюдается в ходе эволюции заболевания сердца, может способствовать патологическому ремоделированию миокарда за счет нарушения функционирования митохондрий и их кальциевой перегрузки.

В последнее время была доказана важная роль микроРНК в ингибировании митохондриально-опосредованного пути апоптоза кардиомиоцитов [49]. В частности, микроРНК-30 активно экспрессируется в кардиомиоците, однако ее уровень значимо снижается в ответ на окислительный стресс или во время ишемии/реперфузии [21, 30, 47]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что в модели ишемии/реперфузии миокарда у крыс 3-дневное применение физиологических доз Т3 способно поддерживать сократительную способность миокарда и функцию митохондрий в приграничной области ишемического повреждения и что этот эффект связан с поддержанием уровней микроРНК-30a.

ГЩЖ и интерстиций миокарда и сосудов

Наряду с кардиомиоцитами сердце содержит много других «немиокардиальных» клеток, таких как фибробласты, эндотелиоциты, гладкомышечные миоциты и клетки иммунной системы, которые играют важную роль как в физиологическом, так и патологическом состоянии.

Во время повреждения миокарда кардиофибробласты подвергаются преобразованию от клеток покоя, участвующих в поддержании внеклеточного матричного гомеостаза, в активные клетки, которые играют центральную и динамическую роль в репарации зоны некроза. Этот метаморфоз кардиофибробластов ассоциируется с несколькими различными фенотипическими стадиями, включающими пролиферацию клеток, хемотактическую миграцию, ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса. Данные процессы координируются продукцией специфических цитокинов: интерлейкинов (например, IL-1 и IL-6), хемокинов и факторов роста (к примеру, TNF-α и TGF-β) [5, 12, 43, 45].

Среди основных эффектов репарации экстрацеллюлярного матрикса выделяют непрерывный синтез и депонирование интерстициального коллагена, что связано с дерегулированием матричных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов (TIMPs). Указанные изменения ухудшают диастолическую функцию миокарда, что наряду со снижением сократительной способности ведет к прогрессированию СН [5, 7, 46]. Предполагается, что ГЩЖ играют важную роль в гомеостазе экстрацеллюлярного матрикса. Это было доказано в моделях с гипо-/гипертиреозом. Сообщалось, что синтез мРНК коллагена типа I, основного фибриллярного коллагена в сердце, подавляется ГЩЖ. В аналогичных опытах с индуцированной ГЩЖ миокардиальной гипертрофией было обнаружено увеличение активности MMP1, MMP2 и TIMP2 без признаков миокардиального фиброза или воспалительной реакции [24]. Т3 также может подавлять активацию некоторых факторов транскрипции, таких как активаторные протеины-1 (AP-1), которые индуцируют ММП и экспрессию гена коллагена. Гипотиреоидное состояние приводит к экспрессии предшественников коллагена в культуре кардиофибробластов крыс. Применение ГЩЖ инвертирует этот эффект только в присутствии рецепторов к тиреоидным гормонам α и β (TRβ и TRα) [59]. В целом экспериментальные данные показывают, что ГЩЖ могут избирательно подавлять кардиофиброз и имеют большое значение в регрессии фиброза. Однако о влиянии клинического использования физиологических доз ГЩЖ на ремоделирование

экстрацеллюлярного матрикса в условиях окислительного стресса никогда не сообщалось. G. Nicolini и соавт. (2013) предполагают, что изучение указанного вопроса может иметь решающее значение в аспекте нового терапевтического подхода в лечении СН ГЩЖ [38].

Недавние исследования продемонстрировали, что экспрессия некоторых типов микроРНК, которые прямо или косвенно влияют на регуляцию сердечного фиброза, меняется после ИМ или других патологий [47]. Так, семейство микроРНК-29 играет важную антифибротическую роль. Однако ее экспрессия снижается в условиях модели ишемии и гипертрофии миокарда [21]. МикроРНК-29 состоит из микроРНК-29а, -29b и -29с, которые преимущественно экспрессируются в кардиофибробластах. Блокирование микроРНК-29 приводит к повышению фиброобразования. Предполагается, что микроРНК-29 является ингибирующим фактором миокардиофиброза. Применение ТЗ в модели ишемии/реперфузии миоцитов крыс индуцировало экспрессию микроРНК-29с [38].

Влияние ГЩЖ на коронарные артерии

Наряду с миокардиоцитами и кардиофибробластами эндотелиальные клетки микрососудов играют важную роль в регуляции и поддержании функции сердца. Недостаточность ангиогенеза является одной из причин дисфункции миокарда. Об этом свидетельствует уменьшение плотности капилляров в миокарде при таких заболеваниях человека, как аортальный стеноз, дилатационная и ишемическая кардиомиопатия [28]. Задokumentирован эффект ангиогенеза ГЩЖ [11, 35, 44]. Индуцированное ГЩЖ прорастание эндотелиальных клеток было описано в различных моделях: на хорионаллантоисной мембране и в культуре ткани ЛЖ [8]. Молекулярные механизмы проангиогенного действия ГЩЖ обусловлены негеномным трансмембранным взаимодействием с интегрином $\alpha\upsilon\beta_3$. Трансдукция сигналов ГЩЖ опосредована митогенактивированной протеинкиназой ERK1/2, что приводит к потоку транскрипции нескольких ответственных за ангиогенез генов, таких как основной фактор роста фибробластов (BFGF) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [2]. Этот проангиогенный эффект может быть усилен при помощи перекрестного взаимодействия интегринов между рецептором ГЩЖ и рецепторами сосудистого эндотелиального ростового фактора (VEGF), а также основного фактора роста фибробластов (bFGF) [32]. Предполагается, что йодтиронины способны стимулировать ангиогенез через усиление экспрессии фактора индуцируемого гипоксией 1 α (HIF-1 α), транскрипционного фактора, имеющего большое значение для развития коллатералей в условиях ишемии [15, 17]. Предлагаемый механизм включает взаимодействие гормона с TR β в цитозоле и активацию сигнальной PI3K [19].

ГЩЖ также оказывают влияние на сосудистые миоциты. ТЗ-индуцированная дилатация артериол негеномна и связана, очевидно, с повышением синтеза оксида азота. Локальное преобразование Т4 в ТЗ, по-видимому, — основной вазодилатирующий механизм тироксина [9]. Показано, что ГЩЖ также обладают TR α -зависимым релаксационным механизмом. Генетическая линия мышей с заблокированным TR α -фактором демонстрирует повышенный коронарный тонус. In vitro во время ишемии гладкого миоцита мыши с заблокированным TR α -фактором применение ГЩЖ приводило к снижению сократимости за счет повышения активности K $^{+}$ -каналов [34]. Кроме того, использование ТЗ сопровождалось подавлением экспрессии цитокинов и пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток в экспериментальной модели коронарного атеросклероза. Этот эффект, по крайней мере, частично зависит от ингибирования ангиотензина II [18].

Значение ГЩЖ в регуляции ССС подтверждается нарушениями коронарного кровотока, уменьшением плотности артериол и измененными параметрами эхокардиографии при гипотиреозе [31].

ГЩЖ и гипертрофия ЛЖ

Ремоделирование сердца прослеживается во время прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, включающих гипертрофию оставшихся миоцитов. Патологическая гипертрофия сердца описана как один из наиболее важных независимых факторов повышения смертности. Гипертрофия миокарда развивается как общий адаптивный ответ на стрессовое состояние. Сигнальные пути гипертрофии (например, нейрогормональная стимуляция и окислительный стресс) жестко регулируются для поддержания кардиального гомеостаза и предотвращения патологического ремоделирования сердца.

Патологическая гипертрофия ассоциируется с нарушением роста капилляров в миокарде, неблагоприятными изменениями в экстрамиокардиальном матриксе,

развитием фиброза. Данное состояние поддерживается высокими уровнями ангиотензина II, TNF- α и катехоламинов в плазме и, возможно, связано со снижением активности C-Jun киназы и p38. Напротив, физиологическая гипертрофия миокарда характеризуется параллельным ростом сосудистой сети, отсутствием фиброза и перепрограммирования генов на фетальный путь метаболизма [33].

ГЩЖ индуцируют многие из сигнальных путей, которые активируются во время физиологической гипертрофии, в том числе такие, как PI3K/AKT/mTOR и GSK3 β . Доказано, что ГЩЖ вызывают физиологическую гипертрофию миокарда посредством регуляции специфических генов, кодирующих структурные и функциональные белки. В кардиомиоцитах ГЩЖ активируют кальциевую АТФазу 2 типа саркоплазматического ретикулума (SERCA2), α -МНС, Na/K-АТФазы; подавляют активность K $^{+}$ -каналов, β -МНС, PLB, TR α 1 и Na $^{+}$ /Ca $^{2+}$ потоки [29].

Таким образом, ГЩЖ регулируют экспрессию специфических генов, оказывающих существенную роль в сократительной функции миокарда и предотвращают активацию фетальных генов, ответственных за патологическую гипертрофию.

Регулирование гена тяжелых цепей альфа-миозина (ТЦМ- α)

Механизм, при помощи которого ГЩЖ регулируют активность гена ТЦМ- α , интенсивно изучался. Было установлено, что трийодтиронин влияет на данный ген через эпигеномные факторы и микроРНК. В модели гипотиреоза крыс применение трихостатина (ингибитор гистоновой деацетиляции) в сочетании с ТЗ значительно увеличивало транскрипцию ТЦМ- α , тем самым демонстрируя потенциальную роль гистонов как кофакторов трийодтиронина в регуляции транскрипции кардиальных ТЦМ- α [10].

Недавно было выявлено, что представители семейства микроРНК (микроРНК-208а, микроРНК-208b, и микроРНК-499), локализованной в локусах генов тяжелых цепей β -миозина, образуют сложную регуляторную сеть, ответственную за гипертрофию миокарда. Физиологические уровни микроРНК-208а необходимы для правильной электрической проводимости в миокарде. Четырехкратное увеличение уровня микроРНК-208а ассоциируется с гипертрофией сердца у мышей, что сопровождается подавлением экспрессии белка миостатина-1, связывающегося с трийодтиронином. Миостатин-1 подавляет гипертрофические процессы [6]. Дерегулирование сигналов ГЩЖ при заболеваниях сердца приводит к снижению соотношения β -МНС/микроРНК-208а. Указанная величина нормализуется во время применения ГЩЖ in vitro [6].

Эти данные демонстрируют, что физиологические концентрации ГЩЖ необходимы для поддержания оптимальных уровней микроРНК и тяжелых цепей миозина. Трийодтиронин ассоциируется с физиологической гипертрофией миокарда и, возможно, будет положительно влиять на постинфарктное ремоделирование миокарда и течение ИМ [20].

Классическая нейрогормональная модель СН базируется на теории гиперэкспрессии нейрогормональных молекул. В дополнение к этой парадигме все больше доказательств, что уровень различных гормонов и метаболических сигналов может снижаться при этой патологии. Список гормонов, уровень которых снижается при СН, включает гормон роста, его тканевой посредник — инсулино-подобный фактор роста-1, ГЩЖ (в частности синдром низкого трийодтиронина) и анаболические стероиды. Кроме того, СН часто осложняется инсулинорезистентностью [14].

Клиническое значение синдрома низкого трийодтиронина при СН

Считается, что синдром низкого трийодтиронина — это не проявление или признак гипотиреоза. Характер сдвигов в гормональном статусе вторичен и определяется не природой заболевания, а его тяжестью. У больных с СН может быть снижен уровень ТЗ одновременно с нормальными или почти нормальными уровнями Т4 и ТТГ. Предполагается, что данное состояние обусловлено дефектом конверсационного механизма Т4 в ТЗ. В условиях экспериментальной СН активность кардиальной дейодиназы III, конвертирующей Т4 в обратный (реверсивный) гТЗ и ТЗ в Т2, была повышена в 5 раз. По данным многих исследований ученых, синдром низкого ТЗ определяет плохой прогноз пациентов с заболеваниями ССС.

Из 199 больных СН 31% тяжелых пациентов имели синдром низкого трийодтиронина, определяемый как уровень общего ТЗ <80 нг/дл. Аналогичная распространенность (34%) была зарегистрирована в другом исследовании 132 больных СН. В выборке

из 573 пациентов с СН (основной этиологический фактор — ишемическая болезнь сердца) синдром низкого трийодтиронина, определяемый как уровень свободного ТЗ <2 пг/мл, был выявлен в 30%. На протяжении 12-месячного наблюдения кардиальная и общая смертность была выше в группе больных с синдромом низкого трийодтиронина. Уровень свободного ТЗ был самым сильным и независимым предиктором смерти в многофакторном анализе. Значение низкого ТЗ, как предсказатель неблагоприятного прогноза, было подтверждено в более позднем исследовании с участием 311 пациентов с СН. Уровень ТЗ также коррелирует с максимальным потреблением O $_2$ и величиной фракции выброса ЛЖ.

23 пациента с СН (фракция выброса — 22%) получали ТЗ инфузионно от 6 до 12 часов. Основные предполагаемые результаты этого наблюдения — снижение периферического сосудистого сопротивления и увеличение сердечного выброса. Было проведено контролируемое исследование, цель которого — оценить 3-дневную инфузию ТЗ в группе пациентов с СН с синдромом низкого ТЗ (базальный уровень свободного ТЗ-1,74 пг/мл) [40]. Инфузия ТЗ привела к нормализации уровня трийодтиронина и к значимому увеличению ударного объема. Применение ТЗ обуславливает снижение уровней циркулирующих нейрогормонов, таких как норадреналин, альдостерон и натрийуретический пептид. На сегодняшний день исследований с использованием ТЗ у больных СН очень мало и они краткосрочны. Сдерживающим фактором для их проведения является опасение, что трийодтиронин может быть вредным у больных с СН из-за (1) увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), (2) аритмогенного воздействия и (3) повышения энергозатрат. Указанное объясняется тем, что ТЗ действует на клетки синусового узла и приводит к активации β -адренорецепторов. На самом деле ни в одном исследовании, в котором пациенты с СН получали ТЗ или Т4, не наблюдалось ни увеличения ЧСС, ни доказательств ишемии или клинически значимых аритмий, даже если уровень ТЗ был выше верхней границы нормы. Напротив, в них было продемонстрировано, что снижение ЧСС и уровня норадреналина возможно за счет улучшения гемодинамики [40]. Краткосрочное применение ТЗ увеличивает ударный объем, но не инотропную функцию сердца. Предполагается, что ТЗ действует главным образом на периферическое сосудистое сопротивление и постнагрузку. При этом трийодтиронин не повышал работу сердца и потребление энергии [40]. При эмиссионно-позиционной томографии было доказано, что у больных с гипотиреозом периферическое сосудистое сопротивление и постнагрузка увеличены, в то время как функция сердца была снижена.

В экспериментальной модели изолированного перфузированного сердца использование ТЗ улучшало работу сердца без повышения потребления кислорода. Способность ТЗ уменьшать кислородную ценность каждого сокращения миокарда является важным клиническим аспектом взаимоотношения трийодтиронина и СН, учитывая, что энергетика миоцита играет важную роль в прогрессировании данной патологии. Этот своеобразный эффект ТЗ — еще один убедительный аргумент в пользу применения трийодтиронина при синдроме низкого ТЗ у больных с СН.

Альтернативный подход заключался в использовании аналогов трийодтиронина [4]. Один из них — это 3,5-дийодтиропропионовая кислота (DITPA), имеющая многие эффекты трийодтиронина на миокард, в том числе генный (например, оба активируют саркоплазматическую кальциевую АТФазу 2 типа (SERCA2), не влияя на ЧСС. В исследовании с участием 19 пациентов с умеренно тяжелой СН применение DITPA на протяжении 4 нед улучшало функцию сердца и уменьшало ОПСС. Однако результаты исследования II фазы применения DITPA были неутешительными, поскольку препарат ухудшал симптомы СН [25]. Причиной этого может быть высокая доза DITPA.

Выводы

Экспериментальные и клинические данные показывают, что ГЩЖ играют фундаментальную роль в обеспечении сердечно-сосудистого гомеостаза как в физиологических, так и в патологических условиях. Низкие уровни ГЩЖ ассоциируются с патологическим ремоделированием сердца и СН. Синдром низкого ТЗ определяет плохой прогноз пациентов с заболеваниями ССС. Восстановление нормального уровня трийодтиронина может противодействовать прогрессированию патологического ремоделирования сердца, ингибированию апоптоза кардиомиоцитов, улучшению инотропной функции, а также перфузии миокарда.

Список литературы находится в редакции.

Риск прогрессирующей хронической болезни почек у лиц с ранним дебютом сахарного диабета 2 типа: проспективное когортное исследование

Измененная фильтрационная функция почек не была адекватно охарактеризована у пациентов с ранним началом сахарного диабета (СД) 2 типа, хотя в этой популяции часто отмечается альбуминурия. В данном исследовании изучается риск прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) у лиц с ранним началом СД 2 типа.

Методы. В общей сложности было взято под наблюдение 1189 участников с СД 2 типа, наблюдение продолжалось 3,9 (межквартильный диапазон 3,2-4,7) года. Прогрессирующая ХБП диагностировалась при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 5 мл/мин/1,73 м² в год. Раннее начало СД 2 типа определяли как дебют заболевания в возрасте между 18 и 30 годами.

Результаты. По сравнению с пациентами с более поздним дебютом (n=1032), участники с ранним дебютом СД 2 типа (n=157) имели более высокую массу тела и более низкий уровень гликемического контроля на исходном уровне. В последующих наблюдениях прогрессирующую ХБП наблюдалось у 24,2% и 15,6% участников с ранним дебютом и более поздним соответственно (p=0,007). Логистическая регрессия предполагает, что участники с ранним дебютом СД 2 типа имели в 2,63 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 1,46-4,75) выше риск прогрессирующей ХБП после учета множества традиционных факторов риска. Кроме того, избыточный риск прогрессирующей ХБП, связанный с ранним началом СД 2 типа, в основном наблюдался у участников с сохраненной почечной функцией (СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², отношение рисков (ОР) 2,85; 95% ДИ 1,50-5,42) и было более выраженным у пациентов с продолжительностью диабета <10 лет (ОР 3,67; 95% ДИ 1,51-8,90).

Выводы. Следовательно, лица с ранним началом СД 2 типа имеют более высокий риск прогрессирующей ХБП. Наиболее высокий риск в основном проявляется на ранней стадии ХБП и не может быть отнесен исключительно к традиционным факторам риска и большей длительности заболевания диабетом.

Liu J.J. et al. Risk of progressive chronic kidney disease in individuals with early-onset type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Jul 10. doi: 10.1093

Биомаркер hsa-miR-200a-5p может позволить дифференцировать доброкачественные опухоли щитовидной железы с папиллярной гиперплазией от папиллярной карциномы щитовидной железы

Папиллярная карцинома щитовидной железы (РТС) является наиболее распространенным эндокринным раком со значительно растущим уровнем заболеваемости в последнее время. Некоторые цитокины, такие как пероксидаза щитовидной железы (ТРО), кластер дифференцировки 56 (CD56), Galectin-3, мезотелиальные клетки (МС), цитокератин 19 (СК19) и BRAF (протоонкоген B-raf), используются для иммуногистохимической диагностики с целью постановки окончательного диагноза, но все еще ограничены в клиническом применении из-за их относительно низкой чувствительности и специфичности. Однако о микроРНК в качестве новых молекулярных биомаркеров подобных данных пока не имеется.

Методы. Чтобы решить эту проблему, hsa-miR-200a-5p, микроРНК, была выбрана и обнаружена у пациентов с РТС путем гибридизации in situ с доброкачественной опухолью щитовидной железы с папиллярной гиперплазией в качестве контроля, а дифференциальная экспрессия hsa-miR-200a-5p между свежими тканями РТС и контрольными определялась с помощью метода полимеразной цепной реакции. Высокие уровни цитокинов ТРО, CD56, Galectin-3, МС, СК19 и B-raf определялись с помощью иммуногистохимического анализа. Корреляция была проанализирована с помощью программного обеспечения SPSS с использованием методов Спирмана.

Результаты. Как и ожидалось, уровень экспрессии hsa-miR-200a-5p был значительно выше у пациентов с РТС по сравнению с контрольной группой и соответствовал показателям ТРО, CD56, Galectin-3, МС, СК19 и B-raf. Кроме того, экспрессия hsa-miR-200a-5p показала отрицательную корреляцию с экспрессией ТРО ($r_s = -0,734$; $p < 0,01$) и CD56 ($r_s = 0,570$; $p < 0,01$), но положительную с Galectin-3 ($r_s = 0,508$; $p < 0,01$), СК19 ($r_s = 0,712$; $p < 0,01$) и B-raf ($r_s = 0,378$; $p < 0,01$).

Выводы. РТС и папиллярную доброкачественную гиперплазию щитовидной железы трудно отличить морфологически, поэтому для дальнейшего дифференциального диагноза требуется иммуногистохимическое исследование, чувствительность и точность которого тем не менее все еще низкие. Поэтому существует настоятельная необходимость в применении легко выявляемого и чувствительного молекулярного маркера. Таким образом, miR-200a-5p может эффективно использоваться для диагностики РТС на молекулярном уровне и в качестве биомаркера для дифференцирования РТС и доброкачественной опухоли щитовидной железы с папиллярной гиперплазией.

Wang X. et al. A potential biomarker hsa-miR-200a-5p distinguishing between benign thyroid tumors with papillary hyperplasia and papillary thyroid carcinoma. *PLoS One*. 2018 Jul 13;13(7): e0200290. doi: 10.1371

Не существует доказательств повышенного риска дисфункции щитовидной железы у людей, живущих с ВИЧ, которые получают адекватное лечение

Возможное воздействие ВИЧ на функцию щитовидной железы в условиях современной комбинированной антиретровирусной терапии детально не изучено. В данном исследовании рассматривались распространенность дисфункции щитовидной железы, связанные с ней факторы риска у адекватно пролеченных людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), сопоставлялись показатели неинфицированных контрольных групп и давался ответ на вопрос, связан ли ВИЧ с дисфункцией щитовидной железы.

Методы. Тиреотропный гормон (ТТГ), свободный тироксин, общий тироксин и свободный трийодтиронин были измерены у 826 ЛЖВ из Копенгагенского исследования сопутствующей патологии при ВИЧ-инфекции (COCOMO) и у 2503 неинфицированных представителей контрольных групп, также было зарегистрировано лечение

гипо- или гипертиреоза. Для оценки связи между ВИЧ и дисфункцией щитовидной железы использовалась логистическая регрессия с корректировкой для известного фактора риска, а для изучения связи между концентрацией ТТГ в сыворотке и ВИЧ была использована многовариантная линейная регрессия.

Результаты. ЛЖВ, как правило, получали адекватное лечение, причем у 95% отмечалась не выявляемая вирусная репликация. Среди ЛЖВ и контрольной группы 31 (3,8%) и 114 (4,6%) имели гипотиреоз, а 7 (0,8%) и 21 (0,8%) имели гипертиреоз соответственно. При скорректированном анализе не было обнаружено значимых ассоциаций между ВИЧ и гипотиреозом ОР 0,8 (0,6, 1,3); $p = 0,40$ или между ВИЧ и гипертиреозом ОР 1,1 (0,5, 2,5); $p = 0,91$. Кроме того, концентрация ТТГ в сыворотке не была связана с ВИЧ-статусом ($p = 0,6$).

Выводы. Таким образом, не было различий в распространенности гипертиреоза или гипотиреоза у получающих адекватное лечение ЛЖВ по сравнению с неинфицированными из группы контроля. ВИЧ-статус не был связан с дисфункцией щитовидной железы или концентрацией ТТГ в сыворотке.

Harslof M. et al. No evidence of increased risk of thyroid dysfunction in well-treated people living with HIV. *AIDS*. 2018 Jul 12. doi: 10.1097/QAD.0000000000001954

Долгосрочное использование непрерывной подкожной гидрокортизона инфузионной терапии у пациентов с врожденной гиперплазией надпочечников

В течение II фазы краткосрочного (6 месяцев) исследования пациентов с врожденной гиперплазией надпочечников (ВГН) было установлено, что постоянная подкожная инфузия гидрокортизона (ППИГ) – это безопасная, эффективная и хорошо переносимая альтернатива кортизолу.

Целью исследования была оценка безопасности и эффективности долгосрочного применения ППИГ.

Методы. В одноцентровом открытом исследовании фазы II было отобрано пять взрослых с классической ВГН. Проводился качественный и количественный контроль биомаркеров заболевания, метаболических показателей и оценка качества жизни (HRQoL).

Результаты. В итоге 6 из 8 пациентов предпочли продолжить долгосрочную терапию ППИГ. По сравнению с исходным уровнем, применение ППИГ в течение 18 месяцев приводило к снижению утренних уровней ($p = 0,043$) адренокортикотропного гормона, 17-гидроксипрогестерона, андростендиона и прогестерона; увеличению массы тела в целом ($p = 0,024$) и улучшению HRQoL, особенно хорошо коррелировались симптомы надпочечниковой недостаточности ($p = 0,003$). Выводы через 6 и 18 месяцев после лечения не отличались, и улучшения, достигнутые в области контроля уровней андрогенов, скудной массы тела и HRQoL после 6 месяцев применения ППИГ, поддерживались в течение 18 месяцев. Доза гидрокортизона снижалась со временем (6 против 18 месяцев: $38,3 \pm 8,8$ против $33,6 \pm 12,2$ мг/сут ($p = 0,062$), особенно у женщин, получающих оральные контрацептивы. Снижение объема эктопической ткани надпочечников в яичках и размера надпочечников, наблюдаемое через 6 месяцев, оставалось стабильным. У одного пациента наблюдалось постоянное уменьшение аденомы надпочечников. Сообщалось о субъективном уменьшении гирсутизма.

Выводы. Долгосрочное использование ППИГ продемонстрировало безопасный и хорошо переносимый вариант лечения в отобранной группе из взрослых с классическим ВГН. Улучшения, наблюдаемые в краткосрочной перспективе в отношении контроля заболевания и субъективного состояния пациента, продолжали оставаться долгосрочными.

Mallappa A. et al. Long-term Use of Continuous Subcutaneous Hydrocortisone Infusion Therapy in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Jul 13. doi: 10.1111/cen.13813

Перекусы – распространенное явление среди людей с СД 1 и 2 типа, получающих терапию инсулином, и не связаны с метаболическим контролем или качеством жизни

Цель этого обсервационного исследования состояла в том, чтобы проанализировать примеры перекусов (дополнительный прием пищи в небольшом объеме между основными приемами в течение дня) и удовлетворенность ими, а также проследить связь перекусов с метаболическим контролем и качеством жизни людей с СД 1 и 2 типа, получающих терапию инсулином.

Методы. В 2017 году в университетском амбулаторном отделении было опрошено 390 человек с диабетом: 132 с СД 1 типа (средний возраст – 56,1 года, продолжительность диабета – 24,2 года, HbA_{1c} 7,0%), 89 с СД 2 типа / на двухфазном инсулине (средний возраст – 72,8 года, продолжительность диабета – 22,0 года, HbA_{1c} 7,1%) и 169 с СД 2 типа / на прандиальном инсулине (средний возраст – 66,7 года, продолжительность диабета – 20,5 года, HbA_{1c} 7,0%). Стандартизированные опросники использовались для оценки моделей питания, чувства удовлетворенности после перекуса, удовлетворенности лечением и качеством жизни.

Результаты. Подавляющее большинство респондентов перекусывало независимо от типа СД и типа инсулинотерапии (70,5% 1 типа, 80,9% 2 типа / двухфазный инсулин, 74,6% 2 типа / прандиальный инсулин), а также предпочитали это делать или не возражали против (СД 1 типа 79,5%, СД 2 типа / двухфазный инсулин 84,8%, СД 2 типа / прандиальный инсулин 83,5%). Перекусы в связи с рекомендациями специалистов здравоохранения были редкими (10,8% – СД 1 типа, 8,2% – СД 2 типа / двухфазный инсулин, 9,4% – СД 2 типа / прандиальный инсулин). Перекусы не влияли на HbA_{1c}, качество жизни участников или удовлетворенность лечением.

Выводы. Перекусы, по-видимому, – обычная привычка у людей с СД, не связаны с лучшим или худшим метаболическим контролем или качеством жизни. Решение перекусить или не перекусить может быть предоставлено индивидууму и интегрировано в терапию без опасности для гликемического контроля.

Schubert H. et al. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018 Jul 13. doi: 10.1055/a-0631-8813.

Подготовила **Дарья Мазепина**

20 вересня у Києві відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «МЛ ДІЛА, 20 років партнерства»



Медична лабораторія ДІЛА відсвяткувала своє 20-річчя в колі партнерів – лікарів-ендокринологів, гінекологів і провідних фахівців у галузі теоретичної і практичної медицини з усього світу. Після урочистого відкриття свої вітання виголосили генеральний директор МЛ ДІЛА Олексій Володимирович Бабич та медичний директор Ірина В'ячеславівна Сідорова.

Наукову частину заходу відкрив голова Комітету післядипломного навчання Європейського товариства ендокринологів, професор ендокринології Університету Осло (Норвегія) Йєнс Боллерслев. У своїй доповіді на тему «Ведення функціонуючих і нефункціонуючих аденом гіпофізу» професор зазначив, що пухлини гіпофізу складають 15% від усіх інтракраніальних неоплазм. Найскладніші для діагностики ті з них, в яких відсутня клінічна картина: гонадотропіноми, кортикотропіноми та пюригормональні пухлини, із гіперпродукцією одночасно пролактину, тиреотропіну, гормону росту тощо. Найчастіше з гормонпродукуючих аденом гіпофізу трапляється пролактинома, і її частота значуще зросла з 1970 до 2015 року.



Професор Боллерслев підкреслив, що з 2011 року в міжнародних протоколах незмінно залишається рекомендація: за будь-якої гіпофізарної інциденталомі, навіть безсимптомної, проводити лабораторну перевірку на гормональну гіперсекрецію або виявлення гіпопітуїтаризму. А саме:

- скринінг на гіперкортицизм: 1 мг дексаметазонову пробу, визначення кортизолу у 24-годинній сечі або нічній слині;
- скринінг на акромегалію: визначення рівня інсуліноподібного фактору росту 1, рівнів пролактину і, за потреби, його молекулярних форм;
- за підозри на безсимптомні форми аденом: визначення адренотропіноутворюючого гормону (АКТГ), фолікулстимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), тиреотропіного гормону гіпофізу (ТТГ).

Відомий експерт у царині репродуктивної ендокринології, член-кореспондент Національної академії медицини, професор Філіп Бушар (Франція) поділився з аудиторією останньою інформацією про Kiss-пептин. Відкриття впливу цієї речовини на репродуктивну функцію і онкопроцеси в деяких органах важко переоцінити. Kiss-пептин – білок, який кодується Kiss 1 геном. Сам по собі ген Kiss 1 інгібує процес метастазування при меланомі та раку грудної залози. Kiss-пептин – унікальна речовина, без



якої неможливе виділення гонадотропінів у пубертатному періоді. Цей нейропептид був виявлений не тільки в головному мозку, а й у корі надниркових залоз. Сьогодні доведений його стимулюючий вплив на секрецію альдостерону. Механізми впливу Kiss-пептину на репродуктивну функцію перебувають у фазі активного вивчення у всьому світі.

Керівник відділу ядерної медицини Університетського медичного центру Любляни (Словенія), доктор медичних наук, професор Катя Залетел зацентувала увагу присутніх на сучасних алгоритмах ведення вагітних із тиреоїдною патологією. Особливу зацікавленість привернули тактика ведення тиреотоксикозу на ранніх місяцях вагітності (1-й триместр) та грудне вигодовування в жінок з активацією аутоімунного процесу в щитоподібній залозі, який розвинувся після пологів.

Багаторічний керівник секції профілактичної медицини відділу внутрішньої медицини університетської клініки Альберта-Людвіга Університету Фрайбурга (Німеччина) професор Хартмут Нейман поділився результатами багатоцентрового дослідження з вивчення нейроендокринних пухлин підшлункової залози, а також продемонстрував унікальні клінічні кейси. Він наголосив на неспецифічності симптоматики при зазначеній патології, часто – моносимптомах, наприклад диспептичному. Визначення лабораторних маркерів: інсуліну, проінсуліну, С-пептиду, серотоніну, соматостатину, хромограніну А, серотоніну, вазоактивного інтестинального поліпептиду дає змогу швидко визначити суть проблеми й розпочати топічний пошук джерела гіперсекреції біологічно-активних речовин. Професор Нейман навів діагностичні критерії скринінгових онкомаркерів. Ця інформація стала унікальною для визначення тактики ендокринологів за підозри на нейроендокринну пухлину. Хірурги-ендокринологи змогли долучитися до аналізу оперативної тактики в цієї категорії пацієнтів.



Завідувач кафедри ендокринології Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Юлія Ігорівна Комісаренко у своїй доповіді наголосила на необхідності правильного дозування вітаміну D в ендокринологічній практиці на основі визначення базового рівня 25-ОН D. Професор Комісаренко навела результати наукових експериментів кафедри ендокринології НМУ ім. О.О. Богомольця, а також дані американських досліджень, які свідчать про покращення перебігу цукрового діабету у хворих, пролікованих вітаміном D в адекватних дозах.

По-справжньому унікальним став міждисциплінарний консиліум «Міждисциплінарний підхід до артеріальної гіпертензії», в якому взяли участь хірург-ендокринолог, віце-президент Асоціації ендокринологів України, професор Андрій Миколайович Кваченюк і доцент кафедри ендокринології НМУ



ім. О.О. Богомольця, член Європейського товариства ендокринологів Марина Іванівна Бобрик, а також відомий кардіолог, завідувач кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), професор Марина Миколаївна Долженко. Крізь увесь консиліум кардіолог і ендокринологи провели клінічний кейс хворої пацієнтки з гіпертензією ендокринного генезу, яку оцінили за критеріями ризику клінічного керівництва Європейського кардіологічного товариства і Європейського товариства з артеріальної гіпертензії - 2018. Після скринінгу на артеріальну гіпертензію ендокринного генезу було встановлено остаточний діагноз «хвороба Кушінга». Інтрига в аудиторії зберігалася до самого кінця. Присутні із захопленням йшли за алгоритмом обстеження, поступово відтворюючи завісу над правильним діагнозом.

Член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Тетяна Феофанівна Татарчук розповіла про вікові особливості жінок старше 40 років та можливі кардіоваскулярні ризики в цій віковій категорії. Особливу увагу професор Татарчук звернула на онкологічні ризики розвитку раку шийки матки, а саме на доцільність одночасного виконання Пап-тесту методом рідинної цитології та комплексного генотипування вірусу папіломи людини (ВПЛ) починаючи з 30 років, що дає змогу досягти максимальної прогностичної значимості (88,2%). Тетяна Феофанівна підкреслила актуальність сучасних поглядів на спадкові мутації генів BRCA 1/2, що є фактором ризику розвитку раку грудної залози та яєчників, і необхідність їх визначення в будь-якому віці.

Крім цього, не можна виключати й вікові зміни кісткової тканини (у тому числі зубів), які починають прогресувати після 40 років. І як діагностичний маркер резорбції кісткової тканини рекомендовано застосовувати визначення рівня β-CrossLaps у сироватці крові.

Науковий співробітник компанії Abbott Diagnostics (США) Маркус Хоффман присвятив свій виступ біомаркерам раку яєчників та ендометрію. У своїй доповіді «Маски папіломавірусної інфекції» завідувач кафедри патології і радіології ротової порожнини медичного факультету Університету Турку, головний лікар відділення патології університетської лікарні Стіна Сірянен (Фінляндія) звернула увагу на перевагах ВПЛ-тестування. Із доповіддю «Глютензалежні захворювання» виступила президент ВО «Українське товариство целиакії», кандидат медичних наук Ольга Олександрівна Наумова.

Друга частина конференції являла собою серію майстер-класів з ендокринології та гінекології. Їх провели професор Йєнс Боллерслев (гіперпаратиреоз), кандидат медичних наук Наталія Федорівна Лигирда (патологія шийки матки) та Ольга Анатоліївна Бурка (мікоплазма геніталіум).

Подібні заходи є справжньою рушійною силою для втілення найефективніших результатів наукових досліджень у клінічну практику. МЛ ДІЛА знову підтвердила свій статус не тільки лідера у сфері лабораторної діагностики, а й багаторічного надійного партнера лікаря в діагностичному пошуку кращого рішення для пацієнта.

Глюкофаж Глюкофаж XR

Метформіну гідрохлорид



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові^{1,2}
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)^{3,4}
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності⁵
- Низький ризик диспепсій при застосуванні Глюкофажу XR^{4,6}



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR

Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом. **Р. п. МОЗ України.** Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.

1. Garber Aj. et al. Am J Med 1997;103(6):6491–7. 2. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515–29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854–865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003.

GLUC-IMP-122017-004
RUS-CIS/GLUP/0318/0052

ТОВ Фарма Старт | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK

acino

J.P. Walsh

Лікування хвороб щитоподібної залози в загальній практиці

Хвороби щитоподібної залози (ЩЗ) можна розподілити на порушення функції (гіпо- та гіпертиреоз) і порушення структури (зоб, вузловий зоб, рак). Ведення таких пацієнтів зазвичай досить просте, але існують деякі типові помилки, що призводять до встановлення неправильного діагнозу, гіпердіагностики, невідповідного лікування.

У всьому світі провідною причиною хвороб ЩЗ є дефіцит йоду. Для боротьби із зазначеною проблемою в деяких країнах прийнято закон про обов'язкове застосування йодованої солі при виробництві хліба. Іншим поширеним фактором розвитку дисфункції ЩЗ є аутоімунні захворювання. Зокрема, в Австралії позитивні антитіла (АТ) до тканин ЩЗ виявляють у 10-15% населення. Зазвичай це АТ до тиреопероксидази (АТПО), які частіше є підвищеними в жінок, ніж у чоловіків. Еутиреодні пацієнти з позитивними АТ до тканин ЩЗ не потребують лікування, проте перебувають у групі підвищеного ризику розвитку дисфункції залози, особливо гіпотиреозу. У зв'язку з цим таким пацієнтам показане щорічне визначення сироваткового тиреотропного гормону (ТТГ), який є найбільш чутливим маркером порушень роботи ЩЗ. Прийнятими референтними значеннями норми ТТГ є 0,4-4,0 мОд/л. Концентрація ТТГ зростає з віком, тому деякі лабораторії застосовують вікові норми, в яких верхня межа становить до 7 мОд/л (для осіб старечого віку).

Гіпотиреоз

Класичними симптомами гіпотиреозу є втомлюваність, збільшення ваги, непереносимість холоду, болі в суглобах, закрепи, менорагія, сухість шкіри та волосся. Фізикальні ознаки включають блідість, загробіння шкіри, брадикардію та зоб, які при помірному гіпотиреозі можуть бути відсутніми. Ці характеристики є неспецифічними та часто спостерігаються в осіб без хвороб ЩЗ, що зумовлює потребу в лабораторній діагностиці. Насамперед слід визначати сироватковий ТТГ. Якщо цей показник у межах норми, призначають додаткові тести: вільний тироксин (T_4), вільний трийодтиронін (T_3), рідше – антитіла до тканин ЩЗ. Визначення основного обміну та зворотного вільного T_3 не має діагностичної цінності.

Клінічно виражений гіпотиреоз (високий ТТГ, низький вільний T_4) зазвичай є симптоматичним, легко діагностується та потребує лікування. Проте частіше в загальній практиці спостерігається підвищений рівень ТТГ на тлі нормального T_4 , що може свідчити про субклінічний гіпотиреоз, спричинений аутоімунними захворюваннями ЩЗ чи системними захворюваннями нетиреоїдного походження, особливо у фазі реконвалесценції. У >50% пацієнтів з помірно підвищеним ТТГ (до 10 мОд/л) рівень цього гормону нормалізується без жодних втручань, тому не варто негайно призначати лікування хворим з такими показниками. Передусім потрібно повторити аналіз на ТТГ через 6-8 тиж, визначивши одночасно вільний T_4 та АТПО, і рекомендувати лікування в разі повторного виявлення відхилень. За наявності гіпотиреозу візуалізаційні дослідження ЩЗ, у т. ч. ультразвукове дослідження (УЗД), не показані.

Важливість виявлення та лікування субклінічного гіпотиреозу досі залишається невизначеною. Рандомізовані контрольовані дослідження тироксину в таких осіб не виявили однозначного сприятливого впливу тиреоїдзамісної терапії на симптоми та якість життя, зокрема, у пацієнтів старшого віку та в разі помірного підвищення ТТГ (до 10 мОд/л). Однак показано, що нелікований субклінічний гіпотиреоз з рівнем ТТГ вище 10 мОд/л асоціюється з підвищеним ризиком розвитку кардіоваскулярних хвороб. Переваги лікування субклінічного гіпотиреозу є більш значущими для молодих осіб та в пацієнтів середнього віку в порівнянні з літніми людьми.

Замісна терапія гормонами ЩЗ показана при клінічно вираженому гіпотиреозі з рівнем ТТГ вище 10 мОд/л. Асимптоматичним чи малосимптоматичним пацієнтам зі стійким помірним субклінічним гіпотиреозом (ТТГ 4-10 мОд/л) слід запропонувати вибір між лікуванням

співіснують з ним, доцільним є тримісячне пробне лікування тироксином. Замісна терапія гормонами ЩЗ не рекомендується, якщо наявні симптоми гіпофункції залози, але ТТГ перебуває в межах норми.

Стандартний засіб лікування гіпотиреозу – тироксин – зазвичай призначається в стартовій дозі 50-100 мг/добу з подальшою титрацією залежно від результату повторного аналізу функції ЩЗ, який необхідно провести через 6-8 тиж. У ослаблених хворих, осіб старшого віку та пацієнтів із симптоматичною ішемічною хворобою серця варто розпочинати лікування з менших доз (25 мг/добу). Тироксин слід приймати натще за 1 год до сніданку, але це може бути незручним для пацієнта та знижувати прихильність до лікування, тому достатньо регулярно вживати препарат.

Цілями лікування гіпотиреозу є зниження вираженості симптомів і нормалізація ТТГ. У пацієнтів, які лікуються тироксином, сироватковий вільний T_4

адекватних доз тироксину. Основна причина цього – неприхильність до лікування; інші можливі фактори представлені в таблиці 1.

У певних пацієнтів симптоматика хвороби може утримуватися, незважаючи на прихильність до лікування та нормалізацію ТТГ. Зазначене можна пояснити 3 найбільш імовірними причинами. По-перше, симптоми можуть бути не пов'язані з дисфункцією ЩЗ. У таких випадках слід передусім виключити коморбідні стани, зокрема целіакію (часто асоційована з аутоімунними хворобами ЩЗ) та депресію. По-друге, для деяких стандартна тиреоїдзамісна терапія може бути недостатньою. Деякі пацієнти почуваються краще в разі підвищення дози тироксину до досягнення низьких цільових значень ТТГ (0,4-2,0 мОд/л) чи навіть показників нижче норми (0,1-0,4 мОд/л), хоча переваги такого підходу не були підтверджені в клінічних дослідженнях. Зазначена стратегія вважається безпечною, особливо в молодих пацієнтів без супутніх захворювань, у разі зниження ТТГ не нижче 0,1 мОд/л. По-третє, при аутоімунному тиреоїдиті підвищена продукція прозапальних цитокінів може бути причиною появи симптомів незалежно від функції ЩЗ. У деяких дослідженнях харчові добавки селену (100-200 мг/добу) знижували вміст маркерів запалення та поліпшували якість життя пацієнтів з хворобою Хашімото. Хоча селен не входить до стандартів лікування хвороб ЩЗ, слід розглянути можливість його призначення хворим зі стійкими симптомами.

Що стосується вторинного гіпотиреозу, у пацієнтів з хворобами гіпофіза сироватковий ТТГ є ненадійним показником діагностики хвороби та моніторингу лікування тироксином. Останній має включати визначення вільного T_4 та клінічну оцінку стану пацієнта.

Гіпертиреоз

Клінічно виражений гіпертиреоз

Гіпертиреоз спостерігається рідше, ніж гіпотиреоз. Клінічна картина цього стану є досить типовою; основні симптоми включають схуднення, непереносимість тепла, відчуття серцебиття, задишку, тривожність, діарею, тремор, слабкість проксимальних м'язів. При фізикальному обстеженні можна виявити тремор, тахікардію, офтальмопатію, зоб, труднощі при вставанні з положення навпочіпки. Діагноз підтверджується за допомогою лабораторних аналізів (зниження ТТГ (зазвичай не визначається) та підвищення вільного T_4 та/або вільного T_3).

Таблиця 1. Причини стійкого підвищення ТТГ, незважаючи на лікування тироксином	
Причина	Вирішення
Неадекватне дозування	Збільшити дозу
Неприхильність до лікування	Моніторувати та заохочувати пацієнта лікуватися, контролювати прийом препарату
Препарат, термін дії якого сплив; таблетки, що перебували під дією тепла чи вологи	Замінити таблетки
Абсорбція тироксину зменшена через прийом їжі	Приймати тироксин натще, запиваючи водою, за 60 хв до сніданку; або ввечері, через 3 год після вечері
Призначення з іншими засобами (кальцію карбонат, заліза сульфат, мультивітаміни, сульфат, ралоксифен)	Приймати тироксин окремо від інших засобів (наприклад, тироксин – зранку, все інше – увечері)
Порушення всмоктування через хвороби кишечника	Провести відповідні обстеження (діагностика целіакії, гастродуоденоскопія)

тироксином та спостереженням зі щорічним проведенням лабораторних аналізів.

Прогресування гіпотиреозу більш імовірне в АТПО-позитивних пацієнтів. Якщо незрозуміло, чи неспецифічні симптоми зумовлені субклінічним гіпотиреозом, чи просто

може бути нормальним або підвищеним, що не є показанням до зниження дози, якщо ТТГ перебуває в межах норми. Визначення вільного T_3 для моніторингу терапії тироксином не потрібне. У деяких хворих ТТГ залишається підвищеним, попри прийом

Таблиця 2. Типові причини гіпертиреозу, їх діагностика та лікування					
Хвороба	Інші назви	Патогенез	Клінічні особливості	Ключові обстеження	Стартове лікування
Хвороба Грейвса	–	Стимуляція появи АТ до рецептора ТТГ, що спричиняє підвищену секрецію гормонів ЩЗ	Дифузний зоб, тиреоїдний шум, офтальмопатія	Радіонуклідне сканування, АТ до рецептора ТТГ	Антитиреоїдні препарати
Лімфоцитарний тиреоїдит	Гашітоксикоз, мовчазний тиреоїдит, безбольовий тиреоїдит, у т. ч. післяпологи	Деструктивний аутоімунний тиреоїдит, який супроводжується вивільненням накопичених гормонів ЩЗ. Минулий гіпертиреоз, що може переходити в минулий або стійкий гіпертиреоз	Часто асимптоматичний	Радіонуклідне сканування, АТПО	Зазвичай не лікують (іноді симптоматичні β -блокатори)
Підгострий тиреоїдит	Тиреоїдит де Кервена, вірусний тиреоїдит	Деструктивний вірусний тиреоїдит, який супроводжується вивільненням накопичених гормонів ЩЗ. Минулий гіпертиреоз, що може переходити в минулий або стійкий гіпертиреоз	Попереднє вірусне захворювання; болюча, чутлива ЩЗ	Радіонуклідне сканування, С-реактивний білок	Зазвичай не лікують (іноді симптоматичні β -блокатори). При болю у ЩЗ – анальгезія, нестероїдні протизапальні препарати, рідко – преднізолон
Токсичний вузловий зоб	Токсична аденома	Одиночні чи множинні аденоми, що секретують тиреоїдні гормони	Асиметричний зоб неправильної форми	Радіонуклідне сканування	Не лікують або антитиреоїдні препарати

Продовження на стор. 56.

J.P. Walsh

Лікування хвороб щитоподібної залози в загальній практиці

Продовження. Початок на стор. 55.

Основні причини гіпертиреозу – хвороба Грейвса, тиреоїдит, токсичний вузловий зоб (табл. 2). Встановлення точної причини є передумовою успішного лікування. Часто в діагностиці гіпертиреозу доцільним є радіонуклідне сканування залози, при цьому УЗД здебільшого не показано, оскільки не дозволяє розрізнити хворобу Грейвса та тиреоїдит, а також нерідко виявляє вузли, наявність яких не пов'язана з гіпертиреозом. Останнє призводить до помилок у діагнозі та подальших недоцільних обстежень.

Тиреоїдит зазвичай характеризується трифазним перебігом з переходом гіпертиреозу в гіпотиреоз, надалі – в еутиреоз. При підгострому (вірусному) тиреоїдиті переважно спостерігається повне відновлення функції залози, при цьому в разі аутоімунного тиреоїдиту з позитивними АТПО може тривало зберігатися гіпотиреоз. Часто такі пацієнти не потребують лікування в тиреотоксичній фазі, хоча α -блокатори можуть забезпечити симптоматичне полегшення. Рівні ТТГ, вільних T_4 та T_3 необхідно перевіряти кожні 6-8 тиж до нормалізації функції залози. Якщо зберігається гіпотиреоз, показана терапія тироксинам.

Лікування хвороби Грейвса слід розпочинати з карбімазолу (15-20 мг/добу при незначному чи помірному гіпертиреозі, 30-40 мг – при тяжкому). Пацієнти, які добре відповідають на лікування, можуть приймати карбімазол курсом 18 міс для досягнення довготривалої ремісії. Іншими варіантами терапії є призначення радіоактивного йоду та тиреоїдектомії.

Токсичний вузловий зоб лікується хірургічно або за допомогою радіоактивного йоду. Хоча антитиреоїдні засоби також можуть застосовуватися, не варто надавати перевагу такому лікуванню: ремісія гіпертиреозу при цій хворобі малоймовірна, їх слід приймати пожиттєво.

Субклінічний гіпертиреоз

Помірний субклінічний гіпертиреоз з рівнями ТТГ у межах 0,1-0,4 мОд/л може бути наслідком наявності автономних вузлів ЩЗ або виявлятися в здорових осіб. Часто такий стан минає без лікування, тому тактикою вибору є спостереження з повторними регулярними обстеженнями. Субклінічний гіпертиреоз зі стійкими показниками ТТГ нижче 0,1 мОд/л класифікується як незначний гіпертиреоз і має

лікуватися згідно з наведеними вище рекомендаціями.

Вузли та рак ЩЗ Вузли, що пальпуються

Вузли ЩЗ, які можна пропальпувати, наявні приблизно в 5% населення світу. Більшість з них є доброякісними (колоїдні вузли, кісти, вузловий тиреоїдит, доброякісні новоутворення), і лише 5% – злоякісні пухлини. Великі нодулярні зоби можуть бути симптоматичними й потребувати хірургічного втручання для полегшення симптомів тиску на навколишні органи, але більшість вузлів ЩЗ є асимптоматичними. Загалом кажучи, основним спрямуванням діагностичного пошуку в разі наявності вузлів є оцінка ризику раку ЩЗ. Тактика діагностики вузлів, що пальпуються, представлена на рисунку. Ключове дослідження при вузлах – тонкоголкова аспіраційна біопсія під контролем УЗД. Якщо клінічна картина, ультразвукові характеристики та цитологія свідчать про доброякісну патологію, подальше обстеження не потрібне. Якщо цитологія має ознаки раку або результат невизначений, слід скерувати пацієнта до хірурга-ендокринолога. Якщо рівень ТТГ знижений, радіонуклідне сканування може виявити один чи кілька автономних («гарячих») вузлів, які рідко є злоякісними і зазвичай не потребують біопсії. Якщо ТТГ нормальний чи підвищений, радіонуклідне сканування не показано.

Тиреоїдні вузли та рак: ризик гіпердіагностики

Як зазначалося, близько 5% людей мають вузли ЩЗ, що пальпуються. Частота виявлення вузлів за допомогою УЗД є ще більшою і зростає до 70% в осіб старшого віку. Клінічно діагностований рак ЩЗ малоймовірний; ціложиттєвий ризик такої пухлини становить <1%, хоча при автопсії невеликі ракові пухлини ЩЗ виявляють у приблизно 36% людей. Основна частина цих пухлин – папілярний рак <1 см в діаметрі.

У більшості країн поширеність раку ЩЗ різко зростає. Це пов'язано в основному зі збільшенням виявлення невеликих папілярних ракових пухлин за допомогою УЗД. Оскільки більшість з них ніколи не проявляється клінічно, це є прикладом гіпердіагностики. Вражає така ситуація в Кореї, де скринінгове УЗД ЩЗ

призвело до збільшення поширеності раку ЩЗ у 15 разів без відповідного зниження смертності, яка і так є дуже низькою.

Епідемії раку ЩЗ можна уникнути, якщо УЗД ЩЗ застосовувати розважливо й за такими правилами:

1. УЗД ЩЗ слід проводити для оцінювання клінічно явних, видимих чи пальпованих вузлів ЩЗ чи зобу. Зазначене дослідження не рекомендується при гіпо- чи гіпертиреозі за відсутності зобу; у разі відчуття «комка» в горлі (globus hystericus), неспецифічних симптомів чи для скринінгу.

2. Тонкоголкову аспіраційну біопсію варто проводити для вузлів >1 см у діаметрі за сонографічними вимірами. Менші вузли не потребують рутинної біопсії.

Хвороби ЩЗ у вагітних та в післяпологовому періоді

При вагітності секреція гормонів ЩЗ зростає на 30-50%. Це зумовлено стимулюючим впливом хоріонічного гонадотропіну на ЩЗ, підвищеним рівнем циркулюючого тироксина зв'язуючого глобуліну та руйнуванням гормонів ЩЗ у плаценті. Останні два фактори призводять до потреби у виділенні залозою більшої кількості гормонів. Материнський T_4 проходить крізь плацентарний бар'єр та відіграє важливу роль у розвитку мозку плода до 18-20 тиж гестації, коли повністю дозріває власна ЩЗ плода. Помірний дефіцит йоду під час вагітності може порушувати розвиток мозку плода, а надходження цього мікроелементу з продуктами харчування може бути недостатнім у зв'язку з підвищеними потребами організму вагітної. Отже, вагітним жінкам або жінкам, що планують вагітність, слід приймати добавки йоду в дозі 150 мг/добу.

Досі не встановлено, чи потрібен загальнообов'язковий скринінг вагітних жінок на порушення функції ЩЗ. Його основною діагностичною цінністю є, ймовірно, виявлення рідкісних випадків явного гіпо- та гіпертиреозу, при яких показано лікування, хоча частіше виявляються незначущі порушення.

Загальні референтні значення ТТГ та вільного T_4 для вагітних не підходять. Американська тиреоїдна асоціація рекомендує лабораторіям створити три-мєстр-специфічні та метод-специфічні норми на основі показників місцевих популяцій. Однак більшість лабораторій користується стандартними значеннями: перший тримєстр – 0,1-2,5 мОд/л, другий тримєстр – 0,2-3,0 мОд/л, третій тримєстр – 0,3-3,0 мОд/л, хоча ці інтервали ґрунтуються на думках експертів та обмежених даних. Вивчення референтних значень, проведене в різних країнах, продемонструвало варіабельні результати. Здебільшого верхня межа ТТГ перевищує 2,5 чи 3,0 мОд/л, що свідчить про потребу в перегляді встановлених на сьогодні значень.

Гіпотиреоз

Явний гіпотиреоз під час вагітності асоційований з негативними наслідками, у т. ч. викиднями, преєклампсією, відшаруванням плаценти, передчасними пологами, низькою масою тіла при народженні, зниженим коефіцієнтом інтелекту в потомства. Вплив субклінічного гіпотиреозу точно не встановлений.

Існує мало клінічних досліджень застосування тироксину у вагітних. В одному з них така терапія в АТПО-позитивних еутиреїдних жінок супроводжувалася зменшенням кількості викиднів

і передчасних пологів. Недавнє випробування показало, що призначення тироксину вагітним жінкам (середній термін гестації – 12 тиж) з підвищеним ТТГ чи зниженим вільним T_4 не мало жодного впливу на акушерські наслідки чи когнітивні функції потомства.

На сьогодні рекомендований такий підхід: жінкам з гіпотиреозом, які планують вагітність, слід оптимізувати дозу тироксину, орієнтуючись на цільові показники ТТГ у межах 0,4-2,5 мОд/л. При підтвердженні вагітності потрібно підвищити дозу препарату приблизно на 30%. Такого збільшення легко досягти, подвоївши дозу 2 дні на тиждень (інші дні – без змін). Сироватковий ТТГ необхідно перевіряти кожні 4-6 тиж до 20-го тиж гестації, надалі – один раз у третьому тримєстрі. Після пологів дозу тироксину необхідно знизити до рівня, який був до вагітності, провести аналіз ТТГ через 6-8 тиж після пологів. У жінок з підвищеним ТТГ під час вагітності рекомендується визначити вільний T_4 та АТПО. Якщо ТТГ перевищує 4 мОд/л або виявляється зниження вільного T_4 , необхідно розпочати лікування тироксинам у стартовій дозі 75-100 мг/добу.

Хоча Американське товариство ендокринології радить призначати тироксин вагітним жінкам з рівнем ТТГ 2,5-4,0 мОд/л, переваги такого лікування точно не встановлені. Американська тиреоїдна асоціація радить лікувати вагітних жінок з ТТГ >2,5 мОд/л лише в разі позитивного результату аналізу на АТПО.

Гіпертиреоз у вагітних

Явний гіпертиреоз під час вагітності фіксується рідко. У першому тримєстрі може спостерігатися гестаційний гіпертиреоз унаслідок стимулюючого впливу хоріонічного гонадотропіну на ЩЗ, особливо в жінок з дуже високими рівнями цього гормону, блюванням вагітних чи багатоплідною вагітністю. Такий гіпертиреоз зазвичай швидко минає без жодних втручань. Причиною стійкого гіпертиреозу у вагітних в основному є хвороба Грейвса. Радіонуклідне сканування вагітним протипоказано, тому основним діагностичним обстеженням є визначення АТ до рецептора ТТГ. Разом з тим гіпертиреоз збільшує ризик переривання вагітності та інших небажаних явищ, отже, таких пацієнток необхідно негайно скерувати до ендокринолога.

Субклінічний гіпертиреоз при вагітності може бути і варіантом норми, і наслідком хвороб ЩЗ. Цей стан не асоціюється з негативними наслідками та часто не потребує лікування, однак слід ретельно моніторувати функцію ЩЗ у таких жінок.

Післяпологова дисфункція ЩЗ

Післяпологова дисфункція ЩЗ розвивається приблизно в 10% жінок протягом першого року після пологів. Гіпертиреоз може бути спричинений післяпологовим аутоімунним тиреоїдитом чи хворобою Грейвса, які можна розрізнити за допомогою визначення сироваткових АТПО чи радіонуклідного сканування (протипоказане жінкам, які годують груддю). Післяпологовий тиреоїдит може зумовлювати довготривалий гіпотиреоз у 10-20% жінок з цією патологією.

Walsh J.P. Managing thyroid disease in general practice. MJA 205 (4). – 2016. – P. 179-184.

Переклад з англ. Лариси Стрільчук

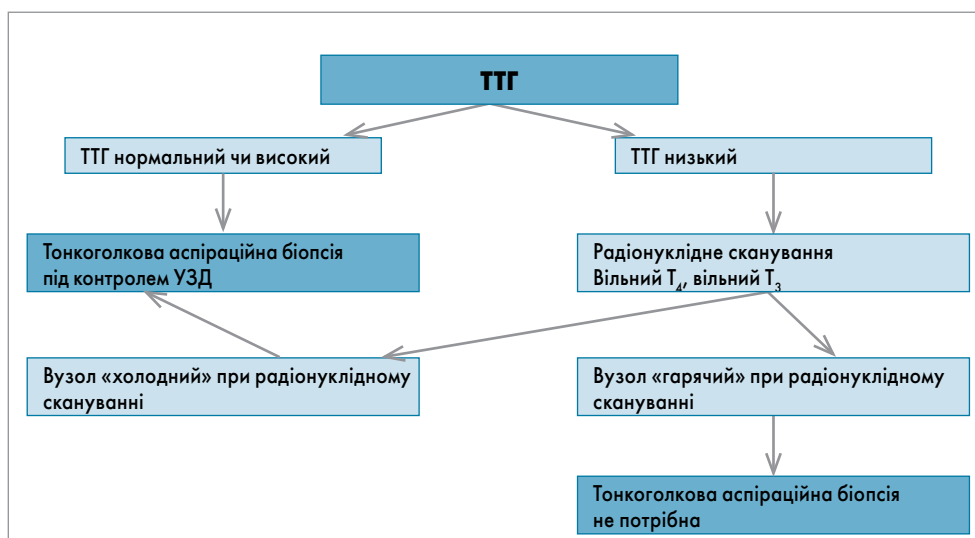


Рис. Алгоритм дослідження вузла ЩЗ, що пальпуються

Левотироксин натрію



Оптимальний **підбір** дози
до індивідуальних потреб

- Єдиний в Україні левотироксин у 6 дозуваннях¹
- Оригінальний левотироксин європейської якості²
- Індивідуальний підхід до лікування гіпотиреозу³
- Благоприємний профіль безпеки⁴



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс
Діюча речовина: левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксин натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. **Фармакологічні властивості.** Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитовидною залозою. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину. **Показання.** Еутирокс 25–200 мкг. Лікування доброякісних захворювань щитовидної залози. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного злоякісного. Як замісна терапія при гіпотиреозі. Суприсивна терапія раку щитовидної залози. **Еутирокс 25–100 мкг.** Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. **Еутирокс 100/150/200 мкг.** Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдального супресії. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату; недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися; гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит; комбінована терапія левотироксином та антитиреоїдними засобами у період вагітності не призначається. **Побічні реакції.** Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, приливи, головний біль, безсоння, відчуття тривог, псевдотумор мозку, тремор, блівання, діарея, зменшення маси тіла, підвищена пітливість, м'язова слабкість та суднои, підвищення температури тіла, розлади менструального циклу (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. **Виробник.** Мерк KGaA, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Державний реєстр лікарських засобів України <http://www.drlez.com.ua/>. 2. Р. П. МОЗ України: №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс. Р. П. МОЗ України: №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. 4. ATA (2014): Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism (Jonklaas J. et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism; prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24 (12):1670–1751.

ТОВ Фарма Старт | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK



Терапевтичні аспекти вибору препаратів для менеджменту цукрового діабету

13-14 вересня в мальовничому Львові в рамках масштабного науково-освітнього проекту «Школа Ендокринолога» відбулася чергова регіональна науково-практична конференція. Такі заходи зазвичай збирають багато ендокринологів, неврологів, лікарів загальної практики, хірургів і спеціалістів багатьох інших галузей з усіх куточків України. Як завжди, не можна не зазначити змістовність та актуальність лекцій, майстер-класів, які передусім орієнтовані на практичне застосування. У своїх доповідях провідні фахівці ендокринології висвітили різноманітні теми й торкнулися важливих питань.



Сьогодні фармакологічний ринок пропонує велику кількість пероральних цукрознижувальних препаратів (ЦЗП), і перед лікарем постає проблема щодо адекватного вибору гіпоглікемічного засобу. Тож доповідь керівника відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктора медичних наук Любові Костянтинівни Соколової про переваги та недоліки різних груп ЦЗП стала однією з найактуальніших.

— Розповсюдженість цукрового діабету (ЦД) невинно зростає у всьому світі, насамперед — у регіонах із низьким соціально-економічним рівнем розвитку. За прогнозами IDF (International Diabetes Federation — Міжнародна федерація діабету) до 2045 року очікуваний приріст кількості хворих на ЦД в Європі складає 16% у порівнянні з 2017 роком. Є й інші вражаючі цифри: у світі в одного з двох дорослих ЦД залишається недиагностованим.

У лікуванні діабету одне з ключових місць посідає модифікація способу життя, що, у свою чергу, передбачає нормалізацію маси тіла, достатнє регулярне фізичне навантаження та дієтотерапію. Зменшення загальної калорійності страв, відсотку вуглеводів, більш повільний прийом їжі та рідин, збільшення в раціоні клітковини, сповільнення випорожнення шлунку та інгібування ензиматичного перетворення полісахаридів у моносахариди допоможуть знизити рівень постпрандіальної глікемії. На останньому треба зупинитися більш детально, оскільки саме на цьому принципі базується механізм дії однієї з груп ЦЗП — інгібіторів α -глюкозидази (ІАГ).

В Україні одним із представників ІАГ є воглібоз, добре відомий на фармакологічному ринку під торговою назвою Воксид®. Особливістю цієї групи препаратів є їхній вплив на постпрандіальну глікемію та інсулінемію шляхом інгібування інтестинальних α -глюкозидаз, що може використовуватись і як альтернатива, і як додаткова терапія в пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози для запобігання розвитку в них ЦД 2 типу. За деякими даними, прийом



ІАГ дає змогу досягти й зменшити ризик виникнення серцево-судинних (СС) захворювань. Отже, обґрунтованими треба визнати показання до застосування Воксиду в лікуванні ЦД 2 типу в якості моно- або комбінованої терапії з іншими пероральними ЦЗП чи інсуліном, а також ЦД 1 типу разом з інсуліном і профілактика порушенням толерантності до глюкози.

Відповідно до світових рекомендацій з ведення хворих на ЦД, зокрема EASD (European Association for the Study of Diabetes — Європейської асоціації з вивчення ЦД) та ADA (American Diabetes Association — Американська діабетична асоціація), крім модифікації способу життя препаратом вибору корекції вуглеводного обміну залишається метформін. З-серед його переваг варто зазначити відсутність ризику гіпоглікемії, доступну ціну, нейтральність відносно набору ваги, добру переносимість і наявність форм випуску, які дають можливість приймати метформін 1 раз на день. Головними недоліками є виникнення побічних явищ із боку шлунково-кишкового тракту, розвиток дефіциту вітаміну B_{12} при тривалому прийомі та, доволі рідко, лактоацидозу. Основне обмеження для застосування метформіну — зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), яке потребує зменшення дози, а при ШКФ <30 мл/хв цей препарат протипоказаний.

Доступний та ефективний метформін у нашій країні — препарат Метамін®, що випускається в таблетованій формі в дозах 500 мг, 850 мг і 1000 мг. Актуальність застосування цього лікарського засобу підкріплена сьогодні його включенням до програми «Доступні ліки», згідно з якою Метамін® 500 мг і 850 мг відпускається без будь-якої доплати.

Іще одне важливе питання — вибір ЦЗП у пацієнтів із СС патологією. У таких пацієнтів доведена перевага призначення агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), наприклад ліраглутиду та інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), наприклад емпагліфлозину, що дає можливість знизити смертність від кардіоваскулярних наслідків у хворих із високим ризиком розвитку СС подій. Рекомендації EASD та ADA 2018 р. також наголошують на безпеці призначення GLP-1 та SGLT2 у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю.

Відносно новим напрямом лікування ЦД 2 типу є метаболічна хірургія, до якої звертаються в разі неефективності інших методів боротьби з ожирінням за умови

індексу маси тіла пацієнта ≥ 40 кг/м² або в межах 35-39 кг/м² у поєднанні з низьким рівнем контролю ЦД.



Іншій групі ЦЗП, що вже тривалий час з успіхом використовується в лікуванні ЦД 2 типу, а саме похідним сульфонілсечовини (ПСС), була присвячена доповідь лікаря-ендокринолога, асистента кафедри ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», кандидата медичних наук Юлії Богуславівни Бельчиної.

— ЦД 2 типу складає 85-90% серед інших форм діабету і являє собою гетерогенний стан, що характеризується інсулінорезистентністю (ІР) та дефектом секреції інсуліну. Ризик ускладнень ЦД прямо корелює з рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), що підкреслює необхідність досягнення цільових значень глікемії.

Яка ж тактика призначення ЦЗП? Передусім рекомендується призначити один обраний препарат зі збільшенням за необхідності його дози до максимальної. Якщо терапія не демонструє позитивної динаміки, до неї необхідно додати ЦЗП іншої групи в середній терапевтичній дозі, а за умови відсутності відповіді на таку комбінацію дозу другого препарату теж підвищують до максимальної. Якщо максимальні дози попередніх ЦЗП неефективні, можливе поєднання трьох препаратів.

Хороші результати демонструє комбінована терапія ЦЗП із включенням до неї ПСС, серед яких сьогодні застосовуються представники 2-го (глібенкламід, гліпізид, гліклазид, гліквідон) та 3-го (глімпірид) покоління. Усі сучасні ПСС мають різні властивості щодо стимулювання секреції інсуліну, і це необхідно враховувати під час призначення препаратів у конкретних хворих. Так, на тлі тривало персистуючого ЦД 2 типу з помірно вираженим порушенням секреторної відповіді перевагу треба надавати препаратам, які стимулюють β -клітини більшою мірою (глібенкламід, гліпізид, середні й високі дози глімпіриду). У той час як у дебюті захворювання починати лікування необхідно із засобів, що в меншій мірі впливають на секрецію інсуліну та рідше призводять до гіпоглікемії (глімпірид).

З усіх ПСС виділяється швидкодіючий препарат із пролонгованим періодом дії глімпірид (Глимакс®). Крім центрального впливу на підшлункову залозу (ПЗ) він має виражену периферичну активність, що реалізується завдяки збільшенню синтезу жирів і глікогену та посиленню захоплення глюкози тканинами. Препарату



Свій інсулін краще!



Глимакс® — бережливе керування глікемією!

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
Глимакс®. Реєстраційне посвідчення № UA1197401/01, № UA1197401/02, № UA1197401/03. Склад: діюча речовина: глімпірид; 1 таблетка містить глімпіриду 2 мг, 3 мг або 4 мг. Підкріпка: форма: Таблетки. Фармакологічна група: Антидіабетичні засоби. Пероральні гіпоглікемічні препарати, за винятком інсулінів. Сульфонілсечовини, похідні сечовини. Код АТС A10B B12. Показання: Інсулінозалежний цукровий діабет II типу, якщо рівень цукру в крові не можна адекватно підтримувати лише дієтою, фізичними вправами та зниженням маси тіла. Протипоказання: Підвищена чутливість до глімпіриду або до будь-якого компонента препарату, до похідних сульфонілсечовини або до інших сульфонілсечовин. Інсулінозалежний цукровий діабет I типу, діабетичний кетозидоз, діабетична кома, тяжкі порушення функцій нирок та печінки, у разі тяжкого порушення функцій нирок або печінки необхідно перевести пацієнта на терапію інсуліном. Побічні реакції: З боку системи кровообігу: рідко — тромбоцитопенія від середнього до тяжкого ступеня, лейкопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, еритроцитопенія, гемолітична анемія та панцитопенія, які зазвичай зникають після припинення лікування. З боку імунної системи: дуже рідко — алергічний васкуліт, реакції підвищеної чутливості від незначних до серйозних із розвитком диспное, зниженням артеріального тиску, інфіліт — шок. Можлива перекреста алергія із сульфонілсечовиною, сульфонідами або спорідненими сполуками. Категорія підпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

притаманний низький ризик розвитку гіпоглікемії, зумовлений швидкою дисоціацією глімепіриду з рецептором та його найменшою стимулюючою дією на секрецію інсуліну.

У пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримують ПСС 1-го та 2-го покоління, інфаркт міокарда виникає частіше та характеризується більш тяжким перебігом. Враховуючи це, у разі серцевої катастрофи їх необхідно відмінити й призначити інсулін. ПСС 3-го покоління позбавлені негативного впливу на СС систему завдяки здатності селективно блокувати лише K^+ -канали β -клітин ПЗ за відсутності їх взаємодії з АТФ-залежними K^+ -каналами міокарда. Тож пацієнтів, що отримують глімепірид, не обов'язково переводити на інсулін на тлі гострого коронарного синдрому. Додатковою кардіологічною перевагою глімепіриду (Глимаксу) є його антиатерогенний ефект.

Згідно із сучасними тенденціями лікування ЦД 2 типу, у будь-якій комбінації ЦЗП рекомендується використання метформіну (Метамін®). У групі ПСС засобом вибору для пацієнтів із ЦД 2 типу, у яких не було досягнуто рекомендованого глікемічного контролю навіть після модифікації способу життя та застосування монотерапії метформіном (Метамін®), є Дуглимакс®, до складу якого входить метформін уповільненого вивільнення в дозі 500 мг та глімепірид 1 мг або 2 мг, що є ефективною фіксованою комбінацією з високим показником комплаєнса.

У разі призначення будь-якого ПСС необхідно пам'ятати, що їх вживання одночасно з антибактеріальними сульфаніламидами, тетрациклінами, фторхінолонами, непрямими антикоагулянтами, саліцилатами, а також алкогольними напоями може посилювати цукрознижувальну дію та, відповідно, збільшувати ризик розвитку гіпоглікемії. У той час як паралельне застосування ПСС із діуретиками тіазидового ряду чи



антагоністами кальцію (АК) може призводити до послаблення гіпоглікемічної дії.



Наявність метаболічного синдрому часто виявляється у вигляді поєднання гіперглікемії та підвищеного артеріального тиску (АТ), що залишається одним із ключових питань ведення хворих на ЦД. Заступник керівника експертного консультативно-діагностичного та лікувального центру із симптоматичних гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Оксана Леонідівна Рековець зауважила, що лікування артеріальної гіпертензії (АГ) у хворих на ЦД має певні особливості.

— Під АГ розуміють стійке підвищення систолічного АТ вище 140 мм рт. ст. та бо діастолічного АТ понад 90 мм рт. ст. Стратифікація СС ризику, окрім стадії і ступеня АГ, враховує наявність інших факторів ризику, уражень органів-мішеней, супутніх захворювань. За умови поєднання АГ із ЦД

пацієнтів відносять до групи з високим або дуже високим (за ознаками ушкодження органів-мішеней) ризиком, що вимагає негайного призначення медикаментозного лікування.

Зазвичай препаратами першої лінії терапії АГ є тіазидні та тіазидоподібні діуретики, блокатори рецепторів до ангіотензину-II (БРА), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та АК. У дорослих із ЦД та АГ можливе призначення усіх вищезазначених груп препаратів, проте перевага надається (особливо за наявності альбумінурії) комбінації блокаторів ренін-ангіотензинової системи з АК чи тіазидними/тіазидоподібними діуретиками, тоді як поєднання блокаторів ренін-ангіотензинової системи різної направленості, наприклад іАПФ та БРА, не показане.

Найбільша прихильність у хворих при лікуванні АГ спостерігається до БРА. Серед представників цієї групи добре себе зарекомендував телмісартан (відомий під торговою назвою Хіпотел®), який має найдовший період напіввиведення (20-24 год) з можливістю призначення препарату 1 р./день. Подвійний механізм дії надає телмісартану переваги в лікуванні пацієнтів із метаболічним синдромом, оскільки він допомагає не лише нормалізувати АТ, але й вплинути на ІР, дисліпидемію, запалення, проліферацію клітин, що призводить до гальмування атеросклерозу.

Хіпотел® у дозі 40-80 мг демонструє високу ефективність у досягненні цільового рівня офісного АТ та зниженні індексу НОМА за рахунок зменшення концентрації інсуліну в крові протягом 24 тиж у більшості хворих як у монотерапії, так і в комбінації з АК амлодипіном 2,5-5 мг (Семлопін®). Метаболічні ефекти щодо покращення показників вуглеводного обміну більш виражені в телмісартану, як порівняти з лозартаном, ірбесартаном, а також атенололом і фозиноприлом. При цьому за необхідності терапії гідрохлортіазидом

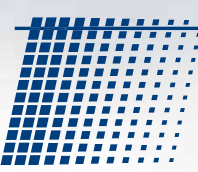
комбінація з телмісартаном дозволяє зберегти позитивну динаміку ІР, тоді як поєднання гідрохлортіазиду з атенололом навіть погіршують її, підвищуючи індекс НОМА.

Хіпотел® (телмісартан) має певні особливості метаболізму. Наприклад, у жінок концентрація препарату в плазмі крові в 3 рази вища, ніж у чоловіків. Важливо, що в пацієнтів старшої вікової групи фармакокінетика телмісартану не відрізняється. У хворих із нирковою та печінковою недостатністю період напіввиведення не змінюється. Варто зазначити й цінову доступність Хіпотелу.



Наступним аспектом, що потребує уваги в пацієнтів із ЦД і АГ, є нормалізація ліпідного спектру крові та призначення статинів. Це допомагає ефективно знизити вміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), вплинути на розвиток атеросклерозу та, згідно із сучасними даними, знизити ризик виникнення панкреатиту. Відомим препаратом є Етсет® (аторвастатин), який має дозозалежний ефект щодо зниження ХС ЛПНЩ. При цьому на тлі прийому аторвастатину спостерігається

Продовження на стор. 60.



Дуглимакс® – зручна інновація!

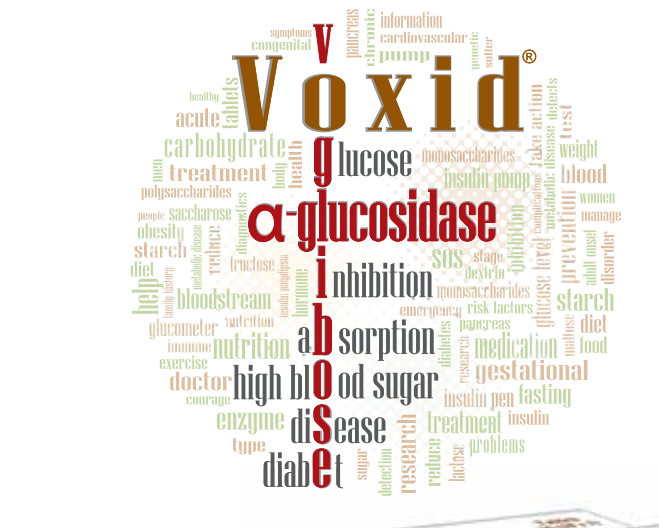


Виробник:
ТОВ «Кусум Фарм»
Україна, м. Суми
тел.: 0(44) 495 82 88
www.kusumpharm.com

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
ДУГЛИМАКС® Р.П. № UA/124740/01/01, № UA/124740/01/02. **Склад.** Діючі речовини: metformin hydrochloride, glibenclamide, 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду (пролонгованої дії) 500 мг та глімепіриду 1 мг або метформіну гідрохлориду (пролонгованої дії) 500 мг та глімепіриду 2 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. Код АТС A10B D02. **Показання.** Як доповнення до дієти та фізичних вправ для хворих на інсулінозалежний цукровий діабет 1 типу, якщо монотерапія препаратами сульфонілсечовини або метформіном не забезпечує належного рівня глікемічного контролю; при заміні комбінованої терапії препаратами сульфонілсечовини та метформіном. **Протипоказання.** Інсулінозалежний цукровий діабет 1 типу (наприклад, діабет з кетонемією в анамнезі), діабетична кетонемія, діабетична кома та прекома, гострий або хронічний метаболічний ацидоз. Підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу цього препарату, сульфонілсечовини, сульфаніламідів або бігуанідів. **Побічні реакції.** Виходячи з досвіду застосування препарату Дуглимакс® та даних про інші похідні сульфонілсечовини, необхідно враховувати можливість виникнення таких побічних дій препарату: молочнокислий ацидоз (див. розділ «Особливості застосування»); гіпоглікемія (див. розділ «Особливості застосування»). **Порушення з боку органів зору:** під час лікування (особливо на його початку) можуть спостерігатися транзиторні порушення зору, зумовлені зміною рівня цукру в крові. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація** міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Воксид®

КОНТРОЛЬ НАД ВСМОКТУВАННЯМ ГЛЮКОЗИ





Р.П. МОЗ України № UA/13543/01/01, № UA/13543/01/02
 Виробник: ТОВ «Кусум Фарм»
 Україна, м. Суми; тел.: 0 (44) 495 82 88
 www.kusumpharm.com

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.
Склад. Діюча речовина: вохсид. 1 таблетка містить вохсиду 0,2 мг або 0,3 мг. **Допоміжні речовини:** лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, повідон K30, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магній стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсуліну. Код АТХ A10B F03. **Клінічні характеристики.**
Показання. Лікування цукрового діабету 2 типу, якщо рівень глюкози в крові не можна адекватно підтримувати лише дієтою та/або фізичними вправами; як монотерапія або у складі комбінованої терапії поєднано з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами або з інсуліном. Лікування цукрового діабету 1 типу у складі комбінованої терапії поєднано з інсуліном. Профілактика цукрового діабету 2 типу у пацієнтів із виявленим порушенням толерантності до глюкози. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компоненту препарату. Діабетичний кетоз/ацидоз, діабетична прекома, діабетична кома. **Особливі заходи безпеки.** Воксид® застосовують з обережністю у таких ситуаціях: одночасне застосування інших гіпоглікемічних засобів (можливість виникнення гіпоглікемії) (див. розділ «Побічні реакції»); лікарськими або харчовими нетривалостями в анамнезі; можливістю погіршення стану пацієнта через надмірне утворення газів у кишечнику; хронічні захворювання кишечника, які супроводжуються порушенням травлення та всмоктування (можливість погіршення стану пацієнта через механізм дії вохсиду). **Важливо!** **Застосування з іншими лікарськими засобами та іншими видами взаємодій.** Комбінації, які потрібно застосовувати з обережністю: антидіабетичні засоби (похідні сульфонілсечовини, похідні бігуанідів, препарати інсуліну та засоби, що посилюють резистентність до інсуліну (ризик виникнення гіпоглікемії)); лікарські засоби, які підвищують гіпоглікемію (антидіабетичні препарати (β-блокатори, препарати саліцилової кислоти, інгібітори моноаміноксидази, похідні фіратів для лікування гіперліпідемії, наркотики тощо); лікарські засоби, які зменшують гіпоглікемію (антидіабетичні препарати (адреналін, гормон кори надниркових залоз, гормон щитовидної залози тощо)). **Спосіб застосування та доза.** Препарат Воксид® застосовують внутрішньо, безпосередньо перед кожним прийомом їжі, запиваючи водою. Зазначив початкову дозу препарату Воксид® для дорослих становить 0,2 мг 3 рази на добу. Якщо терапевтичний ефект є недостатнім, дозу препарату можна збільшити до 0,3 мг 3 рази на добу за умови ретельного спостереження за перебігом захворювання. Для пацієнтів літнього віку початкова доза препарату Воксид® складає 0,1 мг 3 рази на добу. Якщо терапевтичний ефект є недостатнім, дозу препарату можна збільшити до 0,2-0,3 мг 3 рази на добу за умови ретельного спостереження за перебігом захворювання. **Діти.** Дані щодо застосування вохсиду дітям відсутні, тому препарат не слід призначати цій віковій категорії пацієнтів. **Упаковка.** По 10 таблеток по 10 бістерів у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація** міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Терапевтичні аспекти вибору препаратів для менеджменту цукрового діабету

Продовження. Початок на стор. 58.

така ж ступінь регресу коронарного атеросклерозу, що й при вживанні розувастатину. Перевагами аторвастатину (Етсету) над розувастатином є його ліпофільність і здатність накопичуватись у високих концентраціях у позачеревних тканинах і органах, у тому числі нирках, що сприяє значущому зниженню протеїнурії та збільшує ШКФ.



Оскільки СС ураження у хворих на ЦД посідають одне з провідних місць, кардіоваскулярний профіль має неодмінно враховуватись у менеджменті пацієнтів із ЦД. Саме на цьому зацентрував увагу присутніх у своїй доповіді лікар-ендокринолог відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (м. Київ), доктор медичних наук, професор Володимир Іванович Паньків.

— ЦД — справжня епідемія ХХІ століття. Оскільки найбільша частина фінансових витрат пов'язана з лікуванням ускладнень ЦД, варто звернути увагу на той факт, що у хворих на ЦД у 2-3 рази вищий ризик СС патології, розвиток якої практично неминучий за відсутності адекватного глікемічного контролю.

Модифікація способу життя та призначення базового препарату — метформіну у вигляді монотерапії чи в комбінації з іншими пероральними ЦЗП або інсуліном лежать в основі лікування ЦД 2 типу. За умови серцевої недостатності (СН) саме метформін має переваги над іншими ЦЗП, оскільки він дає можливість знизити СС смертність, ризик розвитку нових випадків СН та частоту гострого інфаркту міокарда у хворих на ЦД 2 типу.

Основою терапії ЦД 2 типу за кордоном і в Україні поряд з метформіном залишаються ПСС. Їхня популярність ґрунтується на великому практичному досвіді, високій цукрознижувальній активності, доведеній здатності запобігати судинним ускладненням, мінімальній кількості клінічно значущих побічних ефектів на тлі порівняно невисокої вартості.

Як уже зазначалося, глімепірид (Глимакс®) має подвійний механізм дії: збільшує секрецію інсуліну ПЗ і підвищує чутливість органів-мішеней до інсуліну. Проте, якщо порівнювати з іншими ПСС, глімепірид набагато менше



стимулює секрецію інсуліну ПЗ, зберігаючи її ресурс, і не призводить до гіперінсулінемії. Для нього характерний і виражений протекторний СС ефект. При використанні глімепіриду (Глимакс®) реєструється не лише статистично значуще зниження рівнів базальної, середньодобової і постпрандіальної глікемії, але й підвищення показників фракції ХС ліпопротеїнів високої щільності, достовірне зменшення загального ХС, тригліцеридів та маркера раннього ураження СС системи — мікроальбумінурії. Глімепірид є оптимальним для будь-яких лікарських комбінацій. Його застосування відрізняється широкими можливостями дозування, що має важливе значення у виборі препарату у хворих на прогресуючий ЦД 2 типу, оскільки вони потребують особливо ретельного, покрокового, підбору дози до максимально можливої. До того ж ЦД 2 типу часто супроводжується коморбідними станами, тому дуже вагомим є високий профіль безпеки Глимаксу.

Дуже цікавими виявилися результати дослідження флорентійських вчених щодо щорічної смертності хворих на ЦД 2 типу, які отримували комбінацію метформіну з ПСС. Найвища смертність спостерігалася в пацієнтів, яким було призначено метформін і глібенкламід, у 4 рази

меншою була смертність на тлі прийому комбінації метформіну й гліклазиду і у 20 разів меншою — комбінації метформіну з глімепіридом (Дуглимакс®). В іншому дослідженні призначення метформіну з глімепіридом (Дуглимакс®) сприяло достовірному зменшенню глікемії натще, постпрандіальної глікемії та HbA_{1c} у порівнянні з монотерапією метформіном. Спостерігались і додаткові ефекти: прийом комбінації препарату Дуглимакс® призводив до достовірного підвищення вмісту фолієвої кислоти та вітаміну В₁₂ у плазмі.

Іще одною групою препаратів, що можуть застосовуватись у хворих на ЦД 2 типу на тлі супутньої кардіоваскулярної патології, є тіазолідиніони, зокрема їх представник піоглітазон, відомий під торговою назвою Глютазон®, який здатний посилювати інсулін-індуковане захоплення глюкози. Піоглітазон знижує ризик виникнення ЦД у хворих на ІР і предіабет. Сьогодні це єдиний клас препаратів, які специфічно поліпшують діастолічну функцію серця, що розвивається у відповідь на наростання ІР. Серед інших переваг Глютазону — його антиатерогенна дія та можливість позитивно впливати на ліпідний профіль. Глютазон® — доступний за вартістю препарат у трьох дозуваннях — 15 мг, 30 мг та 45 мг, виробництво якого відповідає стандартам EU GMP.

Отже, вибір ЦЗП, як ми бачимо, не обмежується суто ендокринологічними аспектами. Він має бути комплексним, з урахуванням як терапевтичних, так і економічних питань, що в сукупності впливають на комплекс, безпеку та успішність лікування ЦД. Представлені на українському фармакологічному ринку вітчизняні препарати, про які йшла мова й під час «Школи Ендокринолога», залишаються доступними та високо-ефективними опціями.

Підготувала Тетяна Радіонова



ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

НОВОСТИ ВОЗ

Профилактика инфицирования вирусом гепатита В: основные ориентиры и целевые показатели

Вирус гепатита В (HBV) выступает одной из ведущих причин смертности и заболеваемости. В текущем выпуске Бюллетеня ВОЗ опубликованы систематический обзор и метаанализ, которые оценивают долгосрочное воздействие иммунизации грудных детей против гепатита В на распространенность HBV-инфекции. Результаты этого исследования позволяют сделать три основных вывода. Во-первых, вакцина против гепатита В эффективна для профилактики HBV-инфекции у детей грудного возраста и существенно влияет на распространенность инфекции вирусного гепатита В в течение более чем 15 лет после ее введения. Во-вторых, всеобщая иммунизация грудных детей, рекомендованная ВОЗ, оказывает более эффективное воздействие на уровне населения (сокращая распространенность инфекции на 3/4), чем целевая иммунизация детей, которые родились у матерей, инфицированных вирусом гепатита В (что снижает распространенность инфекции на 2/3). В-третьих, результаты указанного анализа наряду с недавно представленными докладами о расширении охвата вакцинацией против гепатита В в мировом масштабе свидетельствуют о том, что во все большем числе стран новые поколения растут, подвергаясь все меньшему риску инфицирования вирусом гепатита В.

Эти выводы имеют важные последствия для глобальной элиминации гепатита В. Во-первых, иммунизация путем введения одной дозы при рождении, за которой следуют 2 дополнительные дозы в грудном возрасте, лежит в основе работы по достижению целевого показателя, связанного с сокращением распространенности гепатита В, в рамках усилий по его элиминации. Предстоит сделать еще немало, чтобы введение дозы вакцины против гепатита В при рождении вошло в программы плановой иммунизации. Всеобщая иммунизация с помощью дозы вакцины, вводимой при рождении, осуществляется только в 101 стране, еще у 20 стран имеются целевые программы, тогда как в остальных — государственный сектор не обеспечивает новорожденных вакциной против гепатита В. Наиболее значительная доля детей грудного возраста, не получающих дозу вакцины при рождении, приходится на Африканский регион ВОЗ.

В странах, где введена в действие программа иммунизации, долгосрочная эффективность вакцины против гепатита В для профилактики хронической HBV-инфекции будет обеспечивать дополнительное воздействие на следующие поколения в том, что касается профилактики передачи HBV при рождении и в раннем возрасте. Дети, прошедшие вакцинацию 20 лет назад, сегодня становятся родителями. Благодаря снижению распространенности HBV-инфекции у беременных женщин может быть разорван порочный круг перинатальной передачи вируса. Кроме того, иммунизация отцов приводит к сокращению передачи инфекции в семьях, или горизонтальной передачи. Это означает, что снижается и риск инфицирования детей раннего возраста. Следовательно, преимущества иммунизации против гепатита В для общественного здравоохранения приобретают еще более масштабный характер.

Во-вторых, прогресс в элиминации горизонтальной передачи вируса гепатита В детям раннего возраста ведет к тому, что деятельность по профилактике гепатита В будет постепенно расширяться, распространяясь на профилактику интранатальной и внутриутробной передачи HBV. Расширение деятельности за счет включения дополнительных мер, таких как использование иммуноглобулина против гепатита В и противовирусного препарата для женщин с высокой концентрацией вируса гепатита В, может дополнительно сократить передачу вируса от матери к ребенку.

В-третьих, необходимо прилагать усилия для снижения смертности и заболеваемости среди тех 257 млн человек, которые живут с HBV во всем мире. Взрослые люди, живущие с вирусом гепатита В, подвергаются высокому риску развития хронических заболеваний печени, цирроза и гепатоклеточной карциномы. Смертность от декомпенсированного цирроза и гепатоклеточной карциномы достигла почти 900 тыс. случаев в 2015 г. и будет продолжать расти, если не будет расширен масштаб тестирования и лечения. В наши дни доступны противовирусные препараты для лечения вируса гепатита В, которые служат эффективным средством профилактики цирроза, гепатоклеточной карциномы и смерти. Срок патентов на эти препараты истек, и в 2016 г. Механизм анализа мировых цен ВОЗ сообщил о том, что средняя цена лечения генерическим препаратом тенофовира в течение 1 года составляет 32,24 доллара США.

В 2016 г. Всемирная ассамблея здравоохранения рассмотрела имеющиеся проблемы, а также возможности и пришла к выводу, что элиминация вируса гепатита В как угрозы для общественного здравоохранения достижима. Что касается цели, связанной с сокращением распространенности вируса, следующим глобальным этапом станет снижение к 2020 г. распространенности вируса у детей в возрасте 5 лет до уровня <1%. Этого результата можно достичь с помощью вакцинации, включая введение дозы вакцины при рождении, а измеряется он путем обследования с использованием биомаркеров, которое позволяет оценить распространенность вируса гепатита В среди детей. Достижение целевого показателя 2020 года проложит путь для достижения в дальнейшем амбициозного целевого показателя 2030 года, который заключается в сокращении распространенности вируса гепатита В до 0,1%.

В настоящее время ВОЗ определяет, какие мероприятия будут необходимы и какие методы будут использоваться для достижения целевого показателя 2030 года и его измерения. Будет уделяться больше внимания проспективному наблюдению за детьми, родившимися у матерей, инфицированных вирусом гепатита В, что согласуется с методами и подходами, которые применяются в настоящее время для предотвращения перинатального инфицирования вирусом иммунодефицита человека и сифилисом, при важном дополнительном преимуществе всеобщей иммунизации. Это может привести к комплексной тройной элиминации передачи от матери к ребенку всех трех инфекций.

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

Подготовила Ольга Татаренко



Empowering Life

ЕПІДЕМІЯ ДІАБЕТУ: НАВЧАТИ, ПІДТРИМУВАТИ, ЗАПОБІГАТИ

Проблема діабету є надзвичайно актуальною для України. За офіційною статистикою, 1,3 млн українців живуть з цією хворобою, щороку вперше про свій діагноз дізнаються 60 000 українців. Але реальний рівень захворюваності значно вищий, оскільки 1 з 3 випадків діабету не діагностований.

Життя — це подорож, сповнена злетами та падіннями, труднощами, пов'язаними зі здоров'ям. Компанія Санофі, **виступаючи партнером під час цієї подорожі**, не лише пропонує інноваційні терапевтичні рішення, а й ініціює низку активностей в рамках своєї довгострокової програми «Діабет. Допоможемо разом» — інформаційні та освітні заходи, програми підтримки пацієнтів, соціальні проекти, які реалізуються по всій Україні.

SANOFI  Empowering Life

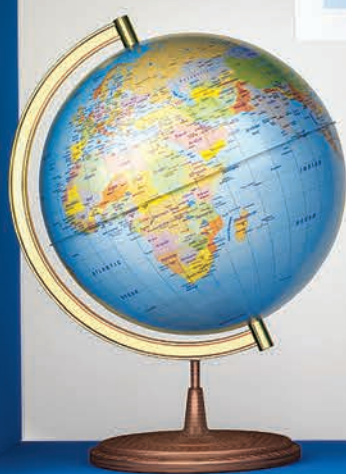


СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 22 тисяч
лікарів в Україні



22000
ЛІКАРІВ



91 медична
лабораторія
у 10 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

і 044 20 500 20, 0 800 50 70 30 безкоштовно з усіх номерів

Call-центр для лікарів: 044 467 52 70, doctor@synevo.ua



synevo.ua



[synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)



[synevo_ukraine](https://www.instagram.com/synevo_ukraine)



[SYNEVOUkraine](https://www.youtube.com/SYNEVOUkraine)