



## Діабетологія

## Тиреоїдологія

## Метаболічні розлади



№ 2 (54) 2021 р.

15 000 примірників\*  
Передплатний індекс 37632



Доктор медичних наук,  
професор  
**Олена Товачнянська**

**Проблеми  
когнітивних розладів  
у хворих  
на цукровий діабет**

Читайте на сторінці **20**



Доктор медичних наук  
**Любов Соколова**

**Питання метаболічного  
здоров'я людини**

Читайте на сторінці **7**



Кандидат медичних наук  
**Ірина Гартовська**

**Складна міждисциплінарна  
патологія: епідеміологія,  
діагностика і сучасні  
підходи до терапії  
хвороби Гоше в Україні**

Читайте на сторінці **26**



Кандидат медичних наук  
**Лариса Луценко**

**Гіперандрогенії.  
Диференційна діагностика**

Читайте на сторінці **21**



Кандидат медичних наук  
**Олег Швець**

**Індивідуальна  
дієтотерапія  
при метаболічному  
синдромі**

Читайте на сторінці **35**

## КСАЛТОФАЙ — нова ера в лікуванні цукрового діабету 2 типу

## Вперше



**У порівнянні з базал-болусною інсулінотерапією:**

- **В 6 разів більше** пацієнтів досягають рівня **HbA1c < 7%** без збільшення маси тіла та гіпоглікемії<sup>1</sup>
- **До 5 разів менше** ін'єкцій на день<sup>1</sup>



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ  
КСАЛТОФАЙ (XULTOPHY)<sup>\*\*\*</sup>

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17.08.2020 № 1896. Реєстраційне посвідчення № UA/18253/01/01. **Склад:** діючі речовини: інсулін деглудек, ліраглутид; допоміжні речовини: гліцерин, фенол, цинку ацетат, кислота хлористоводнева (для корекції рН), натрію гідроксид (для корекції рН), вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби, що застосовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ А10А Е56. **Показання.** Лікарський засіб Ксалтофай застосовують при недостатньо контрольованому цукровому діабеті II типу у дорослих з метою покращення глікемічного контролю як доповнення до дієти, фізичних вправ та інших пероральних лікарських засобів для лікування цукрового діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до інших компонентів, які вказані у списку допоміжних речовин. **Дозування.** Лікарський засіб Ксалтофай вводиться підшкірно один раз на добу. Лікарський засіб Ксалтофай можна вводити у будь-який час протягом дня, бажано в один той же самий час. Доза лікарського засобу Ксалтофай підбирається із врахуванням індивідуальних потреб пацієнта. **Побічні реакції.** Найчастішими зареєстрованими побічними реакціями при лікуванні лікарським засобом Ксалтофай були гіпоглікемія і побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту. Порушення з боку імунної системи. Порушення з боку обміну речовин та харчування. Порушення з боку шлунково-кишкового тракту. Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів. Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин. Загальні розлади і порушення у місці введення. Показники лабораторних досліджень. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** До першого використання: зберігати у холодильнику (при температурі 2–8°C). Зберігати не надто близько від морозильної камери. Не заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігати шприц-ручку з надітим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Дата останнього перегляду.** 10.12.2020.

Посилання:

1. Billings L et al. Diabetes care. 2018; 41(5): 1009-1016.

\* Ново Нордиск®.

\*\* Ксалтофай — інсулін деглудек/ліраглутид (технологія рДНК) для підшкірного введення.

\*\*\* Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат.

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



**Xultophy**<sup>®\*\*</sup>  
insulin degludec/liraglutide  
[rDNA origin] injection

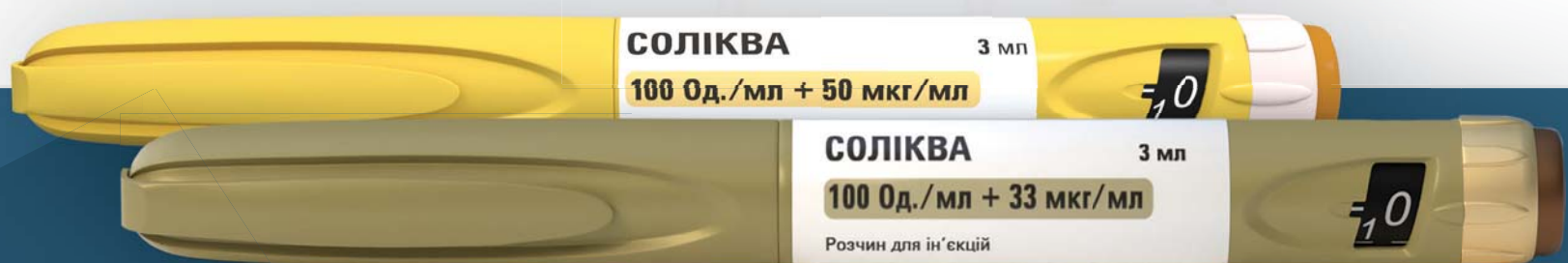
# СОЛІКВА: 2 РОКИ В УКРАЇНІ



## ЗАЛИШІТЬ ПОЗАДУ ВИСОКІ ПОКАЗНИКИ HbA1c



**СОЛІКВА – просте рішення для компенсації ЦД 2 типу<sup>1-3</sup>**  
без збільшення ризику гіпоглікемії та набору ваги



- Ефективно знижує глюкозу натще, після їди та HbA1 до цільового рівня<sup>2</sup>
- Краща ШКТ переносимість<sup>2</sup>
- Одна ін'єкція в день<sup>4</sup>

- Відзеркалює фізіологічну секрецію інсуліну<sup>1</sup>
- Порівняно з ББ краще знижує HbA1c на фоні меншого ризику гіпоглікемії та зменшення маси тіла<sup>3</sup>

MAT-UA-2000993 implementation date 25.11.20

ББ - базал-болус. 1. Deeks E., Drugs & Therapy Perspectives (2019) 35:470-480. 2. Aroda V.R., Rosenstock J., Wysham C. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. Diabetes care, 2016; 39(11): 1972-1980. 3. Tabak AG et al. Diabetes ther 11, 305-318 (2020). 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Соліква, розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл+50 мкг/мл та 100 Од./мл +33 мкг. РП в Україні № UA/16774/01/01 та UA/16775/01/01 Наказ МОЗ України №1187 від 21.06.2018, зміни внесено: Наказ МОЗ України № 2418 від 23/10/2020.

Інформація про препарат Соліква.

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/16774/01/01 та № UA/16775/01/01 Наказ МОЗ України №1187 від 21.06.2018, зміни внесено: Наказ МОЗ України № 2418 від 23/10/2020. Склад\*. Діюча речовина: інсулін гларгін, ліксисенатид, 1 мл розчину для ін'єкцій містить 100 одиниць інсуліну гларгіну та 50 мкг ліксисенатиду (персикова ручка Соліква 10-40) або 1 мл розчину для ін'єкцій містить 100 одиниць інсуліну гларгіну та 33 мкг ліксисенатиду (оливкова ручка Соліква 30-60). Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інсуліни та їхні аналоги тривалої дії для ін'єкційного введення. Код АТС A10AE54. Фармакологічні властивості\*. Препарат Соліква – це комбінація двох діючих речовин із взаємодоповнюючими механізмами дії для покращення контролю глікемії, а саме інсуліну гларгіну (аналог інсуліну, головною метою якого є контроль рівнів глюкози в плазмі крові натще) та ліксисенатиду (агоніст рецепторів до GLP-1, головною метою якого є контроль поспрандіальних рівнів глюкози). Показання. Для лікування дорослих пацієнтів із недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу з метою покращення контролю глікемії як доповнення до дієти і вправ на додаток до метформіну з інгібіторами натрій-глюкозного котранспортеру 2-го типу або без них. Протипоказання. Гперчутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Спосіб застосування та дози\*. Діапазон дозування становить 10-40 одиниць (шприц-ручка Соліква 10-40), або 30-60 одиниць (шприц-ручка Соліква 30-60). Дозування повинно підбиратись індивідуально з урахуванням індивідуальної відповіді хворого, а його титрування здійснюється відповідно до потреби пацієнта в інсуліні. Дозування ліксисенатиду підвищується або знижується разом з дозуванням інсуліну гларгіну. Ін'єкція препарату Соліква повинна здійснюватись один раз на добу в межах однієї години перед їжею. Побічні реакції\*. Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялось під час лікування препаратом Соліква, були гіпоглікемія та розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Упаковка. № 3: по 3 мл у картриджі, вмонтованому у одноразову шприц-ручку, по три шприц-ручки у картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептом.

\*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкціях для медичного застосування препарату, затвердженій наказом МОЗ України №1187 від 21.06.2018, зміни внесено: Наказ МОЗ України № 2418 від 23/10/2020. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жильяська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

**SANOFI**

Два роки тому для вітчизняних лікарів-ендокринологів і пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу стала переломна подія – на ринку України з'явилась перша фіксована комбінація інсуліну гларгін і ліксисенатиду у вигляді препарату СОЛІКВА. Подія, яка, без перебільшення, ознаменувала нову еру в лікуванні ЦД 2 типу. За ініціативи компанії «Санофі» 18 травня 2021 року було організовано конференцію з міжнародною участю, присвячену другій річниці появи СОЛІКВИ в Україні. Метою заходу стало обговорення переваг, суперечливих аспектів і результатів застосування препарату СОЛІКВА в умовах реальної клінічної практики.

## СОЛІКВА – два роки в Україні: результати, практичні аспекти і перспективи застосування

**Ключові слова:** цукровий діабет, глікемія, глікемічний контроль, цукрознижувальна терапія, комбінація інсуліну гларгін та ліксисенатиду, СОЛІКВА



У своїй доповіді завідувач кафедри ендокринології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Марина Володимирівна Власенко розповіла про зміни уявлень і сучасний стан інтенсифікації терапії в пацієнтів із ЦД 2 типу в Україні та у світі.

Досягнення глікемічних цілей – основний критерій ефективності цукрознижувальної терапії (ЦЗТ). Для більшості невагітних дорослих пацієнтів цільовий рівень глікованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ) становить  $<7\%$ . Утім, вибірково, для окремих категорій пацієнтів бажаний рівень  $HbA_{1c}$  може відрізнитися (ADA, 2018). Так, за умови невеликої тривалості ЦД, довгої очікуваної тривалості життя, відсутності супутніх серцево-судинних захворювань і досягнення глікемічного контролю виключно за допомогою метформіну і зміни способу життя цільовий рівень  $HbA_{1c}$  становить  $<6,5\%$ . На протиположності цьому лише незначна кількість хворих на ЦД потребує зниження рівня  $HbA_{1c}$  до значення  $<8\%$ . Робити це доцільно в пацієнтів із (ADA, 2018):

- випадками тяжкої гіпоглікемії в анамнезі;
- короткою очікуваною тривалістю життя;
- наявністю мікро- і макросудинних ускладнень;
- тяжкими супутніми захворюваннями;
- неможливістю досягнути цілей, незважаючи на навчання самоконтролю діабету, відповідний моніторинг рівня глюкози та ефективні дози цукрознижувальних препаратів (ЦЗП), у тому числі з інсуліном.

На жаль, багатьом пацієнтам із ЦД 2 типу не вдається досягти глікемічного контролю. Так, згідно з епідеміологічними даними, рівень компенсації ЦД 2 типу в США і в європейських країнах становить лише 50% (NHANES, 2013; NHANES, 2017).

Варто зазначити, що в багатьох пацієнтів із неконтрольованим ЦД 2 типу спостерігається дуже високий рівень глікованого гемоглобіну. Згідно з національним

статистичним звітом Центрів із контролю і профілактики захворювань у США (англ. Centers for Disease Control and Prevention, CDC) за 2013-2016 роки 14,6% пацієнтів мали рівень  $HbA_{1c} \geq 9,0\%$  (CDC, 2020). Багато в чому це пов'язано з певною терапевтичною інерцією з боку лікарів. Так, відповідно до програми DISCOVER, яка охопила 19 країн світу, більш як 25% дорослих із ЦД 2 типу перед початком ЦЗТ другої лінії мають рівень  $HbA_{1c} \geq 9,0\%$ . Це означає, що тривалий час лікарі відкладають інтенсифікацію ЦЗТ, що загрожує розвитком ускладнень ЦД і погіршує прихильність пацієнтів до лікування. Найгірша ситуація склалася в Південно-Східній Азії і Східному Середземномор'ї, де частка пацієнтів із рівнем  $HbA_{1c} \geq 9,0\%$  становить 35,6 і 33,9% відповідно (Carls et al., 2017).

Ситуація з контролем діабету в країнах Європи краща, ніж в Україні. Згідно з результатами дослідження GUIDANCE, в якому вивчали дані 7597 хворих на ЦД 2 типу, 98% пацієнтів в Європі регулярно визначають рівень  $HbA_{1c}$ , а 54% – досягли компенсації ( $HbA_{1c} < 7\%$ ) (Stone M.A. et al., 2013). Водночас дані українського електронного реєстру пацієнтів, що отримують інсулін, показують, що рівень  $HbA_{1c}$  контролюють лише 64% хворих на ЦД і лише 13% вдалося досягти рівня  $HbA_{1c} < 7\%$  (Кондрацька І.М., 2021).

Практична важливість високого рівня  $HbA_{1c}$  полягає в його кореляції зі ступенем ураження  $\beta$ -клітин підшлункової залози (ПЗ). Потрібно усвідомлювати, що на момент встановлення діагнозу ЦД 2 типу погіршується функція 50-80%  $\beta$ -клітин (DeFronzo R.A. et al., 2013). Зв'язок між рівнем  $HbA_{1c}$  і функцією  $\beta$ -клітин у пацієнтів, яким шойно діагностували, але ще не почали лікувати ЦД 2 типу, відображений на рисунку 1.

Таким чином, якщо рівень  $HbA_{1c} \geq 9\%$ , функція  $\beta$ -клітин ПЗ знижується на 62%.

**Досягнення глікемічного контролю – величезний виклик. ЦД 2 типу – це гетерогенне мультифакторіальне захворювання, у патогенез якого залучені практично всі органи й тканини організму, зокрема ПЗ, печінка, нирки, жирова тканина та ін. Ось чому підхід до лікування також має бути мультитерапевтичним і охоплювати найголовніші ланки патогенезу, чого неможливо досягнути за допомогою монотерапії (DeFronzo R.A., 2009; ADA, 2020; Buse J.V. et al., 2019).**

На думку лікарів, основні причини затримки інтенсифікації ЦЗТ полягають у проблемах із титрацією дози, комплаєнсом, коморбідними станами і побічними ефектами, асоційованими з лікуванням. Своєю чергою, пацієнти побоюються переходу на інсулін через ризик гіпоглікемії, набору ваги, складності режиму дозування і можливі проблеми з керуванням авто (Khunti K et al., 2017; Zinman B. et al., 2017).

Варто зауважити, що інтенсифікація лікування не завжди забезпечує досягнення глікемічного контролю. Ретроспективний аналіз даних 6054 пацієнтів із ЦД 2 типу в умовах реальної клінічної практики виявив, що, попри потужне зниження рівня  $HbA_{1c}$  після старту лікування, більшість пацієнтів, в яких не вдалося досягти контролю за допомогою монотерапії, не досягли цільового рівня  $HbA_{1c} \leq 7\%$  після додавання агоніста рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), базального інсуліну або двох пероральних ЦЗП (ПЦЗП) (Blonde L. et al., 2018).

Нові дані свідчать про низьку ймовірність досягнення глікемічного контролю за допомогою одного ін'єкційного засобу в пацієнтів із рівнем  $HbA_{1c} \geq 9\%$  (рис. 2).

Таким чином, в осіб із рівнем  $HbA_{1c} \geq 9\%$ , які отримували арГПП-1, ймовірність досягнення глікемічного контролю становила  $<20\%$  упродовж року і  $<30\%$  упродовж 2 років (Peng X.V. et al., 2020).

Досягнення цільового рівня  $HbA_{1c}$  – насамперед важливе для запобігання розвитку мікро- і макроваскулярних ускладнень, частота яких прямо корелює з рівнем глікованого гемоглобіну (Skylar J.S., 1996). Затримка інтенсифікації терапії асоціюється зі зростанням ризику ускладнень і витрат на лікування. Так, пацієнти з рівнем  $HbA_{1c} \geq 7\%$ , в яких не було проведено інтенсифікацію лікування протягом 1-го року, на 5-му році мали збільшення ризику інфаркту міокарду на 67%, інсульту – на 51%, серцевої недостатності – на 64% і комбінації основних несприятливих кардіоваскулярних подій (MACE) – на 62% (Khunti K. et al., 2017; Stratton I.M. et al., 2000). Крім того, витрати на пацієнта з ЦД 2 типу за наявності мікро- або макросудинних ускладнень зростають на 45% (Mata Cases et al., 2015).

**В умовах пандемії SARS-CoV-2-інфекції не можна не згадати про зв'язок між рівнем глікемічного контролю і смертністю від COVID-19. У популяційному дослідженні, проведеному в Англії, показано, що ризик смерті внаслідок SARS-CoV-2-інфекції прямо корелює з рівнями глікемії незалежно від типу діабету (Holman N. et al., 2020).**

Хотілося б наголосити на тому, що для ефективного ведення хворого на діабет інформування про індивідуальні цілі терапії і спілкування з пацієнтом є ключовими моментами. На практиці ж лікарі вкрай рідко звертають на це увагу (рис. 3).

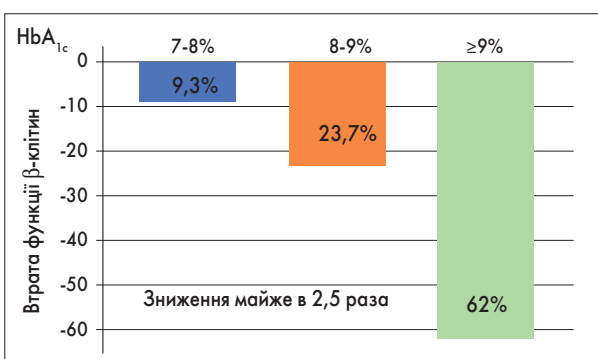


Рис. 1. Кореляція між рівнем  $HbA_{1c}$  і активністю  $\beta$ -клітин ПЗ в пацієнтів із уперше діагностованим ЦД 2 типу, які не розпочали лікування (Hou X. et al., 2016)

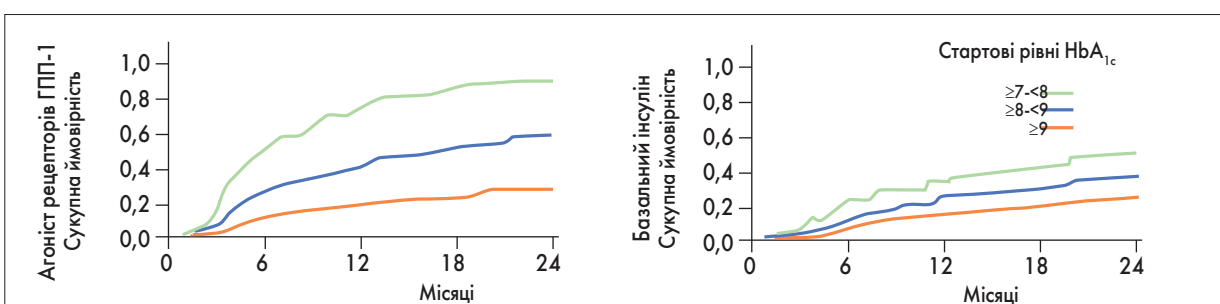


Рис. 2. Сукупна ймовірність досягнення рівня  $HbA_{1c} < 7\%$  за базовими рівнями  $HbA_{1c}$  (Peng X.V. et al., 2020)



Рис. 3. Показники інформування пацієнтів про індивідуальні цілі лікування (Berad L. et al., 2018)

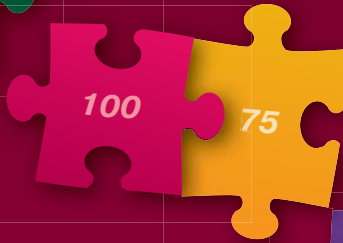
Продовження на стор. 8.

# L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



## Стабільність дози без лактози<sup>5</sup>

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ  
для медичного застосування препарату

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

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

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

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

### Склад:

1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;  
1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;  
1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;  
1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;  
допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгліколят (тип А), гліцериди довголанцюгові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

### Показання.

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

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

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020 № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/05 від 12.10.2020 № 2313

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.  
Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
5. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA\_THY\_12-2020\_V1\_PRESS. Матеріал затверджено 27.10.2020.



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

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

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



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

# Вузловий зоб: сучасні погляди на діагностику і лікування

14-17 квітня 2021 року, уже за традицією у форматі онлайн, у рамках науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога», відбулося чергове засідання, на якому провідний науковий співробітник Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України (м. Київ), кандидат медичних наук Юлія Валеріївна Булдігіна виступила з доповіддю щодо діагностики й лікування вузлового зобу.

**Ключові слова:** захворювання і патології щитоподібної залози, вузловий зоб, гіпертиреоз, рівень тиреотропного гормону, йодопротекція, левотироксин

Сучасні погляди на методи діагностики і лікування патології щитоподібної залози (ЩЗ), такої як вузловий зоб, представлені на основі рекомендацій Американської асоціації хірургів-ендокринологів (ААСЕ), які були опубліковані 2020 року. Згідно з ними оцінка стану пацієнта із захворюванням ЩЗ має охоплювати специфічне опитування щодо анамнезу життя і захворювання, сімейного анамнезу, клінічних особливостей і симптомів. Під час первинного хірургічного огляду проводять збір основної інформації про ризик злоякісності, симптоматику і можливу гормональну дисфункцію ЩЗ. На основі отриманих даних обирають необхідні лабораторні дослідження, результати яких можуть вплинути на проведення та обсяг хірургічного втручання.

Фактори ризику розвитку раку ЩЗ (РЩЗ):

- стан після опромінення;
- сімейний анамнез;
- попередні захворювання ЩЗ;
- гормональні і репродуктивні чинники;
- недостатнє надходження йоду з продуктами харчування;
- наявність генетичних мутацій (табл.).

Під час фізикального обстеження хворого з вузловим зобом визначають:

- розмір вузлів, їх рухомість;
- ступінь зобу і розташування його нижнього краю — якщо нижній край вузла або нижній край частки ЩЗ недоступні для обстеження, тобто зоб спускається нижче ключиці, для оцінки об'єму загруднинної частини необхідно призначити комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію (КТ, МРТ);
- наявність симптому Пембертона — коли пацієнт із великим загруднинним зобом підіймає руки над головою, ще більше звужуючи апертуру грудної клітки, судини розширюються, і відбувається приплив крові до обличчя;
- наявність обмеження розгинання шиї (ускладнює інтраопераційне позиціонування чи доступ);
- наявність неврологічних симптомів — разом із обмеженою рухливістю шиї може свідчити про

ураження міжхребцевих дисків шийного відділу хребта, що потребує подальшого передопераційного обстеження або паралельного лікування.

Метою лабораторного обстеження є визначення рівнів тиреотропного гормону (ТТГ). Якщо рівень ТТГ <0,4 мОд/л (нижче нижньої межі норми), для виключення гіпертиреозу необхідно визначити рівні вільного Т4 (Т4 вільн.), вільного Т3 (Т3 вільн.), антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТПО), антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ), антитіл до ТТГ-рецептора (АТ рТТГ) (для виключення хвороби Грейвса). Якщо рівень ТТГ перебуває в межах норми (0,4-4,0 мОд/л), подальше лабораторне обстеження не потрібне. У разі виявлення рівнів ТТГ >4,0 мОд/л необхідно виключити гіпотиреоз і аутоімунний тиреоїдит, для чого додатково досліджують рівні Т4 вільн., АТПО, АТТГ.

Згідно з рекомендаціями ААСЕ доцільність рутинного визначення рівня кальцитоніну на доопераційному етапі з метою пошуку метастазів є суперечливою, але рекомендовано цільовий скринінг особам із груп ризику. Вимірювання рівнів кальцитоніну і раково-ембріонального антигена (СЕА) дає можливість запідозрити медулярну карциному, а особливо — слідкувати за її рецидивуванням чи метастазуванням після видалення.

Базальний рівень кальцитоніну <20 пг/мл пов'язаний із низьким ризиком метастазів у лімфатичні вузли, тоді як доопераційний рівень ≥500 пг/мл характерний для віддалених метастазів. Тестування на RET-мутації дає можливість визначити ризик асоційованих проявів захворювання. Рекомендовано дослідження рівнів вільних метанефринів і норметанефрину в плазмі крові або сечі для діагностики феохромоцитоми, а також визначення рівнів паратгормону, іонізованого або загального кальцію, альбуміну з метою діагностики первинного гіперпаратиреозу.



Ю.В. Булдігіна

До основних методів візуалізації захворювань ЩЗ належить ультразвукове дослідження (УЗД) шиї і лімфатичних вузлів. Відповідно до чинних протоколів для дорослих УЗД ЩЗ з обстеженням шийних лімфатичних вузлів рекомендоване пацієнтам із вузлом або підозрою на вузол ЩЗ та всім пацієнтам після тиреоїдектомії з приводу злоякісних утворень або підозрілих цитологічних або молекулярних знахідок. Чутливість УЗД щодо виявлення патологічно змінених лімфатичних вузлів коливається від 25 до 60% для центральної ділянки шиї і від 70 до 95% — для бічної. Під час проведення УЗД ЩЗ приблизно в 1,5% випадків можна виявити інциденталомі парашитоподібної залози (ПЩЗ). Це збільшення ПЩЗ має свої характерні ультразвукові особливості, що дає можливість диференціювати її від лімфатичних вузлів, а саме: форма, розташування, гіпоехогенність, прикоренева чи полюсна васкуляризація. При проведенні тонкоіголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) важливо враховувати ці моменти, оскільки пошкодження ПЩЗ може спричинити крововилив, фіброз або гістологічні зміни, що імітують рак ПЩЗ. Діагноз первинного гіперпаратиреозу встановлюють біохімічно.

Додатковим методом обстеження перед оперативним втручанням є КТ або МРТ з внутрішньовенним контрастуванням у пацієнтів із клінічною підозрою на локально-регіонарне прогресування РЩЗ; із загруднинним зобом; із морбідним ожирінням; із обмеженим розгинанням шиї; після видалення лімфатичних вузлів шиї; за підозри на значну ретротрахеальну частину, а також екстратиреоїдну інвазію; за наявності збільшеного і розташованого позаду або знизу лімфатичного вузла; за відсутності якісного УЗД.

За наявності в пацієнта субклінічного чи явного гіпертиреозу або аутоімунного тиреоїдиту з гіпотиреозом і РЩЗ рекомендовано уникати застосування йодовмісного контрасту. У такому разі виконують МРТ з гадолінієм (дотавіст, гадовіст). Незважаючи на те що якість зображення МРТ може знижуватись унаслідок ковтальних чи дихальних рухів, загалом цей метод є кращим проти КТ без контрастування.

Ще одним додатковим методом діагностики захворювань ЩЗ є еластографія — вимірювання пружності тканини. Варто зазначити, що цей метод діагностики суттєво поступається УЗД: позитивна прогностична значущість становить 36% (якщо порівняти з виявленням мікрокальцифікатів за допомогою УЗД). Для забезпечення прямого визначення пружності тканини вузол не має перетинатися з іншими вузлами в передньо-задній площині, що робить цей метод обстеження непридатним для пацієнтів із багатовузловим зобом, поєднаними вузлами, вузлами задньої і нижньої локалізації, при ожирінні.

Доопераційне обстеження за допомогою позитронної емісійної томографії (ПЕТ КТ) з флуорезодокси-глюкозою для первинної оцінки вузла ЩЗ не рекомендоване. Може використовуватись у разі підозри на агресивний гістологічний варіант (низькодиференційований або анапластичний) РЩЗ. Чутливість ПЕТ

Продовження на стор. 6.

Фенотип	Відомі соматичні генетичні мутації/альтерації
Токсична аденома	TSH-R, GNAS
Доброякісні вузли ЩЗ	N-, H- i K-RAS, EIF1AX
Неінвазивна фолікулярна неоплазія з ядерними ознаками папілярної карциноми (NIFTP)	N-, H- i K-RAS, BRAF V601E
Інфільтративний фолікулярний варіант папілярної карциноми ЩЗ (FVPTC)	N-, H- i K-RAS, BRAF V600E
Папілярний РЩЗ (PTC)	RET/PTC, BRAF V600E, N-, H- i K-RAS, TERT
Висококлетинний стовпчато-клетинний цвяхоподібний варіант (PTC)	BRAF V600E
Дифузно-склерозуючий варіант (PTC)	RET/PTC
Фолікулярна карцинома ЩЗ (FTC)	N-, H- i K-RAS, PAX8/PPAR, PREN
Карцинома з клітин Гюртле (HCTC)	NRAS, гени у PI3K-Akt шляху
Низькодиференційований РЩЗ (PDTC)	NRAS (острівцевий), BRAF V600E, PIK3CA, RET/PTC, TERT
Анапластична карцинома ЩЗ (ATC)	NRAS, BRAF V600E, PIK3CA, TP53, b-катенін, EIF1AX
Медулярна карцинома ЩЗ (MTC)	RET (мутації зародкових ліній при родинних МТС, соматичні мутації), N-, H- i K-RAS (соматичні мутації)

## Вузловий зоб: сучасні погляди на діагностику і лікування

Продовження. Початок на стор. 5.

в разі метастатичного ураження лімфатичних вузлів нижча, ніж у КТ/МРТ.

Обстеження ЩЗ проводять у пацієнтів із вузловими утвореннями і гіпертиреозом (за відсутності даних щодо наявності хвороби Грейвса) для підтвердження чи спростування наявності токсичної аденоми. Золотим стандартом діагностики РЩЗ є ТАПБ.

Результати цитологічних досліджень прийнято оцінювати за допомогою класифікації Bethesda System, яка була оновлена в 2017 році. Однією з проблем доопераційної діагностики є мазки з невизначеною цитологією. У такому разі використовують метод молекулярного тестування (молекулярно-генетичне дослідження пунктату ЩЗ) для уточнення онкологічного ризику вузла. Молекулярне профілювання охоплює визначення геномних змін, злиття генів, що призводить до перебудови і транслокацій, зміни кількості копій, експресії генів на основі РНК і/або експресії мікроРНК (miRNA).

Дуже важливим для терапевта є питання, якими мають бути подальші дії щодо цитологічно доброякісних вузлів. Більшість вузлів за даними цитології є доброякісними (Bethesda II). За такими пацієнтами проводять спостереження, і передусім потрібно лікувати йододефіцит і нормалізувати рівень ТТГ.

Йододефіцит – це проблема, яку вирішують у різний спосіб. Єдиний надійний спосіб запобігти нестачі йоду в організмі людини – споживання цього мікронутрієнта в будь-якому вигляді.

На сьогодні загальноновизнаними є два види йодної профілактики: масовий і індивідуальний. Групова профілактика передбачає застосування препаратів йоду в організованих колективах, але, на жаль, наразі цей метод не застосовують. Для масової профілактики у загальнодержавному масштабі збагачують йодом основні продукти харчування. У більшості країн світу, зокрема в Україні, таким продуктом є йодована сіль. Індивідуальну йодопрофілактику проводять серед неорганізованого населення і за спеціальними медичними показаннями. Вона полягає в прийомі препаратів йоду, дозування яких залежить від віку і статі пацієнта. Таким препаратом є Йодомарин (компанія «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ») у дозі 100 і 200 мкг. Для зменшення рівнів ТТГ використовують препарати левотироксину, наприклад L-тироксин (від компанії «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»), який має широкий діапазон дозування – 50; 75; 100; 125; 150 мкг, що дає можливість досягти позитивного терапевтичного ефекту за допомогою підбору необхідної дози для пацієнта.

За наявності цитологічно доброякісних вузлів хірургічне лікування рекомендовано в разі: виражених симптомів місцевої компресії, таких як утруднене дихання або ковтання; прогресивного збільшення розмірів вузла категорії Bethesda II. Ростом вузла вважається збільшення його розмірів принаймні у двох вимірах на 20% із мінімальним збільшенням на 2 мм або більш як на 50%. Деякі спеціалісти розглядають резекцію вузлів Bethesda II розміром  $\geq 3$ -4 см через інформацію про підвищений ризик малігнізації (на 5-22,8%). Іноді пацієнти з вузлами Bethesda II з безсимптомним перебігом обирають резекцію ЩЗ з косметичних чи інших причин.

Хірургічне лікування проводять за умови класифікації вузла як Bethesda III, але клінічні фактори, радіологічні особливості і бажання пацієнта мають ураховуватись у процесі прийняття рішення стосовно повторної біопсії, діагностичної тиреоїдектомії або спостереження. Діагностична тиреоїдектомія показана для пацієнтів із вузлами, цитологічно класифікованими як Bethesda IV, вузлами розміром  $> 1$  см категорії Bethesda V або Bethesda VI. Пацієнтам із вузлами, недоступними для біопсії (загруднинні, розташовані глибоко або позаду внутрішньої яремної вени чи сонної артерії), і для деяких кіст ЩЗ доцільно рекомендувати хірургічну резекцію. Пацієнтам, які перенесли  $\geq 2$  ТАПБ з неадекватними цитологічними результатами (Bethesda I), також необхідно запропонувати діагностичне хірургічне втручання.

### Клінічні випадки вузлового ураження ЩЗ

#### Клінічний випадок 1

Пацієнтка К., 43 роки. Діагноз при направленні: багатовузловий зоб. Хворіє з 2012 року. Спадковий анамнез не обтяжений. Супутні захворювання відсутні. Неврологічні симптоми відсутні.

Фізикально: пальпуються множинні вузли в обох частках. Вузли рухомі, безболісні, м'яко-еластичні. Частота серцевих скорочень (ЧСС) – 70 уд./хв, артеріальний тиск (АТ) – 110/65 мм рт. ст. Лабораторні обстеження: ТТГ – 0,95 мОд/л, Т4 вільн. – 17,6 нг/мл, іонізований кальцій – 1,14 ммоль/л.

Під час УЗД ЩЗ в правій частці визначається утвір діаметром 7 мм, правильної форми з чіткими гідрофільними межами. Тканина утвору ізоехогенна. Ехоструктура неоднорідна через ділянки кістозної дегенерації. У лівій частці – утвір діаметром 12 мм, неправильної форми, без чітких меж. Тканина утвору помірно гіпоехогенна. Ехоструктура неоднорідна через ділянки кістоподібної дегенерації і дрібні кальцинати. Візуалізуються лімфатичні вузли в таких ділянках: у лівій – верхньояремній, середньояремній, нижньояремній, надключичній, передгортанній, правій паратрахеальній, претрахеальній, лівій паратрахеальній поперечними розмірами від 5×2 до 34×17 мм, множинні. Тканина вузлів гіперехогенна, ехоструктура неоднорідна. ТАПБ (цитологічне дослідження) – вузол лівої частки розміром 12 мм і лімфовузол (середньояремна група зліва) 23×8 мм – папілярна карцинома з метастазом у лімфовузол.

Проведено оперативне лікування: тиреоїдектомія, серединна і лівостороння дисекція шиї, правостороння (селективна) дисекція шиї. Післяопераційний період – без особливостей. Призначена замісна терапія L-тироксином.

#### Клінічний випадок 2

Пацієнтка П., 16 років. Скарги відсутні. Спадковість не обтяжена.

Фізикально: у правій частці ЩЗ пальпується щільний вузол розміром приблизно 3 см, нерухомий, безболісний. ЧСС – 67 уд./хв, АТ – 100/60 мм рт. ст. Лабораторні обстеження: ТТГ – 1,01 мОд/л, Т4 вільн. – 14,1 нг/мл, іонізований кальцій – 1,08 ммоль/л.

На УЗД ЩЗ: залоза збільшена за рахунок обох часток. У правій частці визначається утвір діаметром 30 мм, правильної форми, із чіткими гідрофільними межами. Тканина утворення гіпоехогенна. Ехоструктура неоднорідна внаслідок множинних лінійних гідрофільних (васкулярних) структур. Інша частина тканини залози ізоехогенна. Ехоструктура однорідна. Візуалізуються лімфатичні вузли в ділянках: правій – підщелепній, верхньояремній, середньояремній, лівій – підщелепній, верхньояремній, середньояремній, із поперечними розмірами від 3 до 7 мм, множинні, ехогенність не змінена, диференціація не порушена. Сумарний об'єм залози становить 18,96 см<sup>3</sup>. Заключення: ехографічна картина змішаного зобу, аутоімунного тиреоїдиту. За даними ТАПБ (цитологічне дослідження) – вузол правої частки ЩЗ розміром 30 мм із виразною проліферацією і атипією фолікулярного епітелію. Bethesda III. Додатково було проведено молекулярно-генетичне дослідження, під час якого виявлено мутацію PAX8/PPAR $\gamma$ .

На основі цих даних було здійснено тиреоїдектомію, пацієнтка направлена на післяопераційне лікування радіоактивним йодом (<sup>131</sup>I). Після чого розпочата терапія L-тироксином.

Цитологічне дослідження (післяопераційне): права частка ЩЗ з вузлом: папілярна карцинома, інкапсульований фолікулярний варіант з інвазією у власну капсулу правої частки (pT2N0Mx). Хронічний лімфоцитарний тиреоїдит. Два лімфатичних вузли без ознак метастатичного ураження. Ліва частка: хронічний лімфоцитарний тиреоїдит.

#### Клінічний випадок 3

Пацієнтка А., 43 роки. Скарги відсутні. Хворіє приблизно 6 місяців. Спадковість не обтяжена. Зріст – 175 см, вага – 65 кг. АТ – 120/70 мм рт. ст. Супутні захворювання: хронічний гастрит, сечокам'яна хвороба.

Лабораторні обстеження: ТТГ – 1,89 мОд/л, Т4 вільн. – 15,1 нг/мл, ПТГ – 325 нг/мл, іонізований кальцій – 1,53 ммоль/л. На УЗД ЩЗ – ехографічна картина незміненої ЩЗ.

Сцинтиграфія ПЩЗ: нижче правої частки на 5,4 см виявляється вогнище інтенсивної фіксації радіофармпрепарату розмірами 2,1×2 см. КТ – у передньому середостінні справа на 15 мм каудальніше яремної вирізки груднини наявний утвір розмірами 22×4×8 мм.

Клінічний діагноз: первинний гіперпаратиреоз; аденома ПЩЗ, внутрішньогрудне розташування. Проведено хірургічне видалення аденоми ПЩЗ.

Цитологічне дослідження: аденома ПЩЗ.

Отже, усі згадані вище методи діагностики патології ЩЗ дуже різноманітні, і кожен із них має свої плюси і мінуси. А це означає, що в більшості випадків захворювань ми не маємо керуватися результатами тільки одного методу дослідження. Найбільша діагностична цінність полягає в комплексному проведенні та інтерпретації результатів. Тому застосування в клінічній практиці сучасних методів дослідження патології ЩЗ дає лікарям-ендокринологам можливість встановити вірний діагноз і обрати найоптимальніший метод лікування.

Підготувала Катерина Рихальська



Рис. Алгоритм оцінки пацієнтів із вузлами ЩЗ згідно з рекомендаціями ААСЕ

# Питання метаболічного здоров'я людини

Наприкінці травня 2021 року відбулася конференція «Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань». У рамках заходу керівник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова представила доповідь «Питання метаболічного здоров'я людини».

Ожиріння – одна з глобальних проблем XXI ст., його поширеність у світі зростає серед дорослих і дітей. Надмірну вагу має приблизно 39% дорослого населення, тобто 2 млрд осіб, ожиріння – 13% глобальної популяції (понад 650 млн людей), і тільки в 48% дорослих маса тіла в межах норми. Надмірна вага й ожиріння – це складові поняття «метаболічне нездоров'я», що наразі є актуальним для половини населення земної кулі. На жаль, ця проблема не завжди усвідомлюється.

Ожиріння асоційоване з багатьма ускладненнями. Бронхіальна астма, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), жовчнокам'яна хвороба, онкологічні захворювання, безпліддя – усі вони пов'язані з метаболічним впливом надмірної маси тіла. Якщо людина має надмірну масу тіла чи ожиріння, то в неї значно підвищується серцево-судинний ризик (ССР), що в перспективі призводить до розвитку мозкового інсульту, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, тромбоемболічних ускладнень. Факторами ССР також є цукровий діабет (ЦД) 2 типу, предіабет, гестаційний діабет. Ожиріння спричиняє появу подагричного артриту з подальшим виникненням подагри, синдрому обструктивного апное сну. Механічний вплив, тобто додаткове навантаження на суглоби, завдає шкоди опорно-руховому апарату. Варто зазначити, що люди з ожирінням більш схильні до розвитку тривоги і депресії. Отже, за наявності ожиріння треба чітко усвідомлювати, що йдеться про метаболічно нездоровий організм, оскільки всі органи та системи піддаються ураженню.

Л.К. Соколова додала, що останнім часом дедалі частіше постає питання про поєднання ожиріння і COVID-19. Особи з надмірною масою тіла й ожирінням, особливо якщо вони хворіють на ЦД, мають ризик тяжчого перебігу коронавірусної інфекції.

Частота асоційованих з ожирінням захворювань зростає при збільшенні індексу маси тіла (ІМТ). Що вищий ІМТ, то менша очікувана тривалість життя. Зокрема, шанс досягти віку 70 років мають майже 80% осіб із нормальним ІМТ; за ІМТ 35-40 кг/м<sup>2</sup> лише 60% людей, імовірно, перетнуть зазначену вікову межу, а в разі ІМТ >40 кг/м<sup>2</sup> – тільки половина.

## Ожиріння як хвороба сьогодення

За визначенням Американської медичної асоціації, хвороба – це порушення нормального функціонування деяких аспектів організму, наявність характерних ознак або симптомів; складова, що чинить шкоду чи зумовлює розвиток інших захворювань. Ожиріння абсолютно вкладається в ці категорії, оскільки мають місце порушення процесів регуляції апетиту, аномальний енергетичний баланс, ендокринна дисфункція, безпліддя, НАЖХП, дисліпідемія, тобто наявне порушення нормального функціонування деяких аспектів організму. Наявні симптоми болю в суглобах, порушення обміну речовин. На тлі ожиріння розвивається ЦД 2 типу,

серцево-судинні захворювання, підвищується ризик виникнення онкологічної патології, остеопорозу, синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ).

Якщо говорити про етіологію ожиріння, то важливе значення має баланс споживання і витрат енергії. Щоб його досягти, необхідно впливати на різні складові, які сприяють тому, що споживання енергії підвищується, а натомість її витрати падають. У виникненні дисбалансу відіграють роль жирова тканина, підшлункова залоза, кишечник, генетична схильність і прийом ліків.

## Роль мозку та кишечника в контролі харчування

Гомеостатичне харчування («їж, коли голодний») має домінувати над гедонічним («їж для задоволення»). Коли людина їсть, збільшується рівень гормонів, які підвищують ситість, і, відповідно, знижується вміст гормонів, які підвищують відчуття голоду. У лімбічній системі виділяється дофамін, який забезпечує відчуття насолоди від їжі, контролює мотивацію і бажання їсти. Опіїдні та каннабіноїдні рецептори контролюють прихильність і задоволення, пов'язані з їжею. У людини з порушеною харчовою поведінкою причиною останньої є дисбаланс субстанцій, що відповідають за відчуття насичення і голоду.

Кишкові гормони регулюють активність у ключових зонах мозку, які контролюють харчову поведінку і відчуття винагороди. У лімбічній системі є субстанції, що отримують імпульси від шлунково-кишкового тракту шляхом виділення тих кишкових гормонів, які сприятимуть виникненню відчуття насичення.

## Невідповідність генетики і середовища

Генетика людини нині не відповідає середовищу, в якому вона перебуває. Ще 2 млн роки тому, щоб вижити, людина мала споживати багато їжі, накопичувати її, оскільки не було відомо, коли знову буде можливість вполювати здобич. Вживали ті індивіди, які мали гени, що давали змогу споживати багато їжі, сприяли низькій активності та збереженню енергії.

Дієта в теперішньому розумінні часто асоціюється з голодом. Коли пацієнту кажуть: «Ви маєте дотримуватися дієти», мозок трансформує це як щось негативне, тож організм починає боротися із цими рекомендаціями. Підсвідомо людина не дотримуватиметься дієти, оскільки це неприємно та не дає відчуття задоволення. У людини залишилися гени, які дають можливість споживати багато їжі, сприяють збереженню енергії та низькій активності. Понад 300 однонуклеотидних поліморфізмів і понад 250 локусів асоціюються з ожирінням. У центральній нервовій системі експресується 97 локусів, які регулюють загальний ІМТ. Є гени, що відповідають за розподіл жиру, наявні 49 локусів, які експресуються в жировій тканині і відповідають за відношення «талія/стегна».

Оскільки сьгодні є можливість отримувати продукти, не виходячи з дому,

наслідком цього є низька рухова активність. Саме остання є причиною того, що половина світової популяції має надмірну вагу або ожиріння.

## Досягнення і підтримання нормальної маси тіла

Оскільки ожиріння не асоціюється з хворобою, то, відповідно, воно недостатньо діагностується і лікується. Лише в 40% пацієнтів діагностують ожиріння, з-поміж них тільки 20% отримує лікування з цього приводу, тобто менш ніж кожен 5-й усвідомлює, що він має ожиріння, йому встановлено відповідний діагноз і запропоновано лікування.

Ожиріння – це хронічне рецидивне прогресивне захворювання. Завдання полягає не лише в досягненні бажаної маси тіла, а й у підтриманні її протягом наступних років. У дослідженні ACTION Obesity було доведено, що 81% осіб з ожирінням робили хоча б одну серйозну спробу знизити вагу, але зберегли досягнутий результат упродовж року лише 11%, тобто кожен 10-й. На думку медиків, тільки 35% людей з ожирінням доклали серйозних зусиль для схуднення, із них лише 30% досягли успіху в спробі знизити вагу.

Схуднення зменшує ризик виникнення асоційованих з ожирінням ускладнень: зокрема, зниження маси тіла на 5-10% зменшує ризик розвитку ЦД 2 типу, серцево-судинної смерті, покращує ліпідний профіль крові, сприяє нормалізації артеріального тиску, зменшенню тяжкості обструктивного апное сну. Як результат – підвищується якість життя, пов'язана зі здоров'ям.

На споживання енергії впливають голод, ситість, всмоктування поживних речовин, а на витрати – швидкість обміну речовин, терморегуляція, фізичні вправи. Дієта активує потужні компенсаторні біологічні механізми, які сприяють повторному збільшенню маси тіла, адже виникає асоціація голоду, що організму «не подобається», оскільки нівелюється відчуття задоволення від їжі. Із кожною наступною спробою дотримання дієти буде менша результативність через збільшення рівня греліну, зниження рівнів гормонів насичення, енергетичних витрат, підвищення реактивності мозку в зонах гомеостазу та винагороди. Організм починає накопичувати все, що йому не додали, оскільки дієта – це голод, отож організм активуватиме компенсаторні механізми, які сприяють повторному збільшенню маси тіла. Саме тому підтримання результату щодо втрати маси тіла – процес довготривалий. Це не вдасться зробити лише обмеженнями в раціоні, необхідний комплексний підхід: правильне харчування з корекцією харчових звичок людини та медикаментозне лікування ожиріння, що сприятиме досягненню кращого результату.

## Лікування ожиріння

Видано багато рекомендацій щодо лікування ожиріння, усі вони різняться між собою. Одні орієнтовані більше на ІМТ (ACC/АНА/TOS, 2014; LASO, 2015),



Л.К. Соколова

інші – на ускладнення (AACE Clinical Practice, 2016).

Найперше, що необхідно виконати, – встановити діагноз ожиріння й визначити його ступінь за ІМТ. Далі аналізують антропометричні параметри, щоб визначити тип ожиріння – андройдне чи гіноїдне.

Щодо лікування, то наразі виокремлюють 3 послідовні етапи надання допомоги: дієта та вправи; фармакотерапія; хірургічне лікування. При надмірній масі тіла (ІМТ – 25-26,9 кг/м<sup>2</sup>) достатньо дієти і фізичної активності, зміни харчових звичок. При ІМТ 27-29,9 кг/м<sup>2</sup> і наявності коморбідності на тлі правильного харчування і фізичної активності можна додатково рекомендувати пацієнту фармакотерапевтичний підхід до лікування надмірної маси тіла для того, щоб вона не перейшла в ожиріння.

Хірургічне втручання використовують у пацієнтів з ІМТ ≥40 кг/м<sup>2</sup> (або 35-39,9 кг/м<sup>2</sup> і коморбідними станами, наприклад із ЦД).

Стратегіями лікування є:

- поведінкові втручання – консультування, самоконтроль, управління стресом і сном, фізична активність і правильне харчування;

- фармакотерапія – препарати, що можуть впливати на накопичення надмірної маси тіла різними шляхами (орлістат, ліраглутид; у деяких європейських країнах і США фентермін/топірамаат і налтрексон/бупропіон, не зареєстровані в Україні). Препарати показані при ІМТ понад 30 кг/м<sup>2</sup>, а також у разі надмірної маси тіла в пацієнтів із коморбідністю;

- бариатрична хірургія – накладання манжети, шунтування шлунка за Ру, рукавна резекція шлунка; усі методи мають свої переваги й недоліки.

Лікування ожиріння як хронічної хвороби має відбуватися за участю мультидисциплінарної команди, до якої входять сімейний лікар, ендокринолог, кардіолог, дієтолог.

Разом з інтенсивною поведінковою терапією фармакотерапія може допомогти пацієнтам досягти клінічно значущої втрати маси тіла приблизно на 11%. Зменшення ваги на 10% позитивно впливає на перебіг ЦД, стан серцево-судинної системи, покращує ліпідний профіль, сприяє нормалізації артеріального тиску. Саме комплексний підхід до терапії ожиріння варто активно пропонувати пацієнтам. Ожиріння – це хвороба, і метаболічно нездоровий організм потребує лікування.

Підготувала Ольга Федорків

# СОЛІКВА — два роки в Україні: результати, практичні аспекти і перспективи застосування

Продовження. Початок на стор. 3.

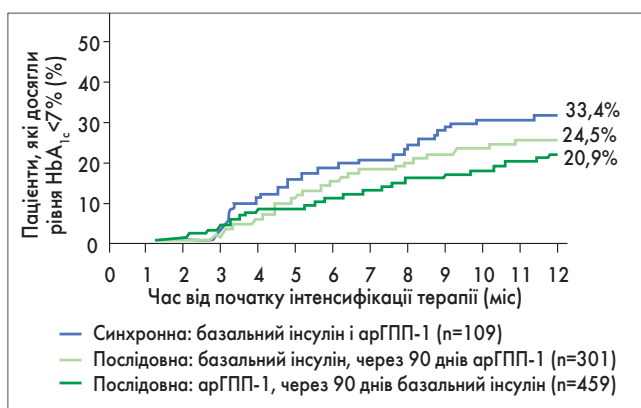


Рис. 4. Досягнення цільового рівня HbA<sub>1c</sub> у разі послідовної і синхронної інтенсифікації ЦЗТ при ЦД 2 типу (Peng X.V. et al., 2020)

Треба визнати, що багато хто з лікарів схильні до авторитарного стилю ведення пацієнтів і не пояснюють хворим на ЦД деталі лікування, і часто подібна тактика змушує прихильність до лікування. Згідно з результатами дослідження W.H. Polonsky та співавт., на думку пацієнтів, було б корисним, якщо б лікар (Polonsky W.H. et al., 2019):

- продемонстрував техніку ін'єкції – 94% пацієнтів;
- пояснив переваги інсуліну – 97% пацієнтів;
- змінив стиль взаємодії на більш відкритий і довірчий – 95% пацієнтів;
- розвінчав міфи щодо інсуліну – 89% пацієнтів.

Успіх інтенсифікації лікування напряму залежить від терміну його початку. Як показують дані реальної клінічної практики, отримані зі страхової бази США, в 11 525 пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримували метформін без або з іншим ПЦЗП  $\geq 3$  міс, більш рання інтенсифікація терапії асоціювалася зі значнішим зниженням рівня HbA<sub>1c</sub> за всіх його стартових показників (Fu A.Z. et al., 2017).

Інколи страх надмірного зниження рівня HbA<sub>1c</sub> і розвитку гіпоглікемії зумовлює занадто обережний підхід до інтенсифікації лікування. Лікарі бояться призначити фіксовану комбінацію одразу і надають перевагу послідовному призначенню базального інсуліну і арГПП-1, вважаючи, що таким чином ефективно знижують рівень глікованого гемоглобіну і мінімізують побічні ефекти. Між тим ретроспективне спостереження 896 дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу після початку застосування арГПП-1 чи базального інсуліну одночасно або послідовно, з використанням американської регіональної бази даних REACHnet (Луїзіана і Техас), показало інше. Пацієнти, яких було залучено в дослідження, мали рівень HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7\%$ , незважаючи на лікування за допомогою ПЦЗП. Вихідний середній рівень HbA<sub>1c</sub> у 1-й, 2-й і 3-й когортах був подібним (10,3%, 10,3% і 10,2% відповідно). Результати оцінювали впродовж 12-місячного періоду спостереження, вони охоплювали зміну рівня HbA<sub>1c</sub> проти вихідного і час до досягнення рівня HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$ . Первинними кінцевими точками були частка пацієнтів, які досягли цільового рівня HbA<sub>1c</sub>, і зміни рівня HbA<sub>1c</sub> упродовж 12 міс (Peng X.V. et al., 2020). Отримані результати відображено на рисунку 4.

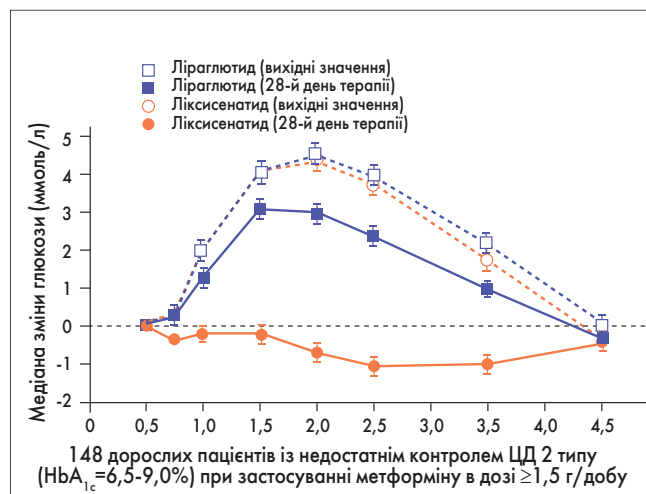


Рис. 5. Порівняльний вплив ліксисенатиду і ліраглутиду на ППГ (Kapitza C. et al., 2013)

У результаті було встановлено, що синхронна інтенсифікація з призначенням базального інсуліну і арГПП-1 вірогідніше, ніж послідовна, дасть можливість досягти пацієнту з високим рівнем HbA<sub>1c</sub> його цільового рівня, тому що одна ін'єкція забезпечує вплив як на ГПН, так і на постпрандальну гіперглікемію (ППГ). Це знайшло відображення в низці міжнародних настанов, зокрема:

- Консенсусі ADA/EASD, згідно з яким комбінація базального інсуліну та арГПП-1 (СОЛІКВА) має потужніші цукрознижувальні властивості проти посиленних схем інсулінотерапії (ІТ);
- Керівництві ААСЕ/АСЕ і ADA 2020, які рекомендують ранню комбіновану терапію пацієнтам із рівнем HbA<sub>1c</sub>  $> 9\%$  або на 1,5-2% вище цільового показника, оскільки більшість ПЦЗП рідко забезпечують зниження рівня HbA<sub>1c</sub> більш ніж на 1% (ААСЕ/АСЕ, 2020; ADA 2020).

Отже, нині галузь охорони здоров'я перебуває в епіцентрі кризи, яка створила потребу в інноваціях і перегляді наявних терапевтичних підходів.

## З огляду на пандемію, питання досягнення глікемічного контролю сьогодні стоїть особливо гостро. Запорукою досягнення цілей лікування і, відповідно, зниження ризику ускладнень і подовження тривалості життя пацієнтів є своєчасна інтенсифікація терапії ЦД 2 типу.

Оскільки синхронна інтенсифікація має переваги над послідовною, ми маємо частіше обирати саме такий шлях інтенсифікації, аби позбутися клінічної інерції і досягти кращого контролю глікемії.



Із власним досвідом і оновленими даними щодо застосування фіксованої комбінації СОЛІКВА в пацієнтів із ЦД 2 типу ознайомив учасників заходу консультант Клініки ендокринології і діабетології, керівник відділу клінічної діабетології Imperial College London Diabetes Centre (м. Ель-Айн, ОАЕ), доктор медицини Ніяз Хан.

Для розуміння всіх аспектів актуальності використання й переваг комбінації СОЛІКВА варто згадати класичний шлях пацієнта з ЦД 2 типу, який можна умовно поділити на 2 етапи (Pegreault et al.).

Перший починається з монотерапії метформіном. Утім, зважаючи на те що ЦД – це прогресуюче захворювання, із часом лікар додає пацієнтові інші ПЦЗП. Інколи, для досягнення глікемічного контролю, пацієнт може одночасно приймати і 3, і 4, і навіть 5 ПЦЗП. Оскільки в когорті пацієнтів із ЦД 2 типу зазвичай є і коморбідна патологія, яку теж лікують за допомогою пероральних лікарських засобів, медикаментозне навантаження на пацієнта дуже високе. Більшість хворих відмовляються дотримуватися подібного режиму лікування, погіршується їхній комплаєнс, а з ним – і ефективність лікування.

Другий етап терапії ЦД 2 типу починається з потреби в ІТ, тобто в ін'єкціях. Часто через недостатнє розуміння важливості контролю діабету і певні міфи стосовно інсуліну це викликає в пацієнтів неабиякий супротив. Але навіть у разі його подолання контролю лікування досягти вдається не завжди. Це пов'язано з тим, що базальний інсулін, з якого зазвичай починають ін'єкційну інтенсифікацію терапії ЦД 2 типу, впливає лише на рівень ГПН. Рівні ППГ та HbA<sub>1c</sub> при цьому залишаються високими.

## Необхідно розуміти, що завдання лікаря при недостатньому контролі діабету полягає не просто в призначенні все більшої кількості препаратів. Ендокринологи і сімейні лікарі мають брати до уваги якість життя пацієнтів і знайти найзручніший для пацієнта спосіб інтенсифікувати ЦЗТ. Потрібна нова проста стратегія, яка б дала

можливість досягати цілей терапії, мала достатній комплаєнс і не спричинювала таких побічних ефектів, як гіпоглікемія і збільшення маси тіла (Kunt and Snoek, 2009; Vijan et al., 2005; Cuddihy et al., 2011).

Найкращим способом досягнення цього є зменшення кількості як ПЦЗП, так і ін'єкцій на добу. Щодо останніх, варто обрати режим ІТ, який би:

- складався з мінімальної кількості ін'єкцій, краще 1 раз на добу;
- супроводжувався незначним ризиком набору ваги і гіпоглікемії;
- був нескладним для пацієнта і враховував його індивідуальні особливості.

Саме з метою покращення недостатнього глікемічного контролю при ЦД 2 типу були створені препарати фіксованої комбінації (ПФК): iGlarLixi (СОЛІКВА), до складу якого входить інсулін гларгін 100 Од/мл і ліксисенатид, і iDerLira, який є фіксованою комбінацією інсуліну деглудек і ліраглутиду.

ПФК мають низку клінічних переваг, зокрема:

- зниження рівня HbA<sub>1c</sub> (унаслідок одночасного впливу на ГПН завдяки базальному інсуліну) і ППГ (завдяки дії арГПП-1, особливо ліксисенатиду) (Blonde L. et al., 2019);
- відсутність ризику гіпоглікемії проти монотерапії базальним інсуліном (Gough S. et al., 2014; Buse J.B. et al., 2014; Rosenstock et al., 2016; Aroda et al., 2016);
- відсутність впливу на масу тіла або навіть її зниження, якщо порівняти з базальним інсуліном (Buse J.B. et al., 2014; Rosenstock et al., 2016; Aroda et al., 2016);
- менша частота небажаних реакцій із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), порівнюючи з арГПП-1, завдяки поступовій титрації (Gough S. et al., 2014; Buse J.B. et al., 2014);
- потенційно вища прихильність пацієнтів до лікування, оскільки застосовується простіший, проти базально-болусного (ББ), режим ІТ (Blonde L. et al., 2019);
- більша задоволеність пацієнтів лікуванням (Miller E. et al., 2019; Kovatchev V. et al., 2017).

Описані клінічні переваги ПФК СОЛІКВА забезпечують дію компонентів, що входять до його складу. Треба зазначити, що компоненти СОЛІКВИ не впливають на фармакокінетику один одного і діють двома різними шляхами.

Після підшкірного введення інсулін гларгін утворює мікропреципітати, які повільно дисоціюють на димери і мономери, що абсорбуються через капіляри. У результаті інсулін діє повільно і пролонговано. Крім того, гларгін впливає на гіперпродукцію глюкози в печінці, знижуючи глюконеогенез. Усе це забезпечує надійне зниження ГПН (Kremer W. et al., 1999).

Водночас арГПП-1 ліксисенатид знижує рівень глюкози в плазмі після їди завдяки глюкозозалежному виділенню інсуліну, пригніченню секреції глюкагону та сповільненню спороження шлунка. Останнє, з одного боку, сповільнює спороження глюкози, а з іншого – зменшує відчуття голоду. Важливо наголосити, що одноразова ін'єкція ліксисенатиду перед сніданком забезпечує зниження рівня ППГ впродовж доби, тобто не лише після сніданку, але й після обіду й вечери (Lorenz M. et al., 2013). Порівняння ефективності ліксисенатиду з іншим арГПП-1 – ліраглутидом відображено на рисунку 5.

Як показано на графіку, використання ліраглутиду було асоційоване зі зниженням рівня ППГ на 2 ммоль/л проти вихідного. Водночас ліксисенатид знижував рівень глюкози після їди на 5-6 ммоль/л від вихідного, отже, його цукрознижувальний вплив потужніший (Kapitza C. et al., 2013). Тобто СОЛІКВА має переваги над ПФК iDerLira.

Рекомендації ADA/EASD 2019 і практичний досвід дали можливість виділити ті категорії пацієнтів, у яких для інтенсифікації терапії доцільно використовувати фіксовану комбінацію (СОЛІКВА) (Davies M.J. et al., 2018). Це пацієнти:

- в яких не вдається досягти цільових рівнів глікемії, незважаючи на подвійну/потрійну терапію ПЦЗП, і які мають рівень HbA<sub>1c</sub>  $> 10\%$  або на 2% вище цільового;
- в яких не вдається досягти цільових рівнів глікемії за допомогою базального інсуліну або арГПП-1 у складі ін'єкційної монотерапії;
- які вже отримують базальний інсулін і арГПП-1, для зменшення кількості ін'єкцій;
- які відмовилися від монотерапії арГПП-1 через небажані реакції з боку ШКТ.



**Необхідно пам'ятати про певні аспекти застосування СОЛІКВИ. Перед початком використання фіксованої комбінації треба відмінити всі інші цукрознижувальні засоби, зокрема базальний інсулін, аргПП-1 й інші ПЦЗП, крім метформіну й інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2). Час введення ПФК СОЛІКВА пацієнт визначає самостійно, у межах 1 години (0-60 хв) перед найбільшим прийомом їжі.**

Доктор Ніяз Хан повідомив про нову інформацію, пов'язану із застосуванням СОЛІКВИ в лікуванні ЦД 2 типу. Приблизно 30% пацієнтів із ЦД 2 типу в усьому світі отримують премікс інсулін, використання якого супроводжується збільшенням ваги і підвищеним ризиком гіпоглікемії (Pag L.L. et al., 2007). При цьому результати дослідження ефективності в умовах реальної клінічної практики демонструють, що рівень контролю діабету на премікс інсуліні залишається низьким. Так, у дослідженнях UK THIN і IDMP5 у менш ніж 20% пацієнтів вдалося досягти рівня  $HbA_{1c} < 7,5\%$  через 24 міс після переходу на премікс інсулін. Це потребувало пошуку нових варіантів терапії. Було проведено відкрите порівняльне рандомізоване мультицентрове дослідження SoliMix, де вперше порівнювали ефективність і безпеку переходу з базального інсуліну на премікс інсулін двічі на добу або на фіксовану комбінацію СОЛІКВА 1 р./добу. Результати цього випробування, які будуть опубліковані в червні, можливо, продемонструють, який із режимів інтенсифікації є кращим, і дадуть можливість ефективніше інтенсифікувати терапію хворих на ЦД 2 типу.



Після основних доповідей слідувала низка відеозвернень провідних ендокринологів нашої країни, які ділилися аспектами власного досвіду призначення СОЛІКВИ. Зокрема, керівник відділу клінічної діабетології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України (м. Київ), доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова розповіла про переваги СОЛІКВИ

перед ББ режимом ІТ.

Ще два роки тому в пацієнта з ЦД 2 типу, не контрольованим на базальному інсуліні, були лише 2 шляхи: премікс інсулін і ББ режим ІТ. Обидва режими часто супроводжувалися такими побічними явищами,

як збільшення ваги і гіпоглікемія, а режим дозування був складним і не завжди зрозумілим для пацієнта.

**Завдяки появі ПФК СОЛІКВА ми маємо принципово інший шлях інтенсифікації, який дає можливість більшій кількості пацієнтів досягнути контролю глікемії без збільшення ваги або гіпоглікемії.**

Доказова база, яка доводить ефективність і безпеку СОЛІКВИ проти ББ режиму ІТ, представлена аналізом досліджень LixiLan-L і GetGoal Duo-2. PMS аналіз був проведений таким чином, щоб виключити вплив на кінцеві результати таких показників, як вік, стать, тривалість ЦД і вихідні показники рівня  $HbA_{1c}$ . У результаті лікування із застосуванням СОЛІКВИ було пов'язане зі значнішим зниженням рівня  $HbA_{1c}$  і меншою кількістю епізодів загальної і нічної гіпоглікемії, якщо порівняти з ББ терапією. За допомогою СОЛІКВИ більша частка пацієнтів досягла індивідуальних цілей лікування – і це при одноразовій щоденній ін'єкції! Крім того, у пацієнтів, які отримували ПФК СОЛІКВА, зменшилася вага, а частота епізодів гіпоглікемії була достовірно нижча за таку при ББ режимі ІТ. Таким чином, інтенсифікація терапії ЦД 2 типу препаратом СОЛІКВА – це простий, безпечний та ефективний спосіб.



Завідувач кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Аліна Мечиславівна Урбанович наголосила, що початок інтенсифікації терапії – це лише половина шляху. Дуже часто невдачі контролю пов'язані зі складністю дозування: пацієнти забувають, а інколи не хочуть робити

4 ін'єкції на добу. Ось у таких випадках на допомогу приходить СОЛІКВА, адже зручність її використання значуще підвищує прихильність до лікування і забезпечує надійний контроль глікемії. Дуже зручно є наявність двох режимів дозування препарату, оскільки приблизно 30% пацієнтів потребують доз >40 Од, що забезпечує ручка оливкового кольору.

Кандидат медичних наук, лікар вищої категорії Олександр Васильович Потапчук відносить СОЛІКВА до категорії «розумних» препаратів, тобто тих, які, з одного боку, впливають саме на потрібні ланки патогенезу, а

з іншого – мінімізують ті негативні прояви ЦЗТ, яких так бояться лікарі і пацієнти.

Відразу згадаймо два клінічних випадки, коли СОЛІКВА ставала порятунком для пацієнта. У першому з них пацієнт на базальному інсуліні та двох ПЦЗП мав рівень  $HbA_{1c} > 8,5\%$ . Призначення 28 Од СОЛІКВА вранці уже через 3 міс сприяло зниженню  $HbA_{1c}$  до 7,8%. Нині титрування продовжується.

У другому клінічному випадку пацієнт первинно одержував ліраглутид у дозі 1,6 мг/добу в комбінації з метформіном і дапагліфлозином. Рівень  $HbA_{1c}$  становив 8%. Через 4 міс використання СОЛІКВА у дозі 36 Од  $HbA_{1c}$  знизився до 7,5%.

**Таким чином, СОЛІКВА – це ідеальне рішення, яке дає можливість пацієнту зменшити кількість отримуваних препаратів.**

Дозування 1% раз на добу є однією з основних переваг даної комбінації, що зазначають усі пацієнти, які використовують СОЛІКВА. Усі ці переваги, безумовно, мають сприяти більш широкому застосуванню СОЛІКВА в клінічній практиці.



Завідувач відділення ендокринології КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» Дніпропетровської обласної ради (м. Дніпро) Катерина Юріївна Малаяр прокоментувала досвід роботи і переваги програми підтримки пацієнтів «Керуй діабетом із СОЛІКВА». Ця програма робить СОЛІКВА доступною для ширшого кола пацієнтів. Крім того,

Катерина Юріївна зауважила, що саме СОЛІКВА є тим препаратом, чий профіль безпеки і простота використання, на відміну від інших інсулінів, дає можливість використовувати його амбулаторно без остраху нашкодити пацієнту. Медичний менеджер компанії «Санофі» повідомила, що найближчим часом буде впроваджена нова об'єднана програма ТОЖЕО/СОЛІКВА. Її метою буде не лише реімбурсація, але й навчання пацієнтів, що значуще полегшить роботу лікарів, які мають справу з фіксованою комбінацією.

Наприкінці заходу відбулася панельна дискусія з практичних аспектів застосування препарату СОЛІКВА. Одне з питань стосувалося можливостей і особливостей призначення СОЛІКВИ пацієнтам із високим серцево-судинним ризиком. На це питання відповіли доктор медицини Ніяз Хан, професор М.В. Власенко і доктор медичних наук Л.К. Соколова.

Захист серця – це найперше надійний глікемічний контроль. За його відсутності взагалі не можна говорити про кардіопротекцію, адже саме високий рівень глюкози є тим чинником, який призводить до прогресування атеросклеротичних змін, до серцевої недостатності і хронічної хвороби нирок. Абсолютно в усіх дослідженнях, які показали позитивний вплив певних препаратів на серцево-судинні події, середній рівень  $HbA_{1c}$  в учасників становив 7,2-7,5%, тому екстраполювати результати цих досліджень на пацієнтів із рівнем  $HbA_{1c} > 8\%$  неможливо. З іншого боку, у препараті має бути хороший профіль безпеки щодо ризику гіпоглікемії і збільшення ваги.

**Оскільки СОЛІКВА має потужний цукрознижувальний ефект, її застосування абсолютно обґрунтоване в пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком, а вже після досягнення в них компенсації доцільно призначати кардіопротекторні препарати, наприклад ІНЗКТГ-2.**

Наступне питання стосувалося практичного досвіду переведення з ББ режиму ІТ на препарат СОЛІКВА. Професор А.М. Урбанович розповіла про позитивний досвід переведення пацієнтів як з короткої (до 3 міс), так і з тривалої ББ терапії на СОЛІКВУ. Зміна режиму ІТ має ґрунтуватися на індивідуальних особливостях пацієнта, стилі і ритмі життя, звичках і прихильності до терапії. Без належного комплаєнсу неможливо досягти ефективних результатів, і СОЛІКВА є найзручнішою та ефективнішою альтернативою.

Конференція «СОЛІКВА: два роки в Україні» продемонструвала, що поява в арсеналі лікарів-ендокринологів і пацієнтів із ЦД 2 типу препарату СОЛІКВА відчутно покращує життя хворих на діабет, адже СОЛІКВА допомагає досягти цілей лікування, запобігти розвитку ускладнень, а головне – зробити це в зручній і безпечній для пацієнтів спосіб.

Доктор медицини Ніяз Хан додав, що майже половина пацієнтів в умовах реальної клінічної практики переходили на СОЛІКВУ саме з ББ терапії. Зробити це досить просто. Якщо загальна добова доза інсуліну становила <30 Од, терапію за допомогою СОЛІКВИ починали з ручки персикового кольору, якщо діапазон доз 30-50 Од – оливкового.

**Після переходу на СОЛІКВУ в більш як 50% хворих покращувався комплаєнс, а отже – і ефективність лікування.**

70% пацієнтів досягають цілей лікування, використовуючи ручку персикового кольору, тобто <40 Од інсуліну. Решта 30% отримують 50-60 Од інсуліну. У деяких випадках контролю не вдається досягти і при введенні 60 Од СОЛІКВИ. Тоді потрібно визначити, який із прийомів їжі на тлі застосування СОЛІКВИ супроводжувався найбільшим рівнем глікемії, і додати перед ним ще одну ін'єкцію прандіального інсуліну. Навіть при такому режимі терапії це лише 2 ін'єкції, а не 4, як у випадку ББ режиму, тобто ймовірність, що пацієнт виконуватиме призначення, більша.

Учасники дискусії також розповіли про те, які комбінації препаратів СОЛІКВА з іншими ПЦЗП найчастіше використовують у клінічній практиці. Безумовно, усі пацієнти з ЦД 2 типу мають отримувати метформін, зазвичай у дозі 2000 мг. Крім того, пацієнтам із високим кардіоваскулярним ризиком доцільно призначити кардіопротекторний препарат, тобто ІНЗКТГ-2.

**Оскільки сьогодні є комбінації метформіну з ІНЗКТГ-2, можна досягти ефективного контролю глікемії, уникнути гіпоглікемії і знизити ризик виникнення кардіоваскулярних подій за допомогою лише 1 таблетки і 1 ін'єкції на добу.**



СОМАВЕРТ  
ПЕГВІСОМАНТ

# КОНТРОЛЬ ІФР - 1 СВІДЧИТЬ ПРО КОНТРОЛЬ АКРОМЕГАЛІЇ<sup>1,2</sup>

«Життя кидає виклик,  
принаймні зараз  
я відчуваю  
повернення до себе»

Лаурен живе  
з акромегалією  
з 2015 року

## СОМАВЕРТ В МОНОТЕРАПІЇ

НОРМАЛІЗУЄ РІВНІ ІФР-1  
У 82% ПАЦІЄНТІВ  
НА 12-Й ТИЖДЕНЬ ЛІКУВАННЯ<sup>\*3</sup>

ГАРАНТОВАНО ПОКРАЩУЄ  
ПЕРЕБІГ ЗАХВОРЮВАННЯ<sup>3,4,5</sup>

# ДІЙТЕ ЗАРАЗ, ЩОБ ДОСЯГТИ КОНТРОЛЮ АКРОМЕГАЛІЇ У ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ

СОМАВЕРТ (пегвісомант) по 10 мг, 15 мг, 20 мг або 30 мг; ліофілізат та розчинник для розчину для ін'єкцій; по 10 флаконів з ліофілізатом у проміжній картонній коробці; 3 проміжні картонні коробки, 30 попередньо наповнених шприців з розчинником по 1 мл, 30 безпечних голків у картонній коробці.

### КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

**Показання.** Сомаверт показаний для лікування акромегалії в пацієнтів, які мали недостатню відповідь на хірургічне втручання чи радіотерапію або для яких ці види терапії не є прийнятними. Метою лікування є нормалізація рівня інсуліноподібного фактора росту I (ІФР-I) в сироватці крові. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована навантажувальна доза препарату Сомаверт становить 80 мг підшкірно під наглядом лікаря. З наступного дня після введення навантажувальної дози пацієнт повинен отримувати підшкірні ін'єкції препарату Сомаверт по 10 мг щоденно. Потім дозу титрують до нормалізації концентрації ІФР-I у сироватці крові (концентрацію ІФР-I у сироватці слід вимірювати кожні 4–6 тижнів). Рекомендований діапазон дозування – від 10 до 30 мг підшкірно 1 раз на добу, а максимальна добова доза становить 30 мг підшкірно 1 раз на добу. Більш детально – див. інстр. **Протипоказання.** Не можна застосувати препарат Сомаверт, якщо у пацієнта є алергія на діючу речовину або будь-які інші інгредієнти препарату. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, асоційована зі зниженням рівня гормону росту, в пацієнтів з цукровим діабетом, підвищення рівня біохімічних показників функції печінки, перехресна реактивність із кількісним визначенням гормону росту, ліпогіпертрофія, системні реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції, ларингоспазм, ангіоневротичний набряк, генералізовані шкірні реакції (висипання, еритема, свербіж, кропив'янка). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Після початку терапії препаратом Сомаверт пацієнтам з акромегалією та цукровим діабетом, які отримують інсулін та/або пероральні гіпоглікемічні засоби, може бути потрібне зменшення дози інсуліну та/або пероральних гіпоглікемічних засобів. У ході клінічних досліджень пацієнтам, які отримували опіати, часто були необхідні вищі дози препарату Сомаверт для нормалізації концентрації ІФР-I, ніж пацієнтам, які не отримували опіатів. Механізм цієї взаємодії невідомий. **Особливості застосування.** У деяких пацієнтів, які застосовують Сомаверт, може покращитися переносимість глюкози. Перед початком терапії препаратом Сомаверт необхідно виконати оцінку вихідного рівня АЛТ, АСТ, загального білірубину та лужної фосфатази. Спостерігалися випадки ліпогіпертрофії. Більш детально – див. інструкцію. **Фармакологічні властивості.** Сомаверт містить пегвісомант, аналог людського гормону росту, який був структурно змінений, щоб діяти як антагоніст рецепторів гормону росту. Зв'язування препарату Сомаверт з рецептором гормону росту призводить до порушення належного зв'язування з другим рецептором гормону росту з інгібуванням димеризації функціонального рецептора та подальшого внутрішньоклітинного сигнального шляху. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування.

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні: UA/17108/01/01, UA/17108/01/02, UA/17108/01/03, UA/17108/01/04 від 30.11.2018 р. Наказ МОЗ України №2249. Зміни внесено Наказом МОЗ України від 25.05.2021 р. №1032.

\* Добова доза 20 мг.

**Література.** 1. Katznelson L, Atkinson J.L.D., Cook D.M. et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – update 2011. *Endocr Pract.* 2011 Jul-Aug; 17 Suppl 4:1-44. 2. Melmed S, Bronstein M.D., Chanson P. et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nature Reviews Endocrinology* 2018; 14:552–561.

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Сомаверт. Затверджено Наказом МОЗ України №2249. Реєстраційне посвідчення в Україні: UA/17108/01/01, UA/17108/01/02, UA/17108/01/03, UA/17108/01/04 від 30.11.2018 р. Зміни внесено Наказом МОЗ України від 25.05.2021 р. №1032. 4. Barkan A.L., Burman P., Clemmons D.R. et al. Glucose Homeostasis and Safety in Patients with Acromegaly Converted from Long-Acting Octreotide to Pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(10):5684–91. 5. Berg C., Petersenn S., Lahner H. et al. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(8):3648–56.

PP-SOM-UKR-0026

За додатковою інформацією  
звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:  
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.



## З М І С Т

## ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

## Соліква – два роки в Україні: результати,

## практичні аспекти і перспективи застосування

Два роки тому для вітчизняних лікарів-ендокринологів і пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу сталася переломна подія – на ринку України з'явилась перша фіксована комбінація інсуліну гларгін і ліксисенатиду у вигляді препарату Соліква. Подія, яка, без перебільшення, ознаменувала нову еру в лікуванні ЦД 2 типу. За ініціативи компанії «Санофі» 18 травня 2021 року було організовано конференцію з міжнародною участю, присвячену другій річниці появи Солікви в Україні.

М.В. Власенко, Н. Хан, Л.К. Соколова та ін. .... 3, 8-9

## Обрані питання в ендокринології: сучасний стан проблеми

«Школа ендокринолога» – один з найкращих потужних освітніх проєктів ендокринологічної галузі. Без перебільшення кожний захід – це подія. Подія за масштабом наукової програми, яка не лише охоплює топові теми, але й завжди ґрунтовно презентує проблеми рідкісних, тяжких, складних захворювань; подія за кількістю спікерів – провідних лідерів думок галузі, які діляться власним унікальним досвідом. Пандемія, звичайно, внесла свої корективи в життя медичної спільноти, але завдяки онлайн-формату «Школи ендокринолога» лікарі не втратили можливості брати участь у дискусіях, отримувати нову інформацію, ставити питання дискутувати і, головне, – мати можливість безперервного навчання.

М.Д. Тронько, Н.В. Пашковська, Л.К. Соколова та ін. .... 18-21

## ДІАБЕТОЛОГІЯ

## Фіксовані комбінації – нова ера в інтенсифікації терапії

## цукрового діабету 2 типу

20-22 травня 2021 року в Одесі відбулася науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної діабетології», яка другий рік поспіль отримує підтвердження Європейської комісії з акредитації післядипломної медичної освіти. Учасники заходу змогли ознайомитися з успіхами, інноваціями, проблемами і нерозв'язаними задачами діабетологічної галузі, а також із широким спектром найактуальніших тем, як-от запобігання ускладненням цукрового діабету 2 типу і їх лікування і ведення хворих із коморбідною патологією.

Б.М. Маньковський, О.В. Зінич, Н. Хосзуфалуші .... 14-16

## Кардіопротекція в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу: фокус на метформін

Під час науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної діабетології» були розглянуті ключові питання діагностики і лікування гострих і хронічних ускладнень цукрового діабету. Насичена програма конференції охоплювала лекції провідних зарубіжних фахівців із найактуальніших проблем, з якими доводиться стикатися лікарям-ендокринологам у своїй повсякденній практиці.

Я. Кемпбелл .... 32-33

## ТИРЕОІДОЛОГІЯ

## Вузловий зоб: сучасні погляди на діагностику і лікування

На черговому засіданні науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога», яке відбулося цьогоріч у квітні, були розглянуті питання щодо діагностики й лікування вузлового зобу.

Ю.В. Булдігіна .... 5-6

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

## Цукровий діабет і неалкогольна жирова хвороба печінки – небезпечний дует

Одним із найгостріших питань науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної діабетології», організованої Українською діабетологічною асоціацією і акредитованою Європейською акредитаційною радою з безперервної медичної освіти (European Accreditation Council for Continuing Medical Education, EAACME), стало ведення хворих на ЦД із поєднаною патологією, яка погіршує загальний стан пацієнтів і знижує якість життя, але часто залишається не діагностованою.

О.М. Бака .... 31

## Медична газета «Здоров'я України».

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

## Редакційна колегія

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

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

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Черкасов**

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Анна Артюх**

## Адреса для листів:

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

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

## Контактні телефони:

Редакція ..... (044) 364-40-11

Відділ маркетингу ..... (044) 364-40-17

Відділ передплати та розповсюдження ..... (044) 364-40-28

Підписано до друку: липень 2021

Газету віддруковано: ТОВ «СТУДІЯ 69»

Вул. Петра Сагайдачного, 11, м. Київ, 04070.

Замовлення № 280072021.

Наклад 15 000 прим.

Свідоцтво КВ №14878-3849P від 15.01.2009 р.

Передплатний індекс 37632

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.

# VICTOZA®

ВІКТОЗА® ліраглутид

Доведені переваги  
для пацієнтів  
з цукровим  
діабетом 2 типу<sup>1,2</sup>




Істотне зниження  
маси тіла<sup>2</sup>



Глюкозозалежне  
зниження HbA1c<sup>2</sup>



Зниження ризиків  
серцево-судинних  
катастроф<sup>1,2\*</sup>

 Для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу  
2018 ADA<sup>\*\*\*</sup>/EASD консенсус рекомендує арГПП-1  
з доведеною профілактикою серцево-судинних ускладнень<sup>3</sup>

#### Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Віктоза® (VICTOZA®)#

**Реєстраційне посвідчення:** № UA/12124/01/01, Наказ МОЗ України № 341 від 29.03.2017.

**Склад:** діюча речовина: liraglutide; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду – аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.  
**Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10BJ02. **Показання.** Препарат Віктоза® застосовують для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих, підлітків та дітей віком від 10 років як доповнення до дієти та фізичних вправ: у монотерапії, коли застосування метформіну вважається недоцільним через непереносимість або протипоказання; у комбінації з іншими засобами для лікування діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату, які вказані у списку допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози. Дозування.** Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту початкова доза – 0,6 мг ліраглутиду на добу. Через як мінімум 1 тиждень дозу слід підвищити до 1,2 мг. Добова доза вище 1,8 мг не рекомендується. **Спосіб введення.** Віктозу® не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат Віктоза® вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними ефектами протягом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічалися нудота і діарея, часто – блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкові розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх вираженість протягом декількох днів або тижнів зазвичай знижується. Крім того, часто виникала гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Віктоза® одночасно з сульфонілсечовиною – дуже часто. Випадки тяжкої гіпоглікемії перш за все спостерігалися при комбінованому лікуванні з сульфонілсечовиною. Порушення метаболізму і живлення. Розлади нервової системи. Розлади травної системи. Розлади серцево-судинної системи. Розлади імунної системи. Інфекції та інвазії. Загальні розлади та стан місця введення. Розлади функції нирок та сечовивідних шляхів. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин. **Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування – 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2 °C – 8 °C) подалі від морозильної камери. Не заморожувати. **Категорія відпуску.** За рецептом. Виробник. А/Т Ново Нордиск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. Дата останнього перегляду. 20.01.2021.

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

#### Література

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Віктоза® (Victoza®).
3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018;41(12):2669-2701.

\* У хворих на цукровий діабет 2 типу. \*\* Ново Нордиск. \*\*\* Віктоза® – ліраглутид – аналог людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)

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



## З М І С Т

## ПРАКТИЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

## Фактори впливу на рівні тиреоїдних гормонів

## у результатах лабораторних досліджень

На початку квітня 2021 року, на онлайн платформі для лікарів Hippocrates Continuing Medical Education, за участю відомих українських вчених відбувся освітній проєкт «Мистецтво діагностики в тиреоїдології. Спостереження практиків». Було розглянуто багато цікавих і дуже важливих питань, зокрема суперечливі результати лабораторних досліджень щитоподібної залози (ЩЗ) та їх причини; стерті і субклінічні форми тиреоїдних порушень; молекулярно-генетичне дослідження вузлів ЩЗ, а також про фактори впливу на рівні тиреоїдних гормонів у результатах лабораторних досліджень, що дуже важливо для правильної інтерпретації показників.

М.І. Бобрик ..... 17

## МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ

## Питання метаболічного здоров'я людини

27-28 травня відбулася конференція «Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань».

Л.К. Соколова ..... 7

## Ліраглутид у лікуванні ожиріння: огляд і практичні рекомендації

Незважаючи на те що ожиріння поширене в усьому світі, його недостатньо діагностують і лікують. Як фізіологічний регулятор апетиту і споживання енергії, аналог глюкагоноподібного пептиду-1 – ліраглутид 3,0 мг схвалений для контролю ваги в осіб з її надлишком або ожирінням. У статті представлено огляд клінічних даних ефективності й безпеки використання ліраглутиду 3,0 мг, а також практичні поради щодо застосування препарату.

A. Fitch, A.B. Ingersoll ..... 24-25

## Новини 28-го Європейського конгресу з ожиріння 2021 року

Ожиріння – надзвичайно серйозна медична та соціальна проблема, успіхи в боротьбі з якою наразі не вражають. Пропонуємо до уваги наших читачів огляд найцікавіших повідомлень із 28-го Європейського конгресу з ожиріння (28th European Congress on Obesity), який відбувся у форматі онлайн у травні 2021 року. .... 34

## Індивідуальна дієтотерапія при метаболічному синдромі

Наприкінці березня проходив II Міжнародний конгрес «Від народження до зрілості: міждисциплінарний підхід у збереженні здоров'я людини». Питання корекції маси тіла при метаболічному синдромі, особливості патогенезу та можливості ефективного впливу на різні ланки проблеми.

О.В. Швець ..... 35

## РІДКІСНА ПАТОЛОГІЯ

## Сучасні аспекти лікування акромегалії:

## практичний досвід застосування пегвісоманту

10-12 червня 2021 року відбулося чергове засідання науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога», на якому, за традицією, було заслухано доповіді на найактуальніші теми ендокринологічної галузі. Однією з таких тем стала акромегалія – серйозна патологія, чия діагностика й лікування часто ставлять перед лікарями-практиками складні питання.

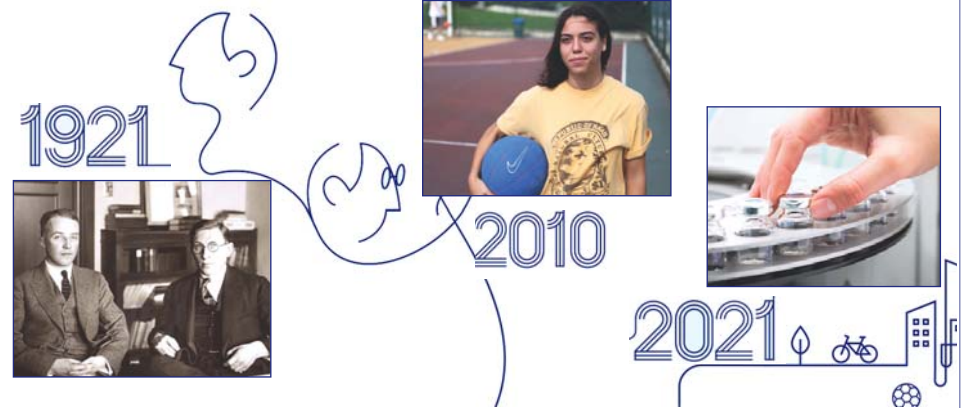
М.О. Гук, Л.А. Луценко ..... 22-23

## Складна міждисциплінарна патологія: епідеміологія, діагностика

## і сучасні підходи до терапії хвороби Гоше в Україні

Науково-практична конференція «Нові можливості та невирішені питання гематології» (19-21 травня 2021 року, м. Київ) – без перебільшення значуща подія, як для Асоціації гематологів України, так і для всіх лікарів суміжних спеціальностей, адже багатьом із них доводиться мати справу з пацієнтами, в яких виявлено патологію крові. Особливу увагу було приділено діагностиці й лікуванню пацієнтів із хворобою Гоше.

І.Р. Гартовська, С.О. Сівкович, Я.І. Дороніна та ін. .... 26-29

100 років інсуліну:  
Відкриття, яке рятує життя

**Потреба українських пацієнтів в інсуліні задовольняється лише на 70%. Які зміни необхідно внести в нову програму реімбурсації інсулінів, щоб забезпечити всіх пацієнтів якісними ліками? Це питання було розглянуто під час всеукраїнського круглого столу «100 років інсуліну. Відкриття, що рятує життя», який відбувся 17 червня 2021 року в Києві. Захід, організований за ініціативи благодійного фонду «Діабетик», посольства Королівства Данія в Україні і ТОВ «Ново Нордск Україна» (м. Київ), був присвячений 100-річчю відкриття інсуліну і запланованим змінам у системі реімбурсації препаратів інсуліну в Україні.**

Під час круглого столу учасники обговорили багато тем: ключові події останнього сторіччя, пов'язані з винайденням інсуліну, досягнення науки в лікуванні цукрового діабету (ЦД), роль узгодженої співпраці держави, пацієнтських організацій і виробників медикаментів у покращенні забезпечення пацієнтів ефективними препаратами, а крім того – чого очікувати пацієнтам найближчим часом від нової системи реімбурсації інсулінів і пропозиції щодо її вдосконалення. В обговоренні взяли участь представники пацієнтської спільноти, державних органів влади України і Данії, соціальних неприбуткових організацій, лікарі-ендокринологи, експерти з економічних питань у сфері охорони здоров'я і представники фармацевтичної індустрії.

У своїй промові на серйозності пандемії ЦД наголосив посол Королівства Данія в Україні пан Оле Егберг Міккельсен: «На сьогодні кількість людей із діабетом в Україні, за різними статистичними даними, становить приблизно 3,5 мільйона, із яких тільки в 1,2 мільйона хвороба була діагностована. Водночас кількість випадків діабету в усьому світі впродовж останніх десятиліть постійно збільшується».

Особливу увагу учасники заходу приділили необхідності раціонально лікувати хворих на ЦД сучасними інсулінами, аби уникнути багатьох хронічних ускладнень, які призводять до передчасної смерті, інвалідизації пацієнтів та їх вибуванню з економічно-активного населення. Застосування інноваційних методів лікування може суттєво підвищити якість життя осіб із ЦД і до того ж знизити навантаження на національну систему охорони здоров'я. Адже, за даними дослідження Київської школи економіки, які були представлені на заході, щороку економічні втрати від ускладнень діабету в Україні сягають 104 млрд грн, або 2,5% ВВП країни.

Також, за оцінками Київської школи економіки, потреба українських пацієнтів в інсуліні задовольняється тільки на 70%. А доступ до сучасних аналогових інсулінів, які сприяють контролю захворювання і знижують ризик ускладнень, мають лише 20% хворих на діабет.

Для забезпечення доступу до інсулінів якомога більшої кількості пацієнтів Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України спільно з Національною службою здоров'я України (НСЗУ) розробили план змін у системі реімбурсації інсулінів, які мають почати діяти вже в жовтні цього року.

Як зазначила **Наталія Гнатюк, головний спеціаліст відділу моніторингу потреб населення аналітичного управління НСЗ України**, запровадження змін в адмініструванні програми гарантуватиме всім пацієнтам, які потребують інсулінотерапії, доступ до ліків протягом року за кошти державного бюджету.

Однак запропоновані зміни спричиняють певну стурбованість серед пацієнтських організацій, громадськості і виробників ліків. Учасники запропонували НСЗУ і МОЗ врахувати деякі важливі моменти і внести **зміни до програми**, а саме:

- Забезпечити рівноправний доступ усім категоріям пацієнтів до всіх форм і типів інсуліну.
- Скасувати рішення щодо запровадження обов'язкової госпіталізації для підтвердження гіпоглікемії і отримання необхідного інсуліну.
- Оновити чинні протоколи лікування ЦД відповідно до міжнародних гайдлайнів.
- Запровадити формат персоналізованого лікування для певних груп пацієнтів.
- Запровадити систему окремого реферування цін на інсулін для оригінальних препаратів і біосимілярів з метою запобігання формуванню несправедливої конкуренції на ринку.

«Необхідно передбачити можливість залучення коштів місцевих бюджетів у фінансування нової системи реімбурсації. Це дуже важливо для того, щоб регіони України мали стовідсоткову можливість у забезпеченні препаратами інсуліну», – підсумувала пропозиції від діабетичної спільноти **голова Київського благодійного фонду «Діабетик» Наталія Власенко**.

Учасники круглого столу також зазначили, що для подальшого вдосконалення якості забезпечення пацієнтів лікарськими засобами і необхідними медичними послугами потрібно налагодити постійну продуктивну взаємодію між державою, лікарями, пацієнтами і виробниками в той спосіб, за яким працюють у багатьох країнах світу.

Своєю чергою, **віце-президент і генеральний директор фармацевтичної компанії «Ново Нордск Україна» Владислав Мороз** презентував ініціативу компанії: «Цього-річ ми плануємо реалізувати програму для припинення поширення діабету в Києві під назвою «Cities Changing Diabetes», тобто «Міста, що перемагають діабет». Зараз ми шукаємо партнерів у Київській міській державній адміністрації, для того щоб реалізувати цей проєкт. Розпочати плануємо зі столиці, а потім масштабуватимемо програму до інших міст України, щоб полегшити боротьбу з діабетом в усій країні».



# Фіксовані комбінації – нова ера в інтенсифікації терапії цукрового діабету 2 типу

20-22 травня 2021 року в Одесі відбулася одна з найочікуваніших подій у вітчизняній ендокринології – науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної діабетології», яка другий рік поспіль отримує підтвердження Європейської комісії з акредитації післядипломної медичної освіти. Конференцію було організовано в змішаному форматі з дотриманням усіх санітарно-епідеміологічних вимог. Незважаючи на те що іноземні доповідачі не змогли бути присутніми особисто, вони підключалися до сесії відповідей і питань, що забезпечило можливість «живого» спілкування. Учасники заходу змогли ознайомитися з успіхами, інноваціями, проблемами і нерозв’язаними задачами діабетологічної галузі, а також із широким спектром найактуальніших тем, як-от запобігання ускладненням цукрового діабету (ЦД) 2 типу у їх лікування і ведення хворих із коморбідною патологією.

**Ключові слова:** цукровий діабет, цукрознижувальні препарати, глюкоза, інсулінотерапія, ліраглутид



Однією з тем, яка особливо зацікавила слухачів (їй був присвячений цілий блок доповідей), стосувалася проблеми вчасної інтенсифікації терапії ЦД 2 типу. Із сучасними альтернативами базально-

болісного (ББ) режиму інсулінотерапії (ІТ) ознайомив учасників конференції член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров’я (НУОЗ) України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), завідувач відділення профілактичної діабетології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України (м. Київ), доктор медичних наук, професор Борис Микитович Маньковський.

Як звісно, ЦД 2 типу – схильне до прогресування захворювання, яке не завжди вдається контролювати за допомогою корекції способу життя і застосування пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП). У 30-40% випадків у пацієнтів із ЦД 2 типу виникає потреба в ІТ.

В оновлених рекомендаціях Американської діабетологічної асоціації (ADA) 2021 року представлені цілі глікемічного контролю для більшості пацієнтів із ЦД 2 типу (табл. 1).

Таким чином, крім рівней глюкози плазми натще (ГПН), постпрандіальної глікемії (ППГ) і рівня глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) з’явилися нові показники, чий контроль важливий для запобігання прогресуванню і розвитку ускладнень: час у цільовому діапазоні (TIR) і час нижче цільового діапазону (TBR).

На жаль, глікемічні цілі далекі від глікемічної реальності: кожен 8-й пацієнт із ЦД має рівень HbA<sub>1c</sub> >10,0%, кожен 5-й – >9,0%, кожен 2-й – >8,0%. Загалом 64,2% хворих на ЦД 2 типу у світі перебувають у стані декомпенсації (Unger et al., 2008). В Україні ситуація ще гірша: за даними національного реєстру пацієнтів, що отримують інсулін, лише 64% хворих узагалі перевіряють рівень HbA<sub>1c</sub>, і всього 13% із них вдається досягти компенсації. Однією з причин низького рівня компенсації є відстрочення інтенсифікації терапії ЦД 2 типу, тобто переведення пацієнтів на інсулін. Багато хто з них відмовляється від інтенсифікації через міфи і страхи, пов’язані з ІТ. Основними бар’єрами на шляху інтенсифікації терапії є її складний режим, страх збільшення ваги, гіпоглікемія, зниження якості життя, відсутність розуміння/навчання.

Проте навіть якщо лікарю вдалося вмовити пацієнта використовувати інсулін, це зовсім не гарантує досягнення глікемічного контролю. На рисунку 1 відображені рівні HbA<sub>1c</sub> у пацієнтів із ЦД 2 типу після призначення інсуліну.

Отже, хоча інсулін і знижує рівень глікемії через 6 міс після початку лікування, у подальшому рівень HbA<sub>1c</sub> все одно не досягає цільових значень (Smith et al., 2006). Попри всі настанови, у разі недосягнення рекомендованого рівня глікемії інтенсифікація лікування не відбувається.

Провал інтенсифікації також пов’язаний зі складністю і мультифакторіальністю патогенезу ЦД 2 типу, який, крім порушення секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози (ПЗ), залучає практично всі органи і тканини організму, зокрема нирки, шлунково-кишковий тракт (ШКТ), скелетні м’язи, жирову тканину, центральну нервову систему і печінку (Cernea S. & Raz I., 2011).

Призначення ББ режиму ІТ хворому на ЦД 2 типу асоційовано з низкою проблем і для лікаря, і для пацієнта. Для першого – це збільшення часу на навчання пацієнта відповідному режиму харчування і фізичного навантаження, необхідність додаткового контролю рівня цукру крові з урахуванням можливості розвитку прихованих і явних гіпоглікемій, а також імовірне збільшення маси тіла внаслідок додавання болісного інсуліну. Пацієнта ж відлякують незручна й обтяжлива схема лікування, порушення ритму життя через збільшення кількості ін’єкцій і частоти самоконтролю рівня глюкози, до того ж людина побоюється збільшення ваги і підвищення ризику гіпоглікемії (Резолюція Національної ради експертів, січень 2021).

З огляду на те що ключовими ланками патогенезу ЦД 2 типу є не лише порушення функції β-клітин ПЗ та інсулінорезистентність, а й наявність інкретинового дефекту, застосування фіксованої комбінації базального інсуліну ультратривалої

дії та аналога глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1) забезпечує комплексний вплив майже на всі складові патофізіологічного процесу, зокрема:

- головний мозок – підвищення відчуття насичення і зменшення споживання калорій завдяки впливу аГПП-1 на центр насичення гіпоталамуса;
- ПЗ – стимуляція аГПП-1 глюкозо-залежної секреції інсуліну і глюкагону;
- печінка – пригнічення глікогенолізу і глюконеогенезу внаслідок дії базального інсуліну та аГПП-1;
- жирова тканина – активація рецепторів інсуліну завдяки базальному інсуліну;
- ШКТ – сповільнення евакуації вмісту шлунка до дванадцятипалої кишки завдяки аГПП-1;
- скелетні м’язи – підвищення утилізації глюкози завдяки дії базального інсуліну.

Фіксована комбінація базального інсуліну деглюдек і аГПП-1 ліраглутиду сьогодні представлена на вітчизняному фармацевтичному ринку компанією-виробником Novo Nordisk (Данія) під торговою назвою Ксалтофай.

Ліраглутид – аГПП-1, амінокислотний склад якого на 97% гомологічний ГПП-1 людини, але він менш схильний до деградації під дією ферменту дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) внаслідок модифікації молекули нативного ГПП-1. Період напіввиведення ліраглутиду становить 13 год, що дає можливість застосовувати його 1 раз на добу. Програма клінічних досліджень фази 3a і 3b LEAD і дослідження LEADER виявили такі переваги ліраглутиду:

- зниження рівня HbA<sub>1c</sub> (на 1,1-1,6%);
- зниження рівня ГПН і ППГ протягом 24 год;
- низьку частоту гіпоглікемії;
- значуще зниження маси тіла;
- доведену безпеку довготривалого застосування.

Інша складова препарату Ксалтофай, інсулін деглюдек, характеризується пласким цукрознижувальним профілем дії, який зберігається незалежно від дози (рис. 2).

При цьому період його напіввиведення (25,4 год) вдвічі довший, ніж в інсуліну гларгін у дозі 100 Од (12,5 год), а варіативність дії впродовж доби вчетверо менша.

Серцево-судинна безпека інсуліну деглюдек порівнювалася з такою інсуліну гларгін 100 Од у дослідженні DEVOTE. У результаті співвідношення ризиків становило 0,91 на користь інсуліну деглюдек проти інсуліну гларгін 100 Од (p<0,001). Спостерігали достовірне зниження

Параметр	Ціль терапії
Рівень ГПН	4,4-7,2 ммоль/л
Рівень глюкози в плазмі крові через 2 год після їди (ППГ)	<10 ммоль/л
Рівень HbA <sub>1c</sub>	≤7%
Час у цільовому діапазоні	>70%
Час нижче цільового діапазону	<4%

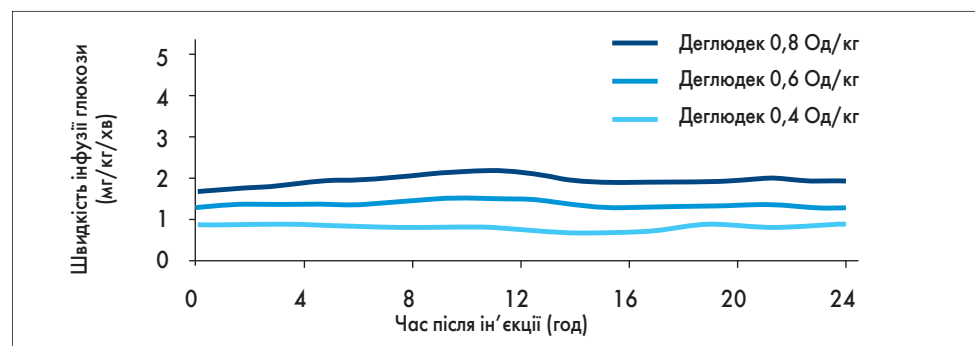
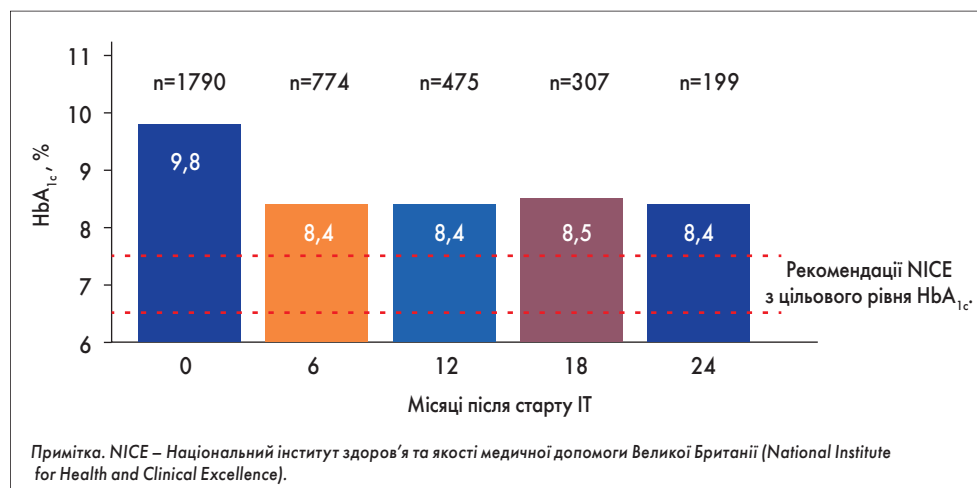


Рис. 1. Дані амбулаторних центрів щодо рівнів HbA<sub>1c</sub> після призначення інсуліну пацієнтам із ЦД 2 типу (Smith et al., 2006)

Рис. 2. Цукрознижувальний профіль дії препарату деглюдек

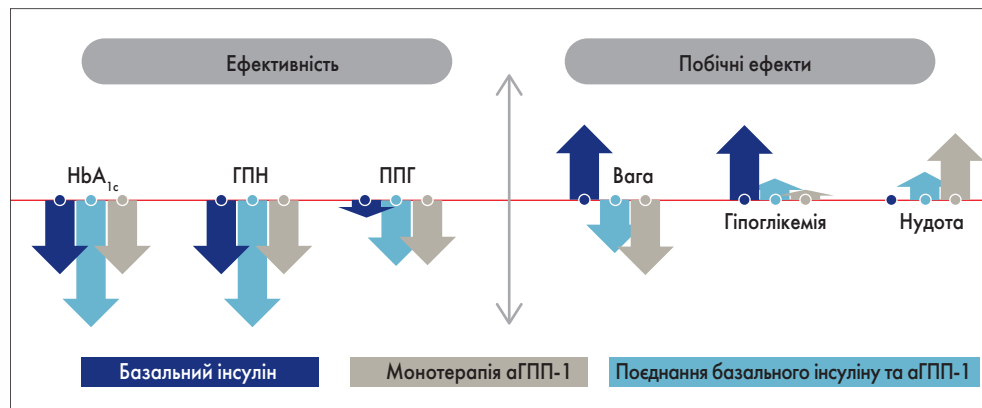


Рис. 3. Профіль ефективність/безпеку фіксованої комбінації і монотерапії базальним інсуліном або аГПП-1

ризик гіпоглікемії на тлі застосування інсуліну деглюдек проти інсуліну гларгін 100 Од: на 40% тяжких і на 53% нічних тяжких гіпоглікемії ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, препарату Ксалтофай притаманні особливі властивості, які створюють низку переваг для пацієнтів із ЦД 2 типу:

- застосування 1 раз на добу, незалежно від прийомів їжі, за допомогою однієї шприц-ручки;
- контроль глікемії впродовж доби завдяки зниженню рівня як ГПН, так і ППГ після всіх прийомів їжі;
- легке титрування дози, яке забезпечує сприятливіший профіль переносимості.

Порівняння ефективності і безпеки препарату Ксалтофай із монотерапією базальним інсуліном або аГПП-1 відображена на рисунку 3.

На відміну від комбінації базального і болосного інсулінів у складі ББ режиму ІТ призначення фіксованої комбінації базального інсуліну ультракороткої дії, а також аГПП-1 асоціюється з меншим ризиком гіпоглікемії і забезпечує більшу прихильність пацієнтів унаслідок зменшення кількості ін'єкцій. До того ж цукрознижувальний ефект фіксованої комбінації базального інсуліну ультракороткої дії та аГПП-1 не поступається ББ режиму ІТ в разі застосування меншої дози інсуліну.

**Призначення фіксованої комбінації базального інсуліну й аГПП-1 може бути першою лінією інтенсифікації терапії, якщо базального інсуліну недостатньо для контролю діабету. Така комбінація дасть можливість вплинути на ключові патогенетичні ланки прогресування ЦД 2 типу і його ускладнень. Крім того, такий варіант лікування потребує меншої кількості ін'єкцій і пов'язаний із меншим ризиком гіпоглікемії, якщо порівняти з вільною комбінацією аГПП-1, базального інсуліну і ББ режимом ІТ.**

Тобто можна стверджувати, що саме клінічна інертність є основною завадою ефективного лікування діабету. Причинами клінічної інертності найчастіше є складність режиму лікування і ризик гіпоглікемії. Застосування фіксованої комбінації Ксалтофай – простий спосіб інтенсифікації лікування, який забезпечує зрівняне або навіть більше зниження рівня HbA<sub>1c</sub> із низьким ризиком гіпоглікемії і збільшення ваги, порівнюючи з ББ терапією. Режим застосування препарату Ксалтофай підвищує комплаєнс пацієнта, забезпечуючи збереження контролю впродовж тривалого часу.



Про особливості вибору стратегії при комбінованій терапії ЦД 2 типу докладно розповіла завідувач відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології Інституту ендокринології та обміну речовин

ім. В.П. Комісаренка НАМН України, доктор медичних наук Олеся Вадимівна Зінич.

В еру доказової медицини вимоги до ефективності, безпеки та якості лікарських засобів (ЛЗ) набули особливої ваги. Утім, навіть незважаючи на відповідність багатьох ЛЗ цим стандартам, майже половина світової популяції пацієнтів ігнорують прийом призначених їм із приводу хронічних захворювань медикаментозних препаратів. Так, рекомендації лікаря не виконують 55,63% хворих із дисліпідемією, 60,24% пацієнтів із остеопорозом і 46,8% хворих на ЦД. Саме тому, крім безпеки, ефективності та якості, останнім часом усе більше уваги звертають на таку характеристику ЛЗ, як пацієнтоорієнтованість, зокрема потреби, прийнятність, і легкість терапії для пацієнта.

Ще 2017 року вийшла друком стаття під назвою «Дизайн фармацевтичних препаратів, орієнтованих на пацієнта», в якій ключовими поняттями виступали прихильність (внутрішня готовність пацієнта виконувати призначення лікаря); розробка фармацевтичних препаратів, орієнтованих на пацієнта; 3D-друк і використання комбінацій із фіксованими дозами. Для підтримки останньої ініціативи Європейською агенцією з лікарських засобів (ЕМА) навіть була створена настанова з розробки комбінованих ЛЗ із фіксованими дозами.

Є три концепції терапевтичного застосування комбінованої терапії:

1. Додаткова терапія: заміна схеми лікування, при якій пацієнт отримує одну зі складових комбінації.

2. Початкова терапія: лікування пацієнтів, які раніше не отримували жодного

з компонентів комбінації (початкова комбінована терапія).

3. Замісна терапія: заміна схеми лікування, яка містила обидва компоненти комбінації.

Історичні передумови створення комбінації базальний інсулін + аГПП-1 виникли ще у 1992 р., коли вперше було продемонстровано, що застосування аГПП-1 у пацієнтів з інсулінзалежним ЦД супроводжувалося зниженням потреби в екзогенному інсуліні вдвічі. У 1999 р. з'явилися перші результати фази 2 клінічного дослідження ексенатиду в пацієнтів, які отримували базальний інсулін. Було показано, що аГПП-1 знижував ППГ в цій категорії пацієнтів. Нарешті, 2011 року було доведено, що застосування комбінації аГПП-1 + базальний інсулін вираженіше знижує рівень HbA<sub>1c</sub> без гіпоглікемії і збільшення маси тіла проти комбінації базальний інсулін + плацебо (різниця між групами -0,69%;  $p < 0,001$ ).

Застосовуючи комбіновану терапію, ми сподіваємося потенціювати ефекти компонентів комбінації, механізм дії і клінічний вплив на пацієнта (табл. 2).

На сьогодні вже встановлено, що комбінація базального інсуліну й аГПП-1 завдяки комплементарній і адитивній дії забезпечує контроль рівня ГПН і ППГ, знижує ризик гіпоглікемії і збільшення маси тіла і характеризується легкою ініціальною терапією.

Згадані препарати можна використовувати у вигляді фіксованої комбінації (в одному шприці) або ж окремо, у вигляді гнучкої комбінації, яка дає можливість регулювати пропорції компонентів. В одному з досліджень, проведених в Італії, порівнювали фіксовану і гнучку комбінацію базального інсуліну й аГПП-1. Було встановлено:

- Рівень HbA<sub>1c</sub> знизився проти вихідного на 0,6% в групі гнучкої комбінації (із 8,9 до 8,4%) і на 0,8% – у групі фіксованої (із 8,9 до 8,1%) ( $p = 0,189$ ).
- Маса тіла зменшилася на 2,8 кг у групі гнучкої і на 1,2 кг – у групі фіксованої комбінації.
- Кінцеві дози базального інсуліну були вищими в групі фіксованої комбінації, тоді як вищі дози аГПП-1 – у групі гнучкої.
- Орієнтовна загальна вартість лікування становила в середньому 36,9 ± 12,9 €/тиж/пацієнт і 44,8 ± 9,2 €/тиж/пацієнт відповідно.

Таким чином, вибір фіксованої чи гнучкої комбінації – це, звичайно, вибір лікаря, який має враховувати особливості кожного свого пацієнта, однак легкість застосування і вираженіше зниження рівня глюкози є перевагами фіксованої комбінації.

Інтенсифікація терапії ЦД 2 типу потрібна в кількох варіантах клінічних ситуацій:

Таблиця 2. Механізми і клінічні результати впливу комбінації аГПП-1 + базальний інсулін		
Компонент	Механізм регуляції вуглеводного обміну	Вплив на пацієнтів
аГПП-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• зменшення споживання енергії;</li> <li>• відчуття швидкого насичення;</li> <li>• глюкозозалежний вплив на секрецію інсуліну і глюкагону;</li> <li>• сповільнене спорожнення шлунка</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• контроль рівня ГПН і ППГ;</li> <li>• досягнення нормального рівня HbA<sub>1c</sub> у 40-60% пацієнтів;</li> <li>• зниження ризику гіпоглікемії;</li> <li>• зменшення маси тіла (на 1-4 кг);</li> <li>• легка ініціація</li> </ul>
Базальний інсулін	<ul style="list-style-type: none"> <li>• інгібування продукції глюкози в печінці;</li> <li>• активація інсулінових рецепторів;</li> <li>• підвищення утилізації глюкози (відпочинок β-клітин)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• контроль глікемії натще і вночі;</li> <li>• досягнення нормального рівня HbA<sub>1c</sub> у 50-60% пацієнтів;</li> <li>• підвищення ризику гіпоглікемії;</li> <li>• збільшення маси тіла (на 1-4 кг);</li> <li>• легка ініціація</li> </ul>

1. Пацієнт отримував ПЦЗП, однак цільових рівнів глюкози досягти не вдалося. Отже, ми можемо:

- призначити базальний інсулін;
- застосувати фіксовану комбінацію іДегЛіра.

2. Пацієнт уже отримує базальний інсулін. У такому разі терапевтичні опції складаються з:

- призначення препарату іДегЛіра;
- продовження подальшого титрування базального інсуліну;
- переходу на ББ режим.

Для відображення переваг і недоліків кожного з варіантів, а саме вираженості цукрознижувального ефекту і ризику розвитку гіпоглікемії, варто розглянути результати клінічних досліджень.

Ефективність і безпека комбінації препарату іДегЛіра + базальні інсуліни порівнювалися в дослідженнях DUAL I (деглюдек) і DUAL IX (гларгін 100 Од). Результати показали, що препарат іДегЛіра достовірно краще знижував рівень HbA<sub>1c</sub>, ніж деглюдек і гларгін, на -0,65% (95% ДІ від -0,76 до -0,53;  $p < 0,001$ ) і на 0,36% (95% ДІ від -0,5 до -0,21;  $p < 0,001$ ) від вихідного рівня відповідно. Щодо гіпоглікемії, то на фіксованій комбінації частота випадків гіпоглікемії знижувалася, проти інсулінів деглюдек і гларгін, на 37% і на 58% відповідно. Крім того, у дослідженні DUAL IX при застосуванні препарату іДегЛіра загальна добова доза інсуліну в середньому була нижчою на 17 Од дози гларгін 100 Од, а різниця у вазі між групами становила -1,92 кг, у дослідженні DUAL I – на 15 Од і на -2,8 кг відповідно.

При порівнянні препарату іДегЛіра з подальшим титруванням інсуліну гларгін 100 Од фіксована комбінація знову мала переваги над базальним інсуліном у зниженні як рівня HbA<sub>1c</sub> (-0,59; 95% ДІ від -0,74 до -0,45;  $p < 0,001$ ), так і частоти гіпоглікемії (на 57%). Знову ж, на тлі прийому препарату іДегЛіра пацієнти досягали контролю дозою інсуліну на 25 Од нижчою, ніж при титруванні базального інсуліну, а різниця в динаміці ваги становила -3,2 кг (дослідження DUAL V).

Нарешті, порівняння фіксованої комбінації іДегЛіра з ББ режимом ІТ не виявило відмінностей у вираженості цукрознижувального ефекту, однак іДегЛіра спричинювала на 89% менше гіпоглікемії, що знову свідчить на користь комбінації. Середня добова доза інсуліну в пацієнтів, які застосовували комбінований препарат іДегЛіра, була на 44 Од нижчою, ніж у тих, хто отримував ББ терапію, а різниця у вазі становила -3,5 кг.

**Важливість нижчої добової дози інсуліну пояснюється тим, що інсулін має обмежений фізіологічний діапазон концентрацій. Не лише занадто низькі, але й занадто високі системні рівні інсуліну шкідливі для функціонування організму. Саме тому за можливості використання нижчих доз інсуліну для компенсації ЦД 2 типу варто віддавати перевагу саме таким терапевтичним опціям.**

Незважаючи на ефективність, жоден із пероральних і ін'єкційних ЦЗП не допоможе пацієнтові досягнути цільових значень глікемії, якщо він їх не прийматиме. В одному з досліджень було показано, що одним із найвагоміших факторів, що підвищує частоту навмисного пропуску інсуліну, є кількість ін'єкцій на добу. Далеко

Продовження на стор. 16.

# Фіксовані комбінації — нова ера в інтенсифікації терапії цукрового діабету 2 типу

Продовження. Початок на стор. 14.

не всі пацієнти налаштовані додержуватися режиму 4 ін'єкції на день, а якщо це літня людина, то вона взагалі може забути вколоти інсулін. З огляду на цей аспект, комбінація Ксалтофай однозначно має перевагу перед іншими режимами інтенсифікації терапії ЦД 2 типу, зменшуючи кількість ін'єкцій із 28 до 7 на тиждень.

При переході на фіксовану комбінацію іДегЛіра постає питання: як довго пацієнт зможе отримувати подібне лікування до переходу на наступний етап інтенсифікації? На це питання відповіли результати дослідження V.R. Agoda та співавт.: науковці порівняли тривалість терапії до потреби в інтенсифікації в пацієнтів, які отримували інсулін гларгін 100 Од або комбінацію іДегЛіра. Було встановлено, що медіана часу до виникнення необхідності в інтенсифікації терапії становила понад 2 роки для препарату іДегЛіра і приблизно 1 рік — для базального інсуліну гларгін 100 Од. За весь період дослідження (104 тиж) потреба в інтенсифікації терапії виникла в 37,4% учасників групи препарату іДегЛіра та в 66,2% пацієнтів групи інсуліну гларгін 100 Од. Знову ж, середня добова доза інсуліну при використанні фіксованої комбінації була нижчою, ніж на терапії базальним інсуліном — 37 Од і 52 Од відповідно.

Таким чином, іДегЛіра (Ксалтофай) має низку очевидних переваг для інтенсифікації терапії пацієнтів із ЦД 2 типу. Зокрема:

- спільне введення двох компонентів за допомогою однієї ін'єкції на добу;
- вираженіше зниження рівня HbA<sub>1c</sub>, якщо порівняти з кожним компонентом окремо;
- потреба в меншій кількості вимірів рівня глюкози шляхом самоконтролю;
- нижча доза інсуліну;
- нейтральний або навіть позитивний вплив на вагу (при переведенні з терапії інсуліном);
- менший ризик гіпоглікемії;
- покращена шлунково-кишкова переносимість аГПП-1 завдяки поступовому збільшенню дози проти індивідуального його введення.



Досвідом практичного застосування фіксованої комбінації Ксалтофай в умовах реальної клінічної практики поділилася колега з Угорщини, професор кафедри внутрішньої медицини та гематології Університету Земмельвейса (м. Будапешт, Угорщина), професор Нора Хосзуфалуші.

іДегЛіра (Ксалтофай) активно використовується в Угорщині впродовж останніх п'яти років. Показаннями для його призначення є:

- потреба в інтенсифікації після ПЦЗП;
- недостатній контроль глікемії на базальному інсуліні;
- потреба в спрощеному режимі терапії в пацієнтів, які не можуть або відмовляються використовувати ББ терапію.

Для тактики ведення і демонстрації результатів практичного використання комбінованого препарату Ксалтофай у кожній із цих ситуацій варто розглянути кілька клінічних випадків, в яких було вирішено призначити фіксовану комбінацію.

## Клінічний випадок 1

Пацієнт, 81 рік. В анамнезі: із 1990 року хворіє на артеріальну гіпертензію і гіперхолестеринемію; 2002 року був виявлений ЦД 2 типу, пацієнтові було призначено метформін і препарат сульфонілсечовини.

Уперше звернувся до лікаря у 2005 р. з приводу дуже великої ваги.

На момент первинного огляду рівень HbA<sub>1c</sub> становив 5,7%; вага досягла 110 кг при зрості 180 см (індекс маси тіла (ІМТ) = 34 кг/м<sup>2</sup>). З пацієнтом була проведена бесіда і навчання, до режиму терапії додано рекомендації з модифікації способу життя. У результаті у 2007 р. вага пацієнта знизилася на 6 кг, вдалося також досягти цілей глікемічного контролю.

2008 рік: рівень HbA<sub>1c</sub> виріс і коливався в межах 7,4-7,8%, через що до схеми терапії був доданий інгібітор ДПП-4.

2009 рік: рівень HbA<sub>1c</sub> становив 7,8%, тому було прийнято рішення інтенсифікувати терапію шляхом додавання базального інсуліну детемір. На призначеному лікуванні рівень HbA<sub>1c</sub> утримувався в межах цільових показників (5,5-7,0%), однак спостерігалось збільшення маси тіла (на 5 кг).

2010 рік: пацієнтові встановлено діагноз «Ішемічна хвороба серця», а 2011 року рівень HbA<sub>1c</sub> знову виріс, що свідчило про потребу в подальшій інтенсифікації ІТ. Пацієнтові визначили рівень С-пептиду, який

становив 5,86 нг/мл, і було вирішено переключитися з інсуліну на аГПП-1 ліраглутид, який, крім іншого, має кардіопротекторний ефект. Таким чином, пацієнт приймав метформін, препарат сульфонілсечовини і ліраглутид. Через 6 міс такої терапії маса тіла знизилася на 8 кг, а рівень HbA<sub>1c</sub> — до 7,5%.

2012 рік: рівень HbA<sub>1c</sub> коливався в межах 7,5-8,7%, вага зросла до 106 кг. Було прийнято рішення знов призначити детемір, однак досягти контролю глікемії не вдалося навіть при титруванні дози та ін'єкціях інсуліну 2-3 р./добу, рівень HbA<sub>1c</sub> перебував у межах 7,5-8,7% впродовж 2012 року.

2013 рік: рівень HbA<sub>1c</sub> становив 8,2%, режим терапії був змінений, пацієнт отримував детемір, метформін і піоглітазон. У результаті у 2013-2015 рр. значення HbA<sub>1c</sub> зберігалися на рівні 6,7-7,9%.

У 2016 р. в Угорщині з'явився препарат Ксалтофай, а оскільки хворий мав високий ІМТ, коморбідну серцево-судинну патологію і відповідав характеристикам пацієнтів із дослідження DUAL V, було прийнято рішення перевести його на фіксовану комбінацію іДегЛіра і додати емпагліфлозин для кардіопротекції. Стартова доза становила 16 Од інсуліну деглюдек, тому що пацієнта переводили з базального інсуліну. Титрування дози відбувалася двічі на тиждень на основі середнього рівня ГПН за три попередні дні до досягнення цільових показників. Для цього конкретного пацієнта цільовий рівень ГПН становив не 4,0-5,0 ммоль/л, як у дослідженнях DUAL, а був комфортнішим — 5,0-6,0 ммоль/л, але обов'язково <6,5 ммоль/л, про що потрібно наголосити пацієнту. Зниження рівня ГПН нижче 6,4 ммоль/л особливо важливе, адже при рівні ГПН >6,4 ммоль/л відсутня перша фаза секреції інсуліну. Узагальнені результати

Таблиця 3. Результати переведення пацієнта з базального інсуліну на фіксовану комбінацію іДегЛіра

Дата	Показання	HbA <sub>1c</sub> , %	Вага, кг	Гіпоглікемія	Лікування
2015 р.	Високі рівень HbA <sub>1c</sub> і маси тіла	7,7	106,5 кг	Відсутня	Детемір (22 Од) + метформін + піоглітазон
2021 р.		6,0	91,0 кг	Відсутня	іДегЛіра + метформін + емпагліфлозин

Таблиця 4. Кореляція рівня С-пептиду з рівнем глюкози в плазмі крові

Дата	С-пептид, нг/мл (норма — 0,8-4,2)	Глюкоза в плазмі крові, ммоль/л
09.07.2018	0,36	???
10.07.2018	0,17	5,6
28.05.2019	0,46	7,7
17.02.2020	1,22	9,0
06.05.2021	0,33	5,6

Таблиця 5. Результати переведення пацієнтки з ББ режиму ІТ на фіксовану комбінацію іДегЛіра

Дата	Показання	HbA <sub>1c</sub> , %	Вага, кг	Гіпоглікемія	Лікування
2019 р.	Гіпоглікемія	7,6	70	Часта	ББ режим ІТ в дозі 39 Од
2021 р.		7,6	55	Відсутня	іДегЛіра в дозі 18 Од + метформін

терапії фіксованою комбінацією Ксалтофай для цього пацієнта відображені в таблиці 3.

Отже, призначення пацієнтові препарату з фіксованою комбінацією Ксалтофай не тільки забезпечило компенсацію ЦД 2 типу, але й допомогло знизити масу тіла на 15 кг.

## Клінічний випадок 2

Пацієнтка, 81 рік. З анамнезу: діагноз ЦД 2 типу і гіпертонічної хвороби встановлений 1992 року. У 1997 р. пацієнтка почала приймати ПЦЗП, у 2002 р. — базальний інсулін, з 2013 р. — багаторазові ін'єкції спочатку людського, а потім аналогів інсуліну. У 2015 р. розвинулася сенсорна нейропатія, а у 2018 р. — периферичний облітеруючий ендартеріт, з приводу якого проводили ангіопластику і стентування стенованої артерії. У 2018 р. пацієнтка була госпіталізована через транзиторну ниркову недостатність.

Уперше звернулася у 2019 р., тому що напередодні відчула сильний біль за грудниною, і в момент вимірювання рівня глюкози в крові була виявлена гіпоглікемія (рівень глюкози — 2,7 ммоль/л). Під час обстеження в жінки був діагностований гострий коронарний інфаркт без підйому сегмента ST, проведена коронарографія. Як виявилось, епізоди нетяжкої гіпоглікемії часто виникали в пацієнтки і раніше.

Пацієнтці виміряли рівень С-пептиду, динаміка якого в кореляції з рівнем глюкози в плазмі крові наведена в таблиці 4.

Було вирішено перевести пацієнтку на препарат іДегЛіра в дозі 16 Од, титрування дози проводили раз на тиждень по 2 кроки дози до цільового рівня ГПН в діапазоні 5,5-5,6 ммоль/л. Узагальнені результати терапії фіксованою комбінацією Ксалтофай відображені в таблиці 5.

Отже, призначення цій пацієнтці препарату Ксалтофай забезпечило компенсацію ЦД 2 типу, зниження маси тіла на 15 кг і дало можливість уникнути гіпоглікемії.

Таким чином, іДегЛіра (Ксалтофай) — це революційна і дуже зручна заміна ББ режиму терапії ЦД 2 типу. Використання цього препарату не лише у клінічних дослідженнях, але й в умовах реальної клінічної практики супроводжується:

- мінімальним ризиком виникнення гіпоглікемії і збільшення ваги;
- тривалою ефективністю перед виникненням потреби в наступному етапі інтенсифікації терапії;
- кардіоваскулярними перевагами.

\*\*\*

Про успіх науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної діабетології» свідчить не тільки широкий інтерес учасників заходу до виступів спікерів, а й більш як 30 тисяч підключень онлайн. Учасники заходу отримали надзвичайно важливу інформацію з актуальних питань не лише клінічної діабетології, а й щодо низки інших проблем ендокринології і до того ж ознайомилися з досвідом застосування нового простого, безпечного та ефективного, способу інтенсифікації терапії пацієнтів із ЦД 2 типу — комбінованого препарату іДегЛіра (Ксалтофай).

Підготувала Ганна Кирпач

Список літератури — у редакції.







М.І. Бобрик

# Фактори впливу на рівні тиреоїдних гормонів у результатах лабораторних досліджень

На початку квітня 2021 року, на онлайн платформі для лікарів Hippocrates Continuing Medical Education, за участю відомих українських вчених відбувся освітній проєкт «Мистецтво діагностики в тиреоїдології. Спостереження практиків». Було розглянуто багато цікавих і дуже важливих питань, які становили неабиякий інтерес для лікарів-практиків, зокрема суперечливі результати лабораторних досліджень щитоподібної залози (ЩЗ) та їх причини; стерті і субклінічні форми тиреоїдних порушень; молекулярно-генетичне дослідження вузлів ЩЗ. У своїй доповіді доцент кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), науковий консультант МЛ Діла, кандидат медичних наук Марина Іванівна Бобрик детально розповіла про фактори впливу на рівні тиреоїдних гормонів у результатах лабораторних досліджень, що дуже важливо для правильної інтерпретації показників.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, тиреоїдні гормони, діагностика, лабораторні дослідження, тести

Є діагностичний цикл лабораторного дослідження, в якому значну роль відіграє так званий преаналітичний етап. Згідно з регламентним документом ISO 15189 (2015) цей етап складається з клінічної задачі (направлення лікаря), діагностичного алгоритму, підготовки до обстеження, взяття зразків, транспортування і зберігання біоматеріалу.

Рішення клінічної задачі – правильне призначення лабораторного дослідження, що визначається протоколом ведення пацієнта з передбачуваною патологією. Після визначення правильного протоколу і подальшої тактики діагностики лікар має вибрати метод дослідження. При цьому необхідно звертати увагу на такі важливі характеристики лабораторного тесту, як його чутливість і специфічність.

**Чутливість тесту** – це ймовірність того, що тест буде позитивним, якщо людина хвора (чутливість 86% означає, що зі 100 хворих тест зреагує тільки у 86 осіб, а 14 тест «пропустить»).

**Специфічність тесту** – це ймовірність того, що тест буде негативним, якщо людина здорова. Наприклад, якщо специфічність дорівнює 92%, це означає, що зі 100 здорових осіб тест буде негативним у 92, а у 8 покаже хибнопозитивний результат.

Наступна складова преаналітичного етапу – це підготовка до обстеження. Для отримання точних результатів лабораторних досліджень необхідно звертати увагу на велику кількість різноманітних факторів (варіацій), здатних вплинути на ці результати. Отже, варіація буває:

- **біологічна (індивідуальна)** – коливання рівнів досліджуваних показників у біоматеріалі пацієнта, зумовлене перебігом фізіологічних процесів в організмі;
- **преаналітична** – вплив умов взяття, зберігання і транспортування в лабораторію зразків біологічних матеріалів пацієнта;
- **ятрогенна** – вплив на пацієнта діагностичних і лікувальних процедур перед проведенням лабораторного тесту.

Приклад біологічної варіабельності рівнів тиреотропного гормону (ТТГ) і тиреоїдних гормонів:

- ТТГ: добова варіація (зниження рівня вдень сягає 29,3%); місячна – до 43%; річна – 20%; знижується натщесерце.
- Варіація рівня тироксину вільного (Т4 вільн.): добова – 7%; тижнева – 4%; річна – 9,5%.

У разі таких біологічних варіацій рекомендовано зробити повторне дослідження в той самий час доби і за однакових умов підготовки. Варто звертати увагу на такі важливі фактори:

- **непереможні** – стать, вік, біоритми, фізіологічні стани (вагітність, менструація), середовище проживання;
- **переможні** – прийом їжі/голодування, положення тіла, фізична активність, куріння, кофеїн;

- **ятрогенні лікувальні і діагностичні процедури** – оперативні втручання, ін'єкції, переливання крові, пункції, біопсії, масаж, введення рентгенконтрастних засобів, сцинтиграфія, іонізуюче випромінювання, спеціальні дієти, біодобавки (біотин).

Взяття зразків, транспортування і зберігання біоматеріалу потребують правильного вибору спеціального контейнера, дотримання певної тривалості і температури зберігання, а також уникнення механічного впливу на біологічний матеріал. **Понад 50% точок впливу на кінцевий результат стосуються преаналітичного етапу.**

**Яким має бути обсяг досліджень, необхідний для прийняття клінічного рішення?**

## Повний алгоритм оцінки стану ЩЗ

**Крок 1.** На початковому етапі дослідження ЩЗ достатньо визначити рівень ТТГ.

**Крок 2.** Якщо рівень ТТГ виявиться низьким, додатково треба визначити рівні Т4 вільн. і вільного трийодтироніну (Т3 вільн.). У разі високого рівня ТТГ, за останніми рекомендаціями, потрібно визначити рівні Т4 вільн. і антитіл до тиреопероксидази (АТПО).

**Крок 3.** За умови негативних показників АТПО і наявності ознак хронічного тиреоїдиту за даними УЗД – перевірити рівень антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ); якщо рівень ТТГ знижений, визначити рівень стимулювальних антитіл до рецепторів ТТГ (АТ-р-ТТГ стимулювальні).

**Чи достатньо визначити лише рівень ТТГ?**

## Клінічний випадок 1

Пацієнтка, 45 років, спостерігається в ендокринолога з приводу гіпотиреозу на тлі аутоімунного тиреоїдиту. Приймає препарат тироксину. Упродовж останнього місяця самопочуття хворої погіршилося, жінка скаржиться на зниження уваги, пам'яті, появу набряків, задишку під час помірного фізичного навантаження, періодично – перебої в роботі серця.

Лабораторне дослідження гормонів ЩЗ показало: рівень ТТГ – 3,005 мкОд/мл (норма – 0,4-4,0); рівень Т4 вільн. – 0,52 нг/дл (норма – 0,61-1,12).

Ендокринолог провів корекцію дози тироксину. У результаті лікування стан пацієнтки покращився, а рівні ТТГ і Т4 вільн. досягли цільових.

## Клінічний випадок 2

Вагітна жінка, 30 тиж вагітності. При дослідженні лабораторних

показників виявлено: рівень ТТГ – 3,005 (норма – 0,29-4,01), Т4 вільн. – 0,52 (норма 0,67-1,66). У лабораторії, де жінка здавала аналізи, були відсутні референсні значення для вагітних. Тому призначення лікарем тироксину через зниження рівня Т4 вільн. не можна вважати обґрунтованим. Адже коли отримані результати оцінили за референсними показниками для вагітних у МЛ Діла (рівень ТТГ у вагітних упродовж усіх триместрів 0,2-3,5; Т4 вільн.: I триместр – 0,52-1,1; II триместр – 0,45-0,99; III триместр – 0,45-0,95), виявилося, що жінка не потребує додаткового лікування тироксином.

З огляду на подібні випадки, кожен лікар має розуміти, що точність результатів дослідження визначає адекватну

тактику ведення пацієнта, особливо коли це вагітна.

## Переваги обстеження пацієнтів у МЛ Діла:

- ✓ ТТГ – референсні значення для загальної популяції відповідають міжнародним гайдлайнам, наявні референси для вагітних.
- ✓ Вільний Т4 – наведені референси для кожного триместру.
- ✓ АТ-р-ТТГ стимулювальні – які можна визначити лише в МЛ Діла – важливо для встановлення хвороби Грейвса чи для диференційної діагностики.

Підготувала **Юлія Золотухіна**

3v

## ПЕРЕВАГИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ДІЛА В ЕНДОКРИНОЛОГІЇ



**ДІЛА** виконує дослідження біотин-незалежними методами імуноаналізу, що гарантує точність результатів і виключає вплив біотину



ДІЛА – єдина лабораторія з ДСТУ EN ISO 15189, яка акредитувала ВСІ свої дослідження\*



Експерти ДІЛА надають Вам готові діагностичні рішення на основі актуальних медичних керівництв



ДІЛА виконує експлуативні дослідження в ендокринології, що дозволяє ставити правильний діагноз в складних клінічних випадках



Перелік досліджень ДІЛА дозволяє вирішити всі КЗ на прийомі ендокринолога відповідно до медичних протоколів



ДІЛА забезпечує професійну підтримку лікарів (клінічний консалтинг) в складних клінічних випадках 12/7



ДІЛА забезпечує персональний супровід лікарів, що забезпечує швидке та професійне вирішення всіх питань



ДІЛА зберігає резерв БМ протягом 30 днів і у лікаря є можливість дозамовити дослідження без повторного забору БМ

**ДІЛА – єдина лабораторія з ДСТУ EN ISO 15189, яка акредитувала ВСІ свої дослідження, і продовжує щорічно акредитовувати нові дослідження, які надає споживачам лабораторних послуг\***

**Гаряча лінія для лікарів:**  
☎ 0 800 219 696    [www.dila.ua](http://www.dila.ua)    [f dila.ua](https://www.facebook.com/dila.ua)

\* станом на грудень 2020 <https://naau.org.ua/rejestr-akreditovanix-ovv>

Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2015 № UA228577 від 15.09.2017. Аттестат про акредитацію відповідно до ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189:2012. IDT) № 30001 від 04.09.2020. Акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ МЗ № 014792 від 27.03.2020. Ліцензія на медичну практику МОЗУ АД № 071280 від 22.11.2012





## Обрані питання в ендокринології: сучасний стан проблеми

«Школа ендокринолога» – один з найкращих потужних освітніх проєктів ендокринологічної галузі. Без перебільшення кожний захід – це подія. Подія за масштабом наукової програми, яка не лише охоплює топові теми, але й завжди ґрунтовно презентує проблеми рідкісних, тяжких, складних захворювань; подія за кількістю спікерів – провідних лідерів думок галузі, які діляться власним унікальним досвідом. Пандемія, звичайно, внесла свої корективи в життя медичної спільноти, але завдяки онлайн-формату «Школи ендокринолога» лікарі не втратили можливості брати участь у дискусіях, отримувати нову інформацію, ставити питання дискутувати і, головне, – мати можливість безперервного навчання. Отже, представляємо увазі читачів обрані доповіді спікерів чергового засідання «Школи ендокринолога», яке відбулося на початку цього року і на якому були висвітлені теми латентного аутоімунного діабету в дорослих, стероїд-індукованої гіперглікемії, когнітивних розладів у хворих на цукровий діабет (ЦД) і диференціальної діагностики гіперандрогенії.

**Ключові слова:** латентний аутоімунний діабет, LADA, стероїд-індукована гіперглікемія, стероїд-індукований цукровий діабет, деменція, діабет-асоційована деменція, гіперандрогенія, гірсутизм, СПКЯ, ДГЕА-С, 17-ОНР, вроджена дисфункція кори наднирників



За доброю традицією з вступною промовою до учасників конференції завжди звертається науковий керівник науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога» – президент Української асоціації

клінічних ендокринологів, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач кафедри ендокринології Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України ім. П.Л. Шупика МОЗ України (м. Київ), доктор медичних наук, професор Микола Дмитрович Тронько. А незмінним блискучим модератором і одним із головних організаторів заходу є керівник відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова.



Темою виступу завідувача кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці), доктора медичних наук, професора

Наталії Вікторівни Пашковської став латентний аутоімунний діабет у дорослих (LADA), зокрема механізм розвитку цього захворювання (рис. 1), діагностичні критерії, клінічні особливості перебігу, перспективи лікування.

35 років тому був відкритий незвичайний тип діабету, який не вписувався в картину ЦД 1, ані 2 типу. Так, L.C. Gsoor та співавт. в 1986 р. повідомили про групу хворих на ЦД 2 типу, в яких, незважаючи на наявність підвищення антитіл до антигенів острівцевого апарату підшлункової залози, зберігалася функція β-клітин. Автори назвали захворювання латентним діабетом 1 типу.

Як показали інші спостереження, у приблизно 4-14% пацієнтів із ЦД 2 типу виявляють аутоімунні маркери

(за результатами Британського проспективного дослідження ЦД (UKPDS) – 11,6%):

- АТ до декарбоксілази глутамінової кислоти (GADA);
- АТ до тирозинфосфокінази (АГ-2 (IA-2Ab));
- АТ до острівцевих клітин (ICA);
- АТ до транспортеру цинка 8 – ZnT8Ab.

LADA – це повільно прогресуюча форма аутоімунного діабету, що розвивається в дорослому віці і впродовж певного часу після встановлення діагнозу не потребує інсулінової терапії.

LADA вважається гетерогенним захворюванням і характеризується менш інтенсивним аутоімунним процесом і широким клінічним фенотипом, якщо порівнювати з класичним ЦД 1 типу, може мати клінічні ознаки обох типів ЦД.

У науковій літературі можна зустріти різні назви (епоніми) цього різновиду діабету, зокрема:

- Латентний діабет 1 типу.
- LADA.
- Повільно прогресуючий ЦД 1 типу.
- ЦД 1 типу з повільним початком.
- Діабет типу 1/2, або діабет 1,5.

Більшість випадків LADA діагностують в осіб віком >35 років.

Про складний і специфічний механізм розвитку LADA свідчить його виражена гетерогенність за генетичними, фенотиповими та імунологічними ознаками.

У пацієнтів із LADA можуть бути наявні генетичні ознаки ЦД як 1, так і 2 типу, із чим пов'язана велика варіабельність:

- швидкості деструкції (β)-клітин підшлункової залози (ПЗ);
- інсулінорезистентності;
- аутоімунітету;
- зниження інкретинової відповіді і недостатнього пригнічення глюкагону.

Про актуальність проблеми LADA свідчить той факт, що Американська діабетологічна асоціація (ADA) у 2021 р. вперше внесла його в класифікацію ЦД як різновид ЦД 1 типу:

- діабет 1 типу (унаслідок аутоімунного руйнування β-клітин ПЗ, що зазвичай призводить до абсолютної недостатності інсуліну, зокрема LADA);

• діабет 2 типу (через прогресуючу втрату β-клітинної секреції, часто на тлі інсулінорезистентності);

- специфічні типи діабету, спричинені іншими чинниками, наприклад моногенними синдромами діабету, захворюваннями екзокринної ПЗ, та індуковані лікарськими і хімічними речовинами;
- гестаційний ЦД.

У таблиці 1 наведені основні відмінності клінічних і генетичних особливостей LADA, ЦД 1 і 2 типів.

Дані пацієнта	LADA	ЦД 2 типу	ЦД 1 типу
Вік встановлення діагнозу	>30 років	>40 років	Діти/підлітки/молодь
Сімейний анамнез	+/-	Часто +	-/+
Початок захворювання	Субклінічний/гострий	Безсимптомний/субклінічний	Гострий
Хронічні ускладнення в дебюті	+/-	+	-
Ризик гострих ускладнень	+/-	+/-	+
С-пептид при діагностиці	↓	N або ↑	Не виявляється/значно ↓
Аутоімунітет	Помірне↑	-	Значуще↑
Схильність до кетозу	+/-	+/-	+
Інсулінорезистентність	+/-	+	-(рідше +)
β-клітинна функція	↓	N або ↑	Втрата функції
Потреба в інсуліні	>6 міс після діагностування	-/або через роки	При діагностуванні
ІМТ	N/НМТ/ожиріння	Переважно НМТ/ожиріння	N або ↓
Серцево-судинний ризик	↑↑	↑↑↑	↑
Ліпідний профіль	Часто гіперліпідемія	Переважно гіперліпідемія	N/гіперліпідемія

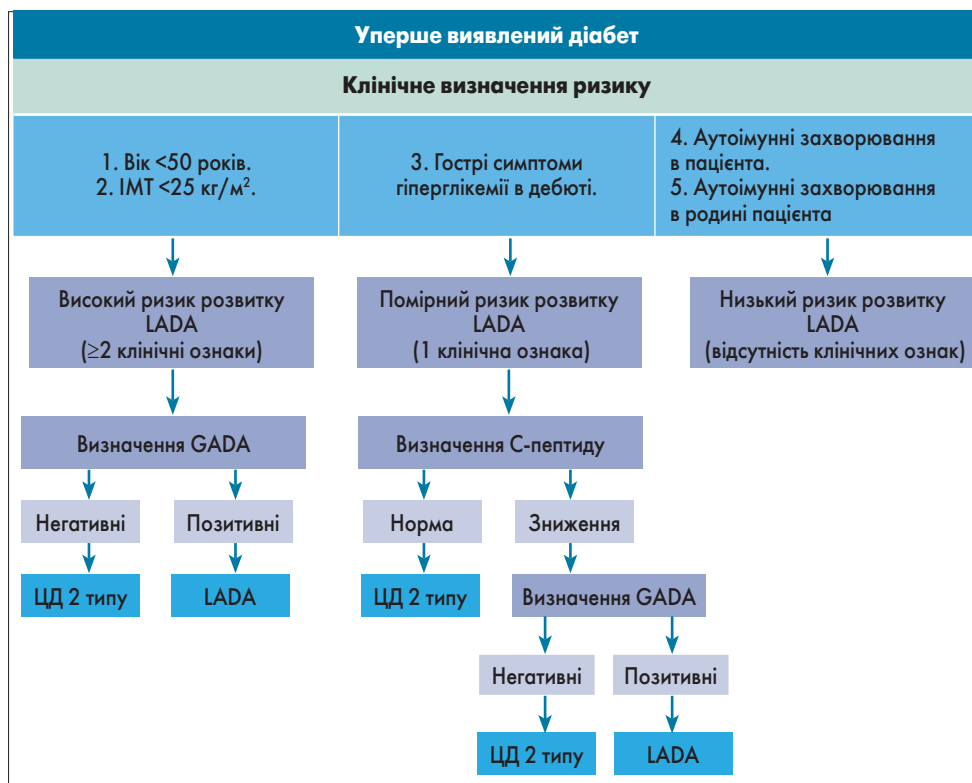


Рис. 2. Алгоритм діагностики LADA

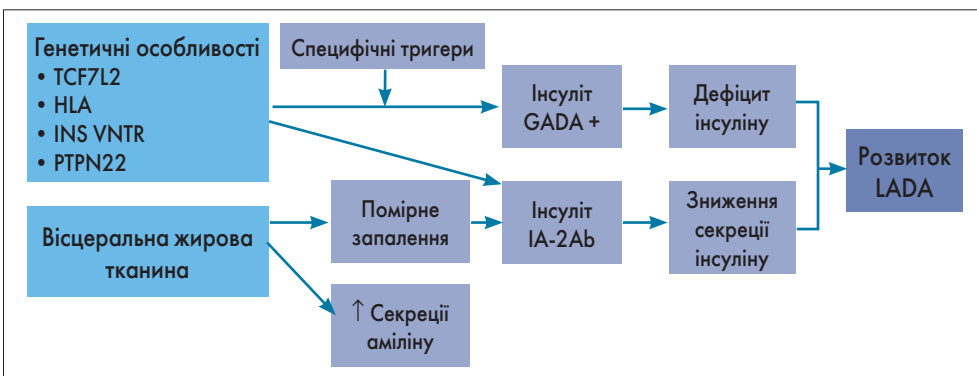


Рис. 1. Потенційні патогенетичні механізми розвитку LADA

гетерогенність, високу варіабельність швидкості загибелі β-клітин і різні ступені резистентності до інсуліну та вираженості аутоімунітету.

На рисунку 2 представлений схематичний алгоритм діагностики LADA, запропонований S. Peralice і P. Pozzilli (2018).

**Відповідно до клінічно-діагностичних ознак виділяють 2 підтипи LADA:**

- LADA 1:
- більш схожий на ЦД 1 типу;
  - високі титри АТ;
  - низькі рівні С-пептиду, вищі показники HbA<sub>1c</sub>, нижчий ІМТ, схильність до кетозу.
- LADA 2:
- переважають ознаки ЦД 2 типу;
  - невисокі титри АТ;
  - ознаки метаболічного синдрому;
  - кращий глікемічний контроль.

Схема терапії LADA, запропонована в нещодавній консенсусній заяві міжнародної групи експертів (2020), представлена на рисунку 3.

- Отже, зазначила наприкінці свого виступу спікер, можна зробити такі висновки:
- ✓ LADA становить до 14% усіх випадків діабету.
  - ✓ Уперше виникає в людини у віці 35-50 років.
  - ✓ Може мати фенотипові ознаки ЦД 1, і 2 типу.
  - ✓ Діагноз підтверджується визначенням АТ (GADA, IA-2Ab тощо).

✓ Вибір терапії залежить від рівня інсулінової секреції, наявних хронічних ускладнень і супутніх захворювань. Дискусійним питанням залишається невідповідність принципів ведення пацієнтів із LADA чинним рекомендаціям щодо менеджменту ЦД 1 типу.



Украї важливі проблеми стероїд-індукованої гіперглікемії присвятила свою доповідь керівник відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України», доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова.

На сьогодні приблизно 3% дорослого населення лікуються за допомогою глюкокортикостероїдів (ГКС). Поширеність використання ГКС у стаціонарних хворих може перевищувати 10% (Swafe et al., 2014). Частка ЦД, індукованого використанням ГКС, може сягати 30% усіх випадків діабету. У разі стаціонарного лікування ГКС-індукований ЦД спостерігають у 16% пацієнтів (NaDIA 2012). 40% випадків вживання ГКС амбулаторними хворими припадає на лікування респіраторних захворювань, решта – на терапію захворювань опорно-рухового апарату і шкіри, а також на стани, що потребують імуносупресії. Найчастіше ГКС використовують менше 5 днів, у 22% випадків – понад півроку, у 4,3% – довше 5 років (Fardet et al., 2011).

**Що може збільшити ризик розвитку гіперглікемії в разі застосування ГКС:**

- уже наявний ЦД 1 або 2 типу;
- наявність чинників ризику розвитку діабету (ожиріння, сімейний анамнез діабету, попередній гестаційний діабет, приналежність до певних етнічних меншин, синдром полікістозних яєчників, СПКЯ);
- наявність порушення рівня глюкози в плазмі натще або толерантності до глюкози, рівень HbA<sub>1c</sub> 5,7-6,5%;
- раніше застосовувана стероїдна терапія, яка супроводжувалася тимчасовою гіперглікемією.

- Важливо!** Ризик розвитку стероїд-індукованої гіперглікемії виникає за умови прийому таких доз ГКС:
- преднізолон – >20 мг;
  - гідрокортизон – >50 мг;
  - дексаметазон – >4 мг.

**Ключові положення щодо контролю гіперглікемії і застосування стероїдної терапії**

- ГКС можна вводити за різними режимами і в змінюваних дозах.
- Найпоширеніший спосіб введення ГКС – одноразово або коротким курсом (наприклад, преднізолон) уранці. У пацієнтів із факторами ризику з пізнього ранку може виникати гіперглікемія, яка триває до вечора. Зазвичай за ніч рівень глюкози в крові знижується до базового. Отже, лікування гіперглікемії потрібно адаптувати таким чином, щоб уникати виникнення гіпоглікемії вночі і рано вранці.
- У деяких ситуаціях (зокрема, вагітним) ГКС можуть призначати коротким курсом.
- У стаціонарі здебільшого застосовують багаторазове введення добової дози ГКС.
- Рівень глюкози в більшості пацієнтів може прогнозовано підвищитися приблизно через 4-8 год після прийому оральних ГКС і швидше – після введення ГКС внутрішньовенно.

• Моніторинг рівня глюкози в капілярній крові (СВГ) є першорядним втручанням.

- Рівень глюкози може нормалізуватися через 24 год після припинення внутрішньовенного введення ГКС.
- При пероральному застосуванні дози ГКС знижують поступово впродовж декількох тижнів. Відповідно, рівень глікози може знижуватися залежно від актуальної дози ГКС. Але так буває не завжди, особливо в пацієнтів із факторами ризику розвитку стероїд-індукованого діабету, а також в осіб із раніше діагностованим діабетом.

Відповідно до настанов керівництва Об'єднаної групи британських діабетичних товариств для стаціонарного лікування (Joint British Diabetes Societies, JBDS) 2016 року рекомендований цільовий рівень СВГ для стаціонарних пацієнтів становить 6-10 ммоль/л (прийнятний діапазон 4-12 ммоль/л).

Однак певні групи осіб не підлягають жорсткому контролю (наприклад, ті, хто перебуває в предсмертному стані), а також пацієнти:

- із зареєстрованою гіпоглікемічною подією;
- із деменцією;
- із депресією;
- старшого віку;
- із ризиком падіння;
- зі зміненим апетитом і ті, які дотримуються дієти.

До початку прийому ГКС перевіряють рівень HbA<sub>1c</sub> у пацієнтів із високим ризиком розвитку стероїд-індукованого діабету. На початку терапії ГКС в осіб із групи ризику розвитку стероїд-індукованого діабету моніторинг рівня СВГ варто розпочинати з його визначення 1 раз на день до/після обіду/вечері, коли гіперглікемічні ефекти ранкового прийому ГКС будуть найбільшими.

**В осіб без попереднього діагнозу ЦД** моніторинг рівня СВГ потрібно проводити щонайменше 1 раз на добу – бажано перед обідом або вечерю або ж, альтернативно, через 1-2 год після обіду/вечері. Якщо початковий рівень СВГ <12 ммоль/л, тестування проводять 1 раз на добу до/після обіду/вечері. Якщо виявиться, що рівень СВГ перевищує 12 ммоль/л, частоту тестування треба збільшити до 4 разів на добу (перед їдою та перед сном). Якщо ж рівень СВГ стабільно, тобто двічі впродовж 24 год, перевищує 12 ммоль/л, тоді пацієнту проводять навчання щодо:

- лікування діабету;
- вибору здорового способу життя;
- ризику розвитку гіпоглікемії при лікуванні пероральними цукрознижувальними препаратами (ПЦЗП) і/або інсуліном.

**В осіб з уже наявним ЦД** моніторинг рівня СВГ необхідно проводити 4 рази на добу – до або після їди і перед сном, незалежно від фоновий контроль діабету. Якщо буде виявлено, що глікемія стабільно, тобто двічі впродовж 24 год, перевищує 12 ммоль/л, пацієнту пропонують таку схему лікування стероїд-індукованої гіперглікемії.

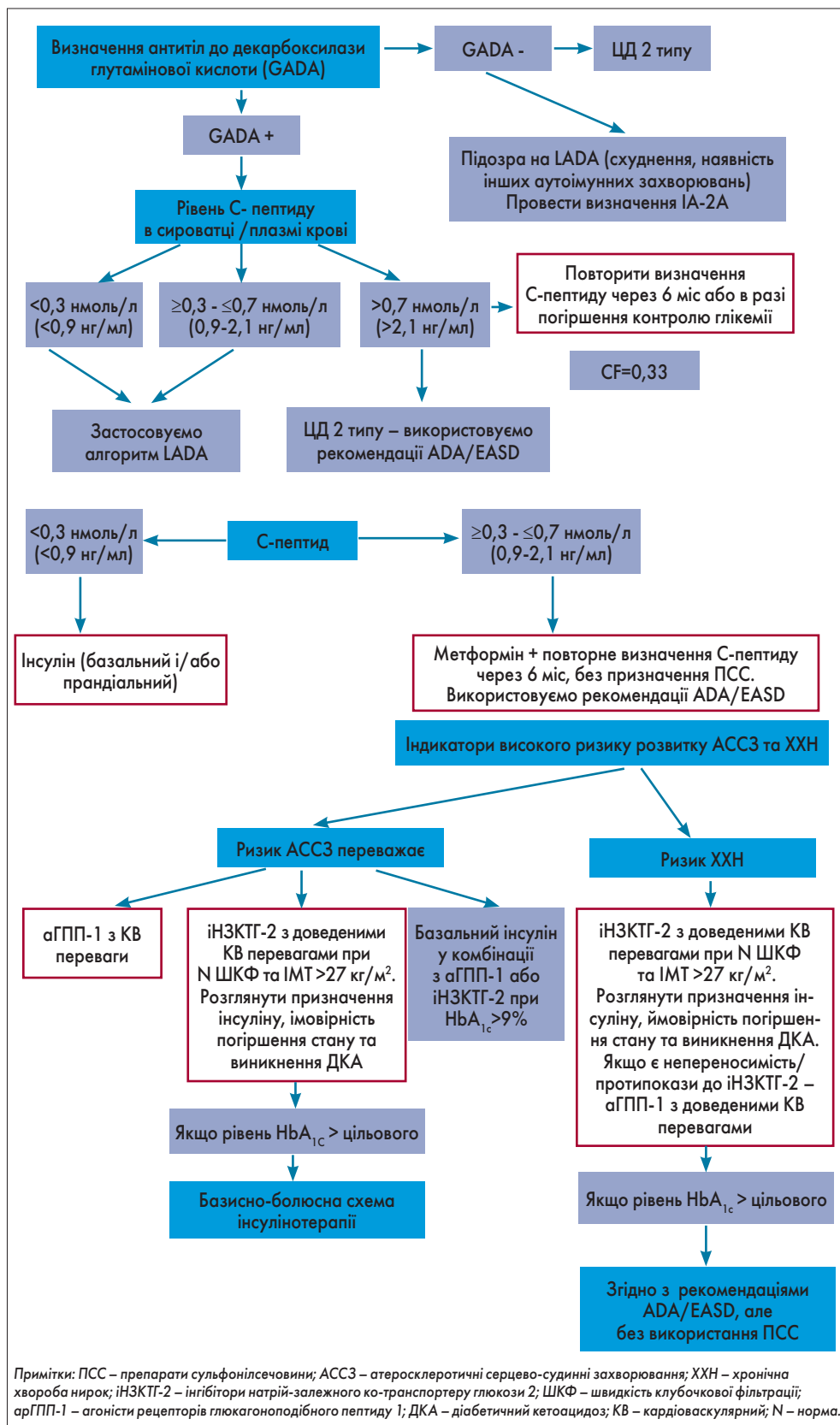
**Діабет 2 типу – неінсулінова терапія:**

- якщо пацієнт отримує ПСС – максимально збільшити ранкову дозу;
- може бути корисним титрування метформіну;
- може бути корисним тимчасове додавання базального людського інсуліну.

**Діабет 2 типу – інсулінотерапія:**

- Змішаний режим
- може бути ефективним збільшення ранкової дози інсуліну.
- Базально-болусний режим

Продовження на стор. 20.



Примітки: ПСС – препарати сульфонілсечовини; ACC3 – атеросклеротичні серцево-судинні захворювання; ХХН – хронічна хвороба нирок; ІНЗКТГ-2 – інгібітори натрій-залежного ко-транспортеру глюкози 2; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; арГПП-1 – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1; ДКА – діабетичний кетозидоз; КВ – кардіоваскулярний; N – норма.

Рис. 3. Схема терапії LADA згідно з консенсусною заявою міжнародної групи експертів (2020)

## Обрані питання в ендокринології: сучасний стан проблеми

Продовження. Початок на стор. 18.

- може бути корисним збільшення короткого обіднього і вечірнього болюсів перед прийомом їжі;
- у разі застосування базального інсуліну – перенести його введення на ранок і збільшувати дозу з кроком 2-4 Од (або на 10-20%) кожні 24-48 год відповідно до результатів моніторингу глюкози;
- у разі застосування аналога базального інсуліну – ретельно стежити за ранньою ранковою гіпоглікемією;
- якщо гіперглікемія зберігається – потрібна складніша схема інсулінотерапії.

Фармакокінетика інсуліну НПХ подібна до такої преднізолону. Пік концентрації інсуліну НПХ корегує гіперглікемію і не призводить до розвитку гіпоглікемії вночі/зранку.

При лікуванні пацієнтів за допомогою ГКС на тлі ЦД 2 типу необхідно встановити цільовий рівень СВГ, наприклад 6-10 ммоль/л, збільшити частоту моніторингу до 4 разів на добу, навчити пацієнта особливостям самоконтролю діабету. Якщо епізоди гіперглікемії виникають на тлі терапії ПЦЗП, метформін титрують до 1 г двічі на добу. Якщо гіперглікемія набула неконтрольованого характеру або ГКС вводять багаторазово впродовж доби, розглядають можливість переходу на базальний аналог інсуліну і базально-болюсний режим інсулінотерапії (або альтернативний режим). Необхідно остерігатися нічної і ранкової гіпоглікемії.

У рекомендаціях JBDS 2016 надано алгоритм дій лікаря при виписці зі стаціонару пацієнтів із ризиком розвитку стероїд-індукованої гіперглікемії.

**Якщо пацієнтові вже призначили ГКС:**

- пацієнт, або його опікун, або особа, яка його доглядає, мають пройти стандартне навчання;
- треба визначити рівень СВГ 1 раз на добу (перед обідом і/або після обіду);
- якщо показники СВГ у пацієнта перевищують 12 ммоль/л упродовж 24 год, необхідно розглянути зазначений вище алгоритм лікування стероїд-індукованого діабету.

**Якщо пацієнта виписують зі зменшення дози ГКС до 5 мг на добу:**

- пацієнт, або його опікун, або особа, яка його доглядає, мають пройти стандартне навчання, зокрема отримати поради щодо порядку дій у разі розвитку гіпоглікемії;
- продовжувати моніторинг глікемії доти, доки рівень СВГ не нормалізується (4-7 ммоль/л);
- пацієнт має проходити в лікарні регулярний огляд узгодженою особою (наприклад, лікарем загальної практики, діабетологом, медсестрою – спеціалістом із лікування діабету тощо);
- за необхідності розглянути можливість зменшення титрування антигіперглікемічної терапії.

**Якщо пацієнта виписано після припинення прийому ГКС:**

- у разі збереження гіперглікемії:
  - здійснювати моніторинг глікемії до нормалізації рівня СВГ або до встановлення остаточного діагнозу діабету;
  - призначити остаточний тест на діабет (пероральний глюкозотолерантний тест або визначення рівня HbA<sub>1c</sub>).

**На замітку лікарю**

- ✓ У разі призначення ГКС контролювати глікемію після обіду і перед вечерею.
- ✓ Рекомендувати пацієнтам вживати менше вуглеводів у другій половині дня.
- ✓ Можна призначити метформін, ПСС, іДПП-4, арГПП-1, іНЗКТ-2 – але це не завжди є ефективним.
- ✓ У разі застосування преднізолону – інсулін НПХ.
- ✓ У разі застосування дексаметазону призначають базально-болюсний режим інсулінотерапії (30/70%).



На проблемі когнітивних розладів (КР) у хворих на ЦД зосередила свою увагу завідувач кафедри неврології № 2 Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Олена

Леонідівна Товажнянська.

Деменція, що в перекладі з латинської означає «слабоумство», – це тяжке захворювання людей переважно похилого віку і не менш тяжке випробування для їхніх родин (адже саме їм доводиться мати справу крім медичних, ще й з економічними і психологічними труднощами), це неабиякий фінансовий тягар для суспільства, подібний до такого, якщо йдеться про серцево-судинні захворювання (ССЗ) та онкопатологію.

Очікується, що кількість хворих на деменцію в країнах із високим, середнім і низьким рівнем доходів у період між 2010 і 2050 роками збільшиться з 35 до 115 млн осіб (Alzheimer's Disease International, 2010; Hurd et al., 2013).

Загальна вартість лікування деменції в США у 2010 р. становила від 157 до 215 млрд доларів (Hurd et al., 2013). В Європі щорічні економічні прямі й непрямі витрати на всі захворювання мозку перевищують 790 млрд євро проти 200 млрд євро, що були витрачені на лікування ССЗ, і 150 млрд євро – на лікування злоякісних утворень (Olesen et al., 2012).

**ЦД як фактор ризику зниження когнітивних здібностей**

Метааналіз 14 популяційних досліджень показав, що частота «будь-якої деменції» була вища у хворих на ЦД, ніж в осіб без діабету, як для хвороби Альцгеймера (ХА), так і судинної деменції (у 8 з 13 і в 6 з 9 досліджень відповідно).

Під час метааналізу 27 досліджень було виявлено, що діабет асоційований зі статистично значущим погіршенням когнітивних показників в одній або декількох когнітивних ділянках у 13 з 29 поперечних зрізів і в 5 із 7 лонгitudинальних досліджень. Зв'язок між діабетом і КР різнився в окремих доменах, ЦД значуще впливав на швидкість обробки інформації в 63% дослідженнях, увагу – в 50%, пам'ять – в 44%.

Пацієнти з ЦД мають постійно здійснювати моніторинг рівня глюкози, дотримуватися складних схем прийому ліків,

дієти і виконувати фізичні вправи. Усі ці заходи потребують планування, постійного самоконтролю, уваги, іноді – прийняття важливих рішень. Пацієнти з ЦД і КР виконують ці досить складні завдання менш ефективно, через що мають підвищений ризик розвитку серйозних серцево-судинних подій і смерті.

**Ступені вираженості КР**

• Легкі КР (ЛКР): легкі суб'єктивні/об'єктивні розлади в одній або кількох когнітивних сферах (КС). У хворого зберігається нормальне функціонування. Найвні дані вказують на те, що ЛКР часто, але не завжди розвиваються внаслідок меншого ступеня тих самих типів мозкових змін, які спостерігають при ХА або інших формах деменції:

- аномальні згустки бета-амілоїдного білка (бляшки) і мікроскопічні згустки тау-білка, характерні для ХА (клубки);
- тільки Леві – мікроскопічні грудочки білка, пов'язаного з хворобою Паркінсона, деменцією з тільцями Леві і деякими випадками ХА;
- лакунарні інсульти або зменшення церебрального кровотоку через судини мозку.

Візуалізаційні методи дослідження мозку показують, що деякі зміни можуть бути пов'язані з ЛКР:

- зменшення гіпокампа – ділянки мозку, важливої для пам'яті;
- збільшення простору мозку, заповненого рідиною (шлуночки);
- скорочення споживання глюкози – цукру, що є основним джерелом енергії для клітин у ключових регіонах мозку.

• Помірні КР: об'єктивне помірне зниження когнітивних функцій (КФ) в одній або кількох КС. У хворого зберігається відносна незалежність у повсякденній активності, проте виконання звичних процедур може потребувати більше часу.

• Тяжкі КР: різке зниження КФ, поступово розвиваються рухові розлади, згасає здатність до мислення і мовного спілкування. Хворий потребує постійного догляду через безпорадність у побуті.

**Скринінгові шкали для визначення КР**

• MMSE (коротка оцінка КФ) – первинний скринінг, низька чутливість до судинних КР (СКР).

• MoCA (Монреальська когнітивна шкала) – оцінює виконавчі функції та увагу, тому чутливіша для виявлення ранніх стадій СКР.

• Тест малювання годинника – визначає зорово-просторові порушення при КР.

Ключовою частиною превентивних стратегій щодо КР є виявлення взаємозмінних факторів ризику. У пацієнтів із ЦД це передусім адекватний контроль вуглеводного обміну.

**Діабет-асоційована деменція (ДАД)** – це підгрупа деменцій без ХА або з меншою її вираженістю і без ССЗ у хворих на ЦД. Діагностують на підставі таких ознак:

• ЦД 2 типу: тривалий термін захворювання і менш контрольована глікемія, високий рівень HbA<sub>1c</sub>, похилий вік;

• деменція: порушення уваги і виконавчих функцій, повільне прогресування КР, але менше виражене порушення запам'ятовування слів;

• КТ/МРТ: немає ознак уражень судин, дифузна атрофія кори головного мозку, але менш тяжка атрофія медіальної скроневої частки;

• цереброспінальна рідина: нормальний рівень тау-білка і Aβ1-42;

• носійство ApoE 4: низька частота;

• виключення інших причин деменції – гіпотиреоз, дефіцит вітамінів B<sub>1</sub>, B<sub>12</sub>, травма голови, хронічний алкоголізм, центральний венозний застій, інші нейродегенеративні захворювання;

• на одnofотонній емісійній КТ і позитронно-емісійній томографії: відсутність гіпоперфузії/гіпометаболізму в задній частині мозку, негативне або сумнівне накопичення амілоїду, зниження rCBF у невеликих ділянках лобно-скроневої і лімбічної часток мозку.

ДАД пов'язана з метаболічними розладами і гіперглікемією при ЦД. Контроль глікемії може поліпшити такі КФ, як увага і виконавчі функції, в осіб із ДАД, яку можна розглядати як контрольовану або модифіковану деменцію. На відміну від інших типів деменції виявлення ДАД може бути необхідно для вибору відповідної терапії та профілактики.

У дослідженнях встановлено, що гіпоглікемія посилює експресію мРНК, що кодує білок-попередник β-амілоїду, індукує гіперфосфорилування тау-білка, яке може призвести до утворення нейрофібрилярних клубків. Під час гіпоглікемічних подій посилюється активність тромбоцитів і лейкоцитів, збільшується утворення фібриногену, знижується NO-опосередкована функція ендотелію, що призводить до вторинного впливу на систему кровообігу, зокрема зменшує об'єм плазми.

Гіпоглікемія шкідливо впливає на гематоенцефалічний бар'єр, запускаючи патогенез вторинних ушкоджень головного мозку.

**Додаткові чинники КР при ЦД**

• Дисметаболичні патологічні стани, серед яких гіпотиреоз, порушення функції печінки або нирок.

• Дефіцит вітаміну B<sub>12</sub>, фолієвої кислоти та ін.

• Підвищення рівня гомоцистеїну.

• Наявність супутніх артеріальної гіпертензії та атеросклерозу.

• Підвищення маси тіла, ожиріння.

• Ортоstaticна гіпотензія.

• Наявність синдрому обструктивного апное сну.

Наостанок доповіді спікер наголосила на окремих моментах. А саме:

✓ Хворі на ЦД мають вищий, проти іншої популяції, ризик розвитку КР. Однак і сьогодні вплив діабету на нормальні психічні функції часто ігнорується.

✓ Гіперглікемія на тлі ЦД асоційована зі збільшенням імовірності розвитку ХА і судинної деменції, а також ДАД, що

потребує призначення ефективної і безпечної гіпоглікемічної терапії.

✓ Зменшення частоти мікросудинних ускладнень, гіпер- і гіпоглікемії є доведеним способом запобігання зниженню КФ.



Завершував роботу програму заходу виступ провідного наукового співробітника відділу орфанних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», кандидата медичних наук Лариси Андріївни Луценко, яка представила увазі слухачів доповідь «Гіперандрогенії. Диференційна діагностика».

Синдром гіперандрогенії (ГА) – патологічний стан, зумовлений надлишковою продукцією андрогенів яєчниками і/або

наднирниками або підвищенням локальної тканинної чутливості до циркулюючих андрогенів. Найпоширеніша ендокринопатія в жіночій популяції (приблизно 10-20%). Клінічними проявами ГА є акне, гірсутизм, вірилізація, репродуктивні порушення.

**Стани, зумовлені ГА**

- Гірсутизм: надлишковий ріст волосся, його пігментація та огрубіння.
- Себорея, акне: підвищена активність сальних залоз.
- Метаболічні порушення: інсулінорезистентність, підвищений рівень інсуліну, дисліпідемія, прогресування ожиріння.
- Ановуляція: атрезія антральних фолікулів.

Під час діагностики ГА необхідно визначити її джерело і патогенез, оцінити вплив на репродуктивну функцію. Для цього уточнюють анамнез, а саме вік початку пубертату і послідовність появи телархе, адренархе, менархе; характер

Клінічна форма ВДКН	Вираженість ферментного дефекту (21-гідроксилази)
Сільватральна	Виражений
Проста вірильна	Помірний
Стерта (некласична)	Незначний

менструального циклу (частота, тривалість і ознаки дисменореї); репродуктивний анамнез (хронічне невиношування, передчасні пологи, непліддя), вік початку і прогресування акне, гірсутизму, себореї, алопеції; прийом будь-яких медикаментів (зокрема, чи був ефект від лікування, якщо проводилася терапія акне і гірсутизму).

Необхідно також перевірити в сімейному анамнезі наявність проявів ГА (гірсутизм, акне, непліддя, раннє (до 35 років) облісіння в родичів чоловічої статі); метаболічні прояви (ЦД, ожиріння, ССЗ, дисліпідемія).

Об'єктивно вивчають дерматологічні прояви: акне, себорею, гірсутизм, алопецію, яку оцінюють за шкалою Людвіга:

- I ступінь: помітне стоншення волосся на маківці, обмежене спереду лінією, розташованою на відстані 1-3 см від лінії росту волосся;
- II ступінь: виражене розрідження волосся на маківці в ділянці, яка вражається при I ступені;
- III ступінь: повне облісіння (повна денудация) в ділянках, які вражаються при I та II ступені.

Ступінь тяжкості гірсутизму визначають за модифікованою шкалою Феррімана-Галлвея, яка оцінює поширеність термінального волосся в 9 андрогензалежних зонах за 5-бальною шкалою (від 0 до 4 балів). Загальний показник може коливатися від 0 до 36 балів.

**Критерії оцінки ступеня тяжкості гірсутизму**

- Легкий – 8-15 балів.
- Помірний – 16-25 балів.
- Тяжкий – >25 балів.

Основними проявами вірилізації є виражений гірсутизм (>25 балів); барифонія; атрофія молочних залоз; андрогенна алопеція; маскулінізація; гіпертрофія клітора (довжина >10 мм). У разі швидкого прогресування проявів ГА з тяжкою олігоменореєю або аменореєю є підстави запідозрити розвиток вірильного синдрому.

**Патогенетичні форми ГА**

- Справжня ГА:
  - яєчником: функціональна (СПКЯ) і пухлинна;
  - наднирникові: функціональна (вроджена дисфункція кори наднирників – ВДКН) і пухлинна.
- Інші форми ГА:
  - транспортна (причини: гіпотиреоз, гіперінсулінемія, ожиріння, гіпоестрогенія (перименопауза), патологія печінки, нефротичний синдром);
  - периферична (рецепторна);
  - атрогенна;
  - вторинна.

**Найчастіші нозології, які супроводжуються ГА**

- СПКЯ.
- Ідіопатичний гірсутизм.
- ВДКН.
- Стромальний текоматоз і стромальна гіперплазія яєчників.
- Вірилізуючі пухлини наднирників.
- Пухлини яєчників, які продукують андрогени.

Кожному лікарю під час діагностики ГА треба знати, які медикаментозні препарати

мають андрогенні властивості: анаболічні стероїди, андрогени, гестагени, антигонотропні, протитуберкульозні, протипілептичні, седативні, глюкокортикоїди, транквілізатори, циклоспорини, інтерферони.

Наступним кроком у діагностичному пошуку є лабораторне обстеження (рис. 4). Діагностичний пошук і загальні діагностичні критерії ГА представлені на рисунках 5 і 6.

Відмінність андрогенпродукуючих пухлин яєчників (АППЯ) і наднирників (АППН) полягає в раптовому початку, швидкому прогресуючому наростанні симптомів ГА, а також значному підвищенні рівня загального тестостерону (>3,5-7 нмоль/л). У разі АППЯ також спостерігатиметься змішана картина гіперкортицизму і вираженої прогресуючої ГА, рівень ДГЕА-С <600 мкг/дл, при АППН ДГЕА-С >600 мкг/дл. Для підтвердження діагнозу проводять МРТ/КТ обстеження.

ВДКН – вроджена гіперплазія кори надниркових залоз, андрогенітальний синдром – група захворювань з аутосомно-рецесивним типом спадковості, в основі яких лежить дефект одного з ферментів або транспортних білків, що беруть участь у біосинтезі кортизолу в корі наднирників.

У 90-95% усіх ферментних дефектів при ВДКН виявляють дефіцит 21-гідроксилази (табл. 2).

У разі некласичної форми ВДКН у 90% пацієнток спостерігають двофазний цикл, але можливе і порушення менструального циклу. Фенотипово тілобудова – за жіночим типом, гірсутизм +/-, на УЗД матка нормальних розмірів, яєчники мультикістозні. Характерне підвищення рівнів індексу вільного тестостерону, 17-ОНР, ДГЕА-С, супресія фолікулоstimулюючих гормонів (ФСГ), порушення росту й дозрівання фолікула (недостатність лютеїнової фази). Репродуктивний анамнез при некласичній ВДКН може включати: пологи з наступним вторинним непліддям, невиношування вагітності, викидні з 8-го до 28-го тиж вагітності, завмерлі вагітності.

**Золотим стандартом у діагностиці ВДКН є тест із сінактеном (250 мкг), який складається з таких етапів:**

- визначення базального рівня 17-ОНР уранці (о 8:00 год);
- внутрішньовенне введення сінактену (250 мкг);
- визначення рівня 17-ОНР через 30-60 хв після введення сінактену.

Тест із сінактеном проводять для підтвердження діагнозу до початку лікування ГА.

Клінічні прояви ГА на тлі СПКЯ: гірсутизм – 60-90%, непліддя – 55-75%, акне – 15-35%, андрогенетична алопеція – 5%. Біохімічними ознаками є підвищення рівня вільного (до 70%) і загального тестостерону, інсулінорезистентність (55-75%), збільшення співвідношення ЛГ/ФСГ (34-60%), ↑ДГЕА-С (27-38%).

Підготувала Юлія Золотухіна

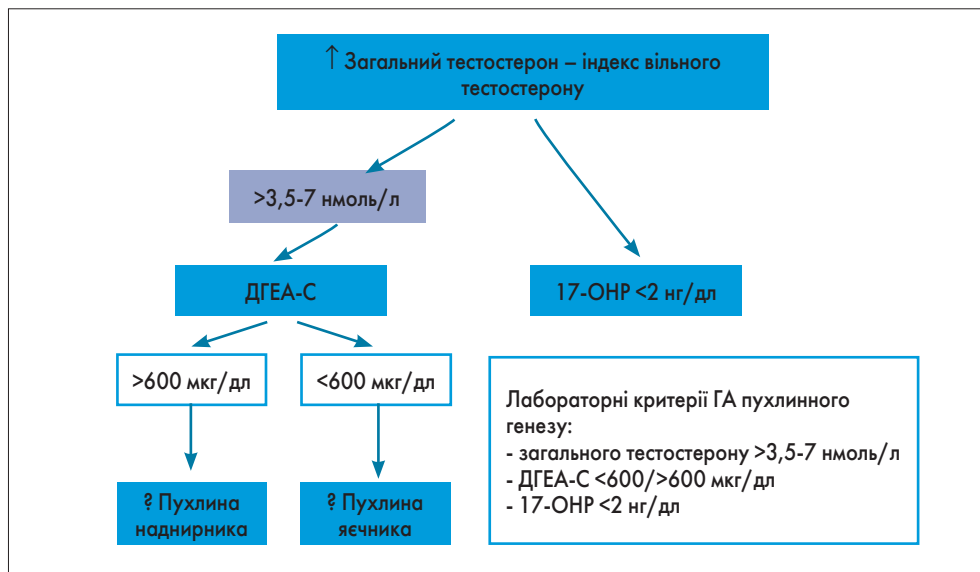


Рис. 4. Лабораторне обстеження за підозри на ГА

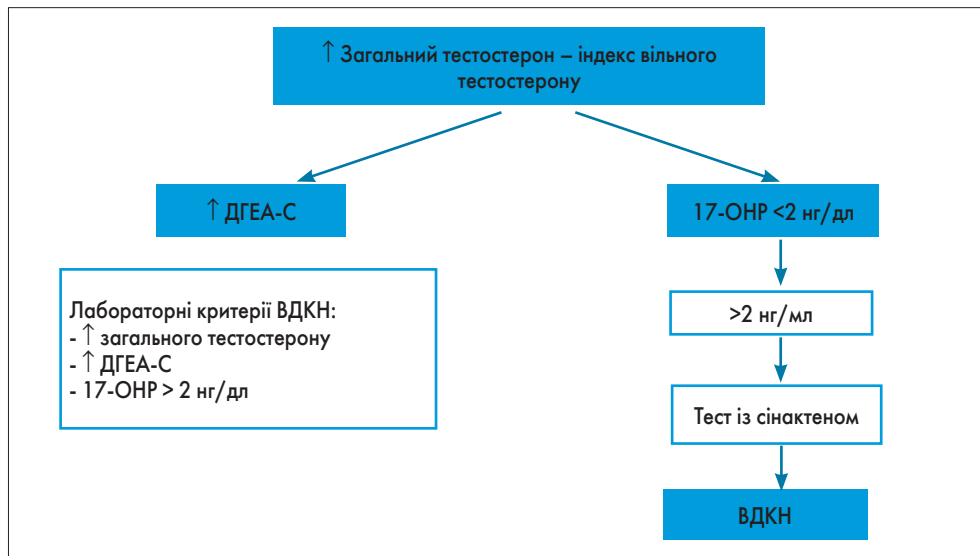


Рис. 5. Діагностичний пошук при ГА

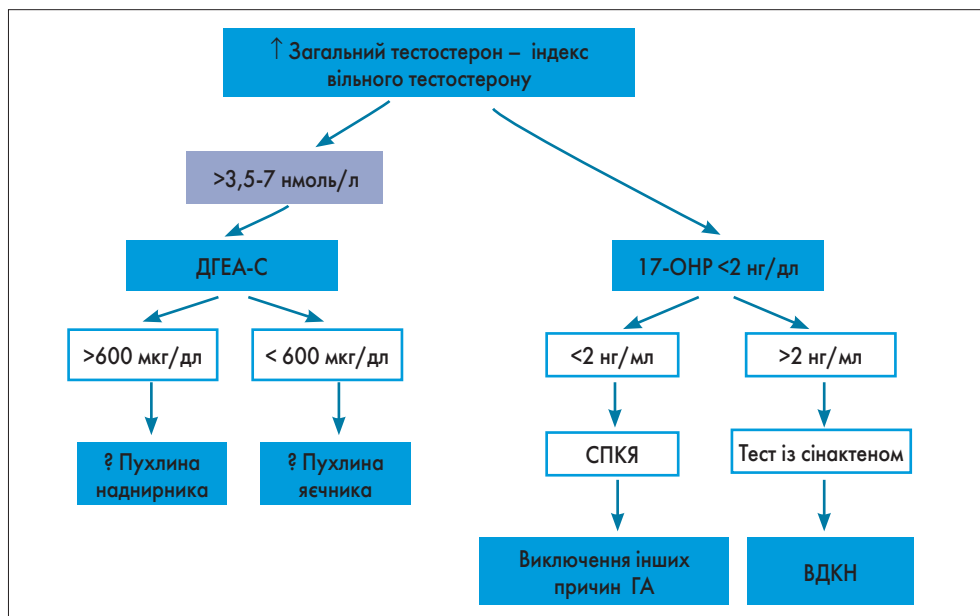


Рис. 6. Загальний діагностичний критерій ГА

## Сучасні аспекти лікування акромегалії: практичний досвід застосування пегвісоманту

**10-12 червня 2021 року відбулося чергове засідання науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога», на якому, за традицією, було заслухано доповіді на найактуальніші теми ендокринологічної галузі. Однією з таких тем стала акромегалія – серйозна патологія, чий діагностика й лікування часто ставлять перед лікарями-практиками складні питання. У цьому огляді ми розглянемо дві доповіді, присвячені акромегалії.**

**Ключові слова:** акромегалія, соматотропний гормон, інсуліноподібний фактор росту-1



Про сучасні аспекти хірургічного лікування акромегалії і місце в ньому пегвісоманту розповів головний науковий співробітник відділу нейроендокринології та нейрохірургії дитячого віку ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України» (м. Київ), голова ГО

«Українська гіпофізарна спілка», доктор медичних наук Микола Олександрович Гук.

Акромегалія – тяжке системне захворювання, яке лімітує тривалість життя хворих. Епідеміологічні дані свідчать, що за відсутності лікування смертність збільшується на 70%. При цьому половина нелікованих пацієнтів помирає у віці до 50 років (Vex et al., 2007; Terrer et al., 2005; Holdaway et al., 2004; Agita et al., 2003).

Згідно з міжнародними протоколами метою лікування акромегалії є:

- контроль біохімічних показників активності інсуліноподібного фактора росту (ІФР)-1 і соматотропного гормону (СТГ);
- контроль розміру пухлини і запобігання локальному мас-ефекту;
- зменшення ознак і симптомів захворювання;
- запобігання супутнім захворюванням і/або поліпшення їх перебігу;
- запобігання передчасній смерті.

Для досягнення всіх згаданих цілей необхідно якомога раніше призначати ефективну терапію, спрямовану на зниження рівнів ІФР-1 і СТГ, і регулярно проводити клінічну оцінку і корекцію супутніх захворювань. Лікування акромегалії і коморбідних патологій складне і потребує комплексного підходу із залученням багатопрофільної команди лікарів, які є експертами в лікуванні пухлин гіпофіза. Алгоритм лікування пацієнта з акромегалією подано на рисунку.

Найкращою терапією акромегалії є хірургічна резекція аденоми гіпофіза досвідченим

нейрохірургом. Вимоги до сучасного оперативного лікування акромегалії:

- досвід хірурга не менше ніж 50 трансназальних операцій на рік;
- сучасне оснащення – HD-ендоскоп, мікроскоп, хірургічний доплер, мікроінструментарій;
- робота в спеціалізованому хірургічному центрі з можливістю мультидисциплінарної взаємодії нейрохірургів, ендокринологів і радіологів.

Дані власних спостережень ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України» свідчать, що впродовж останніх 20 років хірургія соматотропних аденом гіпофіза суттєво вдосконалилася. Так, покращення лабораторної та інструментальної діагностики сприяло зменшенню кількості вкрай тяжких випадків акромегалії (із максимальним загальносоматичним ризиком для операції) з 22% у 1998 р. до 9% у 2008-му і проведенню оперативних втручань на більш ранніх стадіях захворювання. Ендоскопія дала можливість підвищити радикальність нейрохірургічних операцій, а сучасні медикаментозні засоби – покращити передопераційну підготовку хворих на акромегалію. У результаті післяопераційна летальність при акромегалії зменшилася з 4,2% (1992-1997 рр.) спочатку до 1,5% (1998-2008 рр.), а на сьогодні – до нуля.

Незважаючи на те що трансфеноїдальна операція залишається першою лінією терапії в більшості пацієнтів, довготривалий контроль біохімічних показників після хірургічної резекції вдається досягти у менш ніж 65% пацієнтів, навіть при використанні новітніх хірургічних методів.

Згідно з Консенсусним заключенням щодо результатів лікування акромегалії (Shlomo Melmed et al., 2018) медикаментозна терапія рекомендована всім пацієнтам за відсутності клініко-гормональної ремісії (незважаючи на хірургічну резекцію аденоми), а також тим хворим, яким не рекомендоване хірургічне лікування.

У настановах із клінічної практики Європейського та Американського товариств ендокринологів засобами медикаментозної терапії акромегалії є ліганди соматостатинових рецепторів (ЛСР) – ланриотид, октреотид, пасеріотид; агоністи допаміну (АД) – каберголін, бромк্রেїтин і блокатор рецепторів гормону росту – пегвісомант. Необхідно зауважити, що кожен клас препаратів має переваги в певних клінічних ситуаціях, і в разі агресивного перебігу захворювання доволі часто призначають комбіноване лікування (ЛСР + пегвісомант, ЛСР + каберголін, пегвісомант + каберголін).

**Розглянемо переваги пегвісоманту.**

• Згідно з інструкцією блокатор рецепторів гормону росту (пегвісомант) показаний для лікування акромегалії в пацієнтів із недостатньою відповіддю на хірургічне втручання чи радіотерапію або для яких ці види терапії не є прийнятними. Метою лікування є нормалізація рівня інсуліноподібного фактора росту I (ІФР-1) в сироватці крові.

• Основна перевага пегвісоманту є доволі швидка нормалізація рівнів сироваткового ІФР-1 у більшості пацієнтів з акромегалією. Зв'язуючись з рецепторами ГР, він нівелює клінічну симптоматику, спровоковану його підвищенням, зокрема збільшення розмірів носа, кінцівок, губ, язика і набряк тканин, останнє може стати на заваді хірургічного лікування пацієнтів. Крім того, перевагою пегвісоманту перед іншими препаратами для лікування цієї патології є достовірний позитивний вплив на толерантність до глюкози і чутливість до інсуліну.

Щодо передопераційної медикаментозної терапії, то її не рекомендується застосовувати рутинно, проте в пацієнтів із вираженим потовщенням тканин глотки й апное уві сні або гіперсистоличною серцевою недостатністю (СН) пропонується застосовувати консервативне лікування перед операцією для зменшення операційного ризику, зумовленого тяжкими супутніми захворюваннями (Katznelson et al., 2014).

Пацієнтам, які отримують пегвісомант, пропонується періодично виконувати МРТ для оцінки розміру пухлини і здійснювати моніторинг показників функції печінки щомісяця впродовж перших 6 міс і надалі – 1 раз на півроку.

Оскільки і АСС, і пегвісомант рекомендовані пацієнтам із вираженими ознаками захворювання, важко визначити, що саме обрати для тих хворих, які раніше не отримували лікування. Відповіддю на це питання стали результати 52-тижневого багаточетового відкритого дослідження за участю пацієнтів з акромегалією (n=118), які до цього не отримували променевої або медикаментозну терапію (Chigo E. et al., 2009). Учасників рандомно поділили на 2 групи, перша з яких (n=56) отримувала пегвісомант у дозі 10 мг/добу впродовж перших 8 тиж із підвищенням дози на 5 мг/добу з інтервалами 8 тиж до максимальної дози 30 мг/добу. Учасники

другої групи (n=57) спочатку отримували октреотид короткої дії в дозі 50 мг 3 р./добу впродовж 4 тиж, а потім – октреотид ЛАР у дозі 20 мг кожні 4 тиж впродовж 3 міс із підвищенням дози на 10 мг кожні 16 тиж до максимальної дози 30 мг або 40 мг кожні 4 тижні.

Було встановлено, що в пацієнтів із вихідним рівнем ІФР-1 більш як удвічі вище верхньої межі норми (ВМН) нормалізація біохімічних показників при застосуванні пегвісоманту відбувалася швидше, ніж на октреотиді (p=0,05). Середній відсоток зниження від вихідного рівня ІФР-1 на 24-му і 52-му тиж також був вищим у групі пегвісоманту, якщо порівняти з октреотидом (p=0,04), особливо в пацієнтів із вихідним рівнем ІФР-1, більш як удвічі вищим за ВМН. Якщо рівень ІФР-1 підвищувався менш ніж удвічі, середній відсоток зниження від вихідного рівня ІФР-1 був зівставним в обох групах (p=0,86). Обидві групи досягли порівнянних покращень у розмірі оброчки, загальних і індивідуальних ознаках і симптомах акромегалії, а також загальних балів за шкалою ACROQoL. Крім того, індекси контролю глікемії покращилися на пегвісоманті і погіршилися на октреотиді.

Побічні явища, пов'язані з лікуванням, були легкими і середньої тяжкості в обох групах, середні зміни розміру пухлин – порівнянними в обох групах. Клінічно значуще підвищення рівнів печінкових ферментів (>3xВМН) спостерігали в 4 (7%) пацієнтів групи пегвісоманту і в 4 (7%) – групи октреотиду.

Необхідно зауважити, що в багатьох пацієнтів з акромегалією відсутня відповідь на терапію АСС. Визначальними чинниками відповіді є (Katznelson et al., 2014):

- експресія SST2 у тканині корелює з відповіддю на АСС;
- менші за розміром пухлини і нижчі рівні СТГ і ІФР-1 є прогностичними чинниками відповіді;
- щільно-гранульовані аденоми частіше реагують на терапію АСС проти більш поширених слабо-гранульованих аденом;
- T2-зважені зображення пухлини низької інтенсивності на МРТ, які корелюють із щільно-гранульованими пухлинами, прогнозують сприятливу відповідь на АСС.

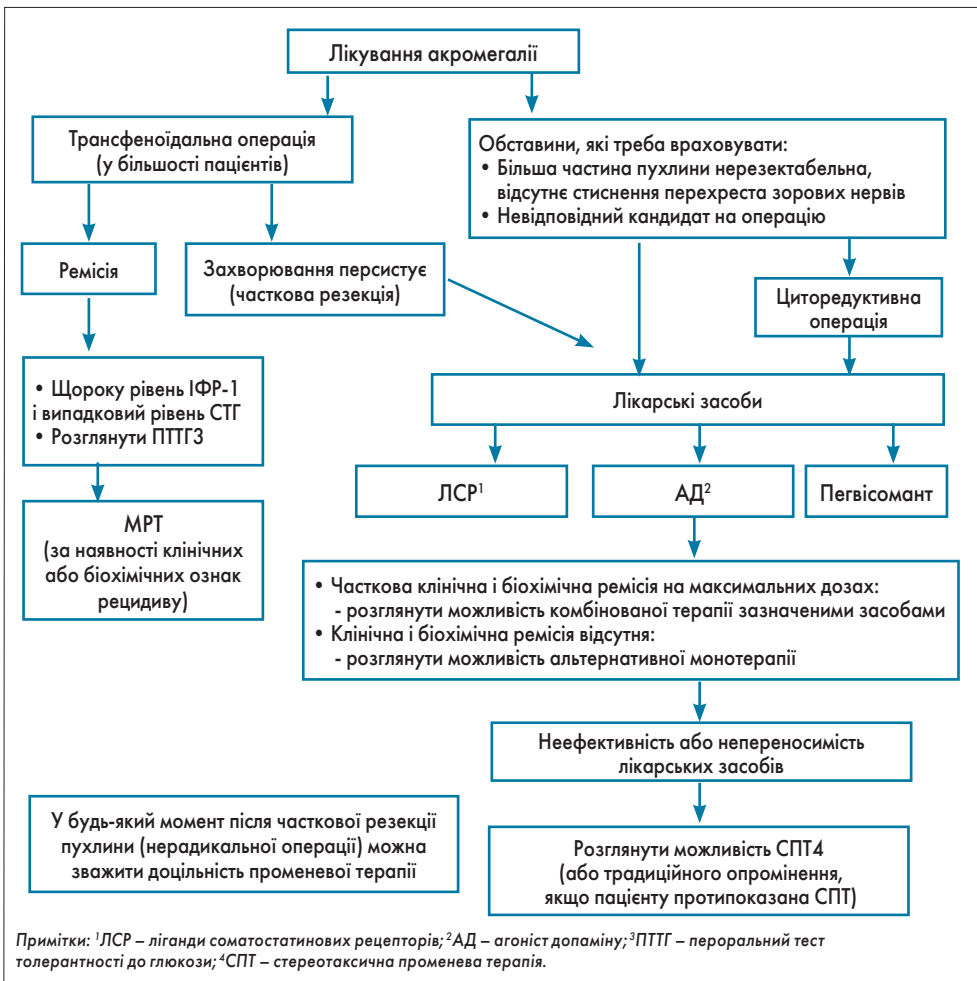
Таким чином, імуногістохімічна (ІГХ) діагностика пухлин дає можливість визначити відповідь на терапію АСС. Маркери чутливості і нечутливості до АСС представлені в таблиці 1.

Отже, при тотальному аналізі пухлин гіпофіза лише невелика частина відповідатиме на терапію АСС. Проте сьогодні доступні інші терапевтичні опції, зокрема пегвісомант.

Для кращого розуміння практичних аспектів діагностики і ведення пацієнтів з акромегалією варто розглянути один цікавий клінічний випадок.

**Клінічний випадок 1**  
Пацієнтка, 25 років, звернулася на консультацію до ендокринолога зі скаргами на аменорею впродовж 3 міс і зоровий дискомфорт. Під час лабораторних досліджень виявлено підвищення рівня пролактину до 145 нг/мл, а на МРТ – ендосупраселлярну

Маркери чутливості до АСС	Маркери нечутливості до АСС
Малий розмір пухлини	Великий розмір пухлини
Середній і похилий вік	Молодий вік
Гіпоінтенсивний сигнал на T-2 зображеннях	Гіперінтенсивний сигнал на T-2 зображеннях
Рівень СТГ <9 нг/мл через 2 год після введення октреотиду короткої дії	Рівень СТГ >9 нг/мл через 2 год після введення октреотиду короткої дії
Наявність щільно-гранульованої пухлини (ІГХ), переважно еозинофільні АГ	Наявність слабогранульованої пухлини (ІГХ), слабо еозинофільні та хромофорні АГ (світлова мікроскопія)
Висока експресія gsp-мутації	Низька експресія gsp-мутації
Проліферативний індекс Ki-67 <3%	Проліферативний індекс Ki-67 >3%
Висока експресія SSTR2	Низька експресія SSTR2
Високе співвідношення 2/5 типів SSTR2	Низьке співвідношення 2/5 типів SSTR2
Низька експресія β-аррестину	Висока експресія β-аррестину
Відсутність SST5NMD4	Наявність SST5NMD4
-AIP-мутація	+AIP-мутація



Примітки: <sup>1</sup>ЛСР – ліганди соматостатинових рецепторів; <sup>2</sup>АД – агоніст допаміну; <sup>3</sup>ПТТГ – пероральний тест толерантності до глюкози; <sup>4</sup>СПТ – стереотаксична променева терапія.

**Рис. Акромегалія: настанова з клінічної практики ESE (European Society of Endocrinology – Європейського товариства ендокринологів) (Katznelson et al., 2014)**



# Ліраглутид у лікуванні ожиріння: огляд і практичні рекомендації

**Ожиріння – це хронічне поліетіологічне, зі схильністю до рецидиву метаболічне захворювання, пов’язане з низкою ризиків для здоров’я і серйозними ускладненнями. Незважаючи на те що воно поширене в усьому світі, його недостатньо діагностують і лікують. Як фізіологічний регулятор апетиту і споживання енергії, аналог глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1) – ліраглутид 3,0 мг схвалений для контролю ваги в осіб з її надлишком або ожирінням. У цій статті представлено огляд клінічних даних ефективності й безпеки використання ліраглутиду 3,0 мг, а також практичні поради щодо застосування препарату.**

**Ключові слова:** метаболічне захворювання, ожиріння, лікування ожиріння, ліраглутид

Ожиріння часто пов’язане зі структурними і функціональними відхиленнями, які збільшують ризики для здоров’я і призводять до серйозних ускладнень. В усьому світі ожиріння є важливою проблемою громадського здоров’я.

Зазвичай оцінку ожиріння в клінічних умовах проводять за допомогою визначення індексу маси тіла (ІМТ). Цей показник відображає наявні ризики для здоров’я і життя пацієнта на рівні популяції. Наприклад, було показано, що при ІМТ >30 кг/м<sup>2</sup> тривалість життя зменшується зі збільшенням ІМТ, а при ІМТ 40-45 кг/м<sup>2</sup> медіана виживаності знижується на 8-10 років. Дані про смертність мають епідеміологічну значимість і вказують, що ризик смерті пов’язаний із вищим ІМТ, але ці дані не можна застосовувати до окремих пацієнтів.

Також ожиріння асоційоване з різними серйозними ускладненнями, зокрема з розвитком цукрового діабету (ЦД) 2 типу, деяких видів злоякісних пухлин, серцево-судинних захворювань (ССЗ), артеріальної гіпертензії (АГ), неалкогольної жирової

хвороби печінки (НАЖХП), апное уві сні, астми, хвороби жовчного міхура, остеоартрозу нижніх кінцівок, депресії і тривожних розладів, а також із порушеннями фертильності, синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) і зниженням якості життя.

У настановах, розроблених Американською асоціацією клінічних ендокринологів і Американським коледжем ендокринології (ААСЕ/АСЕ), особам з ІМТ ≥25 кг/м<sup>2</sup> (або ≥23 кг/м<sup>2</sup> у дорослої популяції з Південної, Південно-Східної і Східної Азії) рекомендується щороку проходити скринінг на наявність і тяжкість ускладнень, пов’язаних з ожирінням.

**Важливо, що навіть незначне зниження ваги (наприклад, на 5-10%) може мати клінічно значущий вплив на стан здоров’я людини (у тому числі на зменшення гіперліпідемії, гіперглікемії, гіпертонії та апное уві сні) і суттєво покращує якість життя (табл.).**

Сучасні настанови щодо лікування ожиріння пропонують низку втручань залежно від ступеня ожиріння, які мають забезпечувати зниження ваги і зменшення довгострокових ризиків для здоров’я пацієнта. Основні рекомендації стосуються модифікації способу життя, а саме зміни харчування і фізичної активності, при цьому фармакотерапія розглядається в осіб з ІМТ ≥27 кг/м<sup>2</sup> і супутніми ускладненнями, а також при ІМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup> без ускладнень. Пацієнтам з ІМТ ≥35 кг/м<sup>2</sup> і тяжкими ускладненнями часто рекомендують баріатричну хірургію.

**На жаль, зменшення ваги в результаті зміни способу життя часто супроводжується уповільненням швидкості метаболізму в спокої, оскільки організм намагається збалансувати невідповідність між надходженням і витратами енергії. Цей процес відомий як метаболічна адаптація.**

Як наслідок, модифікація способу життя далеко не завжди сприяє значущому зменшенню ваги в довгостроковій перспективі – навіть за умови радикальної корекції свого життя. Наприклад, у дослідженні Look AHEAD 33% учасників не досягли мети зменшення ваги на ≥5% упродовж року. До того ж набагато менше пацієнтів дотримуються лікування препаратами проти ожиріння впродовж ≥6 міс, якщо порівняти з тими, хто використовує гіпотензивні засоби

або препарати, що знижують рівень холестерину.

**Низька частота призначення фармацевтичного лікування ожиріння може бути пов’язана з недостатньою інформованістю щодо ефективності і довгострокової безпеки препаратів.**

АГПП-1 – це клас терапевтичних засобів, які імітують ендогенний ГПП-1. Вони були розроблені для поліпшення контролю глікемії, тому низку аГПП-1 схвалено для лікування ЦД 2 типу. Однак ГПП-1 діє також як фізіологічний регулятор апетиту і споживання енергії.

**Завдяки численним метаболічним ефектам аГПП-1 можуть відігравати важливу роль як частина мультимодальної довгострокової стратегії лікування ожиріння. Ліраглутид 3,0 мг – єдиний препарат цього класу, дозволений сьогодні для довгострокового контролю ваги.**

## ГПП-1 і його аналоги

ГПП-1 є членом родини гормонів інкретинів і виробляється в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) у відповідь на надходження їжі. ГПП-1 переважно секретується L-клітинами в кишечнику, але може виділятися нейронами заднього мозку. Ендогенний ГПП-1 має короткий період напіввиведення з плазми (приблизно 2 хв), оскільки швидко розкладається ферментом дипептидилпептидазою-4 (ДПП-4) і не метаболізується печінкою й нирками. Показано, що в осіб із нормальною вагою постпрандіальний рівень ГПП-1 відіграє важливу роль у регулюванні апетиту завдяки активності ділянок гіпоталамуса, причетних до споживання енергії. Встановлено, що периферична інфузія нативного ГПП-1 збільшує відчуття ситості і його тривалість, одночасно зменшуючи відчуття голоду. Через короткий період напіввиведення в результаті швидкої деградації під дією ДПП-4 нативний ГПП-1 має обмежений терапевтичний потенціал. Однак аГПП-1 були розроблені з тривалішим періодом напіввиведення, що робить їх стійкішими до дії ДПП-4 і придатнішими як терапевтичні засоби. Унаслідок широкого розподілу рецепторів ГПП-1 у тканинах організму аГПП-1 мають різноманітні терапевтичні ефекти.

**Найактуальнішими для осіб з ожирінням є стимуляція анорексигенних і інгібування орексигенних нейронів, що веде до збільшення відчуття ситості, зменшення відчуття голоду і перспективного споживання їжі.**

Крім того, аГПП-1, особливо препарати короткої дії, затримують спороження шлунка, що може бути корисним при ожирінні, але водночас мати несприятливі наслідки для ШКТ.

Таблиця. Переваги лікування ожиріння

Гіперглікемія і ЦД 2 типу	<ul style="list-style-type: none"> <li>У дорослих із порушеннями толерантності до глюкози зниження ваги може запобігти ЦД.</li> <li>Зниження ваги на 5-10% пов’язане зі зниженням рівня глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) приблизно на 0,5% за 1 рік.</li> <li>Настанова ААСЕ рекомендує зменшити вагу від 5 до ≥15% особам з її надлишком або ожирінням і супутнім ЦД 2 типу, щоб зменшити рівень HbA<sub>1c</sub> і кількість/дозування цукрознижувальних препаратів (ЦЗП).</li> </ul>
Смертність від усіх причин	Зниження ваги на ≥5% пов’язане зі зниженням смертності від усіх причин.
ССЗ (у тому числі АГ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Показано, що інтенсивні програми менеджменту ожиріння знижують частоту серцево-судинної смертності.</li> <li>Рекомендації ААСЕ пропонують зменшити вагу від 5 до ≥15% особам з її надлишком / ожирінням і АГ, щоб зменшити систолічний і діастолічний артеріальний тиск (САТ і ДАТ), а також необхідну кількість/дозу ЦЗП.</li> <li>Втрата ваги приблизно на 5-10% пов’язана зі зниженням як САТ, так і ДАТ.</li> </ul>
Дисліпідемія	Стієке зниження ваги на 5-10% у пацієнтів з її надлишком або ожирінням пов’язане зі зниженням рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), загального холестерину і тригліцеридів, а також зі збільшенням рівня ЛП високої щільності (ЛПВЩ). Рекомендації ААСЕ пропонують знизити вагу від 5 до ≥15% особам з її надлишком або ожирінням і дисліпідемією, щоб знизити рівень тригліцеридів і ЛПНЩ і підвищити рівень холестерину ЛПВЩ.
НАЖХП	<ul style="list-style-type: none"> <li>Зменшення ваги на 5% упродовж 6 міс пов’язане зі значним зменшенням рівнів маркерів гепатоцелюлярного апоптозу.</li> <li>Рекомендації ААСЕ пропонують зменшити вагу на ≥5% пацієнтам з її надлишком і стеатозом для зниження рівня ліпідів у клітинах печінки; пацієнтам зі стеатогепатитом необхідно зменшити вагу на 10-40% для зменшення запалення й фіброзу.</li> </ul>
Захворювання нирок	Зниження ваги супроводжується антипротеїнуричним ефектом.
Обструктивне апное сну	<ul style="list-style-type: none"> <li>Зниження ваги може сприяти значущому і клінічно значущому поліпшенню обструктивного апное сну в пацієнтів з ожирінням і ЦД 2 типу.</li> <li>ААСЕ рекомендує зменшити вагу від 7 до ≥11% особам з її надлишком або ожирінням і обструктивним апное сну, аби поліпшити симптоматику і зменшити показники індексу апное-гіпнопе.</li> </ul>
Жіноче безпліддя	ААСЕ рекомендує зменшити вагу на ≥10% жінкам з її надлишком / ожирінням і порушеннями фертильності, для покращення овуляції і збільшення шансів на вагітність і живонародження.
СПКЯ	ААСЕ рекомендує зменшити вагу від 5 до ≥15% жінкам з її надлишком або ожирінням і СПКЯ для поліпшення овуляції, регуляції менструального циклу, зменшення гірсутизму і рівня андрогенів у сироватці крові, а також для збільшення чутливості до інсуліну.
Якість життя, пов’язана зі здоров’ям	У пацієнтів із зайвою вагою / ожирінням і ЦД 2 типу, які завдяки лікуванню і зміні способу життя втрачають вагу, покращується якість життя проти тих осіб із ЦД, хто отримує лікування, але має мінімальне зменшення ваги.
Функція легень і астма	Рекомендації ААСЕ пропонують зменшити вагу на 7-8% пацієнтам з її надлишком / ожирінням і астмою / реактивними захворюваннями дихальних шляхів для покращення симптоматики й показника об’єму форсованого видиху за 1-шу секунду.
Артроз і інвалідність	<ul style="list-style-type: none"> <li>Зменшення ваги на 5-10% пов’язане з поліпшенням фізичної функції і зменшенням болю в колінах у пацієнтів віком від 60 років з ожирінням зі встановленим остеоартритом із чітким дозозалежним ефектом.</li> <li>ААСЕ рекомендує зменшити вагу на ≥10% або 5-10% (у поєднанні з фізичними вправами) для покращення функції суглобів і зменшення вираженості симптомів</li> </ul>



**Препарат тривалої дії ліраглутид 3,0 мг був першим дослідженим і затвердженим засобом для контролю ваги з групи аГПП-1.**

#### **Ефективність ліраглутиду в лікуванні ожиріння**

Ефективність і безпечність застосування ліраглутиду 3,0 мг вивчали в рандомізованих контрольованих дослідженнях SCALE фази 3 за участю різних груп осіб із ожирінням або надмірною вагою. В усіх групах початкова доза ліраглутиду становила 0,6 мг на добу. Її збільшували щотижня до досягнення максимальної дози – 3,0 мг. Це дозування базувалося на результатах попереднього дослідження фази 2, яке визначило 3,0 мг ліраглутиду як оптимальну дозу для максимальної втрати ваги проти 1,2; 1,8 і 2,4 мг препарату, яка при цьому має прийнятну переносимість. Кінцевими клінічними точками були безпека/переносимість, зниження ваги і/або підтримання ваги на зниженому рівні (після модифікації способу життя), затримка початку ЦД 2 типу в осіб із ожирінням і предіабетом і покращення обструктивного апное сну.

У дослідженнях SCALE зниження ваги після лікування ліраглутидом 3,0 мг разом із модифікацією способу життя (харчування і фізична активність) становило від 5,7 до 8,0% від початкової маси тіла і було вираженішим, ніж у групі плацебо. Крім того, було показано, що значно більше осіб з ожирінням, які приймали 3,0 мг ліраглутиду, втратили  $\geq 5\%$  ваги (від 46,3 до 63,2%) і  $>10\%$  ваги (від 23,4 до 33,1%) проти плацебо. У рандомізованому дослідженні учасників випадковим чином було поділено на 3 групи (n=150): учасники першої групи проходили інтенсивну поведінкову терапію (ІПТ), другої – проходили ІПТ + отримували ліраглутид у дозі 3,0 мг, третьої – проходили ІПТ + отримували ліраглутид у дозі 3,0 мг і дотримувалися низькокалорійної дієти. Зниження ваги в групах, учасники яких отримували ліраглутид, було значно вищим за таке при проходженні тільки ІПТ: 44,0%, 70,0% і 74,0% втратили  $\geq 5\%$  ваги і 26,0%, 46,0% і 72,0% втратили  $\geq 10\%$  відповідно. Середня втрата ваги становила  $6,1 \pm 1,3\%$ ,  $11,5 \pm 1,3\%$  і  $11,8 \pm 1,3\%$  відповідно. До того ж ліраглутид у дозі 3,0 мг асоціювався з більшою ймовірністю підтримання зниженої ваги

після 56 тиж, якщо порівняти з плацебо (81,4 проти 48,9%, відношення шансів 4,8; 95% ДІ 3,0-7,7;  $p < 0,0001$ ).

У канадському дослідженні (n=311) через 6 міс прийому ліраглутиду в дозі 3,0 мг середнє зниження ваги становило 7,3 кг ( $p < 0,001$ ). У тих, хто продовжував лікування впродовж  $\geq 6$  міс (n=167), середня вага знизилася на 7,9 кг ( $p < 0,001$ ), або на 7,1%. Серед цих осіб майже дві третини (64,1%) втратили  $\geq 5\%$ , а понад третини (34,5%) –  $>10\%$  маси тіла. Схожі результати було отримано в італійському дослідженні (n=93): у пацієнтів, які приймали 3,0 мг ліраглутиду впродовж  $\geq 6$  міс (n=43), вага знизилася в середньому на 7,9 кг (або на 7,4%). Серед цих осіб 69,8% втратили  $\geq 5\%$ , а 23,2% –  $\geq 10\%$  маси тіла.

#### **Клінічно важливі ефекти ліраглутиду**

Показано, що лікування ліраглутидом у дозі 3,0 мг крім зменшення ваги в осіб з ожирінням має численні корисні властивості, зокрема уповільнення розвитку ЦД 2 типу в пацієнтів із предіабетом, поліпшення симптомів обструктивного апное сну і покращення рівнів біомаркерів серцево-судинних ризиків.

**В учасників групи ліраглутиду 3,0 мг під час лікування значно рідше діагностували ЦД 2 типу, ніж в осіб із групи плацебо (n=26/1472; 2% проти n=46/738; 6% відповідно). Також при прийомі 3,0 мг ліраглутиду було зазначено поліпшення обструктивного апное сну – стану, який часто супроводжує ожиріння.**

В осіб, які отримували 3,0 мг ліраглутиду, спостерігали виражене зменшення кількості випадків апное за годину, ніж при прийомі плацебо (-12,2 проти -6,1 події/год, передбачувана різниця в лікуванні: -6,1 події/год;  $p = 0,015$ ). Ступінь зниження ваги також суттєво корелював із клінічним поліпшенням обструктивного апное сну ( $p < 0,01$ ). Аналіз результатів SCALE показав, що 3,0 мг ліраглутиду не асоціюється з надмірними серцево-судинними ризиками.

**Крім того, у процесі досліджень SCALE було продемонстровано статистично значуще поліпшення різних кардіо-метаболічних і запальних показників**

**на тлі застосування ліраглутиду в дозі 3,0 мг проти плацебо (наприклад, C-реактивного білка, активатора плазміногену, адипонектину, загального холестерину, ліпопротеїнів (ЛП) дуже низької щільності (НЩ), ЛПНЩ, ЛП високої щільності і вільних жирних кислот). Також повідомлялося про статистично значуще зниження систолічного артеріального тиску (АТ) і, меншою мірою, діастолічного АТ.**

#### **Ліраглутид і ожиріння: безпека і переносимість**

У дослідження безпеки й переносимості ліраглутиду в дозі 3,0 мг було залучено 3384 особи з надмірною вагою або ожирінням, які отримували ліраглутид упродовж періоду лікування, тобто 56 тиж, 52 тиж і 32 тижні. Показано, що ліраглутид у дозі 3,0 мг учасники зазвичай добре переносили; 9,8% з тих, хто отримував ліраглутид 3,0 мг, передчасно припинили лікування через несприятливі явища проти 4,3% на тлі прийому плацебо. Побічні реакції учасників, які відмовилися від терапії через побічні ефекти з боку ШКТ були найпоширенішою причиною припинення лікування, у тому числі нудота (2,9% при прийомі ліраглутиду проти 0,2% у групі плацебо), блювання (1,7 проти  $<0,1\%$ ) і діарея (1,4 проти 0%). Вважається, що більша частота таких побічних ефектів, як нудота, пов'язані із затримкою спорожнення шлунка через вплив ліраглутиду.

У деяких клінічних випробуваннях було показано, що ліраглутид може бути причиною пухлин щитоподібної залози (ЩЗ), тому за відсутності достатньої кількості даних ліраглутид 3,0 мг протипоказаний особам із медулярною карциномою ЩЗ або синдромом множинної ендокринної неоплазії 2 типу в особистому або сімейному анамнезі.

Загалом було зареєстровано 15 випадків гострого панкреатиту в 3291 пацієнта, що приймали ліраглутид у дозі 3,0 мг, проти 2 випадків в осіб, які отримували плацебо.

Також треба бути обережними при збільшенні дози ліраглутиду 3,0 мг у пацієнтів із уже наявною нирковою недостатністю. Хоча ліраглутид специфічно не метаболізується в нирках, деякі пацієнти, які отримували аГПП-1, у тому числі ліраглутид 3,0 мг, мали гостру ниркову недостатність або погіршення перебігу хронічної ниркової

недостатності, що іноді потребувало гемодіалізу. Варто зазначити, що більшість названих подій траплялися у пацієнтів, зневоднених унаслідок блювання або діареї.

Значуще або швидко зниження ваги також пов'язане з підвищеним ризиком проблем із жовчним міхуром. Ліраглутид у дозі 3,0 мг асоціювався з частішим розвитком жовчнокам'яної хвороби і холециститу, якщо порівняти з плацебо (2,2 проти 0,8% і 0,8 проти 0,4% відповідно). Для запобігання розвитку ускладнень з боку жовчного міхура пацієнтам необхідно регулярно проводити УЗД для контролю ситуації.

Оскільки ліраглутид у дозі 3,0 мг стимулює секрецію інсуліну залежно від рівня глюкози, ймовірність виникнення гіпоглікемічних епізодів у разі монотерапії препаратом низька. Ризик серйозної гіпоглікемії підвищується при застосуванні ліраглутиду в дозі 3,0 мг у комбінації з інсуліном і секреторами інсуліну, такими як препарати сульфонілсечовини, у пацієнтів із ЦД 2 типу. Тому пацієнтам може знадобитися менша доза сульфонілсечовини або інсуліну в цьому режимі. Пацієнтам без ЦД 2 типу регулярний моніторинг рівня глюкози в крові не потрібний.

У клінічному фармакологічному дослідженні, яке постійно контролювало частоту серцевих скорочень (ЧСС) упродовж 24 год, лікування ліраглутидом у дозі 3,0 мг збільшувало ЧСС у спокої на 4–9 уд./хв вище, ніж плацебо. Пацієнтам, в яких під час лікування спостерігається стійке збільшення ЧСС у спокої, прийом ліраглутиду у дозі 3,0 мг необхідно припинити.

**Ожиріння – це хронічне захворювання, яке можна і потрібно лікувати, аби зменшити ризики для здоров'я і життя пацієнта. Завдяки сприятливому профілю ефективності й безпеки ліраглутид у дозі 3,0 мг – привабливий варіант лікування для осіб із надмірною масою тіла, з огляду як на значне зниження ваги, так і на поліпшення інших симптомів, що супроводжують ожиріння.**

Реферативний огляд Fitch A., Ingersoll A.B. Patient initiation and maintenance of GLP-1 RAs for treatment of obesity: a narrative review and practical considerations for primary care providers. Postgrad Med. 2021 Apr;133(3):310-319. doi: 10.1080/00325481.2020.1845534.

Підготувала Анастасія Романова



### **Практичні поради щодо використання ліраглутиду**

#### **Початок терапії ліраглутидом**

При застосуванні ліраглутиду в пацієнтів із ожирінням рекомендується повільна ескалація добової дози (1-й тиж – 0,6 мг, 2-й тиж – 1,2 мг, 3-й тиж – 1,8 мг, 4-й тиж – 2,4 мг, 5-й тиж і далі – 3,0 мг). У разі появи нудоти може допомогти використання меншої дози впродовж тривалого періоду з подальшою спробою підвищити дозування. Хоча найчастішою причиною відмови від застосування препарату були побічні ефекти з боку ШКТ, варто нагадати пацієнтам, що більшість (майже 93%) із негативних явищ мають тимчасовий і помірний характер. Для полегшення цих симптомів рекомендовано зменшити розмір порції і збільшити частоту прийомів їжі (приблизно 1/3 звичайного розміру порції 3–5 разів на день). Краще за все харчуватися багатою на білок їжею з овочами і/або фруктами та уникати жирної їжі. За необхідності можуть бути призначені протиблювотні засоби.

У деяких пацієнтів на початку терапії спостерігається посилення гастроезофагеального рефлюксу і закрепів. Такі заходи профілактики рефлюксу, як зменшення об'єму їжі і відмова від неї за 2 год до сну, а також додавання в раціон клітковини – для поліпшення роботи кишечника, дають можливість запобігти цим негативним явищам або зменшити їх частоту.

Усім пацієнтам, які лікуються ліраглутидом, рекомендується регулярно приймати добавки клітковини, оскільки вона не лише запобігає закрепам, але й дає ефект ситості і може також сприяти зменшенню ваги. Безрецептурні препарати магнію також можуть допомогти полегшити супутні симптоми. Пацієнтам, в яких часто трапляються випадки блювання або діареї, важливо споживати достатньо рідини, аби уникнути ураження нирок.

Щоб заспокоїти пацієнтів на початку лікування, доцільно обговорити план дій у разі пропуску лікування. Якщо пацієнт пропускає прийом препарату один раз на добу, його необхідно відразу відновити, прийнявши наступну заплановану

дозу. Якщо з прийому попередньої дози 3,0 мг ліраглутиду минуло понад 3 дні, пацієнти мають знову повернутися до дози 0,6 мг на добу і повільно збільшувати її.

Ручку для ін'єкцій між використанням не варто зберігати в холодильнику. Ручку потрібно зберігати на видному місці, аби не забути нею скористатися, а також не завадило б встановити нагадування про це в телефоні. Дуже важливо провести навчання з користування ручками, особливо якщо людина не мала попереднього досвіду використання подібних ліків.

Лікування ліраглутидом треба припинити, якщо пацієнту не вдалося досягти зниження ваги на 4% після 16 тиж лікування, оскільки малоімовірно, що він зможе досягти і підтримувати клінічно значуще зниження ваги в разі продовження лікування.

#### **Підтримка прихильності до лікування ліраглутидом у дозі 3,0 мг**

Для підтримки прихильності до довгострокової терапії ліраглутидом у дозі 3,0 мг важливо нагадати пацієнтам, що фармакотерапія для зниження ваги – це не «швидко рішення», а довгострокове лікування ожиріння як хронічного і складного стану.

Опис способу дії ліраглутиду в дозі 3,0 мг і впливу його довгострокового прийому на ефективність може допомогти заохотити пацієнтів продовжувати лікування. Можливо, варто також нагадати пацієнтам, що зниження ваги на 5–10% має безліч переваг для здоров'я (табл.). Щодо зниження ваги, пацієнти зазвичай бажають знизити її більш як на 5–10%. Але управління цими очікуваннями є найважливішим компонентом лікування ожиріння. Необхідно постійно нагадувати пацієнтам про їхні успіхи в зниженні ваги та обов'язково показувати, як схуднення впливає на поліпшення метаболічних маркерів, таких як рівень глікованого гемоглобіну або ліпідів. Це дасть можливість мотивувати пацієнтів не лише втрачати, але й підтримувати знижену масу тіла. Довгострокове фармацевтичне лікування ожиріння в комплексі зі зміною способу життя, звичайно, є не найшвидшим методом зниження ваги, але дає найбільш стійкий результат.

# Складна міждисциплінарна патологія: епідеміологія, діагностика і сучасні підходи до терапії хвороби Гоше в Україні

19-21 травня 2021 року в Києві відбулася науково-практична конференція «Нові можливості та невирішені питання гематології». Ця подія без перебільшення значуща як для Асоціації гематологів України, так і для всіх лікарів суміжних спеціальностей, адже багатьом із них доводиться мати справу з пацієнтами, в яких виявлено патологію крові. Під час робочої програми було заслухано доповіді на такі актуальні теми, як впровадження сучасних протоколів лікування гематологічних і онкогематологічних захворювань, реєстр і подальше амбулаторне і профілактичне лікування хворих на гемофілію; мовилося також і про практичні аспекти ведення пацієнтів з онкогематологічною патологією. Особливу увагу було приділено діагностиці й лікуванню пацієнтів із хворобою Гоше (ХГ) – вона стала темою окремого сателітного симпозиуму.

**Ключові слова:** глюкоцереброзидаза, хвороба Гоше, ферментний аналіз, хітотріозидаза, гепатоспленомегалія, тромбоцитопенія, кістковий криз, ферментна замісна терапія, іміглюцераза, велаглюцераза альфа, таліглюцераза альфа



Проблемним питанням діагностики ХГ присвятила свій виступ завідувач відділення гематології Київського обласного онкологічного диспансеру, голова ГО «Асоціація гематологів України», експерт робочої групи МОЗ України за напрямом «Орфанні захворювання», кандидат медичних наук Ірина Радомирівна Гартовська.

Хвороба Гоше – найпоширеніше вроджене схильне до прогресування захворювання лізосомального накопичення, зумовлене дефектом гена, який відповідає за синтез лізосомального гідролітичного ферменту глюкоцереброзидази. У результаті дефіциту останньої в лізосомах макрофагів накопичується патологічний субстрат глюкоцереброзид. Унаслідок цього функція макрофагів порушується, і вони перетворюються на клітини Гоше. Оскільки глюкоцереброзидаза міститься в макрофагах усіх тканин, ХГ вважається поліорганною патологією, при якій у патологічний процес залучаються кістки, печінка, легені й селезінка і яка загрожує життю.

Тип успадкування ХГ аутосомно-рецесивний. Захворювання з однаковою частотою спостерігається в жінок і чоловіків. На сьогодні описано понад 200 мутацій, що призводять до дефекту ферменту глюкоцереброзидази, зниження його стабільності й активності. Частота ХГ становить 1 випадок на 40-60 тис загальної популяції, а серед євреїв ашкеназі – 1 випадок на 500 осіб.

**Виділяють три основних типи захворювання:**

- I тип – не невропатична (вісцеральна) форма, найпоширеніша (95% випадків), має хронічний перебіг і не супроводжується неврологічними порушеннями;
- II тип – гостра невропатична форма, яку діагностують у дітей віком 1-2 роки та яка характеризується злоякісним перебігом і високим рівнем смертності;
- III тип – підгостра невропатична форма, яку діагностують у підлітків.

Станом на 2020 рік в Україні перебуває на обліку 58 пацієнтів із ХГ, із них – 4 пацієнти з III типом захворювання.

Таким чином, частота ХГ I типу в Україні в 14 разів, а III типу – в 100 разів нижча, ніж загалом у світі. Подібна картина, імовірно, зумовлена гіподіагностикою цього стану, що пов'язано з недостатньою обізнаністю медичної спільноти щодо цього орфанного захворювання. Це стосується переважно педіатрів, сімейних лікарів, гастроентерологів і дитячих і дорослих гематологів, до яких зазвичай звертаються пацієнти.

Крім складнощів у діагностиці проблемними залишаються питання забезпечення препаратами ферментної замісної терапії (ФЗТ) і переведення з одного препарату на інший. Забезпеченість пацієнтів препаратами замісної терапії складає приблизно 70%. Сьогодні на фармацевтичному ринку України присутні три препарати замісної терапії ХГ: іміглюцераза, велаглюцераза і таліглюцераза. Зауважимо, що всі три препарати є оригінальними і не поступаються один одному в ефективності і безпеці.

Переведення пацієнтів на економічно вигідніший із засобів дасть можливість забезпечити більшу частку пацієнтів, що отримують ФЗТ, а також вивільнить кошти для лікування інших орфанних захворювань. На жаль, часто лікарі бояться переводити пацієнтів з іміглюцерази на велаглюцеразу альфа чи таліглюцеразу альфа, незважаючи на позитивний досвід таких країн, як Австралія, Сербія, Албанія і Канада.



Із власним досвідом ведення пацієнтів із ХГ від діагностики до лікування на прикладі двох клінічних випадків поділилася з учасниками конференції завідувач відділення інтенсивної хіміотерапії ДУ «Інститут гематології та трансфузіології АМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Світлана Олексіївна Сівкович.

Складнощі діагностики ХГ, крім невисокої частоти патології в популяції, зумовлені її мультисимптомністю і безліччю захворювань з аналогічною симптоматикою, зокрема таких як злоякісні новоутворення, онкологічні захворювання крові (лейкемія, лімфома, множинна мієлома, хронічна гранулоцитарна лейкемія), аутоімунні захворювання, цироз печінки та інші.

**В основі моделі ведення пацієнтів із ХГ лежить своєчасна діагностика патології до розвитку незворотних ускладнень. Початкові прояви ХГ I типу характеризуються такими гематологічними ознаками: спленомегалія, анемія, тромбоцитопенія і схильність до кровотеч. Часто відповідні скарги і зміни в клінічному аналізі крові стають приводом для направлення пацієнта до гематолога.**

Основні клінічні симптоми ХГ I типу зазвичай представлені затримкою фізичного і статевого розвитку в дітей, гепатоспленомегалією, астеничним і геморагічним синдромами, болем у кістках, у тому числі кістковими кризами. Розвиток ускладнень призводить до порушення

рухливості в суглобах (унаслідок розвитку асептичного некрозу) і патологічних переломів.

**Золотим стандартом лабораторної діагностики ХГ є ферментний аналіз, за допомогою якого визначають активність глюкоцереброзидази в лейкоцитах крові або фібробластах шкіри. У разі ХГ результат дослідження становить менше 30% від нормальної активності ферменту. Ще одним ферментом, визначення активності якого є важливим для встановлення ступеня тяжкості хвороби і результативності лікування, є хітотріозидаза. Пацієнтам із підозрою на ХГ також потрібні молекулярний аналіз і консультація генетика.**

Зміни в загальному аналізі крові (ЗАК), які можуть вказувати на наявність ХГ: анемія; лейкопенія і тромбоцитопенія різного ступеня тяжкості. Біохімічний аналіз крові (БАК) дає уявлення про рівні трансферину і феритину сироватки крові.

**Діагностично важливою ознакою при ХГ є гіперферитинемія, яку спостерігають у 87% пацієнтів із I типом захворювання.**

Випадковою знахідкою при біопсії кісткового мозку можуть стати клітини Гоше. Але варто пам'ятати, що при різних патологічних станах можуть бути виявлені псевдоклітини Гоше. Такими станами є множинна мієлома, мієлодисплазія і мієлодиспластичні синдроми, хронічна мієлоїдна лейкемія, туберкульоз легень, мікобактеріоз і серпоподібноклітинна анемія. Це дає підстави вважати зазначений метод діагностики недостатньо специфічним і чутливим. Утім біопсія кісткового мозку може бути показана пацієнтам із ХГ і підозрою на наявність супутньої гематологічної патології.

Після підтвердження діагнозу варто зосередитися на комплексній оцінці всіх аспектів захворювання для встановлення вихідних характеристик, визначення типу ФЗТ, розробки індивідуальних терапевтичних цілей і стратегії моніторингу стану здоров'я хворого. Під час прийняття рішення стосовно лікування треба оцінити тяжкість захворювання і показники якості життя.

Особливо важливою є ретельна оцінка кісток скелету, оскільки можуть несподівано виникати незворотні ускладнення, що призводять до інвалідизації.

Наступним кроком після оцінки тяжкості захворювання є підбір відповідної ФЗТ. Результати Кокранівського огляду показали, що впродовж першого року ФЗТ різні рекомбінантні препарати є біоподібними і зіставними щодо безпеки й ефективності (табл. 1).

Таким чином, лікування пацієнтів із ХГ доцільно проводити будь-яким доступним препаратом для ФЗТ. Лікар має забезпечити пацієнтові:

Таблиця 1. Порівняльна ефективність різних рекомбінантних препаратів для ФЗТ при ХГ I типу (Elad Sh. et al., 2015)

	Іміглюцераза Grabowski, 1994	Велаглюцераза Zimran, 2010	Таліглюцераза Zimran, 2011
Кількість пацієнтів	15	12	16
Гемоглобін	+23,7	+19,2	+19,3
Тромбоцити	+43,5	+67,6	+72,1
Розмір печінки	-21,4	-18,2	-11,1
Розмір селезінки	-47,1	-49,5	-38,0
Хітотріозидаза	NA	-74,2	-50,0

Таблиця 2. Критерії клінічної класифікації ступеня тяжкості ХГ I типу в дорослих

Ступінь тяжкості	Легкий	Помірний (принаймні один із наведених критеріїв, але не тяжкого ступеня)	Тяжкий (один або кілька з наведених критеріїв)
Терапія	Динамічний нагляд	30 Од/кг/2 тиж внутрішньовенно	60 Од/кг/2 тиж внутрішньовенно
Гемоглобін, г/дл	>10	8<10	<8
Тромбоцити, /мм <sup>3</sup>	>100 000	50 000-100 000	<50 000
Розмір печінки (MN) [об'ємна магнітно-резонансна або комп'ютерна томографія (МРТ, КТ)]	<1,25	1,25 – 2,5	>2,5
Розмір селезінки (MN) (згідно з результатами МРТ або КТ)	<5	5 – 15	>15
Ураження скелету МРТ	Нормальна інтенсивність / легке зменшення інтенсивності сигналу на МРТ T1/T2	Значне зменшення інтенсивності сигналу на МРТ T1/T2	Кістковий криз
Двоенергетична рентгенівська абсорціометрія (ДЕРА)	Незначна остеопенія (МЩКТ: Z-показник не нижче -1,5 SD)	Помірна остеопенія (МЩКТ: Z-показник від -1,5 до -2,5 SD)	Надмірна остеопенія (МЩКТ: Z-показник не нижче -2,5 SD)
Рентгенографія	Деформація у вигляді колби Ерленмейєра	Асимптоматичні ділянки аваскулярного некрозу	<ul style="list-style-type: none"> <li>Аваскулярний некроз</li> <li>Патологічні переломи</li> <li>Хронічні болі в кістках</li> <li>Зміщення суглобів</li> </ul>
Відсоток жиру в кістковому мозку (Ff) Метод: QCSI (якщо доступний)	Ff >23% (норма: 27% < Ff <55%)	Ff <23%	
Активність хітотріозидази	<15 000 (або <7500 у носіїв мутацій хітотріозидази)	>15 000 (або >7500 у носіїв мутацій хітотріозидази)	

- доступ до ФЗТ і безперервного лікування;
- необхідну дозу засобу ФЗТ відповідно до тяжкості перебігу захворювання згідно з критеріями клінічної класифікації (табл. 2);
- лікування супутніх захворювань для уникнення подальших ускладнень ХГ;
- покращення якості життя.

Для кращого розуміння практичних аспектів ведення пацієнтів із підозрою на ХГ розглянемо два клінічні випадки.

#### Клінічний випадок 1

**Пацієнт, 75 років.** Уперше діагноз ХГ встановлено 1998 року, підтверджено в Національній дитячій спеціалізованій лікарні (НДСЛ) «ОХМАТДИТ» 2011 і 2018 року:

- ферментний аналіз – зниження активності бета-глюкозидази до 2,7 ммоль/год/мг (норма  $\geq 4,1$  ммоль/год/мг);

- молекулярна діагностика ХГ – виявлено два гетерозиготних патогенних варіанти гена GBA, аутосомно-рецесивний тип успадкування;
- концентрація глюкозилцераміду (Iyo-GB1) – 762,0 нг/мл (норма  $\leq 10,0$  нг/мл).

В анамнезі: резекція селезінки в 1998 році; гепатомегалія, деформівний артроз правого кульшового суглоба (2006 рік), III група інвалідності. Під час огляду скаржився на слабкість, втому, біль у кістках, кульшових суглобах, лівому коліні.

МРТ кульшових суглобів виявила ознаки правобічного коксартрозу III ступеня з дифузними патологічними змінами структури кісткового мозку стегнової кістки та ацетабулярної западини праворуч, які, урахувавши анамнестичні дані, можуть відповідати остеонекрозу на тлі ХГ. МР-ознаки помірного ексудативно-проліферативного синовіту правого кульшового суглоба з вільними хондромними тілами; лівобічного коксартрозу II ступеня на тлі

феморо-ацетабулярного імпінджменту за змішаним кулачково-пінцетним типом, лівобічного зовнішнього синдрому клацання стегна. МР-ознаки вогнищ остеонекрозу в кістках таза зазначеної локалізації, стрес-реактивних змін крижової кістки. Системний остеопороз.

З 2019 року почав ФЗТ таліглуцеразою альфа в дозі 60 Од/кг 1 раз на 2 тижні. Періодично відбувалися перерви в лікуванні, які супроводжувалися погіршенням стану хворого. З грудня 2020 року отримує ФЗТ на постійній основі. На жаль, ФЗТ розпочато після розвитку незворотних кісткових змін, тому повний регрес симптомів неможливий. Утім застосування ФЗТ навіть на цьому етапі захворювання запобігає подальшому прогресуванню ускладнень і підтримує якість життя хворого.

#### Клінічний випадок 2

**Пацієнт, 72 роки.** Уперше діагноз ХГ встановлений 2011 року у зв'язку зі спленомегалією, яка супроводжувалася синдромом гіперспленізму, тромбоцитопенією (мінімальний рівень – 30 тис). Діагноз підтверджений у НДСЛ «ОХМАТДИТ» 2019 року:

- проведена стерильна пункція – виявлені клітини Гоше;
- ферментний аналіз – зниження активності бета-глюкозидази до 2,2 ммоль/год/мг;
- молекулярна діагностика ХГ – виявлена мутація Asn409Ser у гені GBA в гомозиготному стані.

Основні скарги: біль в епігастрії, збільшення живота, носові кровотечі, підвищена стомлюваність.

ЗАК на момент призначення ФЗТ: тромбоцити – 39 тис/мм<sup>3</sup>, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) 56 мм/год.

УЗД органів черевної порожнини (ОЧП): Печінка і селезінка рівномірно збільшені. Структура селезінки дифузно неоднорідна, виявляються гіперехогенні вогнища діаметром 28-48 мм.

Денситометрія – МЩКТ відповідає помірній остеопенії.

ФЗТ розпочато наприкінці 2020 року. Через 4 міс терапії стан пацієнта значуще покращався. А саме: усі скарги зникли; зменшилися розміри печінки і селезінки; нормалізувалися показники крові; ознак ураження кістково-суглобової системи не виявлено.

Таліглуцераза альфа, яку використовували для лікування в обох клінічних випадках, – це перший схвалений FDA (Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США) рекомбінантний білок, експресований у рослинних клітинах, рекомендований для лікування пацієнтів із підтвердженим діагнозом ХГ I типу. Таліглуцераза альфа схвалена у більш як 10 країнах світу і дозволена для використання в дітей віком від 4 років. Препарат виробляється в одноразових біореакторах, він захищений природним бар'єром від вірусного забруднення і не містить компонентів ссавців (Fox J.L. et al., 2012; Shaaltiel Y. et al., 2007).

Безпека й ефективність таліглуцерази альфа в дозах 30 Од/кг і 60 Од/кг були продемонстровані в базовому 9-місячному подвійному сліпому рандомізованому дослідженні в паралельних групах III фази (PB-06-001) у дорослих раніше нелікованих пацієнтів із ХГ

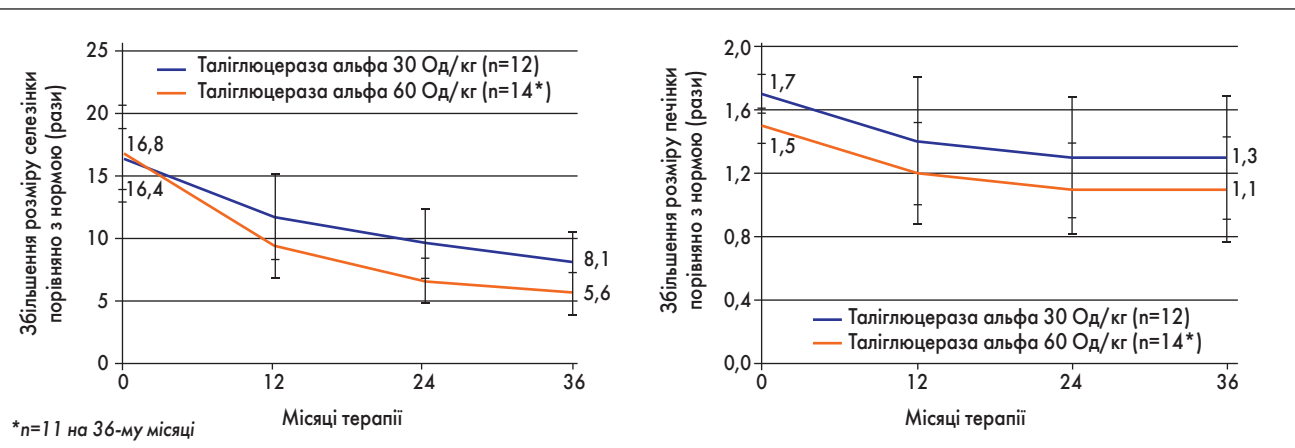


Рис. 1. Зменшення розмірів селезінки й печінки на тлі 36-місячної ФЗТ таліглуцеразою альфа (PB-06-001; PB-06-003)

Продовження на стор. 28.

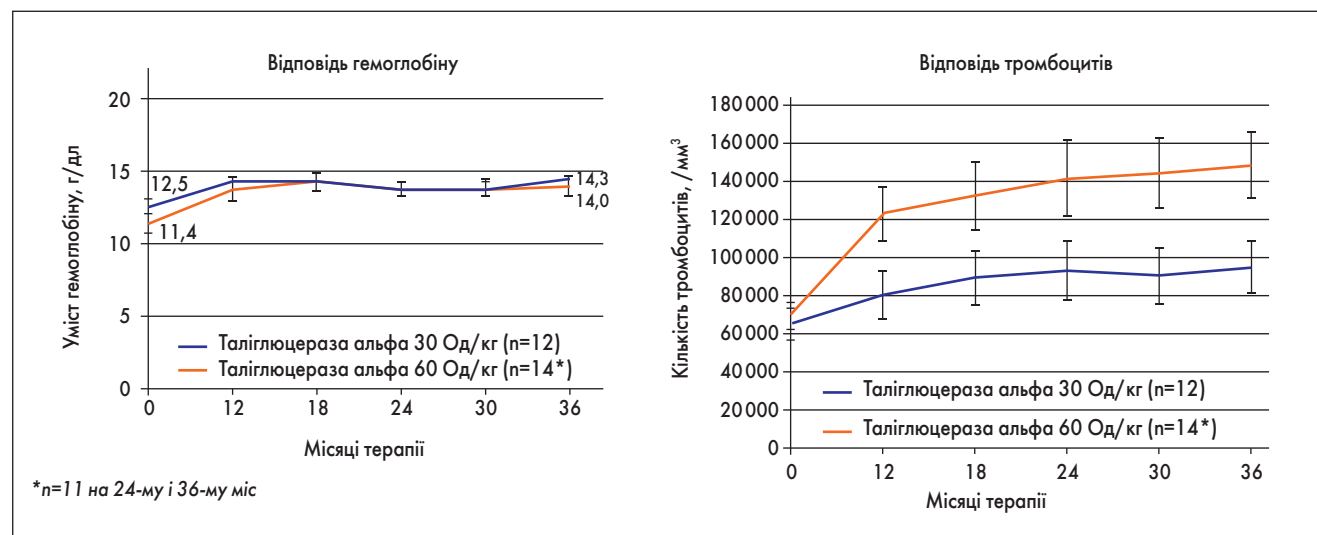


Рис. 2. Нормалізація гематологічних показників на тлі 36-місячної ФЗТ таліглуцеразою альфа (PB-06-001; PB-06-003)

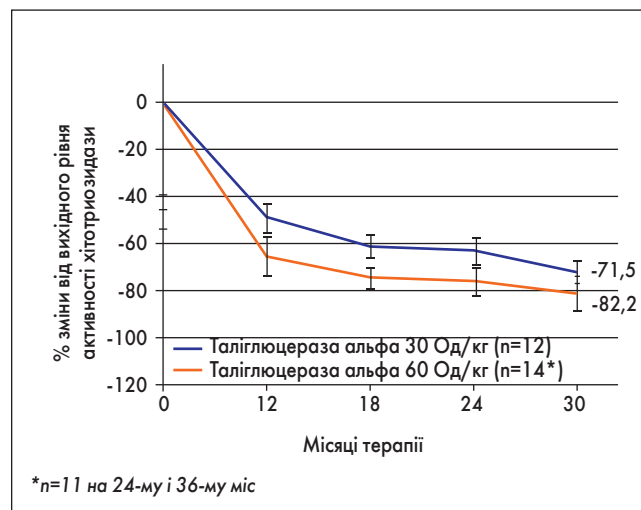


Рис. 3. Активність хітотріозидази на тлі 36-місячної ФЗТ таліглуцеразою альфа (PB-06-001; PB-06-003)

# Складна міждисциплінарна патологія: епідеміологія, діагностика і сучасні підходи до терапії хвороби Гоше в Україні

Продовження. Початок на стор. 26.

(Zimran A. et al., 2012). Пацієнтам, які завершили дослідження РВ-06-001, було запропоновано взяти участь у багаточасовому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні III фази з 2 рівнями дозування: 30 або 60 Од/кг внутрішньовенно через тиждень РВ-06-003. Оцінку ефективності проводили за розмірами селезінки й печінки, кількістю тромбоцитів, концентрацією гемоглобіну та активністю хітотріозидази. Безпеку оцінювали за частотою небажаних явищ (НЯ) і титром антитіл до таліглуцерази альфа.

Результати, отримані через 36 міс терапії таліглуцеразою альфа, відображено на рисунках 1-3.

Отже, дослідження РВ-06-001 і РВ-06-003 показали, що лікування таліглуцеразою альфа впродовж 36 міс у дорослих пацієнтів із ХГ, які до цього не отримували ФЗТ, забезпечило тривале поліпшення всіх фізикальних і лабораторно-інструментальних параметрів тяжкості захворювання, зокрема:

- нормалізацію кількості тромбоцитів і гемоглобіну;
- зменшення об'ємів селезінки і печінки;
- зниження активності хітотріозидази;
- збільшення жовтого кісткового мозку, що відображає кліренс клітин Гоше.

Усі НЯ, пов'язані з лікуванням, були слабкими або помірними і швидко зникали.



Із доповіддю «Від симптому до діагнозу — діагностичний алгоритм хвороби Гоше» виступила лікар-педіатр центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України Яна Ігорівна Дороніна.

Хвороба Гоше — це патологія, яка характеризується вираженою гетерогенністю клінічної картини і прогресуючим перебігом (Mistry P.K. et al., 2012; Brady R.O.

et al., 1997). Поряд із гепато- і спленомегалією і гематологічними змінами у вигляді цитопенії різного ступеня вираженості ХГ в дітей часто маніфестує кістковими проявами. Саме на цьому аспекті зупинимось детальніше.

Ураження кістково-суглобової системи, які є основним фактором інвалідації хворих, спостерігають у більш як 90% пацієнтів із ХГ (Kaplan P. et al., 2013). Найчастіше ураження зазнають трубчасті кістки. В основі патогенезу лежить інфільтрація кісткового мозку клітинами Гоше, яка спричиняє деформацію кісток у вигляді колб Ерленмеєра через порушення процесів ремоделювання кістки.

**Скелетні ураження при ХГ найчастіше проявляються больовим синдромом. Біль неспецифічний, ниючий, може бути гострим або хронічним, епізодичним чи постійним. Патогномонічними при ХГ є кісткові кризи, які можуть імітувати гострий остеомієліт і супроводжуються сильним болем, який часто потребує прийому наркотичних анагетиків; лихоманкою, лейкоцитозом.**

При природному перебігу ХГ без застосування ФЗТ згодом розвиваються скелетні ускладнення, які прогресують і значно знижують якість життя пацієнтів (Marcucci G. et al., 2014):

- хронічна ішемія кістки з кістковими інфарктами;
- остеонекроз (локалізована загибель кістки), який найчастіше вражає голівку і шию стегна, проксимальні відділи плечової і великогомілкової кістки і хребці, що супроводжується сильним болем і призводить до інвалідації;
- літичні ураження — невеликі ерозії внаслідок локалізованого руйнування кістки;
- остеосклероз — аномальне затвердіння або збільшення щільності кістки через гіперактивне запалення;

- колапс тіла хребця з відростанням периферичних клітин, «провисанням», формуванням Н-подібної форми. Призводить до візуального дефекту і/або перелому хребця;

- руйнування кісток або суглобів, які можуть проявлятися у вигляді інтенсивного, часто хронічного, болю, інвалідації і/або деформації кісток; може охоплювати патологічні переломи, колапс.

Єдиним способом уникнення всіх названих ускладнень і ранньої інвалідації є вчасне встановлення діагнозу і призначення ФЗТ.

**Методи клінічного і лабораторного обстеження за підозри/наявності ХГ:**

1. ЗАК для виявлення цитопенії.
2. БАК, де найчастіші зміни представлені підвищенням рівня феритину, рідко АЛТ, АСТ і білірубину.
3. Коагулограма, в якій може спостерігатися збільшення протромбінового часу.
4. УЗД і МРТ печінки і селезінки, які дають можливість виявити вогнищеві ураження і визначити початковий об'єм органів, що необхідно для подальшого контролю ефективності ФЗТ.
5. Денситометрія і МРТ — найбільш чутливі методи, на відміну від рентгенографії допомагають виявити ураження кісток (остеопенію, інфільтрацію кісткового мозку) на ранніх стадіях.
6. Дослідження функції нервової системи, зокрема дослідження руху очей, додаткові нейроофтальмологічні тести, аналіз периферійного слуху, томографія мозку, електроенцефалографія і нейропсихометрія.
7. Допплер-ехокардіографія в пацієнтів після спленектомії.
8. Морфологічне дослідження кісткового мозку на сьогодні не є обов'язковим для діагностики ХГ, ураховуючи інвазивність методу і високу частоту хибно-негативних результатів, однак він допомагає віддиференціювати ХГ від інших лімфопроліферативних захворювань.
9. Специфічна діагностика ХГ, яка полягає у визначенні активності бета-глюкозидази (зниження до 5% вказує на ХГ) і мутації в гені GBA.

**Для скринінгу ХГ може використовуватися метод «сухої плями крові», яку оцінюють у лабораторії ARCHIMED (Австрія) або SENTOGENE (Німеччина). Водночас варто зауважити, що результат зазначеного аналізу не може бути підставою для встановлення діагнозу і має бути підтверджений у лабораторії центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» вимірюванням активності бета-глюкозидази в лейкоцитах цільної крові.**

На жаль, рідкісність патології, пізня маніфестація, різноманітність і неспецифічність проявів, а також недостатня обізнаність щодо цієї хвороби серед лікарів різного профілю часто призводять до пізньої діагностики ХГ (Mehta A. et al., 2015). Згідно з власними спостереженнями центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ», діапазон появи початкових проявів захворювання коливається від 1 до 45 років, із середнім віком маніфестації 8 років. Затримка встановлення діагнозу становить 3 роки в дітей і до 8 років у дорослих. Більш як у 35% хворих діагноз встановлюють невільно.

**Наслідки невчасної діагностики ХГ і призначення ФЗТ:**

- неухильне прогресування захворювання;
- підвищений ризик виникнення аваскулярного некрозу;
- неконтрольована кровотеча, особливо після хірургічних втручань;
- легенева гіпертензія;
- затримка росту;

- фатальна септицемія, передусім у пацієнтів після спленектомії;
- патологічні переломи / кісткові інфаркти;
- непотрібні/невідповідні обстеження;
- неадекватна, а іноді й небезпечна терапія.

З іншого боку, вчасно розпочата ФЗТ дає можливість мінімізувати прояви захворювання і забезпечити високу якість життя пацієнтам із ХГ. В Україні призначення ФЗТ здійснюють комісійно, відповідно до наказу МОЗ України від 12.05.2015 № 50 «Про затвердження Положення про комісію для визначення необхідності в призначенні, відміні, перерозподілі лікарських засобів та відповідних харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, що закуповуються за рахунок коштів державного бюджету, а також інших джерел, не заборонених законодавством, у тому числі гуманітарної допомоги, громадянам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання».

**Важливо пам'ятати, що в разі переривання лікування або неоптимального режиму терапії можливе прогресування хвороби кісток або їх незворотне пошкодження. Саме тому внутрішньовенні інфузії засобів ФЗТ виконують регулярно, а дозу підбирають індивідуально, відповідно до клінічного стану пацієнта. Для контролю адекватності терапії на постійній основі (кожні 6-12 міс) фахівці різних спеціальностей проводять комплексний моніторинг усіх параметрів захворювання.**

У педіатрів і дитячих гематологів має бути особлива насторога щодо ХГ, адже часто захворювання маніфестує саме в дитячому віці. Необхідно розуміти ускладнення, з якими пов'язане відстрочення ФЗТ, і вчасно направляти пацієнтів на специфічну діагностику і подальше лікування.



Детальніше про особливості лабораторної діагностики ХГ в Україні розповіла біолог вищої категорії лабораторії медичної генетики центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» Світлана Володимирівна Кормоз.

Алгоритм діагностики ХГ складається з трьох послідовних кроків.  
**1. Визначення активності глюкоцереб्रोзидази.**

Для цього використовують два основні біохімічні методи:

- флюорометричне визначення активності бета-глюкоцереб्रोзидази в сухій плямі крові (DBS) і цільній крові з ЕДТА (лейкоцити);
- тандемна мас-спектрометрія LC-MS/MS, матеріалом для якої є суха пляма крові.

**2. Виявлення вторинних біохімічних маркерів, які свідчать про накопичення субстрату в клітинах.**

Для цього використовують:

- флюорометричне визначення активності хітотріозидази в плазмі крові (Wallac 1402 Victor Multi Label Counter);
- тандемну мас-спектрометрію LC-MS/MS для визначення рівня глюкозилцераміду (Lyso-Gb1) в сухій плямі крові.

**3. Виявлення мутацій у гені GBA.**

За даними HGMD® (База даних мутацій у генах людини — Human Gene Mutation Database) 2020, описано понад 540 мутацій у гені GBA, які пов'язують із ХГ (Hruska K.S. et al., 2008). З 2017 року в «ОХМАТДИТ» стартував проєкт із визначення генетичної природи ХГ в пацієнтів, діагноз яким було встановлено з 2001 року за результатами комплексу клінічних, морфологічних і біохімічних даних.

Молекулярно-генетичні методи діагностики охоплюють:

- метод «гніздової» полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) для отримання фрагментів послідовності функціонального гена GBA (AB SimpliAmp™ Thermal Cycler);
- поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) — аналіз для визначення мажорних міссенс-замін у гені GBA (XhoI і MspI відповідно) (Shimadzu MultiNA microchip electrophoresis system);

Таблиця 3. Вимоги до біологічного матеріалу для біохімічної діагностики ХГ

Біологічний матеріал	Вимоги
Кров з EDTA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Забір крові здійснюють у лабораторії центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» двічі на тиждень за попереднім записом (044-236-01-19).</li> <li>Якщо пацієнт нетранспортабельний, кров набирають самостійно. При цьому кров набирають у дитини, матері, батька та одного некрального родича.</li> <li>Методика забору: у пробірку з EDTA набирають 8 мл крові, яку впродовж 12 год доставляють у лабораторію за температури +4 °С.</li> <li>Необхідно розрахувати час таким чином, щоб пробірка потрапила в лабораторію до півдня.</li> <li>Пробірку з кров'ю не заморожувати!</li> </ul>
Суха пляма крові	<ul style="list-style-type: none"> <li>Використовують стандартизований фільтрувальний папір.</li> <li>Сушку проводять за температури довкілля впродовж не менше 4 год, можна залишити на ніч.</li> <li>Плями висушують у горизонтальному положенні.</li> <li>Плями крові різних пацієнтів не мають стикатися.</li> <li>Ретельно перевіряють заповнення інформаційного листа бланка.</li> <li>Якщо в пацієнта виявлено аномальні показники гематокриту або лейкоцитів, треба обов'язково зазначити це в інформаційному листі бланка.</li> <li>Висушені плями поміщають в одноразовий індивідуальний зип-пакет і зберігають до транспортування в холодильнику за температури +4 °С.</li> <li>Транспортувати плями потрібно якомога швидше, не допускаючи перегріву (влітку)</li> </ul>

• пряме поекзонне секвенування за Сенгером для ідентифікації рідкісних перебудов (ABI Prism 3130).

Потрібно акцентувати увагу на вимогах щодо забору, зберігання і транспортування біологічного матеріалу, який використовують для діагностики ХГ (табл. 3).

**Під час забору сухих плям крові необхідно дотримуватися певних правил:**

1. У немовлят до 12 міс кров беруть із п'ятки, після 12 міс – із пальця.
2. Місце майбутнього проколу треба зігріти, промасажувати, протерти антисептиком, після чого висушити сухою стерильною серветкою.
3. Після проколу не треба видаляти першу краплю.
4. Заборонено здавлювати п'ятку/палець для пришвидшення току крові.
5. Кожне коло бланку треба просочувати одночасно, однією краплею крові, наскрозь.
6. Не можна торкатися бланком шкіри.
7. Категорично заборонено торкатися або здавлювати пляму крові.

Найпоширенішими помилками під час забору сухих плям є недостатня кількість зразка для дослідження, здавлювання зразка, погане висушування, розведення або забруднення зразка і повторне нашарування крові. Зразки, перенасичені кров'ю, і забір не капілярної, а венозної крові (наявність сироваткових кілець) також не можна використовувати для дослідження.

Варто зауважити, що на активність ферментів у сухих плямах крові значуще впливають фактори довкілля, зокрема термін і температура зберігання, умови доставки (температура і вологість), спосіб і умови висушування і кількість лейкоцитів і гематокрит.

**Таким чином, визначення активності ферментів у сухій плазмі крові – це простий малоінвазивний спосіб біохімічної діагностики ХГ, який потребує малого об'єму крові і характеризується мінімальним ризиком псування внаслідок гемолізу або бактеріальної контамінації, а також великим терміном придатності. Недоліками методу є його залежність від правильності забору, умов доставки і зберігання. Крім того, метод характеризується порівняно високою частотою хибнопозитивних результатів при ферментодіагностиці лізосомальних хвороб накопичення.**

Власні дані лабораторії центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» виявили хибнопозитивні результати DBS-скринінгу в 9,3% (15/160) пацієнтів при діагностиці ХГ, 1,6% (8/502) – при хворобі Помпе, 1% – при хворобі Фабрі (2/200) і 1,4% (2/146) – при мукopolісахаридозі I типу.

Отже, ферментативний аналіз на DBS – це скринінгове дослідження, яке потребує обов'язкового

підтвердження на цільній крові в лабораторії центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ».



Наприкінці сателітного симпозиуму лікар-гематолог вищої категорії, завідувач консультативної поліклініки, ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» Ірина Михайлівна Юрчишак на прикладі клінічного випадку продемонструвала, яким непростим може бути діагностичний шлях пацієнтів із ХГ.

### Клінічний випадок 3

**Пацієнтка, 29 років.** 05.07.2017 року вперше звернулася на консультацію до лікаря-гематолога консультативної поліклініки з приводу спленомегалії (+8 см) і змін у ЗАК (анемія: гемоглобін 75 г/л, тромбоцитопенія 80 тис/мм<sup>3</sup>). 29.11.2017 року хворій встановили діагноз – ідіопатичний мієлофіброз (ІМФ). Жінку було взято на диспансерний облік у консультативну поліклініку ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України».

Із 28.12.17 по 05.01.18 рік хвора вперше лікувалася стаціонарно в гематологічному відділенні 5-ї МКЛ з діагнозом: ІМФ, розгорнута стадія. Спленомегалія.

При поступленні в стаціонар пацієнтка скаржилася на загальну слабкість, запаморочення, утомлюваність, важкість у лівому підбер'ї. Погіршення самопочуття зазначає з 2017 року. На основі трепан-біопсії кісткового мозку діагностований мієлофіброз. При огляді на момент звернення – селезінка +8 см, чутлива при пальпації. ЗАК при госпіталізації: гемоглобін – 75 г/л, лейкоцити –  $2,1 \times 10^9$ /л, тромбоцити –  $80 \text{ тис}/\text{мм}^3$ . Після лікування (гідроксисечовина, алопуринол, гемотрансфузії, глюкокортикостероїди (ГКС), гепатопротектори) стан хворої покращився. ЗАК при виписці: гемоглобін – 137 г/л, еритроцити –  $4,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити –  $5,7 \times 10^9$ /л, тромбоцити –  $317 \text{ тис}/\text{мм}^3$ . Рекомендований повторний огляд гематолога через 2 тижні.

Наступна зустріч із пацієнткою відбулася майже через рік. Через погіршення стану вона знову була госпіталізована і отримувала аналогічне лікування із 07.12.18 по 12.12.18 рік. Виписана з покращенням, після чого на контроль до гематолога не з'являлася.

У лютому 2020 року стан хворої знову погіршився, однак, у зв'язку з епідемією COVID-19, жінка змогла приїхати на прийом лише 31.07.2020 року. Скарги на момент звернення: швидка втомлюваність, постійна загальна слабкість, дискомфорт і відчуття тиску в лівій половині живота, періодична поява синців на тулубі, худорлявість, болі в кістках після бігу (до 5 км).

УЗД ОЧП за 11.06.2020 рік: гепатолієнальний синдром (розміри селезінки 233x89 мм), сонографічні ознаки портальної гіпертензії.

Ураховуючи бажання материнства, вік пацієнтки, результати ЗАК, БАК і гігантську селезінку, було запропоновано провести подальше дообстеження, а саме:

- трепан-біопсію клубової кістки (для встановлення ступеня фіброзу);
- визначення рівнів еритропоєтину, феритину, сироваткового заліза;

- ПЛР до вірусів гепатиту В і С (кров, якісно).

Під час детального збору анамнезу виявилось, що в дитинстві в пацієнтки були часті скарги на втомлюваність, болі в кістках, часті носові кровотечі, синячковість, які батьки пояснювали швидким ростом і надмірною активністю дитини.

**Трепанобіоптат.** Трепанобіоптат клітинний. Гранулоцитарний паросток представлений усіма перехідними формами, омолоджений до мієлоцитів. Нормобластичний тип еритропоезу, представлений нормоцитами. Мегакаріоцити поодинокі, діяльні.

Рівень заліза сироватки в нормі, тоді як показники феритину та еритропоєтину – виражено підвищені (217 нг/мл і 85,5 мОд/мл відповідно). Вірусні гепатити не виявлено.

Таким чином, даних, які б свідчили про наявність мієлофіброзу, виявлено не було. Було висловлено підозру на ХГ і зроблено повторний перегляд трепанобіоптату за 2017 рік, з акцентом на пошук специфічних клітин Гоше. Паралельно була забрана кров методом DBS і направлена на безкоштовну діагностику в Німеччину.

Детальний перегляд трепанобіоптату виявив таке: у досліджуваному матеріалі, серед збереженого кісткового мозку, в якому визначаються клітини еритроїдного, гранулоцитарного і мегакаріоцитарного паростків кровотворення, візуалізуються масивні ділянки проліфератів патологічних гістіоцитів зі світлою еозинофільною плазмою з вираженою шаруватістю (феномен «м'ятого папірусного паперу») і невеликими округлими базофільними ядрами. Морфологія процесу найбільше відповідає ХГ (глюкозилцерамідному ліпідозу).

Після цього була проведена специфічна діагностика ХГ, яка виявила:

- активність бета-глюкозидази 0,7 нмоль/год/мл (норма 5,1-9,5 нмоль/год/мл);
- активність хітотриازیдази – 9017 нмоль/год/мл (норма 0-159 нмоль/год/мл);
- молекулярно-генетичне дослідження гена GBA виявило мутацію p.(Asn409Ser) в гомозиготному стані.

Відповідно до отриманих результатів обстежень у листопаді 2020 року діагноз «ідіопатичний мієлофіброз» було змінено на «хворобу Гоше». Після цього пацієнтку було включено на заявку МОЗ для забезпечення ФЗТ. До поставки препарату за кошти держбюджету хвора отримувала терапію велаглуцеразою альфа, яка була надана гуманітарною програмою.

Крім того, пацієнтці рекомендований контроль аналізів:

- рівня хітотриازیдази – 1 р./рік;
- ЗАК, БАК, електролітів крові – 1 р./6 міс;
- УЗД ОЧП 1 р./6-12 міс, у разі зміни структури – КТ/МРТ;
- МРТ кісток тулуба і кінцівок;
- денситометрія – 1 р./рік.

Прогноз хвороби для пацієнтки сприятливий. Можна очікувати нормалізації показників периферичної крові та до 1-2 років – розмірів селезінки. Крім того, ХГ не є протипоказанням для настання вагітності. Але планувати її доцільно після досягнення цілей лікування ХГ. Питання про продовження ФЗТ під час вагітності і годування груддю вирішується в індивідуальному порядку з урахуванням стану пацієнтки і її прихильності до лікування. Спосіб родорозршення визначають за акушерськими показаннями з урахуванням наявності цитопенії і стану системи гемостазу (Paterman A.H. et al., 2007).

**Активний обмін думками в рамках сателітного симпозиуму продемонстрував високий освітній і професійний рівень представлених доповідачів. Спікери доступно і достатньо ґрунтовно окреслили головні практичні аспекти ведення хворих із підозрою на ХГ і зробили це орфанне захворювання зрозумілішим як для гематологів, так і для педіатрів і лікарів загальної практики – сімейної медицини, які найчастіше першими стикаються з пацієнтами, в яких наявні певні симптоми цієї рідкісної патології.**

Підготувала **Ганна Кирпач**

# Гептрал<sup>®</sup>

500 мг Адемeтионин/Адемeтионін

**Швидкий результат при лікуванні захворювань печінки<sup>2,3</sup>**

**Швидкий результат, який можна побачити і відчути!**

Гептрал<sup>®</sup> доведено швидко та надовго\*\* знижує рівень печінкових проб та усуває втому при захворюваннях печінки з внутрішньопечінковим холестазом<sup>1-4</sup>



#### КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ГЕПТРАЛ<sup>®</sup>

Реєстраційні посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02 дійсне безстроково; № UA/6993/02/02 дійсне безстроково. **Склад:** 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізованим містить 949 мг адемeтионіну 1,4-бутандисульфату, що відповідає 500 мг катіону адемeтионіну. **Фармакогeтeрeпeвтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A16A A02. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або сприяють гомоцистурії та/або гіпергомостеїнемією (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B<sub>12</sub>). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адемeтионін на тлі прийому клоніпраміну. Слід з обережністю застосовувати адемeтионін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (SSR), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з прециротичною або циротичною стадією гіперамонемії, які застосовують таблетки адемeтионіну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адемeтионіну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як веганство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адемeтионіну. Препарат не призначений для лікування депресивних розладів, але може застосовуватися для лікування внутрішньопечінкового холестазу у пацієнтів з депресивними розладами. Тому необхідно враховувати наведені нижче застереження, щодо пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами. Адемeтионін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адемeтионіном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час

лікування антидепресантами з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Пацієнти, в анамнезі у яких є суїцидальна поведінка або думки, або які проявляють значний ступінь суїцидальних намірів, мають підвищений ризик намірів або спроб суїциду, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування. Адемeтионін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адемeтионін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. **Ниркова недостатність.** Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адемeтионіну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адемeтионін слід застосовувати з обережністю. **Печінкова недостатність.** Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. **Пацієнти літнього віку.** Не виявлено відмінностей у реакції на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адемeтионіном у ІІІ триместрі вагітності, не спостерігалось будь-яких побічних реакцій. Адемeтионін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших дох триместрах вагітності, а у період годування груддю можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатись з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. **Початкова терапія.** Перорально (всередину): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. **Підтримуюча терапія.** Застосовувати перорально (всередину) 800-1600 мг/добу. Індивідуальна початкова і підтримуюча доза повинна визначатися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням наявних в обігу дозувань препарату. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, нерозжовуючи. Таблетки покриті спеціальною оболонкою, яка розчиняється тільки в кишечнику, завдяки чому адемeтионін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого всмоктування і повного терапевтичного ефекту, таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку Гептрал<sup>®</sup>

слід виймати з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім як від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої оболонки), рекомендовано утриматися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адемeтионіну потрібно далі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно впродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адемeтионін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. **Діти.** Безпечна та ефективність застосування адемeтионіну дітям не встановлені. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адемeтионіном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігались біль у животі, астенія, тривожність, безсоння, свербіж. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал<sup>®</sup>. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація** представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал<sup>®</sup>, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал<sup>®</sup>, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021.

**Для публікації в спеціалізованих видавництвах, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, медичних установ.**

\*\* швидко — протягом 7 днів, надовго — ефект зберігається протягом 3 місяців.

**Література:** 1. Інструкція із застосування лікарського засобу Гептрал<sup>®</sup>. 2. Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Therap Res. 1999; 60(6): 335-348. 3. Frezza M et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis: A double-blind, placebo-controlled study. J. Gastroenterol. 1990; 99: 211-215. 4. Подымова С. Д. Адемeтионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата // Человек и Лекарство. — 2010. — С. 70.



# Кардіопротекція в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу: фокус на метформін



Ян Кемпбелл

У клінічній практиці метформін використовують із 1957 року. Відтоді опубліковано безліч наукових робіт і проведено велику кількість клінічних досліджень, у процесі яких було доведено ефективність цього препарату. Так, у 1968 р. науковцями був виявлений синергічний ефект метформіну і сульфонілсечовини. Опубліковані 1972 року результати досліджень продемонстрували, що у хворих на ЦД 2 типу з ожирінням метформін так само ефективний, як і сульфонілсечовина, а 1977 року було повідомлено про ефективність метформіну при ЦД 2 типу в пацієнтів із нормальною масою тіла. Однак усі ці дослідження не оцінювали довгостроковий

20-22 травня 2021 року, за сприяння ВГО «Українська діабетологічна асоціація» і кафедри діабетології Національного університету здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної діабетології». У рамках заходу були розглянуті ключові питання діагностики й лікування гострих і хронічних ускладнень цукрового діабету (ЦД). Насичена програма конференції охоплювала лекції провідних зарубіжних фахівців із найактуальніших проблем, з якими доводиться стикатися лікарям-ендокринологам у своїй повсякденній практиці. Спикери представили новітні дані щодо особливостей терапії супутніх захворювань у пацієнтів із ЦД. Особливу увагу було приділено тим складним питанням діабетології, що їх дотепер не вдалося вирішити або пояснити, а також перспективам розвитку цієї галузі. У першій пленарній секції взяв участь редактор-консультант відомого Британського журналу діабету і судинних захворювань, заслужений професор медицини Сент-Ендрюського університету (Велика Британія) Ян Кемпбелл. Темою його доповіді стало місце метформіну в лікуванні ЦД 2 типу у світі сучасних рекомендацій із фокусом на кардіо- і нефропротекцію.

**Ключові слова:** метформін, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, глікемія, гіпоглікемічна терапія, глюкозознижувальні, цукрознижувальні препарати

вплив препарату. Відоме проспективне дослідження UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) вивчало застосування гіпоглікемічних препаратів і інсуліну. Після закінчення випробування спостереження за пацієнтами тривало ще впродовж 10 років (UKPDS Post – Trial Monitoring 1997-2007). У журналі The Lancet було опубліковано результати, які свідчили, що включення до лікування пацієнтів із ЦД 2 типу метформіну сприяє зменшенню частоти серцевого нападу на 39%, інсульту – на 41%, загальної смертності – на 42%. Кардіопротекторний ефект метформіну був у п'ятеро вищий за такий у разі просто зниження рівня глюкози за допомогою інших препаратів (39 і 8% відповідно).

Упродовж наступних 10 років спостереження за пацієнтами ми отримали дані, що хоча в обох групах і вдалося досягти схожого рівня глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), проте в групі метформіну показники виживання були кращими і рідше розвивалися серцево-судинні ускладнення. Цей ефект можна назвати метаболічною пам'яттю, і саме він пояснює такі хороші довгострокові результати (табл. 1).

Застосування метформіну достовірно сприяло зниженню кардіоваскулярного ризику більше, ніж очікувалося від подібного зниження рівня глюкози крові іншими препаратами.

**Важливо пам'ятати, що оптимальна доза метформіну для глікемічної відповіді становить 2000 мг. Вона є ефективною для зниження глікемії натще і рівня HbA<sub>1c</sub> (Gawtor, 1997).**

На початку 2000-х років почали проводити нові дослідження, де вивчався вплив на серцево-судинну систему таких препаратів, як інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) і агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1). На момент початку дослідження більшість пацієнтів уже мали кардіоваскулярні захворювання або фактори ризику. Під час оцінки вторинної профілактики виявилось, що 75-80% усіх пацієнтів уже приймали раніше метформін. У дослідженні оцінювали частоту розвитку так званих великих серцево-судинних подій – МАСЕ (Major Adverse Cardiac Events), до яких, згідно з класичним визначенням, належать серцево-судинна смертність, нефатальні ІМ та інсульти (табл. 2, 3).

Зниження частоти МАСЕ спостерігали при використанні різних сучасних препаратів (табл. 2).

Використання емпагліфлозину, канагліфлозину і дапагліфлозину сприяло

зменшенню частоти госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності (СН).

Емпагліфлозин і дапагліфлозин достовірно зменшували смертність від ССЗ. Схожі результати отримано в дослідженні Canvas, у якому вивчали ефективність канагліфлозину. Щодо арГПП-1, то вони зменшували загальну смертність. Уперше після дослідження UKPDS стало ясно, що не тільки метформін здатен знижувати кардіоваскулярну смертність.

Нові глюкозознижувальні препарати запобігають прогресуванню ниркової недостатності. У дослідженні CREDENCE застосування канагліфлозину сприяло зменшенню патології нирок на 30% (оцінювали потребу в діалізі й подальшій трансплантації нирок, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, подвоєння рівня креатиніну сироватки крові або смерть унаслідок захворювань нирок чи ССЗ). У схожому дослідженні з вивчення дапагліфлозину (DAPA-CKD Primary Outcomes Results) відповідний показник становив 39%, а середня ШКФ у пацієнтів на початку дослідження становила приблизно 43 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (Petrie, 2020).

У дослідженні REACH вивчали доцільність використання метформіну для вторинної профілактики ССЗ. До випробування було залучено приблизно 12 тис пацієнтів, з яких 7,5 тис отримували метформін. Його застосування сприяло зменшенню серцево-судинної смертності на 21%, МАСЕ – на 12%, смертності через декомпенсацію СН – на 31%, смертності, пов'язаної з нирковою недостатністю (ШКФ 30-60 мл/хв/м<sup>2</sup>), – на 36%.

Ще одне ретроспективне дослідження, проведене в Китаї, підтвердило, що смерть унаслідок ССЗ, ішемічна хвороба серця (ІХС), інсульт, ниркова недостатність і частота декомпенсації СН значно рідше виникають в осіб, які приймають метформін.

Метааналіз 11 досліджень (n=35 410) показав, що використання метформіну в пацієнтів із ЦД 2 типу, які мають СН, зменшує загальну смертність на 22%.

## Використання метформіну при СН

У своїй роботі A. Halabi та співавт. повідомляють, що метформін знижує смертність у пацієнтів зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) (Halabi A. et al., 2020). В осіб із тяжкою СН метформін потрібно використовувати обережно через ризик виникнення гіпоксії. У цій групі пацієнтів потенційні ефекти метформіну

Таблиця 1. Рівень HbA<sub>1c</sub> і зменшення кардіоваскулярного ризику в разі використання метформіну (UKPDS35, BMJ 2000)\*

Кінцева точка	Зниження ризику для метформіну, %		Бонус
	Очікуване (епідеміологічно)	Актуальне (у дослідженні)	
Смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ)	13	42	*3
Інфаркт міокарда (ІМ)	8	39	*5
Інсульт	7	41	*6

Примітка. \* – зниження рівня HbA<sub>1c</sub> на 0,6% упродовж 10 років.

Таблиця 2. Дослідження частоти розвитку МАСЕ на тлі застосування сучасних препаратів

АрГПП-1	ІНЗКТГ-2
ELIXS ліксенатид	EMPA-REG OUTCOME емпагліфлозин ✓
LEADER ліраглютид ✓	CANVAS канагліфлозин ✓
EXSCEL ексенатид	DECLARE TIMI 58 дапагліфлозин
SUSTAIN 6 семаглютид ✓	CERTIS CV ертугліфлозин
HARMONY OUTCOMES альбіглютид ✓	
PIONEER 6 пероральний семаглютид	
Rewind дулаглютид ✓	

Примітка. ✓ – підтверджений вплив щодо МАСЕ.

Таблиця 3. Вплив нових гіпоглікемічних препаратів на зменшення ризику розвитку серцево-судинних подій

	МАСЕ	Серцево-судинна смертність	Нефатальні інсульти	Нефатальні ІМ	Госпіталізація з приводу СН	Смертність від усіх причин
<b>ІНЗКТГ-2</b>						
EMPA-REG OUTCOME емпагліфлозин	✓	✓			✓	✓
CANVAS канагліфлозин	✓				✓	
DECLARE TIMI дапагліфлозин					✓	
<b>АрГПП-1</b>						
LEADER ліраглютид	✓	✓				✓
SUSTAIN 6 семаглютид	✓		✓	✓		
PIONEER 6 пероральний семаглютид						
Rewind дулаглютид	✓		✓			



є меншими, ніж у загальній популяції. У пацієнтів із гіпоксією потрібно уникати використання метформіну (Masoudi F.A., 2005)!

У рандомізованому контрольованому дослідженні MET-REMODEL вивчали дію метформіну на гіпертрофію ЛШ в пацієнтів з ІХС без діабету. Оцінка маси та об'єму ЛШ за допомогою магнітно-резонансної томографії продемонструвала, що метформін сприяв зменшенню гіпертрофії ЛШ (Mohan M., 2009).

Як показав метааналіз 40 досліджень (n=1 068 408) за участю пацієнтів з ІХС, які приймали метформін, його прийом знижував частоту MACE (17%, [стандартизоване відношення ризику] aHR=0,83), загальну смертність (34%, aHR=0,67) і смертність від ССЗ (19%, aHR=0,81) (Han Y., 2019).

#### Властивості метформіну, які сприятливо впливають на стан серцево-судинної системи:

- Антиатерогенна:
  - зменшення накопичення холестерину;
  - зменшення перекисного окислення ліпідів;
  - покращення функціонування епітелію;
  - зменшення оксидативного стресу.
- Антитромботична:
  - пригнічення активації тромбоцитів;
  - покращення кровообігу;
  - пригнічення розпаду фібрину і PAL-1.
- Протизапальна:
  - зменшення утворення С-реактивного білка.

#### Гіпоглікемічна терапія в дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу (ADA 2018)

Після встановлення діагнозу ЦД початковим кроком є зміна способу життя, а наступним – встановлення цільового рівня HbA<sub>1c</sub> і початок медикаментозного лікування залежно від умісту глікованого гемоглобіну: якщо рівень HbA<sub>1c</sub> <9%, призначають монотерапію; якщо ≥9% – подвійну терапію; якщо ≥10%, а рівень глюкози в крові становить ≥300 мг/дл – розглядають можливість призначення комбінованої ін'єкційної терапії.

У клінічних рекомендаціях ESC/EASD 2019 (Європейського товариства кардіологів і Європейської асоціації з вивчення діабету) роль метформіну змінюється. У пацієнтів із ЦД 2 типу, які раніше не приймали препаратів, але мають атеросклеротичні захворювання, високий кардіоваскулярний ризик чи ураження таргетних органів, препаратами першої лінії є іНЗКТГ-2 або арГПП-1. У пацієнтів без названих факторів лікування можна починати з монотерапії метформіном. Якщо в пацієнта, який отримує метформін, діагностовано атеросклеротичне захворювання, до лікування необхідно додати іНЗКТГ-2 або арГПП-1.

Згідно з оновленими у 2020 р. рекомендаціями Американської діабетологічної асоціації (ADA) і EASD першою лінією терапії пацієнтів із ЦД 2 типу залишається метформін. За наявності в пацієнтів ССЗ додатково треба призначити нові цукрознижувальні препарати.

Як показують останні дослідження, якщо в пацієнта з ЦД 2 типу є СН або хронічна ниркова недостатність, препаратом вибору є іНЗКТГ-2. За наявності ССЗ, гострого порушення мозкового кровообігу чи транзиторної ішемічної атаки перевагу віддають арГПП-1. Однак препаратом першої лінії, незалежно від початкового рівня HbA<sub>1c</sub>, є метформін (ADA/EASD Management of Hyperglycemia in T2D).

#### Вивчення впливу додання нових цукрознижувальних препаратів до метформіну

У пацієнтів із низьким кардіоваскулярним ризиком монотерапія за допомогою будь-якого гіпоглікемічного засобу не супроводжувалася впливом на серцево-судинні наслідки. У пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком додавання до метформіну іНЗКТГ-2 чи арГПП-1 покращує кардіоваскулярні наслідки (Qian Li et al., 2018).

Salpeter та співавт. провели метааналіз 206 досліджень (n=47 076), який підтвердив відсутність ризику розвитку лактатацидозу за умови правильного призначення метформіну (Salpeter S. et al., 2006).

У 2016 р. FDA (Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів

і медикаментів США) дозволило застосовувати метформін у пацієнтів із нирковою недостатністю легкого й середнього ступеня. На тлі застосування метформіну в пацієнтів із ШКФ >30 мл/хв/м<sup>2</sup> лактатацидоз не розвивався. У хворих на ЦД 2 типу і хронічні хвороби нирок тривалий прийом метформіну сприяв значущому зниженню смертності від усіх причин і уповільнював настання термінальної стадії ниркової недостатності (Kwon S. et al., 2020).

#### Нефропротекторні властивості метформіну при діабетичній нефропатії:

- Нормалізація рівня глюкози в крові.
- Антиоксидантний ефект.
- Захисна дія щодо подоцитів.

Після опублікування результатів дослідження UKPDS метформін почали широко застосовувати в усьому світі. Причому показання до його застосування поступово розширювалися. Сьогодні метформін вважається ефективним у тому числі й для запобігання розвитку ЦД\*. У 67 країнах препарат визначають при предіабеті. Так само його використовують у лікуванні гестаційного діабету, як ад'ювантну терапію при різних типах раку, а також у разі деменції. Велике дослідження VA-IMPACT (Investigation of Metformin in Pre-Diabetes on Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes) з вивчення застосування метформіну при предіабеті ще триває.

Підготував **Валерій Палько**

UA-GLUC-PUB-072021-080

\* Оригінальний метформін – Глюкофаж® і Глюкофаж® XR

3

# Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид



## Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові<sup>1,2</sup>
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)<sup>3,4</sup>
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності<sup>5</sup>
- Низький ризик розвитку диспепсії<sup>4,6</sup>
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%<sup>7</sup>



UA-GLUC-PUB-092019-026 RUS-CIS-GLUC/PUB/0520/0037

**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 в 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 із надлишковою масою тіла. Глюкофаж®, для зменшення ускладнень діабету в дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж® XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу в дорослих пацієнтів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок, такі як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби); декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність,

гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. **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. **Рп. 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 міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики. ХСН – хронічна серцева недостатність, ХХН – хронічна хвороба нирок, ЦД – цукровий діабет.

1. Garber A. et al. Am J Med 1997; 103 (6): 6491-6497. 2. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb; 25 (2): 515-529. 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. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346: 393-403.

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8  
 Київ | 03124 | Україна  
 Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

**MERCK**  **acino**



## Новини 28-го Європейського конгресу з ожиріння 2021 року

**Ожиріння – надзвичайно серйозна медична та соціальна проблема, успіхи в боротьбі з якою наразі не вражають. Якими ж є новини щодо цього актуального питання? Пропонуємо до уваги наших читачів огляд найцікавіших повідомлень із 28-го Європейського конгресу з ожиріння (28<sup>th</sup> European Congress on Obesity), що відбувся онлайн 10-13 травня 2021 року.**

### ► Вищий індекс маси тіла підвищує ризик інфекції SARS-CoV-2

Майже від самого початку пандемії стало відомо, що ожиріння – незалежний предиктор тяжкого перебігу COVID-19. Однак виявляється, що й ризик інфікування SARS-CoV-2 в осіб із надмірною масою тіла є підвищеним. Про це свідчать результати дослідження ізраїльських учених (Miloh-Raz H. et al.), які вивчали взаємозв'язок між індексом маси тіла (ІМТ) і позитивним результатом лабораторного тесту на SARS-CoV-2.

Команда дослідників проаналізувала медичні картки пацієнтів, які проходили тестування на SARS-CoV-2 протягом 9 місяців (із 16 березня по 31 грудня 2020 р.). У клініці, на базі якої проводили дослідження, на SARS-CoV-2 тестували всіх без винятку госпіталізованих хворих незалежно від наявності симптомів або причини надходження до лікарні. Усього впродовж періоду випробування було протестовано 26030 пацієнтів і зафіксовано 1178 позитивних тестів на SARS-CoV-2.

При проведенні аналізу автори враховували ІМТ, вік, стать і наявність супутніх захворювань, у тому числі хронічну серцеву недостатність, цукровий діабет, артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця, інсульт і хронічну хворобу нирок. Під час дослідження не розглядали смертність або інші наслідки COVID-19, а лише позитивний результат лабораторного тестування.

Встановлено, що ймовірність позитивного тесту на SARS-CoV-2 була значно вищою в пацієнтів із надмірною масою тіла або ожирінням порівняно з хворими з нормальним ІМТ: при ІМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup> – на 22%; при ІМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup> – на 27%; при ІМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup> – на 38%; при ІМТ ≥40,0 кг/м<sup>2</sup> – на 86%. Взаємозв'язок між ІМТ та ймовірністю позитивного тесту пацієнта на SARS-CoV-2 залишався достовірним після поправки на вік, стать і супутні захворювання. Автори розрахували, що кожне підвищення ІМТ на 1 кг/м<sup>2</sup> асоціювалося зі збільшенням ризику позитивного тесту на SARS-CoV-2 приблизно на 2%.

Чи є пояснення для такої знахідки? Так. Учені наголошують, що ожиріння негативно впливає на вроджений та адаптивний імунітет, підвищуючи ризик розвитку інфекційних захворювань.

### ► Окружність талії є важливішою за ІМТ при прогнозуванні тяжкості COVID-19

А.Е. Malavazos та співавт. встановили, що абдомінальне ожиріння є значно гіршим прогностичним фактором при COVID-19, ніж загальне ожиріння, визначене за допомогою ІМТ.

У цьому ретроспективному когортному дослідженні було проаналізовано зв'язок окружності талії та ІМТ з показником тяжкості ураження легень за даними рентгенографії у 215 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19. Хворі з абдомінальним ожирінням мали значно гірші показники ураження легень (медіана – 9 балів) проти пацієнтів без абдомінального ожиріння (медіана – 6 балів). Високий показник ураження легень (>8 балів) мали 59% осіб з абдомінальним ожирінням і 35% хворих без нього. Різниця між групами була достовірною, тоді як при розподілі хворих на підгрупи (залежно від ІМТ) статистично значимої різниці виявлено не було.

Як підкреслюють дослідники, для оцінки прогнозу в пацієнтів із COVID-19 важливішим є вимірювання окружності талії, а не зважування і розрахунок ІМТ.

### ► У фокусі – дитяче ожиріння

Значну увагу на конгресі було присвячено проблемі дитячого ожиріння. Зокрема, свій звіт за 2015-2017 рр. представила Європейська ініціатива Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) з нагляду за дитячим ожирінням (WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative).

Дослідження охопило 36 країн Європейського регіону ВООЗ і 250 тис дітей віком 6-9 років. Загалом поширеність надмірної маси тіла (включаючи ожиріння) становила 29% серед хлопчиків і 27% серед дівчат (безпосередньо ожиріння – 13 і 9% відповідно). Найвищі показники поширеності надмірної маси тіла й ожиріння серед дітей спостерігалися в середземноморських країнах, як-от Кіпр, Греція, Італія й Іспанія, де >40% дітей мають надмірну масу тіла. На щастя, останнім часом ці країни запроваджують активну політику щодо контролю дитячого ожиріння (введення додаткових податків на підсолоджені напої, обмеження збуту певних продуктів харчування, заохочування до занять фізичною культурою), тому, порівнюючи з минулими роками, ситуація стабілізувалася або навіть покращилася. Найнижча частота надмірної маси тіла й ожиріння серед дітей спостерігалася в країнах Центральної Азії, як-от Киргизстан, Таджикистан і Туркменістан.

Що стосується дієтичних звичок, то в середньому майже 80% дітей щодня снідають, приблизно 45% щодня вживають фрукти і 25% – овочі. Часте вживання солоних закусок (27% дітей) було поширенішим, аніж споживання солоних (14%). Зазначені показники дуже відрізнялися в різних країнах.

Щодо фізичної активності, то в середньому кожна друга дитина ходила пішки чи користувалася активним транспортом (велосипед), прямуючи до школи та додому. Більшість дітей проводили щонайменше 1 год/день за грою на вулиці (від 62 до 98% у різних країнах). Діти освіченіших батьків частіше займаються спортом або танцями, а в менш освічених сім'ях частіше йдуть пішки до школи та додому.

Зауважимо, що надані дані охоплюють період 2015-2017 рр. На жаль, пандемія COVID-19 може суттєво погіршити ситуацію, тому, як наголошує регіональний директор ВООЗ у Європі Н.Н.Р. Kluge, стратегії запобігання ожирінню серед дітей мають залишатися пріоритетом під час пандемії.

### ► Ожиріння збільшує ризик розвитку 10 найпоширеніших видів раку незалежно від критеріїв його визначення

С. Celis-Morales та співавт. проаналізували зв'язок між ожирінням, що визначали за допомогою різних критеріїв, і ризиком розвитку 10 найпоширеніших видів раку.

Дослідники використовували дані проспективного когортного дослідження Великої Британії Viobank. До аналізу було залучено 437 393 дорослих (54% жінок, середній вік – 56 років), які на момент внесення до бази даних не хворіли на рак. Наявність ожиріння визначали за 6 маркерами: ІМТ, відсоток жиру в тілі, окружність талії і стегон, співвідношення окружності талії та стегон, а також окружності талії і зросту. Після спостереження в середньому протягом 9 років було зареєстровано 47 882 випадки раку й 11 265 смертей від раку. Результати були скориговані за віком, статтю, етнічною приналежністю, фізичною активністю, освітою, курінням, уживанням алкоголю, споживанням фруктів і овочів, червоного й переробленого м'яса, жирної риби.

Автори визначили, що всі 6 маркерів ожиріння приблизно однаково асоціюються з вищим ризиком розвитку 10 найпоширеніших видів раку. Наприклад, кожне збільшення ІМТ на 4,2 кг/м<sup>2</sup> у чоловіків і 5,1 кг/м<sup>2</sup> у жінок було пов'язане з підвищенням ризику раку шлунка на 35%, жовчного міхура – на 33%, печінки – на 27%, нирок – на 26%, підшлункової залози – на 12%, сечового міхура – на 9%, товстої кишки – на 10%, ендометрію – на 73%, шийки матки – на 68%, молочної залози в постменопаузі – на 8%. Майже для всіх видів раку (за винятком раку молочної залози в постменопаузі) спостерігалася лінійна асоціація: що серйозніше ожиріння, то вищий ризик

розвитку цих видів раку і смерті від них.

Якщо припустити, що встановлений зв'язок має причинно-наслідковий характер, то надмірна маса тіла чи ожиріння відповідальні приблизно за 40% випадків раку ендометрію і шийки матки і 29% раку жовчного міхура. Проте це було спостережене дослідження, яке не може встановити причинно-наслідкового зв'язку, адже не можна виключити можливість того, що інші невраховані фактори не вплинули на результати.

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що ожиріння однозначно асоціюється зі збільшенням ризику раку, при цьому немає значення, в який спосіб оцінювати його наявність.

### ► Вищий ІМТ у дитинстві може допомогти захистити жінок від раку молочної залози в подальшому житті як до, так і після менопаузи

Такі неочікувані дані отримано в датському дослідженні, до якого було залучено >173 тис жінок, народжених між 1930 і 1996 роками.

Виявилось, що жінки з вищим ІМТ у дитинстві менш схильні до розвитку раку молочної залози в подальшому житті проти одноліток з нижчим ІМТ. Однак це стосується лише ІМТ у дитинстві. Жінки, які набирають масу тіла після менопаузи, мають підвищений ризик раку молочної залози в постменопаузі.

Автори наголошують, що для розкриття механізмів, які лежать в основі виявленої асоціації, необхідні подальші дослідження. Сьогодні не можна робити висновків про причинно-наслідковий зв'язок. Зокрема, у цьому випробуванні використовували ІМТ як маркер ожиріння, але діти з однаковою ІМТ можуть мати різні вміст і розподіл жиру. У жодному разі не можна розглядати збільшення маси тіла як спосіб профілактики раку молочної залози, адже є багато ризиків для здоров'я, пов'язаних із надмірною масою тіла чи ожирінням. Як вважає провідний автор дослідження D. Pedersen, оптимальним рішенням для жінок є підтримка здорової маси тіла впродовж усього життя.

### ► Семаглутид пригнічує апетит і споживання калорій

Наразі переважна кількість досліджень присвячена вивченню впливу ожиріння на ті чи інші показники здоров'я. Значно менше проводять випробувань щодо медикamentозної корекції маси тіла, але вони існують (їх результатом обнадійливі). Переважно йдеться про агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), які сьогодні є визнаним флагманом у лікуванні ожиріння.

Програма досліджень STEP раніше продемонструвала ефективність і безпеку одного з арГПП-1 (семаглутиду) в лікуванні ожиріння. Зазвичай у випробуваннях щодо вивчення ефективності медикamentозних методів корекції маси тіла пацієнтам рекомендується дієта і надається відповідна організаційна та психологічна підтримка. Нове дослідження, представлене на цьогорічному конгресі, мало на меті оцінити ефективність семаглутиду без дієтичних обмежень.

Дорослі віком 18-65 років з ІМТ 30-45 кг/м<sup>2</sup> без цукрового діабету 2 типу (n=72) були рандомізовані в групи лікування семаглутидом 2,4 мг або плацебо 1 р./тиж. Дозу препарату збільшували поступово для поліпшення шлунково-кишкової переносимості семаглутиду.

Виявилось, що на 20-му тиж спостереження в осіб з ожирінням семаглутид 2,4 мг істотно пригнічував апетит, знижував потяг до їжі та зменшував кількість спожитих калорій (на 35%) проти плацебо; цікаво, що він не сповільнював спорожнення шлунка.

Як наголошують автори дослідження, контроль апетиту і зниження потягу до їжі є надзвичайно важливими для керування масою тіла в осіб з ожирінням. Такі ефекти особливо корисні пацієнтам, що мають труднощі з дотриманням дієти.

Підготувала **Наталія Александрук**

# Індивідуальна дієтотерапія при метаболічному синдромі

Навесні 2021 року відбувся II Міжнародний конгрес «Від народження до зрілості: міждисциплінарний підхід у збереженні здоров'я людини». Питанню корекції маси тіла при метаболічному синдромі, особливостям патогенезу і можливостям ефективного впливу на різні ланки проблеми присвятив свою доповідь президент Асоціації дієтологів України, кандидат медичних наук Олег Віталійович Швець.

Метаболічний синдром – це комбінація вісцерального ожиріння, підвищеного артеріального тиску (АТ), інсулінорезистентності, підвищення вмісту тригліцеридів і зниження ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Діагностичними критеріями метаболічного синдрому є вісцеральне ожиріння (окружність талії (ОТ)  $\geq 94$  см для чоловіків і  $\geq 80$  см для жінок), АТ  $\geq 130/85$  мм рт. ст. або антигіпертензивна терапія, гіперглікемія (рівень глюкози натще  $\geq 5,6$  ммоль/л або діагностований діабет), тригліцериди 1,7 ммоль/л або фармакотерапія, ЛПВЩ  $< 1,0$  ммоль/л для чоловіків і  $< 1,3$  ммоль/л для жінок. Дослідження STEPS «Поширеність факторів ризику неінфекційних захворювань», що проводилося у 2019 році в Україні, продемонструвало такі результати: середній індекс маси тіла (ІМТ) становив 26,8 кг/м<sup>2</sup>; надмірну масу тіла (ІМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) було виявлено в 59,0% осіб (60,2% із них становили жінки, 58,0% – чоловіки), ожиріння (ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) – у 24,8% досліджуваних (29,8% – жінки, 20,1% – чоловіки). Частка осіб із підвищеним рівнем загального холестерину ( $\geq 5,0$  ммоль/л) або осіб, які приймають медикаменти від підвищеного холестерину крові, становила 40,7%, частка осіб із підвищеним рівнем глюкози – 15,9%, з яких 8,8% складала особи з порушеною глікемією (концентрація глюкози в крові  $\geq 6,1$  та 7 ммоль/л), а також 7,1% становили особи з підвищеною концентрацією глюкози  $\geq 7$  ммоль/л або особи, які вживають медикаменти від підвищеного рівня глюкози в крові. Середнє споживання солі на добу – 12,6 г, 86,9% осіб вживають  $> 5$  г солі на добу.

Ожиріння – захворювання, зумовлене порушенням регуляції енергетичного балансу, що спричиняє надмірне накопичення жиру (як джерела енергії). Особливостями харчування, які, імовірно, асоційовані з підвищенням маси тіла, є надмірна калорійність, значне вживання цукру ( $> 50$  г/день), високий вміст жирів (а також споживання переважно насичених та омега-6 жирних кислот) і вуглеводів, нездорова харчова поведінка (швидке вживання їжі, багато перекусів); при цьому зв'язок їжі й ожиріння не є безумовним. Їжа бере участь у маніфестації ожиріння, але не є наслідком порушення регуляції енергетичного балансу і безпосередньою причиною ожиріння. На енергетичний баланс впливають генетичні, психологічні фактори, недосипання, навколишнє середовище, відсутність фізичної активності, а також певний вплив чинять гормони (на апетит). У зв'язку з цим можливості вольового контролю енергетичного балансу мають серйозні обмеження, адже є низка фізіологічних факторів, які діють на енергетичний баланс і спрямовані на забезпечення запасів енергії. Нетривалий контроль споживання і витрат енергії (крім центрів головного мозку) регулюється також за рахунок синтезу гормону греліну (регулює відчуття голоду), гормонів насичення ГПП-1 (глюкагоноподібний пептид) і РҮҮ (пептид тирозин-тирозин). Середньостроковий контроль реалізується завдяки продукції лептину в жировій тканині (із відповідними сигналами центральної нервової системи); композиція кишечного мікробіому динамічно впливає на отримання додаткової енергії з їжі. Тривалий контроль включає коричневу жирову тканину, яка може утилізувати чи накопичувати енергію; фермент ліпопротеїназу, що

регулює надходження тригліцеридів у жирову і м'язову тканину (в останньому випадку відбувається витрата енергії).

Одним із популярних оманливих уявлень є інтерпретація набирання зайвої маси тіла (як різниці між надходженням і витратою калорій); наприклад, для набирання 1 кг потрібно спожити  $\approx 8000$  «зайвих кілокалорій». Однак випробування Bouchard, яке досліджувало набирання маси тіла в ідентичних близнюків, продемонструвало, що, незважаючи на аналогічний енергетичний дисбаланс, деякі суб'єкти демонстрували значну резистентність до накопичення енергії, тоді як інші були схильними до набирання маси тіла. Крім того, різниці в збільшенні маси тіла була помітною між парами близнюків, аніж усередині пар. Це дослідження підтверджує значення спадкової схильності в набиранні маси тіла. Останніми роками також виявлено можливий вплив мікробіому кишечника і циркадних ритмів на механізм виникнення надмірної маси тіла.

Ведення пацієнта з ожирінням охоплює індивідуальний підхід і вплив на різні ланки патогенезу. Принципи ведення такого пацієнта – антропометрична оцінка (ІМТ, ОТ), оцінка звичного харчування (відтворення дієти за попередні 24 год), метаболічні тести, оцінка кардіометаболічного ризику, нутритивний супровід (дієтотерапія) легкого, помірного, а також важкого ожиріння, фізична активність, поведінкова терапія, фармакотерапія (табл.), бариатрична хірургія (обов'язковою є оцінка кардіометаболічного ризику). Шкала SCORE допомагає швидко і легко оцінити загальний ризик серцево-судинної смертності для кожної людини, спрогнозувати його динаміку на майбутнє і визначити конкретні шляхи його зниження (у цій шкалі враховано 5 факторів ризику – 2 з них не підлягають модифікації: вік (від 40 до 65 років) і стать; 3 фактори ризику належать до категорії тих, що модифікуються: систолічний АТ, статус куріння і рівень холестерину в крові, у тому числі холестерин ЛПВЩ). Варто пам'ятати, що лише 3 категорії населення, які автоматично належать до групи високого ризику, не потребують оцінки ризику за шкалою SCORE: хворі з діагностованою ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом, а також особи, які мають надзвичайно високі рівні індивідуальних факторів ризику. Решта пацієнтів підлягає оцінці ризику за шкалою SCORE.

Обрання дієти (рис.) має ґрунтуватися на наявності переконливих доказів ефективності з огляду на досягнення стабільного зниження маси тіла, позитивного впливу на метаболічні показники, покращення якості життя. Немає універсальної дієти, яка дала б можливість досягти й утримувати бажану масу тіла. Рестриктивні дієти допомагають зменшити масу тіла, але результат часто є нестабільним і супроводжується ризиком дефіциту нутрієнтів. Також проблемою в дотриманні дієтичного харчування є так звані тригери. Тригери, які спонукають до вживання їжі за відсутності голоду, – навколишнє середовище (запах і вигляд їжі), розумові (думки і згадки про їжу), емоційні (вживання їжі для комфорту чи як винагорода), соціальні (зустріч із друзями, свята із застіллям), звичні тригери (сталий час прийому їжі, режим харчування), фізіологічні порушення сну, гормональні розлади.



О.В. Швець

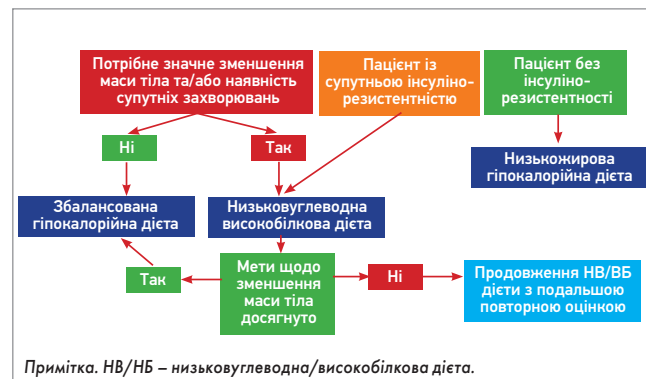


Рис. Алгоритм обрання дієтотерапії

Нутритивний супровід легкого і помірного ожиріння полягає в дієтичній, а також метаболічній оцінці, гіпокалорійній дієті з дефіцитом 500-1000 ккал/добу, збалансованій індивідуальній дієті, питному режимі, дієтичній саплементації за калорійністю  $< 1200$  ккал/добу.

Супровід важкого ожиріння – супергіпокалорійна дієта ( $< 800$  ккал/добу), супровід дієтолога, мультидисциплінарне ведення із щотижневим оглядом, уживання сумішей із фіксованою калорійністю і/або білкових сумішей, дієтична саплементація (призначення вітамінів і мінералів). Базові зміни харчової поведінки мають охоплювати неквапливе споживання їжі (20-30 хв на основний прийом), уживання їжі лише за обіднім столом, триразовий режим харчування (уникнення перекусів), скорочення проміжків між сніданком і вечерею.

Дослідження Hutchinson (2019) продемонструвало ефективність комбінування гіпокалорійної дієти з інтервальним голодуванням. У випробуванні з участю жінок із надмірною масою тіла, які дотримувалися гіпокалорійної дієти і голодували 3 р./тиж, було доведено кращу динаміку зменшення маси тіла і нормалізації кардіометаболічних маркерів. У групах, де практикувалося інтервальне голодування, учасниці не вживали їжу з 08:00 до 08:00 наступного дня протягом 3 неспідовних днів тижня. Інтервальне голодування + обмеження калорійності їжі мали кращі результати в зниженні маси тіла, жирової маси, загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності порівняно з групами, де призначали або лише обмеження калорій, або тільки інтервальне голодування ( $p \leq 0,05$  для всіх).

Консервативне лікування ожиріння є низькоєфективним у хворих з ІМТ  $> 40$  кг/м<sup>2</sup> або ІМТ  $> 35$  кг/м<sup>2</sup> і супутніми захворюваннями. Досвід застосування бариатричних операцій довів, що вони можуть суттєво корегувати порушення вуглеводного і ліпідного обміну в хворих з ожирінням і розглядатись як патогенетично обґрунтований метод лікування ожиріння. На сьогодні бариатричні операції можна розподілити на 3 групи: мальабсорбтивні втручання; операції, що зменшують об'єм шлунка (гастрорестриктивні), і комбіновані оперативні втручання (гібридні). Найпоширенішими є такі оперативні втручання, як рестриктивне оперативне втручання зі зменшенням обсягу шлунка, шунтувальні операції зі зменшенням всмоктування в тонкому кишечнику, комбіноване оперативне втручання з рестриктивним і шунтувальним компонентом. За даними Fisher і співавт. (2018), після виконання бандажування шлунка в 46,2% пацієнтів спостерігається втрата надмірної маси тіла, у 56,7% – зникнення цукрового діабету 2 типу, у 59% – ремісія гіперліпідемії, у 43% – зникнення артеріальної гіпертензії; після виконання шунтування шлунка зазначається втрата надмірної маси тіла – у 59,5%, зникнення цукрового діабету 2 типу – у 80,3%, ремісія гіперліпідемії – у 59%, зникнення артеріальної гіпертензії – в 68%; проведено біліопанкреатичне шунтування дає можливість втратити надмірну масу тіла в 63,3%, зумовлює зникнення цукрового діабету 2 типу – у 95,1%, ремісія гіперліпідемії з'являється в 99%, зникнення артеріальної гіпертензії – у 83% пацієнтів.

Підготувала Тетяна Ведмідь

Таблиця. Фармакологічна терапія ожиріння

Назва препарату	Переваги	Недоліки
Фентермін*	Низька вартість, суттєва втрата маси тіла (3-5%)	Профіль побічної дії, відсутність даних щодо тривалого використання
Топірама/фентермін**	Значна стабільна втрата маси тіла ( $> 5\%$ ), наявні дані щодо тривалого застосування ( $> 2$ років)	Висока вартість, тератогенність
Лоркасерин*	Профіль побічної дії, наявні дані щодо тривалого застосування	Висока вартість
Орлістат***	Несистемний, наявні дані щодо тривалого застосування	Незначна втрата маси тіла (2-3%), профіль побічної дії
Налтрексон/бупропіон	Суттєва втрата маси тіла, подолання залежності від їжі, наявні дані щодо тривалого застосування	Профіль побічної дії, помірно висока вартість
Ліраглутид***	Профіль побічної дії, наявні дані щодо тривалого застосування	Парентеральне введення

Примітки: \* не зареєстрований в Україні; \*\* зареєстрований один із компонентів; \*\*\* зареєстрований в Україні.

# Анкета читача



Заповніть анкету та надішліть за адресою:

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

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

Прізвище, ім'я, по батькові .....

Спеціальність, місце роботи .....

Індекс .....

місто .....

село .....

район ..... область .....

вулиця ..... будинок .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом. ....

роб. ....

моб. ....

E-mail: .....

\* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (ті пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис \_\_\_\_\_

## Здоров'я України

### Для нас важливо знати вашу думку!

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

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1. ....
2. ....
3. ....

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

Публікації яких авторів вас цікавлять? .....

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

На яку тему? .....

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації? .....

## ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я України

### Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України на 2021 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. +380(44) 364-40-28:

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

Передплатний індекс – 37632



**Для редакційної передплати на видання необхідно:**

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами:  
р/р UA 463510050000026003636466100 в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38391854
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

**Наша адреса:** ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35

**Телефон відділу передплати** +380 (44) 364-40-28,  
**e-mail:** [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)



Науково-освітній проект

## ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА

15-18 вересня 2021 р.

м. Львів

[www.endotime.com.ua](http://www.endotime.com.ua)

EndoSchool

EndoSchool



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

## Ми у соцмережах:



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



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



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



## МИ ПОРУЧ З ВАМИ

ЕЛЕЛІСО (таліглюцераза альфа) – перша схвалена у США ферментозамісна терапія на основі рослинних клітин, яка доступна зараз Вам і Вашим пацієнтам<sup>1,2,3</sup>

### Ферментозамісна терапія на основі рослинних клітин

#### ЕЛЕЛІСО (таліглюцераза альфа) – продемонстрував

- ▶ значне зменшення об'єму селезінки<sup>4,5</sup>
- ▶ значне зменшення об'єму печінки<sup>4,5</sup>
- ▶ значне покращення гематологічних показників<sup>4,5</sup>
- ▶ значне збільшення жирової фракції в поперековій частині хребта, що свідчить про елімінацію клітин Гоше з кісткового мозку<sup>6</sup>

**МІШЕЛЬ,**  
пацієнтка з хворобою Гоше 1 типу,  
яка приймає ЕЛЕЛІСО

**МАРТІН,**  
пацієнт з хворобою Гоше 1 типу,  
який приймає ЕЛЕЛІСО

- ▶ у пацієнтів, які перейшли з іміглюцерази на ЕЛЕЛІСО, залишалися стабільними об'єми селезінки і печінки та гематологічні показники хвороби Гоше 1 типу протягом 9 місяців<sup>4,7</sup>

**ПОКАЗАННЯ**  
ЕЛЕЛІСО рекомендований для лікування пацієнтів з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше 1-го типу.<sup>4</sup>

Література: 1. FDA Approval letter, NDA 022458. Reference ID: 3124792. Доступно по ссылке [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2012/022458s000ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2012/022458s000ltr.pdf) 2. Full Prescribing information, утверждена 01.05.2012. Reference ID: 3124792. Доступно по ссылке [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2012/022458s000ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2012/022458s000ltr.pdf) 3. Full Prescribing information, утверждена 01.05.2016. Reference ID: 4031397. Доступно по ссылке [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2012/022458s000ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2012/022458s000ltr.pdf) 4. Інструкція із застосування препарату Eleniso. РП № UA/14379/01/01 Наказ МОЗ України №1401 від 27.07.2018. S. A, Zimran A, Brill-Almon E, Chertkoff R, et al. Pivotal trial with plant-cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. Blood. Prepublished online September 6, 2011; doi:10.1182/blood-2011-07-366955. 6. Lvan Dussen, A, Zimran, E.M, Akkema, J.M.F.G, Aerts, M, Petakov, D, Elstein, H, Rosenbaum, D, Aviezer, E, Brill-Almon, R, Chertkoff, M, Maas, C.E.M, Hollak Taliglucerase alfa leads to favorable bone marrow responses in patients with type I Gaucher disease. Blood Cells, Molecules and Diseases 50 (2013) 206–211 7. Gregory M, Pastores al, A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. Blood Cells, Molecules and Diseases 53 (2014) 253–260

ЕЛЕЛІСО (таліглюцераза альфа) – порошок ліофізований для розчину для інфузій, по 200 ОД препарату у флаконі у картонній коробці.

**КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.**

Показання. Еленісо рекомендований для лікування пацієнтів з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше 1-го типу.

Протипоказання. Тяжкі алергічні реакції на таліглюцеразу альфа або інші компоненти препарату в анамнезі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Не встановлено.

Особливості застосування. Через можливий розвиток анафілаксії слід бути готовим надати належну медичну допомогу, коли застосовується Еленісо. Клінічні дослідження Еленісо не включали достатньої кількості пацієнтів віком від 65, щоб визначити, чи відрізняється їхня відповідь на лікування від відповіді пацієнтів молодшого віку. Еленісо слід застосовувати під час вагітності лише у випадку очевидної необхідності. Жінки з хворобою Гоше 1-го типу мають підвищений ризик викидня, якщо не лікувати та не контролювати симптоми хвороби до зачаття та під час вагітності. Вагітність може загострювати наявні симптоми хвороби Гоше 1-го типу або спричинити її нові прояви. Прояви хвороби Гоше 1-го типу можуть призвести до несприятливих наслідків вагітності, у тому числі гепатоспленомегалії, яка може перешкодити нормальному росту плода, і тромбоцитопенії, яка може спричинити виникнення кровотечі і крововиливу. Невідомо, чи проникає препарат Еленісо у грудне молоко людини. Оскільки багато лікарських засобів проникають у грудне молоко людини, препарат слід з обережністю застосовувати жінкам, які годують груддю. Оскільки під час клінічних досліджень з таліглюцеразою альфа повідомлялося про запаморочення, пацієнтам слід знати про реакцію їхнього організму на препарат Еленісо перед тим, як керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза для лікування дорослих, які раніше не отримували терапію, і дітей становить 60 одиниць/кг маси тіла кожні 2 тижні у вигляді 60-120-хвилинної внутрішньовенної інфузії.

Пацієнтам, які раніше отримували лікування іміглюцеразою в стабільному дозуванні, при переході з іміглюцерази на препарат Еленісо рекомендується починати лікування препаратом Еленісо у такій самій дозі. Інструкції щодо приготування та застосування дивіться повну інструкцію для застосування Еленісо.

Побічні реакції. У клінічних дослідженнях застосування препарату Еленісо (у вигляді початкової терапії та після переходу з лікування іміглюцеразою) найчастішими (≥5%) побічними реакціями були свербіж, гарячі приливи, головний біль, біль у суглобах, біль у животі, блювання, підвищена втомлюваність, біль у спині, запаморочення, нудота та висип. Більш детально інформацію дивіться повну інструкцію для застосування Еленісо.

Фармакологічні властивості. Еленісо – це рекомбінантний аналог лізосомальної глюкоцереброзидази людини, який каталізує гідроліз глюкоцереброзиду з утворенням глюкози і цераміду, знижуючи кількість накопиченого глюкоцереброзиду. Поглинання препарату у клітинні лізосоми опосередковується за зв'язуванням ланцюгів олігосахаридів манози Еленісо зі специфічними рецепторами манози на поверхні клітин, що призводить до інтерналізації та подальшого транспортування до лізосоми.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Рестраційне посвідчення № UA/14379/01/01, затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України 17.01.2020 № 91

ЗМІНИ ВНЕСНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17.09.2020 № 2119

