



Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади



№ 4 (56) 2021р.

15 000 примірників*
Передплатний індекс 37632



Академік НАМН України

Юрій Караченцев

**Омега-3
поліненасичені
жирні кислоти:
чому це працює?**

Читайте на сторінці **26**



Доктор медичних наук,
професор
Олена Радченко

**Гіперпаратиреоз
у практиці лікаря
загальної практики:
діагностична
настороженість**

Читайте на сторінці **6**



Доктор медичних наук
Любов Соколова

**Деменція
і хвороба Альцгеймера:
акцент на профілактику
прогресування
когнітивних розладів**

Читайте на сторінці **11**



Кандидат медичних наук
Лариса Луценко

**Коморбідність
при акромегалії:
пацієнторієнтована
терапевтична тактика**

Читайте на сторінці **15**



Рекомендації

**Уніфікований клінічний
протокол первинної,
вторинної (спеціалізованої)
та третинної
(високоспеціалізованої)
медичної допомоги
«Нецукровий діабет»**

Читайте на сторінці **17**

Saxenda[®]

Ліраглутид ін'єкція

**Інноваційна терапія
ожиріння, яка знижує масу тіла
у 9 з 10 людей^{1, 2, 4}**



**9 з 10 пацієнтів досягли
достовірного зменшення маси тіла²**



У 1 з 3 пацієнтів зниження ваги більше 10%³



Утримання результату протягом 3 років^{1, 3}

Список літератури:

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

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

Реєстраційне посвідчення № UA/18651/01/01, Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.2021. Склад: діюча речовина: ліраглутид; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду – аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виготовленого за технологією рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*; одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл; **допоміжні речовини:** натрію гідрофосфат, дигідрат; пропіленгліколь; фенол; кислота хлористоводнева (для корекції pH); натрію гідроксид (для корекції pH); вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10B J02. **Показання.** Лікарський засіб Саксенда® застосовують для зменшення маси тіла як доповнення до дієти зі зниженою калорійністю та збільшеною фізичною активністю у дорослих пацієнтів з початковим індексом маси тіла (ІМТ) більше 30 кг/м² (ожиріння) або від 27 до 30 кг/м² (надмірна маса тіла) за наявності хоча б одного супутнього захворювання, пов'язаного масою тіла, такого як дислікемія (переддіабет або цукровий діабет 2 типу), гіпертензія, дисліпідемія або обструктивне апное сну. Якщо через 12 тижнів після прийому добової дози 3,0 мг хворий не втратив щонайменше 5 % від початкової маси тіла, застосування лікарського засобу Саксенда® слід припинити. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза становить 0,6 мг на добу. Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту дозу слід збільшувати щотижня на 0,6 мг до досягнення добової дози 3,0 мг. **Спосіб введення.** Лікарський засіб Саксенда® призначений тільки для підшкірного введення. Його не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат вводять підшкірно 1 раз на добу у будь-який час незалежно від вживання їжі. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями були розлади травної системи (67,9 %). **Список побічних реакцій з боку імунної системи; порушення метаболізму і харчування; психічні розлади; з боку нервової системи; з боку серцево-судинної системи; з боку травної системи; з боку печінки та жовчних шляхів; з боку шкіри та підшкірних тканин; з боку нирок та сечовивідних шляхів; загальні розлади та реакції в місці ін'єкції; лабораторні дослідження. Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування – 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2–8 °С) подалі від морозильної камери. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник/Виробник.** А/Т Ново Нордиск. **Дата останнього перегляду.**

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



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

UA21SX00009

Йодомарин®

калію йодид



ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності ^{1,2}
- у період годування груддю ^{1,2} • у дорослих та дітей ^{1,2}

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

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

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вузлів щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетиформний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосу-

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

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП №UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, Р.П. № UA/0156/01/02. Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

** Згідно даних роздрібного аудиту Системи дослідження ринку «Фармак-плорер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код ЗН03С за період січень-листопад 2020 р.

UA_Jod_04-2021_V1_Press. Матеріал затверджено 12.02.2021.

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



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

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Білі плями в призначенні йодовмісних препаратів

У вересні 2021 року у форматі онлайн відбулося чергове засідання науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога». Із доповіддю про діагностику, лікування й профілактику йододєфіцитних станів, а також про доцільність призначення йодовмісних препаратів виступила провідний науковий співробітник Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України (м. Київ), кандидат медичних наук Юлія Валеріївна Булдігіна.

Ключові слова: йододєфіцитні стани, дифузний зоб, йодопрофілактика, йодовмісні препарати, йод.

Перші згадки про зоб, кретинізм і методи їх лікування і профілактики можна зустріти ще в трактатах Давнього Китаю. Доказом наявності йододєфіциту впродовж усієї історії людства є також живопис IX–XI століть. Так, часто портрети людей із зобом можна побачити серед робіт майстрів альпійських країн. Потовщення ший у святих в іконописі цієї епохи вважали ознакою божественного осяяння. У 1820 р. швейцарець Коіндет вперше представив науковій спільноті результати дослідження, яке продемонструвало позитивний вплив малих доз йоду на стан 150 пацієнтів із зобом. І лише наприкінці XIX ст. недостатню забезпеченість організму людини йодом було визнано основною причиною захворювань щитоподібної залози (ЩЗ).

За оцінками ВООЗ приблизно третина світової популяції проживає в йододєфіцитних регіонах. Україна, як і більшість країн Європи, є ендемічним за йододєфіцитом регіоном. Йододєфіцитні регіони визначають за середньою концентрацією йоду в сечі (медіаною). Якщо вона становить <100 мкг/л, регіон вважають йододєфіцитним. Наступним важливим показником напруженості йододєфіциту є частота виникнення зобу в популяції. Якщо вона перевищує 5%, регіон вважається ендемічним. У разі важкого йододєфіциту (медіана йоду в сечі <20 мкг/л) і поширеності зобу більш як 30% в 1–10% населення виявляють ознаки кретинізму, а в більшій частини жителів – затримку інтелектуального розвитку і різні неврологічні порушення. У районах із помірним і легким дєфіцитом йоду (медіана йодурії – 20–99 мкг/л) – 5–30% випадків кретинізму не спостерігають, але коефіцієнт інтелектуального розвитку (IQ) у більшій частини населення в середньому на 10–15 пунктів знижений проти такого в йодозабезпечених регіонах.

Йод є основною складовою для синтезу тиреоїдних гормонів. Він потрапляє у фолікули ЩЗ завдяки натрій-йодному симпортеру, надалі йод потрапляє в колоїд, де за допомогою тиреоїдної пероксидази і відбувається йодування тиреоглобуліну і синтез тиреоїдних гормонів (кон’югація, ендокитоз, протеоліз). Далі синтезовані тироксин і частково трийодтиронин у разі потреби, під впливом тиреотропного гормону (ТТГ), виділяються у кров.

Якщо в організмі йоду недостатньо, виділяється надлишкова кількість тиреоглобуліну і збільшується маса ЩЗ.

Під йододєфіцитними станами розуміють різноманітні наслідки, до яких призводить дєфіцит йоду в організмі людини – це зоб, гіпотиреоз, порушення розумового розвитку і слуху. Якщо тяжкий йододєфіцит виникає під час вагітності, він може бути асоційований із кретинізмом, підвищеним ризиком неонатальної і дитячої смертності. Навіть легкий дєфіцит йоду під час вагітності може призвести до порушення розвитку плода.

Спектр йододєфіцитних станів був описаний Hetzel у 1983 р., він залишається актуальним і донині (табл. 1).

Дєфіцит йоду призводить до зниження IQ на 15–20%. Це відбувається тому, що в умовах нестачі йоду діти швидко втомлюються, виснажуються. Їм важко зосереджувати увагу, аналізувати та запам’ятовувати інформацію, отримувати нові знання і навички. Загальна щорічна втрата IQ через йододєфіцит у країні становить 462 700 одиниць – це можна порівняти із сумою показників IQ понад 3 тис геніїв. Отже, йододєфіцит формує відстале суспільство. Спочатку дітям після закінчення школи важко отримати професію і достатній заробіток. У дорослих слабшає імунітет, погіршується пам’ять і працездатність. Щорічні економічні втрати, пов’язані зі зниженням продуктивності праці в Україні, становлять щонайменше 43,8 млн доларів США (понад 5 млн пропущених робочих днів). Як висновок, країна втрачає інтелектуальний, освітній, професійний і науковий потенціал.

Дифузний зоб є першою ознакою йододєфіциту. найчастіше перебіг цієї патології відбувається безсимптомно. Можливі симптоми визначаються локалізацією зобу і динамікою його перебігу (механічна компресія трахеї – диспноє, механічна компресія стравоходу – дисфагія). Зазвичай зоб стає помітним, коли об’єм ЩЗ збільшується до ≥40 мл.

Дєфіцит йоду – це також фактор розвитку і прогресування вузлів ЩЗ. Спочатку формується дифузний еутиреоїдний зоб, на тлі якого поступово розвивається загатовузовий еутиреоїдний зоб. Якщо ситуація з йододєфіцитом

залишається незмінною, наступним етапом є формування токсичної аденоми і тиреотоксикозу.

За умови дєфіциту йоду збільшується кількість захворювань на папілярний і фолікулярний рак ЩЗ (табл. 2).

Важливим моментом у профілактиці йододєфіциту є його діагностика. Варто зазначити, що визначення екскреції йоду із сечею не є інформативним для оцінки стану йододєфіциту в конкретної особи, а використовується лише для скринінгових досліджень, оскільки йодурія залежить від харчування, яке передувє збору сечі.

Методів індивідуальної йододіагностики немає, оскільки йододєфіцит – це проблема конкретної географічної території, де встановлений дєфіцит йоду. Індивідуально оцінити цей стан у конкретного пацієнта можна вже за клінічними наслідками, наприклад за розвитком зобу і збільшенням концентрації тиреоглобуліну.

Інформованість популяції щодо зазначеної проблеми залишається низькою. За даними лабораторії інституту, загалом 39% населення дізнається про йододєфіцит завдяки радіо і телебаченню, у 15% випадків – із газет і журналів і в такому самому відсотку випадків – від друзів і родичів. У 30% випадків ця інформація надходила від медичних працівників, які, до речі, також не обізнані належним чином.

Йодопрофілактика буває двох видів. Масова («німа») полягає в постійному використанні населенням конкретної країни йодованої солі як універсального носія цього хімічного елемента. Групову та індивідуальну йодну профілактику проводять у країнах, де не здійснюється масова профілактика; вона направлена на захист найвразливіших верств населення – дітей, підлітків, вагітних, жінок у період лактації. Але і в країнах, де проводять масову профілактику, вагітним і жінкам-годувальницям додатково призначають індивідуальну йодну профілактику через підвищену потребу в надходженні йоду в ці періоди життя.

Стан профілактики дєфіциту йоду в Україні залишається вкрай незадовільним. Аналіз анкет-опитувальників показав, що в окремих населених пунктах частота постійного споживання йодованої солі сягала 50%, в інших – 30%, загалом по Україні йодовану сіль споживає лише 26% населення. З огляду на світовий досвід, це дуже мало. За цим критерієм рівня профілактики йододєфіциту Україна посідає передостаннє місце в Європі.

У нашому суспільстві тема йодопрофілактики оповита певними міфами, на яких варто зупинитись окремо.

Міф 1 – дєфіцит йоду можна компенсувати харчуванням (правда: єдиний спосіб – щоденне споживання свіжої морської риби і морепродуктів).

Міф 2 – йодована сіль нестійка, зберігається недовго, випаровується за високої температури (правда: раніше використовували 23 мг йодиду калію на 1 кг солі, тепер – 40 мг йодату калію на 1 кг солі. Сполука є стійкою і майже не випаровується під час приготування їжі. За умови щоденного вживання 6 г солі до організму надходить 150 мкг йоду).

Міф 3 – йодовану сіль не можна використовувати для консервації (правда: вагомий контраргумент – це якість консервованих продуктів країн Західної Європи, в яких використовують лише йодовану сіль).

Міф 4 – алергія на йод (правда: йод – мікроелемент, а алергічні реакції виникають тільки на органічні речовини).

Міф 5 – морська сіль краща за йодовану (правда: на жаль, у процесі випаровування, очищення, сушіння йод із морської солі майже повністю зникає. Так, в 1 г морської солі міститься приблизно 1 мкг йоду, а в йодованій солі – 40 мкг).

Міф 6 – багатьом людям йод протипоказаний (правда: йод протипоказаний лише пацієнтам після хірургічного лікування раку ЩЗ під час підготовки до терапії радіоактивним йодом).

Рекомендовані ВООЗ рівні щоденного споживання йоду наведено в таблиці 3.

Індивідуальну профілактику йододєфіциту проводять препаратами йодиду калію.



Ю.В. Булдігіна

На фармацевтичному ринку України представлений препарат Йодомарин у двох дозуваннях – 100 і 200 мкг. Щоденний прийом препарату Йодомарин 100 протягом 6 міс чинить позитивний вплив на зростання, розвиток, стан вищих психічних і розумових функцій, супроводжується зниженням частоти гострих респіраторних захворювань у дітей віком 3–6 місяців. Згідно з наказом № 254 МОЗ України індивідуальна йодна профілактика в період вагітності та під час годування груддю має проводитися препаратами, які містять йодид калію, у добовій дозі 200 мкг на добу. Дітям старше 12 років призначають по 1–2 таблетки (100–200 мкг) Йодомарин 100. Немовлятам і малюкам Йодомарин – у дозі 50–100 мкг. Зручністю застосування препарату є можливість індивідуального підбору дози відповідно до міжнародних рекомендацій із боротьби з йододєфіцитом. Якщо вагітна чи мати-годувальниця використовує йодовану сіль, вона вже отримує 150 мкг йоду, що необхідно враховувати, призначаючи дозу препарату Йодомарин.

Харчові йодовмісні добавки вагітним і жінкам-годувальницям не рекомендуються, оскільки такі добавки не мають у своєму складі чітко визначеної і, головне, контрольованої кількості йоду. Також, згідно з висновком Наукового комітету з харчування Європейської комісії здоров’я та захисту споживача 2002 року, вживання збагачених йодом препаратів морських водоростей, особливо висушених продуктів, може спричинити небезпечне надмірне надходження йоду, із ризиком виникнення порушення функції ЩЗ. Необхідно пам’ятати, що передозування йоду так само небезпечно, як і його нестача. Жінкам-годувальницям треба уникати споживання високих доз йоду – 500–1100 мкг/добу, оскільки неадекватне проведення йодної профілактики може бути причиною виникнення аутоімунного тиреоїдиту, гіпотиреозу та йодіндукованого тиреотоксикозу.

За наявності певних факторів ризику рекомендовано проведення дослідження вмісту ТТГ гіпофіза. Такими ризиками є:

- проживання в місцевості з нестачею йоду (від помірної до тяжкої; майже по всій території України визначається помірна йодна недостатність);
- наявність в анамнезі: гіпотиреозу/гіпертиреозу або поточних симптомів / ознак дисфункції ЩЗ; опромінення голови/ший або операцій на ЩЗ; викидня, передчасних пологів, безпліддя; аутоімунних захворювань ЩЗ або її дисфункції; ожиріння III ступеня (Індекс маси тіла] ІМТ >40 кг/м²);
- наявність антитіл до ЩЗ (антитіла до пероксидази/тиреоглобуліну) або зобу;
- вік понад 30 років;
- цукровий діабет I типу або інші аутоімунні захворювання;
- більш як 2 попередні вагітності;
- застосування препаратів аміодарону або літію, нещодавне введення йодовмісних рентгеноконтрастних речовин.

Усім вагітним жінкам при будь-якій дисфункції ЩЗ необхідно призначати пероральне лікування від початку вагітності до пологів.

Проблема дєфіциту йоду залишається актуальною донині і стосується країн із різним рівнем доходів. На щастя, її вирішення не потребує масштабних економічних витрат, а полягає в щоденному застосуванні йодованої солі і/або, за наявності показань, калію йодиду. Вартість терапії Йодомарином становить 1–2 грн/добу. Застосування цього препарату є основною складовою успішної профілактики йододєфіцитних станів, оскільки Йодомарин містить фізіологічну дозу йоду.

Підготувала Катерина Рихальська



Реімбурсація препаратів інсуліну: які відбулися зміни

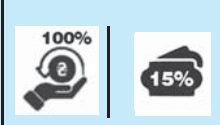
Із 1 жовтня 2021 року Національна служба здоров'я України (НСЗУ) розпочала адмініструвати програму реімбурсації препаратів інсуліну. На 3 місяці 2021 року (із жовтня по грудень) на програму виділено 660 млн грн. Цього достатньо, щоби забезпечити всіх пацієнтів інсуліном безоплатно – за умови запровадження і дотримання певних чітких правил.

До категоризації, тобто визначення груп пацієнтів, які можуть отримати інсулін, внесено зміни. Залежно від того, до якої групи належить пацієнт, він має право на певний вид інсуліну і форму його відпуску. Категоризація розширює доступ незахищених категорій осіб до більш зручних форм інсуліну людського і передбачає забезпечення безоплатно інсуліном людини в картриджі чи шприц-ручці пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) із функціональними порушеннями верхніх кінцівок травматичного або неврологічного характеру. Принципи визначення категорій пацієнтів регулюються постановою КМУ від 28.07.2021 № 854.

Із переходом програми забезпечення інсулінами в адміністрування НСЗУ посиляться контроль за випискою препаратів інсуліну відповідно до категоризації через застосування електронних інструментів. Діятиме електронний рецепт.

Лікар-ендокринолог створює план лікування в електронній системі охорони здоров'я з визначенням типу, виду і дозування препарату. На основі індивідуального плану лікування формуватиметься електронний рецепт на препарати інсуліну.

Групи пацієнтів, які мають право отримати певний тип і форму інсуліну безоплатно або з доплатою 15%

Групи пацієнтів	1	2	3	4	5	
	Діти віком до 18 років і Вагітні жінки	Учні загальноосвітніх навчальних закладів і здобувачі вищої освіти віком до 25 років, які навчаються заочною формою здобуття освіти, за умови наявності учнівського (студентського) квитка	Пацієнти з ЦД із порушенням зору (у разі, коли зір із корекцією менше 0,4 на оці, що бачить краще)	Пацієнти з ЦД із функціональними порушеннями верхніх кінцівок травматичного або неврологічного характеру* *		 Флакони Картриджі Шприц-ручка 100% Повне відшкодування 15% Часткове відшкодування (сума доплати, яка сплачується пацієнтом аптечному закладу, становить 15% роздрібною ціною певного препарату інсуліну)
Тип і форма випуску препарату інсуліну	 Інсулін людський / Аналог інсуліну		 Інсулін людський Аналог інсуліну			
Тип відшкодування	 100%		 100%		 15%	
Групи пацієнтів	6	7	8	9	10	
	Пацієнти з ЦД, які отримували безперервне лікування препаратами інсуліну (людського), у разі досягнення цільового рівня компенсації (HbA _{1c} <7,5%) протягом 6 місяців	Пацієнти з ЦД, яким за результатами обстеження в умовах стаціонару підтверджено наявність алергії на інсулін (людський)	Пацієнти з ЦД, в яких під час лікування інсуліном (людським) спостерігаються випадки тяжкої гіпоглікемії (≥2 випадка протягом 6 місяців)	Пацієнти з ЦД, які отримували безперервне лікування аналогами інсуліну, у разі досягнення цільового рівня компенсації (HbA _{1c} <7,5%) протягом 6 місяців	Пацієнти з ЦД	
Тип і форма випуску препарату інсуліну	 Інсулін людський Аналог інсуліну	 Аналог інсуліну	 Аналог інсуліну	 Інсулін людський Аналог інсуліну	 Інсулін людський Аналог інсуліну	
Тип відшкодування	 100%	 100%	 100%	 100%	 15%	 100% 15% 15%

Усі пацієнти, які потребують інсулінотерапії, мають безоплатний доступ до базового лікування

Логіка процесу передбачає, що електронний план лікування і перший електронний рецепт випише ендокринолог. Але технічну можливість виписати перший рецепт має і сімейний лікар, з яким укладено декларацію. Отже, якщо з якихось причин ендокринолог не може виписати перший рецепт (у відпустці тощо), для його виписки пацієнта потрібно скерувати до сімейного лікаря, з яким укладено декларацію. Виписати повторний електронний рецепт відповідно до визначеного ендокринологом плану лікування, зможе або лікар-ендокринолог або сімейний лікар. Кожен пацієнт буде верифікований через електронну систему охорони здоров'я. В електронній картці пацієнта будуть зафіксовані його план лікування, дані про стан здоров'я, результати аналізів, інформація про лікарські засоби, які він отримав за електронним рецептом. Тобто вся інформація, необхідна для супроводу й лікування таких пацієнтів.

При створенні плану лікування діє принцип екстериторіальності. Це означає, що будь-який лікар-ендокринолог може створити первинний план лікування пацієнту і виписати перший електронний рецепт. Якщо при створенні плану лікування ви зіткнулися з технічними проблемами, будь ласка, зверніться до служби підтримки вашої МІС. Детальніше щодо принципів визначення категорій пацієнтів можна дізнатися на курсі Академії НСЗУ «Ведення ЕМЗ пацієнтів із діабетом на амбулаторному рівні».

За матеріалами <https://nszu.gov.ua/>

З М І С Т

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Білі плями в призначенні йодовмісних препаратів

Науково-освітній проєкт «Школа ендокринолога» (вересень 2021 року). Діагностика, лікування і профілактика йододефіцитних станів, а також доцільність призначення йодовмісних препаратів.

Ю.В. Булдігіна 3

Гіперпаратиреоз у практиці лікаря загальної практики: діагностична

настороженість. Огляд літератури та клінічні випадки

Складним завданням для лікаря загальної практики є раннє виявлення гіперфункції паращитоподібних залоз, частота якої неухильно зростає. Часто ця патологія залишається не діагностованою, що зумовлено значним поліморфізмом клінічних ознак унаслідок різноманіття причин і механізмів патогенезу первинного, вторинного чи третинного гіперпаратиреозу.

О.М. Радченко, Н.С. Бек 6, 8

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої)

та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Нецукровий діабет»

Нецукровий діабет об'єднує декілька захворювань різної етіології, для яких характерна гіпотонічна поліурія – виділення великої кількості гіпотонічної сечі. У клінічній практиці трапляються переважно три основні типи НЦД: центральний, нефрогенний і первинна полідіпсія. Центральний НЦД – тяжке нейроендокринне захворювання, зумовлене дефектом синтезу, транспорту або осморегульованої секреції вазопресину (антидіуретичного гормону, АДГ), що призводить до нездатності нирок реабсорбувати воду і концентрувати сечу і проявляється вираженою спрагою та екскрецією великої кількості гіпотонічної сечі. 17-19

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Метформін: нові грані та можливості

Науково-освітній проєкт «Школа ендокринолога» (вересень 2021 року). Нові можливості призначення метформіну, визнаному науковцями найчастіше використовуваним цукрознижувальним лікарським засобом у світі.

А.М. Урбанович 20-21

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Реімбурсація препаратів інсуліну: які відбулися зміни

Із 1 жовтня 2021 року Національна служба здоров'я України розпочала адмініструвати програму реімбурсації препаратів інсуліну. На 3 місяці на програму було виділено 660 млн грн. Цього достатньо, щоби забезпечити всіх пацієнтів інсуліном безоплатно – за умови запровадження і дотримання певних чітких правил. 4

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 фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
- В.П. Черних**, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України
- Л.О. Яшина**, д. мед. н., професор, завідувач відділення діагностики, клінічної фармакології і терапії захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»



Науково-освітній проєкт

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА

22-26 лютого 2022 р.
м.Київ
www.endotime.com.ua

EndoSchool



Видавець ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»
Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболическі розлади»
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

Свідоцтво KB №14878-3849P від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37632

Адреса для листів:
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Контактні телефони:
Редакція **(044) 364-40-11**
Відділ маркетингу **(044) 364-40-17**
Відділ передплати та розповсюдження **(044) 364-40-28**
Підписано до друку: грудень 2021

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.

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ ІНК»
Офіс 1, вул. Зодчих, 50-а, м. Київ, 03162.

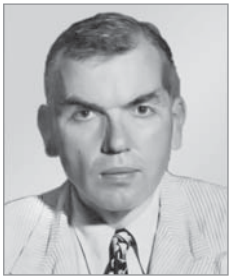
Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболическі розлади» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

О.М. Радченко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2,
Н.С. Бек, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Гіперпаратиреоз у практиці лікаря загальної практики: діагностична настороженість

Огляд літератури та клінічні випадки

Складним завданням для лікаря загальної практики є раннє виявлення гіперфункції парашитоподібних залоз (ПЩЗ), частота якої неухильно зростає [1-3]. Поширеність первинного гіперпаратиреозу (ГПТ) досягає 0,3% у загальній популяції, а серед жінок віком >50 років – 1%, але часто ця патологія залишається недіагностованою [4], що зумовлено значним поліморфізмом клінічних ознак унаслідок різноманіття причин і механізмів патогенезу первинного, вторинного чи третинного ГПТ [3, 5].



Ендокринолог Фуллер Олбрайт (1900-1969), відомий американський дослідник метаболізму кальцію, надав афористичне римоване визначення ГПТ – «хвороба кісток, каменів, скарг і стогонів» (disease of bones, stones, moans, and groans) [6].

Патоморфологія

ПЩЗ – периферійні органи ендокринної системи; здебільшого їх 4 (2 верхні та 2 нижні, $\approx 13\%$ – >4). Вони локалізовані на задній поверхні щитоподібної залози та складаються із залозистих клітин паратироцитів, розташованих у вигляді тяжів-трабекул. З огляду на те що ПЩЗ є ледь відмінною візуально від щитоподібної залози, жиру чи лімфатичних вузлів, вона добре розпізнається мікроскопічно за щільним розташуванням клітин (на відміну від фолікулярної будови щитоподібної залози). ПЩЗ продукують паратгормон (ПГ) із численними біологічними ефектами (табл. 1). Функціональний стан ПЩЗ і рівень кальцію в крові регулюються нервовими та гуморальними шляхами. Навіть незначне зниження концентрації Ca^{2+} крові спричиняє негайне підвищення секреції ПГ. Серед інших модуляторів секреції ПГ виокремлюють Mg^{2+} , катехоламіни, глюкокортикоїди, естрогени та прогестерон. Загалом в організмі людини міститься ≈ 1 кг кальцію: 99% – у кістках, 1% – у м'яких тканинах, позаклітинно та в крові. Іонізований кальцій впливає на процеси скорочення м'язів, передавання нервового збудження, стабільність клітинних мембран, зсідання крові.

Таблиця 1. Біологічні ефекти ПГ
У поєднанні з кальцитоніном, кальциферолом і вітаміном D_3 регулює обмін кальцію та фосфору, підвищуючи їхню концентрацію в сироватці крові
Забезпечує всмоктування кальцію в травному каналі
Збільшує реабсорбцію кальцію в дистальних канальцях нефронів
Активує резорбцію кальцію в кістках, а також стимулює функцію остеобластів
Підвищує екскрецію фосфатів і бікарбонатів через пригнічення їхньої реабсорбції в проксимальних канальцях, що зумовлює олужнення сечі
Збільшує кліренс води, отже, і сечі
Підвищує активність 1α -гідроксилази, яка синтезує активну форму вітаміну D_3

Надмірний синтез і секреція ПГ спричиняють ГПТ, перші випадки якого описані лише в 30-х роках минулого століття. Сьогодні таких повідомлень можна нарахувати тисячі. Питанням первинного ГПТ у базі PubMed присвячено >12 тис робіт, однак інтерес до цього питання останнім часом не слабшає, оскільки ключові теоретичні засади первинного ГПТ дещо змінилися (табл. 2); наразі виокремлюють 3 клінічні фенотипи хвороби [5, 6].

Таблиця 2. Ключові положення щодо первинного ГПТ (згідно з Walker M.D., Silverberg S., 2018)
Первинний ГПТ є звичайним ендокринним порушенням, що характеризується гіперкальціємією та підвищенням або неадекватно нормальним рівнем ПГ; діагностується біохімічно
За останні 50 років клінічний профіль первинного ГПТ змінився від високосимптоматичної хвороби до переважно асимптоматичної, однак з доказами субклінічного втягнення органів-мішеней
Навіть асимптоматичні пацієнти мають скелетні зміни (виявляються інструментально, наприклад двоенергетичною рентгенівською абсорбціометрією), а субклінічні маніфестації охоплюють остеопороз і гіперкальціурію, а також мовчазні переломи хребців та уролітіаз
Діагноз нормокальціємічного первинного ГПТ є правомірним лише після виключення вторинних випадків ГПТ, однак це часто обмежується анамнезом і відповіддю на хірургічне втручання
Паратиреоїдектомія досвідченим хірургом-ендокринологом рекомендована для пацієнтів із симптоматичним ГПТ або субклінічним втягненням органів-мішеней; ізольована медикаментозна терапія гіперкальціємії, скелетних і ниркових наслідків є недостатньою

Найчастіші причини первинного ГПТ – парааденома, первинна гіперплазія (15-18%) чи доброякісна пухлина (82-85%), тоді як вторинний і третинний ГПТ розвиваються у відповідь

на тривалу гіпокальціємію й супроводжуються гіперплазією ПЩЗ (вторинний ГПТ) або їхньою аденоматозною трансформацією з подальшою автономією (третинний ГПТ) [4, 6].

Епідеміологія первинного ГПТ остаточно не встановлена, оскільки залежить насамперед від охоплення населення скринінговими дослідженнями вмісту кальцію та ПГ (захворюваність є вищою у високорозвинених країнах Заходу та нижчою в країнах Азії, Африки, Латинської Америки), однак поширеність первинного ГПТ у світі поступово зростає. Частота первинного ГПТ вища серед жінок (3:1), а також серед чорношкірої популяції США [5, 6].

Етіологія і фактори ризику

Переважаючий первинний ГПТ – хвороба без аналогічного родинного анамнезу. Факторами, пов'язаними з виникненням ГПТ, вважають постійно низьке вживання кальцію, зменшення фізичної активності, високий індекс маси тіла (ІМТ), артеріальну гіпертензію, тривале застосування медикаментів (фуросеміду, тіазидів, літію), опромінення ший [5-7].

Майже 10% пацієнтів із ГПТ мають різноманітні генетичні аномалії, 6 із них на сьогодні є відомими [4]. Вивчення генетичних аспектів первинного ГПТ та опис типових хромосомних аномалій дали можливість виокремити синдром множинних ендокринних неоплазій (multiple endocrine neoplasia, MEN), який розвивається за 3 типами (1, 2A та 2B). Найчастіше спостерігається синдром MEN1 – синдром Вермера (Wermer syndrome) з автосомно-домінантним успадкуванням, пов'язаний із мутацією 11 пари хромосом (11q13), що характеризується проліферацією нейроендокринних клітин та одночасним ураженням ПЩЗ, гіпофіза, підшлункової залози, іноді – надниркових і щитоподібної залоз [4]. Першим проявом синдрому MEN1 часто є первинний ГПТ, який виникає у 95% носіїв мутації гена MEN1 у віці до 40 років, однак його перебіг переважно є безсимптомним упродовж тривалого часу. За наявності синдромів MEN2 типу ураження ПЩЗ не є провідним, зокрема MEN2A включає паратиреоїдну аденому чи гіперплазію (5-10%), феохромоцитому (80%), медулярний рак щитоподібної залози (98-100%), а MEN2B взагалі не супроводжується клінічно значущим ураженням ПЩЗ. Описані випадки родинної гіпокальціурічної гіперкальціємії на підставі рідкісного порушення гена кальцій-чутливого рецептора (calcium-sensing receptor, CASR), яка також діагностується в пацієнтів до 30-річного віку, в яких добова екскреція кальцію із сечею не перевищує 100 мг, а відношення кліренсів кальцію до креатиніну <0,01 [4-7].

Відомі 3 клінічні фенотипи первинного ГПТ:

- 1) помірна асимптоматична гіперкальціємія;
- 2) високий уміст ПГ із нормокальціємією – постійно нормальним іонізованим сироватковим та альбумін-корегованим кальцієм;
- 3) переважання залучення органів-мішеней [8, 9].

Клініка первинного ГПТ зумовлена насамперед рівнем збільшеного кальцію крові – клінічним фенотипом [4, 8, 9]. Найчастіше первинний ГПТ діагностується в жінок після менопаузи. Типовими клінічними стигматами вважаються поліурія, полідипсія, анорексія, блювання, дегідратація, закрепи, аритмії, порушення психічного стану, скелетні зміни (у 10-25% пацієнтів: переломи, кісткові деформації та кісткові болі). За умови фенотипу з переважанням уражень органів-мішеней спостерігаються нефролітіаз (21-55%), гіперкальціурія та порушення функції нирок. До уражень шлунково-кишкового тракту належать пептична виразка дванадцятипалої кишки, шлунка, зміни стравоходу та кишечника, жовчнокам'яна хвороба, панкреатит. З боку нервової системи доволі рано розвиваються загальмованість, зниження пам'яті, депресія, апатія, у тяжких випадках – психози. Ураження серцево-судинної системи проявляються артеріальною гіпертензією, кальцинозом міокарда та клапанів серця. Варто зазначити, що саме в таких випадках диференціація первинних і вторинних форм ГПТ стає утрудненою та потребує особливо ретельного структурно-функціонального стану ПЩЗ. Серед стаціонарних пацієнтів частота первинного ГПТ становить 1:200, серед хворих із панкреатитом, пептичною виразкою та жовчнокам'яною хворобою – 1:30, а із сечокам'яною хворобою – 1:10. Однак поєднання уролітіазу, холелітіазу та пептичної виразки шлунка в одного пацієнта майже на 100% свідчить про ГПТ.



О.М. Радченко

Таблиця 3. Діагностичні заходи за підозри на первинний ГПТ	
Основні	ПГ сироватки, кальцій, фосфор, активність лужної фосфатази, сечовина, креатинін із визначенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), уміст вітаміну D
	УЗД нирок і пошук уролітіазу
	Добова екскреція із сечею кальцію та креатиніну
Додаткові	Променеве дослідження кісток (хребет, особливо поперековий відділ, стегнові кістки та кістки передпліччя, зокрема нижня третина) (рентгенографія, КТ)
	Прицільна інструментальна діагностика остеопорозу (денситометрія, двоенергетична рентгенологічна абсорбціометрія, трабекулярна кісткова шкала, периферійна кількісна КТ з високою роздільною здатністю)
За показаннями: УЗД і рентгенографія органів черевної порожнини, фіброгастродуоденоендоскопія, урографія, цистоскопія. Обстеження інших органів і систем стандартними та додатковими методами	

Діагностика первинного ГПТ є комплексною (табл. 3), однак за відсутності діагностичної настороженості вона часто утруднена [9, 10].

Основними критеріями ГПТ є гіперкальціємія та невідповідно високий чи високий нормальний рівень ПГ щодо цього високого рівня кальцію, оскільки в усіх інших випадках гіперкальціємії уміст ПГ має бути зменшеним. Однак і в разі гіперкальціємічного фенотипу періодично вміст кальцію може бути нормальним. Останнім часом нормокальціємічний фенотип первинного ГПТ став набагато частіше діагностуватися у зв'язку з діагностичною спрямованістю лікарів щодо остеопорозу та зменшення кісткової маси, тому визначення ПГ стає все частішим у клінічній практиці, однак цей фенотип потребує найретельнішого виключення вторинних причин ГПТ. Потрібно зазначити, що зараз дещо змінюються погляди на рівень нормокальціємії; вважається, що навіть верхні межі норми рівня кальцію крові можуть бути порівняно високими в пацієнтів, у яких раніше він був доволі низьким [6]. Саме тому високі нормальні рівні кальцію крові зовсім не виключають ГПТ, і це потребує певної діагностичної настороженості щодо ГПТ.

Окрім того, деякі речовини, як-от біотин (водорозчинний вітамін групи В, який міститься у вітамінних комплексах, особливо в засобах для догляду за волоссям) і низка інших медикаментів (табл. 4), можуть штучно змінювати рівень ПГ й ускладнювати діагностику ГПТ. Кількість кальцію, крім ГПТ, може зростати в пацієнтів зі злоякісними пухлинами (особливо за метастазів у кістках, паранеопластичних реакцій, гемобластозів), а також із тиреотоксикозом, тривалою іммобілізацією, гіпервітамінозом D, недостатністю надниркових залоз, саркоїдозом, хворобами нирок і в разі застосування низьки медикаментів.

Таблиця 4. Норми гормонів і кальцію та впливи на них медикаментів			
Показник	Норма	Знижують	Підвищують
ПГ	18,5-88,0 пг/мл	Циметидин, піндолол, пропранолол, оральні контрацептиви, ділтіазем, гентаміцин, гідроксид алюмінію, преднізолон, сульфат магнію, тіазиди, вітамін D, біотин	Протисудомні, фосфати, верапаміл, рифампіцин, естрогени
Кальцій	2,18-2,60 ммоль/л	Альбутерол, барбітурати, алпростадил, аміноглікозиди (гентаміцин), фосфати, аспарагіназа, кальцитонін, діуретики, кортикостероїди, естрогени (після менопаузи), глюкагон, глюкоза, інсулін, ізоніазид, послаблювальні, магній, метицилін, фенітоїн, тетрациклін (у вагітних), фториди, оксалати, сульфати	Лужні антациди, андрогени, калустерон, даназол, діетилstil'бестрол, дигідротаксистерол
Кальцій іонізований (вільний)	1,2-1,8 (1,1-1,35; 1,03-1,25) ммоль/л, у різних лабораторіях		

Рентгенологічно скелетні зміни проявляються вогнищами лізису в кістках, субперіостальною резорбцією кісток фаланг кистей, кістковими кистами, які виявляються в заавансованих випадках ГПТ. Однак упродовження чутливих методів дослідження кісткової тканини (денситометрія, двоенергетична рентгенологічна

Продовження на стор. 8.

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Деменція і хвороба Альцгеймера:

акцент на профілактику прогресування когнітивних розладів

Міждисциплінарна експертна дискусія «EndoTime за філіжанкою кави» була присвячена проблемам лікування деменції та хвороби Альцгеймера. В обговоренні взяли участь лідери думок різних спеціальностей, кожна з яких нерозривно пов'язана з деменцією. Зі своїм поглядом на проблему слухачів поділилися провідні вітчизняні спеціалісти. 11-13

Омега-3 поліненасичені жирні кислоти: чому це працює?

За останні 20 років із боку науки і суспільства відбулося помітне посилення інтересу до омега-3 і омега-6 поліненасичених жирних кислот та їхнього впливу на здоров'я людини.

Ю.І. Караченцев, М.Р. Микитюк 26-30

МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ

Новітні можливості допомоги людям з ожирінням –

контроль ваги за допомогою нового препарату Саксенда®

На думку таких авторитетних міжнародних організацій, як Всесвітня організація охорони здоров'я і Всесвітня федерація ожиріння, ожиріння – це не просто косметичний дефект, а хронічна рецидивуюча хвороба. Але, на жаль, переважна більшість пацієнтів із надлишковою вагою не сприймають свою проблему як захворювання, а лікарі, своєю чергою, рідко надають рекомендації зі зменшення ваги. Проте сьогодні в Україні вже є лікарські препарати, які можуть суттєво допомогти в боротьбі з надмірною вагою і запобігти розвитку цілого каскаду коморбідних захворювань у таких пацієнтів. 9-10

РІДКІСНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Коморбідність при акромегалії: пацієнторієнтована терапевтична тактика

Науково-освітній проект «Школа ендокринолога» (листопад 2021 року). Особливості терапії акромегалії з урахуванням коморбідної патології.

Л.А. Луценко 15-16

Відкрите дослідження безпеки застосування таліглуцерази альфа в пацієнтів

із хворобою Гоше, які потребують ферментної замісної терапії

У багатоцентровому відкритому дослідженні з розширеним доступом вивчали безпеку рекомбінантної таліглуцерази альфа, що експресується рослинними клітинами, для ферментної замісної терапії дорослих із хворобою Гоше 1 типу, які раніше застосовували іміглуцеразу. Пацієнти отримували таліглуцеразу альфа кожні 2 тиж протягом 9 міс у дозі, еквівалентній попередній дозі іміглуцерази (частина А) яку надалі було продовжено до 33 міс (частина В). 23-24

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com або за телефоном (044) 364-40-28
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28**; поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123**, електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 201,19 грн
- на 3 місяці – 601,07 грн
- на 6 місяців – 1196,14 грн
- на 12 місяців – 2387,28 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 39530644, UA633510050000026004629765000
АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія» Передплатний індекс – 89326 Періодичність виходу – 4 рази на рік Вартість передплати на рік – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія» Передплатний індекс – 37639 Періодичність виходу – 6 разів на рік Вартість передплати на рік – 739,00 грн, на півріччя – 372,50 грн
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія» Передплатний індекс – 37635 Періодичність виходу – 4 рази на рік Вартість передплати на рік – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія» Передплатний індекс – 37633 Періодичність виходу – 4 рази на рік Вартість передплати на рік – 501,00 грн, на півріччя – 253,00 грн
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» Передплатний індекс – 37634 Періодичність виходу – 6 разів на рік Вартість передплати на рік – 733,90 грн, на півріччя – 369,95 грн	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія» Передплатний індекс – 37631 Періодичність виходу – 4 рази на рік Вартість передплати на рік – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія» Передплатний індекс – 37638 Періодичність виходу – 4 рази на рік Вартість передплати на рік – 500,16 грн, на півріччя – 252,58 грн	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія» Передплатний індекс – 49561 Періодичність виходу – 4 рази на рік Вартість передплати на рік – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади» Передплатний індекс – 37632 Періодичність виходу – 4 рази на рік Вартість передплати на рік – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія» Передплатний індекс – 86683 Періодичність виходу – 4 рази на рік Вартість передплати на рік – 495,88 грн, на півріччя – 250,44 грн



НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім «Здоров'я України», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
Телефон відділу передплати **+38(044) 364-40-28**,
e-mail: podpiska@health-ua.com,
www.health-ua.com

www.health-ua.com



О.М. Радченко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, Н.С. Бек, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Гіперпаратиреоз у практиці лікаря загальної практики: діагностична настороженість

Огляд літератури та клінічні випадки

Продовження. Початок на стор. 6.

абсорбціометрія) продемонструвало втягнення кісткової системи й у випадках із незначними клінічними проявами.

Отже, різноманітність клінічних проявів ГПТ і пов’язані з ними труднощі ранньої діагностики диктують необхідність урахування та виключення цієї патології лікарями різних спеціальностей (насамперед сімейними лікарями). Саме тому доцільним є опис власного спостереження [11].

Клінічний випадок первинного ГПТ

Пацієнт (віком 36 років) скаржитися на часті головні болі, запаморочення, підвищення артеріального тиску (АТ) до 180/110 мм рт. ст. Вважає себе хворим 6 років, коли помітив підвищення АТ і болі в попереку. Амбулаторно виявлені конкрети в правій нирці та діагностовано симптоматичну артеріальну гіпертензію ниркового генезу. 4 роки перебував під спостереженням терапевта й уролога. 2 роки тому після ниркової кольки успішно виконано правобічну черезшкірну нефролітотрипсію. Упродовж року пацієнт не мав скарг із боку сечовидільної системи, однак спостерігалися епізоди підвищення АТ, тому чоловік нерегулярно приймав лізиноприл 10 мг/добу. В останні 2 тиж АТ підвищився до 175/100 мм рт. ст., турбували болі в попереку. Анамнез життя без особливостей, у батька наявний багатовузловий зоб, у матері — гіпертонічна хвороба. Має алергічну реакцію на пеніцилін у вигляді кропив’янки. Гепатит, туберкульоз, венеричні та психічні хвороби заперечує. Шкідливих звичок не має.

Об’єктивно: маса тіла — 126 кг, зріст — 180 см, ІМТ — 38,9 кг/м², конституція гіперстенічна. Набряки відсутні. Передня поверхня ший не змінена, в правій частці щитоподібної залози визначається м’який і рухомий вузол ≈2 см, не болючий. Лімфатичні вузли не пальпуються. Частота дихання — 17/хв, везикулярне дихання. Ліва межа серця — серединно-ключичною лінією, інші межі в нормі, судинний пучок не виходить за межі груднини, тони чисті, ритмічні, акцент ІІ тону над аортою, частота серцевих скорочень і пульс — 68 уд./хв; АТ на обох руках — 160/100 мм рт. ст., на ногах — 170/110 мм рт. ст. Змін травної системи не виявлено. Симптом Пастернацького є слабопозитивним з обох боків, сечовипускання — до 10 р/добу. Діагностичний пошук включав низку досліджень (табл. 5).

Таблиця 5. Результати обстеження пацієнта з первинним ГПТ
Загальний аналіз крові: гемоглобін 154 г/л, лейкоцити 5,7×10 ⁹ /л (паличкоядерні 6%, сегментоядерні 47%, лімфоцити 37%, моноцити 8%, еозинофіли 2%), еритроцити 5,04×10 ¹² /л, колірний показник 0,9, ШОЕ 3 мм/год
Загальний аналіз сечі: питома вага 1020, білок 0,033 г/л, лейкоцити 5-7 у п/з, еритроцити 10-12 у п/з, клітини епітелію 0-1 у п/з
Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін 13,8 мкмоль/л, АЛТ 30 Од/л, АСТ 21 Од/л, холестерин 6,0 ммоль/л, креатинін 82 мкмоль/л, загальний білок 70,9 г/л, лужна фосфатаза 261 Од/л, глюкоза 5,4 ммоль/л
Коагулограма: протромбіновий час 17,8 с, індекс 73%, загальний фібриноген 3,2 г/л
Кальцій загальний 3,46 ммоль/л, кальцій іонізований 1,12 ммоль/л, фосфор 0,71 ммоль/л
ПГ 276,7 пг/мл (норма: 15–66 пг/мл), тиреотропний гормон 0,52 мМО/л, тироксин 15 нг/дл, антитіла до тиреопероксидази 12 МО/мл
УЗД органів черевної порожнини: печінка не збільшена, ехогенність не підвищена, структура однорідна. Жовчний міхур розташований типово, вміст гомогенний, стінка не потовщена, холедох не розширений. Підшлункова залоза однорідна, ехогенність не підвищена, контур чіткий. Селезінка не змінена
УЗД нирок: нирки розташовані типово. Розміри: ліва 130×68,5 мм, права 100×51,0 мм. Паренхіма обох нирок чітка, чашково-мискова система розширена. В обох нирках візуалізуються множинні конкременти
УЗД щитоподібної залози: розташована типово, звичайних розмірів, справа в нижній третині візуалізується вузол 20 мм у діаметрі, каудальніше від вузла визначається гіпоехогенне чітко контуроване утворення 10 мм, схоже на аденому ПЩЗ. Регіональні лімфатичні вузли не збільшені
КТ щитоподібної залози: аденома правої ПЩЗ. Вузол правої частки щитоподібної залози
ЕКГ: помірні ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка
ЕхоКГ: розміри камер серця в межах норми, структура та функція клапанів не змінені, скоротливість міокарда збережена

Клінічний діагноз: первинний ГПТ (аденома ПЩЗ); багатовузловий зоб ІІ ступеня, еутиреоз; ожиріння ІІ ступеня; хронічна хвороба нирок (ХХН): хронічний калькульозний пієлонефрит у фазі нестійкої ремісії, ХННО; симптоматична артеріальна гіпертензія (ІІ стадія, 2 ступінь), ризик високий. Пацієнта скеровано до хірургічного відділення, де проведено правобічну паратиреоїдектомію та правобічну гемитиреоїдектомію. Препарат: права частка щитоподібної залози з вузлом 20 мм у діаметрі жовто-рожевого кольору; вузол ПЩЗ 15×10 мм; гістологія: аденома ПЩЗ, багатовузловий колоїдний зоб. Післяопераційний період минув без ускладнень, пізніше проведено двобічну черезшкірну нефролітотрипсію. Перебуває під спостереженням уролога й ендокринолога, жодних скарг не має, конкременти в нирках відсутні, АТ нормалізувався.

Особливістю наведеного клінічного випадку є те, що в молодого пацієнта з уролітіазом і симптоматичною артеріальною гіпертензією після успішної ліквідації уролітіазу зберігалася артеріальна гіпертензія, що зумовило потребу обстеження щитоподібної залози, після чого знайдено вузол, схожий на аденому ПЩЗ. Подальше визначення вмісту ПГ і кальцію дало можливість діагностувати первинний ГПТ, провести хірургічне лікування, що сприяло ліквідації симптоматичної артеріальної гіпертензії. Цей випадок свідчить про потребу дуже ретельного обстеження молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Вторинний ГПТ, певно, є частішим у загально-клінічній практиці, оскільки виникає за умови порушення функції нирок (ШКФ <60 мл/хв) і характеризується, крім підвищення рівня ПГ та гіперплазії ПЩЗ, порушенням обміну фосфору й кальцію, ураженням кісток, кальцифікацією судин і м’яких тканин. Водночас вторинний ГПТ зумовлюють дефіцит вітаміну D, синдром мальабсорбції та застосування медикаментів (діуретики, бісфосфонати, літій, деякі моноклональні антитіла). Патогетичними чинниками появи вторинного ГПТ є затримка фосфатів, зменшення кількості рецепторів до нього (VDR) й афінності кальцію до кальцій-чутливих рецепторів (CASR) ПЩЗ, резистентність кісток до дії ПГ. Вторинний ГПТ можна спостерігати вже на ранніх стадіях ХХН; його частота зростає з її прогресуванням (особливо в термінальній стадії). Серед пацієнтів з термінальною стадією ХХН на гемодіалізі діагностують ГПТ. Третинний ГПТ розвивається у хворих із трансплантованою ниркою.

Найскладнішими для діагностики є нейроендокринні пухлини (НЕП), які можуть асоціюватися з ГПТ і порушеннями кальцієвого обміну, зокрема пухлини підшлункової залози (гастрономи, інсуліноми) та шлунково-кишкового тракту на тлі синдромів Золлінгера — Еллісона чи MEN1, карциноїду. Описано карциноїд за поліпозу шлунка на тлі ГПТ у 4 братів і сестри, причому синдром MEN1 був виключений [12]. Також є повідомлення про поєднання НЕП підшлункової залози з гіперкальціємією [13]. Крім травної системи НЕП можуть локалізуватися в бронхах, тимусі, гіпофізі (пролактиноми, рідше — гормонально неактивні пухлини та соматотропіноми), надниркових залозах, де вони зазвичай є гормонально неактивними, але деколи здатні синтезувати кортизол або альдостерон; рідше це феохромоцитоми.

Хоча НЕП шлунка діагностуються доволі рідко (1%), через візуальну схожість з епітеліальними поліпами та особливості клініки й перебігу, вони є актуальною проблемою. Захворюваність на них упродовж останніх років зросла у 8-9 разів, що може пояснюватися і покращенням діагностики. Описані НЕП шлунка 3 типів: утворення 1 типу виникають на тлі атрофічного гастриту в тілі шлунка, пухлини 2 типу розвиваються на тлі первинної гіпергастринемії (синдром Золлінгера — Еллісона) та за MEN1 (до 30%), утворення 3 типу є спорадичними, класифікуються як нейроендокринний рак. НЕП 1-2 типів підлягають ендоскопічній резекції або лише спостереженню. Лабораторна діагностика НЕП шлунка включає, крім стандартних обстежень, визначення рівнів гастринемії, хромограніну А, а за підозри на MEN1 — рівнів іонізованого кальцію, фосфатів, ПГ, гормонів гіпофізу, генетичних досліджень.

Отже, різноманіття клінічних проявів, труднощі ранньої діагностики вторинного ГПТ і НЕП зумовлюють потребу урахування та виключення їх сімейними лікарями, а також терапевтами, гастроентерологами, що ілюструє власне клінічне спостереження.

Клінічний випадок із власної практики

Пацієнтка (віком 28 років) упродовж 13 років хворіла на ХХН: тубулоінтерстиційний нефрит, діагностований з 15-річного віку, спостерігалася в нефролога та періодично отримувала симптоматичну терапію. У віці 19 років під час планового обстеження проведено фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС), після чого діагностовано поліп тіла шлунка. Упродовж подальших 4 років на огляди до лікаря не приходила. Із 23 років стан хворої погіршився: турбували головні болі, періодична нудота, болі у великих суглобах, запаморочення, слабкість; лікувалася стаціонарно в нефрологічному відділенні, де діагностовані ускладнення хронічного інтерстиційного нефриту — хронічна ниркова недостатність і вторинний ГПТ. Упродовж подальших 5 років пацієнтка ретельно дотримувалася рекомендацій нефролога, однак ниркова недостатність прогресувала (від 3 до 5 стадій, креатинін 0,210–0,550 ммоль/л, ШКФ 60–15 мл/хв/1,73 м²); їй був рекомендований гемодіаліз, від якого пацієнтка відмовилася. Останній рік жінку турбували епізоди свербежу шкіри та нудота, а також періодичні поліартралгії, що пов’язували з остеопорозом на тлі ГПТ. За півроку до звернення до клініки рівень ПГ становив 115 пг/мл (норма — 15–66 пг/мл). Анамнез життя без особливостей, мати хворіє на гіпертонічну хворобу; у сестри матері виявлено багатовузлове волю та ХХН. Гепатити, туберкульоз, венеричні та психічні хвороби в себе і в родині заперечує. Шкідливих звичок не має.

Під час фізикального обстеження виявлено ожиріння І ст., пастозність гомілок, збільшення щитоподібної залози І ст., артеріальну гіпертензію 2 ст., поліурію. За результатами лабораторних

обстежень (на тлі значного підвищення рівнів креатиніну, сечовини, лужної фосфатази, а також зменшення ШКФ на тлі легкої анемії, гіперхолестеринемії, зменшення іонізованого кальцію в 1,5 раза) виявлено гормональний дисбаланс: збільшення ПГ у 17 (!) разів і загального тироксину в 1,2 раза за нормальних значень тиреотропного гормону й антитіл до тиреопероксидази (табл. 6).

Таблиця 6. Результати обстежень пацієнтки із вторинним ГПТ
Загальний аналіз крові: гемоглобін 106 г/л, лейкоцити 5,2×10 ⁹ /л (паличкоядерні 2%, сегментоядерні 53%, лімфоцити 35%, моноцити 8%, еозинофіли 2%), еритроцити 3,7×10 ¹² /л, колірний показник 0,8, ШОЕ 3 мм/год
Загальний аналіз сечі: питома вага 1,010, білок 0,033 г/л, лейкоцити 5-7 у п/з, еритроцити 10-12 у п/з, клітини епітелію 0-1 у п/з
Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін 13,8 мкмоль/л, АЛТ 30 Од/л, АСТ 21 Од/л, холестерин 6,0 ммоль/л, креатинін 0,64 ммоль/л, сечовина 20,3 ммоль/л, ШКФ 15 мл/хв/1,73 м ² , загальний білок 70,9 г/л, лужна фосфатаза 102 Од/л (норма до 240 Од/л), натрій 132 ммоль/л, глюкоза 4,3 ммоль/л. Маркери гепатитів В і С негативні
Кальцій іонізований 0,8 ммоль/л (норма — 1,2–1,8 ммоль/л), фосфор 1,4 ммоль/л (норма — 0,87–1,45 ммоль/л)
ПГ 1151,7 пг/мл (норма — 15–66 пг/мл), тиреотропний гормон 0,52 мМО/л (норма — 0,4–4,0 мМО/л), тироксин 15 нг/дл (норма — 5,9–12,9 нг/дл), антитіла до тиреопероксидази 12 мМО/мл (норма — <35 мМО/мл)
Коагулограма: протромбіновий час 17,8 с, індекс 73%, загальний фібриноген 3,2 г/л
Рентгенографія органів грудної клітки: без ознак патології
УЗД органів черевної порожнини: печінка не збільшена, розмір правої частки — 130 мм, лівої — 55 мм, ехогенність не підвищена, структура однорідна, край печінки гострий, контур чіткий; жовчний міхур розташований типово, розміри 59,5×16 мм, вміст гомогенний, стінка не потовщена, холедох не розширений; підшлункова залоза однорідна, ехогенність не підвищена, контур чіткий, розміри: головка 16 мм, тіло 16 мм, хвіст 12,7 мм; селезінка 97×34,5 мм; нирки розташовані типово, розміри: ліва 85×38,5 мм, права 80×36 мм, паренхіма обох нирок потовщена до 11 мм, чашково-мискова система розширена
УЗД щитоподібної залози: розташована типово, правильної форми, збільшена в розмірах: права частка 19×15×41 мм, об’єм 6,6 мл, ліва частка 20×15×40 мм, об’єм 6,4 мл, перешийок 3,5 мм (норма — 3 мм). Регіональні лімфатичні вузли не збільшені
ЕКГ: ритм синусовий, правильний, ЧСС 65/хв; вольтаж збережений; електрична вісь серця відхилена вліво; перехідна зона V3; PQ 0,12 с; QR50,08 с; QT 0,36 с; помірні ознаки гіпертрофії лівого шлуночка; ознак ішемії, порушення ритму та провідності немає
ЕхоКГ: правий шлуночок 14 мм, міжшлунковка перетинка 11 мм, лівий шлуночок (діастола) 52 мм, стінка лівого шлуночка (діастола) 11 мм, ліве передсердя 37 мм, діаметр висхідної аорти 30 мм, фракція викиду лівого шлуночка 60%; змін клапанів, рідини в порожнині перикарда, легеневої гіпертензії не виявлено; сегментарно скоротливість лівого шлуночка не порушена, діастолічна дисфункція відсутня
ФЕГДС: стравохід вільно прохідний, слизова оболонка блідо-рожевого кольору, еластична; Z-лінія чітка; хіатус змикається; у тілі шлунка — пінистий слиз, рідина; слизова оболонка шлунка витончена, вогнища гіперемії; складки згладжені, еластичні; у тілі шлунка на великій кривизні, передній і задній стінках — 8 поліпів діаметром 0,3–0,8 см (взято біопсію з поліпів діаметром 0,8 на великій кривизні с/3 тіла шлунка, у н/3 тіла шлунка на передній стіні та поліп діаметром 0,5 см); воратар змикається, прохідний; цибулина дванадцятипалої кишки без змін, прохідність збережена. Висновок: поліпи тіла шлунка, еритематозна гастропатія з ознаками атрофії слизової оболонки

З огляду на наявність поліпа шлунка в анамнезі проведено ФЕГДС із прицільною біопсією; гістологічне дослідження: світлоклітинний карциноїд, на краях біоптатів — пухлинні клітини; імуногістохімічне дослідження 2 біоптатів продемонструвало ознаки нейроендокринної карциноми шлунка G2. Пацієнтка продовжила лікування в онкологічному стаціонарі з незадовільним результатом.

Отже, вторинний ГПТ на тлі ХХН супроводжується розвитком і швидким прогресуванням НЕП у формі поліпів з переважною локалізацією в травній системі, що створює труднощі в діагностиці та лікуванні. Описаний клінічний випадок діагностики НЕП шлунка на тлі вторинного ГПТ, асоційованого з ХХН (у молодій жінки), що клінічно не проявлялося, а характеризувалося лише 17-кратним зростанням рівня ПГ.

Наостанок необхідно зазначити, що ГПТ із підвищеним вмістом ПГ та високим/нормальним рівнем кальцію крові є достатньо поширеним (до 0,5–1%), частота якого неухильно зростає і потребує постійної діагностичної настороженості, особливо серед жінок у постменопаузі, пацієнтів із поєднанням уролітіазу й холелітіазу з пептичною виразкою шлунка, хворих на ХХН та з утвореннями в шлунку. Первинний ГПТ (здебільшого аденома ПЩЗ) перебігає за фено типами помірної асимптоматичної гіперкальціємії, високого вмісту ПГ із нормокальціємією, переважне залучення органів-мішеней. Вторинний ГПТ найчастіше зривається на тлі уражень нирок і може супроводжуватися розвитком НЕП, найчастіше локалізованих у травній системі. Наведені клінічні ілюстрації первинного та вторинного ГПТ можуть бути об’єднані між собою збільшенням вмісту ПГ у молодих пацієнтів із наявністю симптоматичної артеріальної гіпертензії без клінічних проявів уражень кісток.

Список літератури — у редакції.

Вперше надруковано: Медична газета «Здоров’я України 21 сторіччя», № 19 (512), 2021 р.

Новітні можливості допомоги людям з ожирінням — контроль ваги за допомогою нового препарату Саксенда®

Наприкінці жовтня 2021 року в Києві відбулося засідання «Новітні можливості допомоги людям з ожирінням», яке проходило і в онлайн форматі, і у вигляді безпосереднього спілкування. Цей важливий захід був організований Українською діабетологічною асоціацією, а його учасниками стали провідні вітчизняні фахівці в галузі ендокринології, кардіології, гінекології та інших суміжних спеціальностей, а також їх закордонні колеги. На думку таких авторитетних міжнародних організацій, як Всесвітня організація охорони здоров'я (ВОЗ), Всесвітня федерація ожиріння (World Obesity Federation), Американська медична асоціація (American Medical Association; AMA) та Європейська асоціація з вивчення ожиріння (European Association for the Study of Obesity; EASO), ожиріння — це не просто косметичний дефект, а хронічна рецидивуюча хвороба. Але, на жаль, переважна більшість пацієнтів із надлишковою вагою не сприймають свою проблему як захворювання, тому не звертаються по медичну допомогу, а лікарі, своєю чергою, рідко надають рекомендації зі зменшення ваги. Проте сьогодні в Україні вже з'явилися лікарські препарати, які можуть суттєво допомогти в боротьбі з надмірною вагою і запобігти розвитку цілого каскаду коморбідних захворювань, а значить — поліпшити якість і тривалість життя таких пацієнтів.

Ключові слова: ожиріння, надлишкова маса тіла, ліраглутид, цукровий діабет, Саксенда®, дослідження SCALE.



Засідання відкрив генеральний директор компанії «Ново Нордіск Україна» **Владислав Мороз**. У своїй доповіді «Головне питання про ожиріння» він визначив основні аспекти проблеми.

— Проблема ожиріння давно вже набула глобального характеру — 52% людей, а це половина світової популяції, має надмірну вагу. В Україні ця цифра становить 59%! Із них 25% — це пацієнти з ожирінням (20% — чоловіків і 30% — жінок). Як відомо, сьогодні всіма медичними міжнародними співтовариствами (ВОЗ, АМА, ЕАСО) ожиріння визнано хронічним рецидивуючим захворюванням.

Чому ожиріння — це хронічне захворювання?

Мета нашої компанії — змінити те сприймання проблеми ожиріння, що сьогодні усталилося у світі, а також допомогти у розв'язанні цієї проблеми, яка насправді є захворюванням. Так, саме захворюванням. На жаль, більшість людей сприймають проблему зайвої ваги як свідомий вибір людини. Вважається, що зайва вага виникає просто через переїдання та малорухомий спосіб життя людини. І що в неї просто недостатньо бажання або сили волі для того, щоб повернутися до нормальної ваги. Треба зауважити, що і багато хто з лікарів сприймають цю проблему так само.

Але це не так. Ожиріння — це хронічне захворювання, при якому надлишок жирової тканини негативно впливає на здоров'я людини, призводить до загострення наявних патологій або підвищує ризик розвитку інших захворювань. Ожиріння виникає внаслідок багатьох факторів. Деякі невеликі генетичні особливості можуть підвищувати ризик ожиріння на 40-70%. Важливе значення мають якість харчування, рівень фізичної активності, психологічний стан і сон. До збільшення маси тіла можуть призводити депресія, тривога і стреси. Доведений зв'язок між ожирінням і соціо-економічними факторами.

Регуляція маси тіла вкрай складна. Людині з ожирінням дуже важко скинути вагу, а потім втримати досягнутий результат. Скидання ваги, передусім суттєве і стрімке внаслідок обмежувальних дієт, запускає потужну гормональну відповідь, що призводить до збільшення апетиту та зниження метаболізму.

В основі так званої метаболічної адаптації лежать біологічні механізми нашого організму. Ожиріння пов'язано з високими ризиками для здоров'я людини і може спричинити численні ускладнення, як-от цукровий діабет (ЦД), серцево-судинні захворювання (ССЗ) і навіть деякі види раку.

Ризик розвитку цих ускладнень можна значуще зменшити, якщо знизити масу тіла хоча б на 5-10%.

Але з урахуванням біологічних механізмів «захисту ваги» ефективні стратегії зниження ваги мають включати методи регуляції апетиту (Chapelot D. et al., 2019).

Сьогодні в Україні вже застосовується ефективна фармакотерапія, здатна безпосередньо знижувати голод і підвищувати відчуття насичення, — це рецептурний препарат ліраглутиду Саксенда®, який у процесі численних досліджень продемонстрував множинний позитивний вплив на перебіг ожиріння і його ускладнення.



Наступний спікер — член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор **Борис Микитович Маньковський** розповів про сучасні підходи до лікування ожиріння та інноваційну терапію ожиріння за допомогою препарату Саксенда® (ліраглутид), навівши

результати програми досліджень SCALE.

— Ще на початку ХХ ст. такої проблеми, як ожиріння, не було, оскільки людство аж до цього часу було

вимушене виконувати геть протилежне завдання — подолання голоду і дефіциту харчування. Це призвело до формування типу людини з так званим економним генотипом — з інсулінорезистентністю і зниженим метаболізмом. Такий генотип у сучасних умовах надлишку харчування сприяє збільшенню маси тіла.

В Україні понад 50% населення має надмірну масу тіла і кожна 4-та людина страждає на ожиріння. Ця неінфекційна пандемія не лише виступає самостійним чинником ризику смерті, але й підвищує ризики, пов'язані з іншими захворюваннями. Так, ожиріння збільшує ризик тяжкого перебігу COVID-19 і смерті від нього.

На жаль, менш ніж 40% пацієнтів з ожирінням лікарі встановлюють відповідний діагноз і менш ніж 20% отримують лікування, яке передбачає зміну способу життя. Фармакотерапію, бариатричну хірургію, а конкретно — фармакотерапію отримують лише 1,3% пацієнтів. Варто зазначити, що до появи препарату Саксенда® (ліраглутид) ефективною та безпечною терапією ожиріння не було, а наявні на той час препарати через численні побічні ефекти мали низький комплаєнс. Найчастіше пацієнти перестають приймати призначене лікування саме внаслідок погіршення самопочуття на тлі побічних ефектів від прийому ліків. Усі сучасні міжнародні рекомендації визначають стратегії лікування ожиріння як хронічного рецидивуючого схильного до прогресування захворювання і орієнтовані на зниження не тільки ІМТ, але й ризику ускладнень.

Поетапний підхід до лікування осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням

- ІМТ 25-26,9: дієта, фізична активність, зміна способу життя.
- ІМТ 27-29,9: модифікація способу життя і фармакотерапія за наявності коморбідності.
- Ожиріння 1 ступеня з ІМТ 30-34,9: модифікація способу життя і фармакотерапія.
- Ожиріння 2 ступеня з ІМТ 35-39,9: модифікація способу життя і фармакотерапія, хірургічне втручання за наявності коморбідності.
- Ожиріння 3 ступеня з ІМТ ≥40: модифікація способу життя, фармакотерапія і хірургічне втручання.

Канадські клінічні практичні рекомендації щодо ведення дорослих пацієнтів з ожирінням

Пацієнтоорієнтовний підхід до надання медичної допомоги при ожирінні (Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines Quick Guide. Canadian Adult Clinical Practice Guideline Charters — Obesity Canada coryn 20, 10.2021)

- Ожиріння — складне прогресуюче рецидивуюче хронічне захворювання, яке потребує тривалого лікування.
- ІМТ та окружність талії (ОТ) потрібно інтегрувати в цілісну клінічну оцінку для визначення фенотипу ожиріння високого ризику.
- Цілі лікування ожиріння: зменшення ваги, поліпшення здоров'я і самопочуття, запобігання ускладненням.
- Оцінка тяжкості захворювання і визначення тактики лікування.

Тобто пацієнтові треба про все детально розповісти, щоб він розумів, які цілі переслідує лікування і які переваги він отримає. Тільки так можна розраховувати на високу прихильність пацієнта до терапії.

Алгоритм фармакотерапії ожиріння

1. ІМТ ≥30 або ≥27 у поєднанні з коморбідними станами або специфічними особливостями.
 - Предіабет, ЦД, артеріальна гіпертензія (АГ), обструктивне апное сну, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ): препарат першого вибору — ліраглутид (Саксенда®) у дозі 3,0 мг, 2-га лінія терапії — налтрексон/бупропіон, 3-тя — орлістат.
 - Непереборна тяга до їжі, депресія, куріння: 1-ша лінія — налтрексон/бупропіон, 2-га — ліраглутид (Саксенда®) у дозі 3,0 мг, 3-тя — орлістат.

З огляду на те що налтрексон/бупропіон не представлений в Україні, єдиним ефективним препаратом лікування ожиріння наразі є ліраглутид (Саксенда®).

2. Оцінка ефективності лікування терапевтичними дозами через 3 місяці.

- За умови досягнення клінічного ефекту зниження ваги (на 5% від початкової маси тіла) продовжувати фармакотерапію.
- У разі недостатнього зниження маси тіла скасувати препарат 1-ї лінії і перейти на 2-гу лінію терапії або додати лікарський засіб другої лінії терапії до 1-ї.

Клінічна ефективність і безпека препарату Саксенда® (ліраглутид у дозі 3 мг/добу) в лікуванні ожиріння доведені в клінічних дослідженнях програми SCALE (n = 5358).

- SCALE Obesity and Prediabetes у пацієнтів з ожирінням без предіабету та з предіабетом. Контроль маси тіла та відтермінування розвитку ЦД 2 типу: група, що отримувала ліраглутид у дозі 3,0 мг (n=2487), і група, що отримувала плацебо (n=1244).
- SCALE Maintenance. Запобігання повторному збільшенню маси тіла: група, що отримувала ліраглутид у дозі 3,0 мг (n=212), і група, що отримувала плацебо (n=210).
- SCALE Obesity and Diabetes. Контроль маси тіла при ЦД 2 типу: група, що отримувала ліраглутид у дозі 3,0 мг (n=423), група, що отримувала ліраглутид у дозі 1,8 мг (n=211), і група плацебо (n=212).
- SCALE Obesity and Sleep Apnea. Ефект ліраглутиду в осіб з ожирінням і помірним або тяжким апное сну: група, що отримувала ліраглутид у дозі 3,0 мг (n=108), і група плацебо (n=179).

Важливо зазначити, що терапію ЦД 2 типу потрібно починати з лікування ожиріння, оскільки у 80% хворих на діабет є надмірна маса тіла, і вони передусім мають її знизити на 15% від початкової. Таким чином, лікування ЦД 2 типу та його ускладнень відбувається через лікування ожиріння.



Із доповіддю про вплив ожиріння на репродуктивну систему жінки та ефективність препарату Саксенда® в зниженні маси тіла виступила член-кореспондент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'я-нової НАМН України» (м. Київ), завідувач відділення ендокринної гінекології, доктор медичних наук,

професор Тетяна Феофанівна Татарчук.

— Жінки з ожирінням — це пацієнтки із СПКЯ. За прогнозами, у найближчі 5 років кількість жінок із СПКЯ зросте всього, тому що в жінки з надлишковою масою тіла під час вагітності неминує народжується дівчинка із СПКЯ. Дуже важливо мотивувати пацієнтів і пояснювати їм всі ризики надмірної маси тіла й ожиріння, їх вплив на репродуктивну функцію і загальний стан здоров'я, оскільки в сучасних реаліях мотивація до схуднення задля привабливішої зовнішності не надто ефективна. Наприклад, потрібно донести до пацієнтів, народжених із масою тіла <2800 г або >3800 г, що їм обов'язково необхідно виконати свою репродуктивну функцію до 30-річного віку, оскільки вони мають пренатально закладену дисфункцію жирової тканини. Зниження ваги має колосальне значення для відновлення репродуктивної функції. Але особи з надмірною масою тіла часто демотивовані, ретельно дотримуватися дієти, регулярно займатися фізичними вправами їм складно, вони часто зриваються з подальшим ще більшим набором ваги. Дуже важливо допомогти їм, правильно підібравши фармакотерапію, яка буде ефективною і як самостійний

Продовження на стор. 10.

Новітні можливості допомоги людям з ожирінням — контроль ваги за допомогою нового препарату Саксенда®

Продовження. Початок на стор. 9.

засіб, і як доповнення до модифікації способу життя. Таким препаратом є ліраглутид (Саксенда®). За даними дослідження SCALE Obesity and Prediabetes, застосування Саксенди (ліраглутид) у дозі 3,0 мг/добу протягом року в осіб з ожирінням сприяло достовірному зниженню маси тіла в середньому на 9,2%. У кожного 3-го пацієнта, який застосував Саксенду в дозі 3,0 мг/добу, маса тіла знизилася на $\geq 10\%$. Частка осіб, які втратили $>5\%$, $>10\%$ і $>15\%$ вихідної маси тіла при застосуванні підшкірних ін'єкцій ліраглутиду в дозі 3,0 мг/добу впродовж 56 тиж, становила 63,2%, 33,1% і 14,4% відповідно.

Наявність такого ефективного препарату допомагає мотивувати жінок і швидше досягати кінцевого результату. Дуже важливо стабілізувати вагу в молодих жінок дітородного віку, в яких формування репродуктивної системи завершується до 22-25 років і організм встановлює як сет-пойнт ту вагу, яка була в цьому віці.

Переваги зниження маси тіла для жіночого здоров'я

- Покращення фертильності.
- Зниження рівня андрогенів.
- Покращення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям.
- Підвищення чутливості до інсуліну.
- Профілактика або досягнення ремісії ЦД 2 типу.
- Зниження рівня глікованого гемоглобіну.
- Зниження артеріального тиску (АТ).
- Покращення ліпідного профілю крові.
- Зменшення ризику кардіоваскулярної смерті.
- Зниження тяжкості апное сну.
- Зменшення ризику розвитку раку грудей.
- Покращення стану при неалкогольній жировій хворобі печінки.
- Профілактика СПКЯ. Лише 25% СПКЯ є генетично детермінованими, 75% із них — це набутий СПКЯ на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
- Зменшення ризику онкогинекологічних захворювань.
- Зменшення стресового нетримання сечі.
- Нормалізація овуляції.
- Зменшення ризику дисменореї.
- Покращення стану суглобів або зниження ризику розвитку остеоартрозу.

Рекомендації Американської асоціації клінічних ендокринологів жінкам із надмірною масою тіла/ожирінням (2016)

Зниження маси тіла для лікування безпліддя. Необхідно розглядати як частину початкового лікування з метою поліпшення фертильності. Зниження ваги на $>10\%$ сприятиме збільшенню ймовірності зачаття та живонародженості (Grade A.; Bel 1).

Зниження маси тіла для лікування СПКЯ. Як метод зменшення маси тіла на 5-15% від вихідного рівня треба розглядати застосування орлістату, метформіну або ліраглутиду окремо або в комбінації, оскільки ці ліки можуть бути ефективними для зменшення ваги або покращення перебігу СПКЯ, у тому числі інсулінорезистентності, толерантності до глюкози, дисліпідемії, гіперандрогенемії, олігоменореї та ановуляції (Grade A.; BEL 1).

Зниження ваги позитивно впливає на клінічні симптоми і довгострокове метаболічне здоров'я у жінок із СПКЯ, а саме забезпечує:

- зниження рівня інсуліну;
- зниження інсулінорезистентності;
- зниження рівня андрогенів;
- нормалізацію менструального циклу, овуляції та фертильності;
- поліпшення психологічного стану;
- зниження факторів ризику розвитку ССЗ і ЦД 2 типу;
- зменшення проявів гірсутизму, акне й ураження шкіри.

Пацієнтки мають розуміти, що ожиріння — це не тільки естетична проблема, воно чинить значний вплив на якість і тривалість життя. Так, рак ендометрію посідає друге місце в структурі онкопатології в загальній популяції жінок після раку молочної залози, і основна його причина — це ожиріння.

Найвідоміший вплив ожиріння на репродуктивну функцію чоловіка — вторинний гіпогонадізм Рекомендації Американської асоціації клінічних ендокринологів (2016)

Лікування гіпогонадізму в чоловіків зі збільшенням ОТ або ожирінням має бути спрямоване на зниження ваги (рівень доказів (РД) В, BEL 2). Зниження маси тіла більш як на 5-10% забезпечує значне покращення рівня тестостерону в сироватці крові (РД D).

Саксенда® в дозі 3,0 мг/добу сприяє додатковій втраті ваги й утриманню результату, досягнутому завдяки застосуванню дієти і фізичним вправам. Середня втрата ваги від початку дослідження до кінця 56-го тиж становила мінус 6,0% у пацієнтів, які пройшли вступний період. Додаткова середня втрата ваги при застосуванні плацебо плюс дієта і фізичні вправи становила 0,2%. У сумі — мінус 6,2%. Тоді як додаткова середня втрата ваги при застосуванні препарату Саксенда® становила 6,2%. У сумі — мінус 12,2% від вихідної маси тіла.



Впливу зниження ваги за допомогою препарату Саксенда® (ліраглутид) на ризики розвитку метаболічних ускладнень присвятила свій виступ керівник відділу діабетології Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України (м. Київ), доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова.

— Саксенда® (ліраглутид) — це ефективний препарат для зниження маси тіла, причому його ефективність не залежить від статусу предіабету в пацієнта, що було продемонстровано в дослідженні SCALE Obesity and Prediabetes. При використанні препарату Саксенда® в дозі 3,0 мг/добу втрата ваги становила приблизно 8%, зберігалася протягом 56 тиж і була порівнянною в осіб з ожирінням незалежно від вихідного статусу предіабету.

Таким чином, варто розглядати ожиріння не як результат порушення вуглеводного обміну, а як самостійне захворювання, яке є фактором ризику розвитку ЦД, АГ і цілої низки інших патологій. Пацієнти мають розуміти ризики надмірної маси тіла і усвідомлювати, що це не лише естетична проблема, а захворювання, яке значуще знижує якість і тривалість життя.

Між тим сьогодні ми спостерігаємо дуже дивну і небезпечну тенденцію: надмірна вага сприймається не як серйозна проблема, яка поступово підриває роботу життєво важливих систем, а як прояв індивідуальності і «бодіпозитив». Поряд із доступністю і повсюдною поширеністю калорійних перекусів і снеків шириться і проблема ожиріння, тому лікарі мають пояснювати пацієнтам, що це не «бодіпозитивне відношення до своєї особистості», а захворювання, яке можна і потрібно лікувати, знижуючи ризик розвитку і тяжкість супутніх патологій. Для прикладу треба розглянути дослідження SCALE Obesity and Prediabetes, яке показало, що ефект зниження рівня глюкози в плазмі крові на тлі застосування ліраглутиду в дозі 3,0 мг/добу в осіб з ожирінням і предіабетом був значним. Застосування препарату Саксенда® 3,0 мг упродовж року сприяло відновленню нормоглікемічного статусу в 69% осіб з ожирінням і предіабетом. Згідно з результатами того самого дослідження SCALE Obesity and Prediabetes протягом 3 років, застосування препарату Саксенда® знижує ризик розвитку ЦД 2 типу майже на 80% в осіб з ожирінням і предіабетом. Період до розвитку ЦД 2 типу в пацієнтів, які отримували ліраглутид, був у 2,7 раза довшим проти такого в осіб, які отримували плацебо. Таким чином, є підстави говорити про те, що препарат Саксенда® можна розглядати як засіб профілактики розвитку ЦД в осіб із предіабетом. І можливо, у майбутньому цей препарат використовуватиметься поряд із метформіном.

Якщо ожиріння — це хронічне рецидивуюче захворювання, важливо розуміти, наскільки стійким буде ефект зниження ваги на тлі застосування препарату Саксенда®. І знову результати дослідження SCALE протягом 160 тиж демонструють, що прийом ліраглутиду дає можливість утримувати результат зниження ваги протягом усього цього часу.



Важко переоцінити важливість зниження ваги для здоров'я серцево-судинної системи пацієнтів з ожирінням. У своєму виступі старший науковий співробітник, завідувач відділення артеріальної гіпертензії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» (м. Київ), доктор медичних наук Лариса Анатоліївна Міщенко зосередила увагу на тому, як впливає зниження ваги за допомогою препарату Саксенда® (ліраглутид) на фактори ризику розвитку ССЗ в осіб із надмірною вагою.

— Окружність талії — це точніший предиктор серцево-судинних ускладнень, ніж вага, в осіб із надмірною масою

тіла, але збільшеною ОТ. Ідеться про вісцеральне ожиріння і високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

На що варто звертати увагу з огляду на метаболічні і кардіоваскулярні ризики ОТ:

- Показник кількості вісцерального жиру.
- Корисний предиктор метаболічних і ССЗ, пов'язаних із розподілом жиру в організмі.

Нормальні показники ОТ: у жінок — <80 см, у чоловіків — <94 см.

Граничні значення ОТ, які вказують на підвищений кардіо-метаболічний ризик: у жінок >88 см, у чоловіків >102 см.

З цієї точки зору, за результатами дослідження SCALE Obesity and Prediabetes, застосування препарату Саксенда® в дозі 3,0 мг 1 р./добу підшкірно сприяло зменшенню ОТ в середньому на 8,2 см упродовж 56 тиж, тоді як у групі плацебо — на 3,9 см.

Рекомендації Європейського кардіологічного товариства з маси тіла (IA; ESC, 2021)

Особам із надмірною масою тіла та ожирінням рекомендується прагнути до зниження ваги, щоб знизити АТ, ступінь дисліпідемії і ризик розвитку ЦД 2 типу, а значить, поліпшити профіль ризику ССЗ. Сила рекомендації — клас I, рівень А.

Зниження ваги і зменшення ОТ, а відповідно і позитивний вплив на фактори кардіометаболічного ризику, — це шлях до покращення здоров'я популяції загалом, а також підвищення якості життя. Нехтування цими рекомендаціями в кінцевому підсумку призведе до інфаркту або інсульту. Тому важливо використовувати розробки сучасної фармакології для досягнення зазначених цілей, де препарат Саксенда® (ліраглутид) у дозі 3,0 мг/добу продемонстрував свою ефективність. У дослідженні SCALE Obesity and Prediabetes був показаний достовірний вплив препарату на ліпідний профіль. У порівнянні з групою плацебо значуще знизилася показники загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності, ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), неЛПДНЩ, тригліцеридів і водночас збільшилася кількість вільних жирних кислот, а також рівень ліпопротеїнів високої щільності. Рівень тригліцеридів знизився на 13%! Якщо порівняти зі статинами, які в середньому знижують цей показник на 10%, це дійсно вражаючий результат, особливо враховуючи гіпертригліцеридемію, характерну для хворих із ожирінням.

Також на тлі застосування препарату Саксенда® порівняно з плацебо спостерігалось достовірне зниження АТ в пацієнтів з ожирінням без АГ — систолічного АТ в середньому на 4,2 мм рт. ст., а діастолічного АТ в середньому на 2,6 мм рт. ст. Це відчутний результат, оскільки в осіб без АГ за рахунок компенсаторних механізмів АТ не знижуватиметься нижче певних значень. У хворих з АГ зниження АТ буде вираженішим. Окрім поліпшення ліпідного профілю і показників АТ при застосуванні Саксенда® зазначено значущий вплив на серцево-судинні біомаркери — рівень високочутливого С-реактивного білка знижується майже на 40%, а системне запалення, поряд з оксидативним стресом і ендотеліальною дисфункцією, — це основа атеросклерозу.

Можливо, усі додаткові переваги застосування ліраглутиду є результатом зниження маси тіла, але не можна нівелювати ефект самого препарату, який позитивно впливає на ендотелій, знижує системне запалення й оксидативний стрес. Таким чином, ми проводимо лікування ожиріння препаратом, який виявляє позитивні кардіометаболічні ефекти.

Додаткові переваги і користь зниження маси тіла на тлі застосування препарату Саксенда®:

- Зниження ризику розвитку ЦД 2 типу.
- Покращення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям.
- Зниження АТ.
- Покращення показників ліпідного профілю.

Отже, кажучи про медикаментозну терапію ожиріння, можна виділити ефективний препарат, здатний допомогти пацієнтам на різних етапах їхнього життя. Препарат Саксенда® (ліраглутид) від компанії «Ново Нордиск» у добовій дозі 3,0 мг рекомендований міжнародними співтовариствами для лікування ожиріння завдяки доведеній ефективності і хорошему профілю безпеки.

Компанія «Ново Нордиск» має вже 100-річну історію боротьби з ЦД та іншими тяжкими хронічними захворюваннями, до яких, зокрема, належить і ожиріння. Ключова стратегія компанії — розробка і впровадження нових ефективних засобів для лікування ЦД і супутніх захворювань, їх удосконалення і забезпечення ними всіх соціальних верств населення. Компанія організовує численні освітні заходи як для лікарів, так і для пацієнтів. Появу препарату Саксенда® для лікування ожиріння з огляду на всі його властивості можна вважати новим щабелем у досягненні кращих результатів в оздоровленні популяції.

Підготувала Ірина Чумак

Деменція і хвороба Альцгеймера: акцент на профілактику прогресування когнітивних розладів



У листопаді 2021 року всі охочі могли долучитися до міждисциплінарної експертної дискусії «EndoTime за філіжанкою кави», присвяченої цього разу проблемам лікування деменції та хвороби Альцгеймера (ХА). Захід, який відбувся онлайн в рамках нового формату медичного ток-шоу «EndoTime» на YouTube-каналі, надав присутнім можливість поглянути на заявлену проблему з різних боків.

В обговоренні взяли участь лідери думок різних спеціальностей, кожна з яких нерозривно пов'язана з деменцією. Зі своїм поглядом на проблему слухачів ознайомили провідні вітчизняні спеціалісти: завідувач відділу клінічних досліджень ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Віктор Олександрович Холін; завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Созонтович Чабан; завідувач відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Надія Миколаївна Жердьова; завідувач відділу симптоматичних гіпертензій ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), доктор медичних наук, професор Юрій Миколайович Сіренко. Модератором заходу виступила керівник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова.

Жваві дискусії в невимушеній, дружній атмосфері та інтерактивний формат заходу із залученням зацікавленої аудиторії викликали надзвичайний інтерес у слухачів, які отримали можливість розширити свої уявлення стосовно дуже актуальної проблеми когнітивних розладів (КР).

Ключові слова: деменція, хвороба Альцгеймера, високостандартизований екстракт гінкго білоба, EGb 761®, когнітивні розлади, профілактика, цукровий діабет, судинні порушення, Монреальський когнітивний тест, COVID-19.



Л.К. Соколова



Н.М. Жердьова



О.С. Чабан



Ю.М. Сіренко



В.О. Холін

Деменція і когнітивні розлади: сучасний стан проблеми

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) вважає деменцію однією з пріоритетних проблем громадської охорони здоров'я. Для підвищення настороженості як лікарів різних спеціальностей, так і пацієнтів у травні 2017 року Всесвітня асамблея охорони здоров'я схвалила «Глобальний план дій сектора охорони здоров'я щодо реагування на деменцію на 2017–2025 рр.».

Нещодавно були отримані результати дослідження, проведеного на базі Інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України, які продемонстрували, що загальна поширеність деменції в осіб віком 60 років становить 10,4%. При цьому через кожні 5 прожитих років цей показник подвоюється, тобто 45% української 80-річної популяції страждає на деменцію.

Згідно з останнім переглядом міжнародних рекомендацій із діагностики психічних розладів (Diagnostic and

Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-V) когнітивним розладом вважають зниження, проти преморбідного рівня, однієї або декількох вищих мозкових функцій, що забезпечують процеси сприйняття, збереження, перетворення і передачі інформації. Діагностичні критерії нейрокогнітивних розладів (НКР) відображені в таблиці.

Крім тяжких і помірних НКР виділяють ще й переддементні розлади, відомі як легкі, або суб'єктивні, НКР. Вони не визначаються рутинними тестами, але пацієнт може скаржитися на те, що почав працювати чи навчатися менш ефективно, ніж раніше.

Деменція = хвороба Альцгеймера? Основні причини когнітивних розладів

Варто зауважити, що деменція – це не тільки ХА, хоч вона і є причиною КР у 60–70% випадків. Зниження когнітивних функцій спостерігають при багатьох патологіях: у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом (ЦД), метаболічними і неврологічними порушеннями і навіть у тих, хто переніс COVID-19. Інколи між

різними формами деменції немає чітких меж і пацієнт має багато різних факторів ризику. Тоді кажуть про змішану форму деменції.

Деменція і ХА — вирок долі чи ми можемо на неї впливати?

Є безліч міфів, пов'язаних із деменцією і ХА. Наприклад, що ця хвороба свого роду вирок долі і запобігти їй неможливо. Насправді це зовсім не так.

Дійсно, КР, зокрема ХА, часто зумовлені певною біологічною програмою, перепоною в реалізації якої має стати правильна профілактика й лікування. Люди – біопсихосоціальні істоти, тому ведення пацієнта з будь-якою хворобою, у тому числі і деменцією, потребує впливу на всі складові. Навіть якщо захворювання не можна зупинити, необхідно допомогти хворому, покращивши якість його життя.

Щодо КР у хворих із серцево-судинною патологією, варто зауважити, що згодом, за відсутності адекватної терапії, такі порушення розвиваються практично в усіх пацієнтів. Візьмемо хоча б АГ, візитівкою якої є ураження органів-мішеней, у тому числі мозку. Це загрожує в майбутньому розвитком такого гострого стану, як інсульт, про який знають майже всі. Але часто забувають про те, що в пацієнтів із неконтрольованою АГ згодом виникають дрібні лакунарні інсульти, 90% з яких є безсимптомними. Вони накопичуються до певного «порогу» і врешті-решт призводять до КР.

Хорошою новиною є те, що КР при АГ можна уникнути. Однак для ефективного впливу на таку кінцеву точку, як ризик розвитку КР, контролювати артеріальний тиск (АТ) потрібно не після 65 років, а набагато раніше. Результати одного популяційного дослідження виявили, що контроль АТ в середньому віці (≥45 років) супроводжувався достовірним зниженням частоти КР. У цьому випробуванні не оцінювали окремі препарати, проте дані ретроспективних досліджень і метааналізів дають можливість припустити, що найбільш сприятливий вплив на збереження когнітивних функцій

Продовження на стор. 12.

Таблиця. Діагностичні критерії великих і помірних НКР (DSM-V)	
Великий НКР	Помірний НКР
А. Наявність вираженого зниження, проти вихідного рівня, у більш як 1 домені когнітивних функцій (увага, виконавчі функції, навчання і пам'ять, мова, перцептуально-моторні здібності або соціальне впізнання) на таких підставах: 1. Пацієнт, обізнаний близький або лікуючий лікар пацієнта зазначають суттєве зниження когнітивних функцій і 2. Виявляють виражені порушення когнітивних функцій, переважно підтверджені при стандартизованому нейропсихологічному тестуванні або, за його відсутності, у процесі іншої кількісної клінічної оцінки.	А. Наявність помірного зниження, проти вихідного рівня, у більш як 1 домені когнітивних функцій (увага, виконавчі функції, навчання і пам'ять, мова, перцептуально-моторні здібності або соціальне впізнання) на таких підставах: 1. Пацієнт, обізнаний близький або лікуючий лікар пацієнта зазначають легке зниження когнітивних функцій та 2. Виявляють помірні порушення когнітивних функцій, переважно підтверджені при стандартизованому нейропсихологічному тестуванні або, за його відсутності, у процесі іншої кількісної клінічної оцінки.
В. Когнітивний дефіцит знижує незалежність у побуті (тобто як мінімум потрібна допомога в складних продуктивних повсякденних діях, наприклад при оплаті рахунків або контролі прийому ліків).	В. Когнітивний дефіцит не знижує незалежність у побуті (тобто пацієнт може здійснювати складні продуктивні повсякденні дії: оплату рахунків, контроль прийому ліків, але це потребує великих зусиль, компенсаторних стратегій або зміни звичок).
С. Когнітивний дефіцит не може бути пов'язаний виключно з розвитком делірію.	
Д. Когнітивний дефіцит не пов'язаний із наявністю в пацієнта інших захворювань (наприклад, тривалої депресії або шизофренії)	

Деменція і хвороба Альцгеймера: акцент на профілактику прогресування когнітивних розладів

Продовження. Початок на стор. 11.

може бути пов'язаний із застосуванням блокаторів кальцію і блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА II).

ЦД, інсулінорезистентність, метаболічний синдром — ще одна група захворювань, які згодом можуть стати причиною КР. За всіх цих станів порушується надходження глюкози — ключового енергетичного субстрату мозку, відповідно, його функція і структура страждатимуть. Висока добова варіабельність рівня глюкози і часті гіпоглікемії ще більше поглиблюють ці порушення. Саме тому ефективне лікування цих станів також може запобігти деменції.

Таким чином, деменція — це синдром, причиною якого можуть бути різні патологічні стани. Задачею лікаря є розуміння причин зниження когнітивних функцій і максимально ранній вплив на ці чинники з метою профілактики прогресування деменції.

Хто стає пацієнтами з КР?

Зазвичай ми уявляємо хворого на деменцію людиною старечого або хоча б похилого віку. Насправді це ще один поширений міф. У 19-річного хворого з погано контрольованим ЦД і частими гіпоглікеміями вірогідність розвитку КР набагато вища, ніж у 70-річної людини, що веде активний спосіб життя, контролює АТ і судинні фактори ризику, займається спортом і різноманітною інтелектуальною діяльністю.

Небезпекою такого уявлення є те, що, з одного боку, ми втрачаємо настороженість щодо деменції в молодому віці, а з іншого — вважаємо «нормою» скарги осіб похилого віку на погіршення пам'яті. Насправді ми можемо таким людям допомогти, але для цього спочатку потрібно виявити проблему.

Таким чином, якщо в пацієнта молодого чи середнього віку є серцево-судинні і/або метаболічні порушення, варто як мінімум провести скринінг на наявність КР.

Деменція і КР: хто має встановити діагноз?

Діагностувати КР може сімейний лікар, невролог, психіатр і геріатр. Сімейний лікар — найперший спеціаліст, який і має запідозрити КР. Він добре знає своїх пацієнтів і може виявити порушення, яких раніше не помічав. Крім того, він контактує з великою кількістю пацієнтів, тобто в нього є можливість здійснювати активний скринінг.

Сьогодні в арсеналі лікарів є доволі прості і швидкі методи виявлення КР різної тяжкості. Мовиться про скринінг помірних КР за допомогою Монреальського когнітивного тесту (MoCA — Montreal Cognitive Assessment). Саме його варто пропонувати особам віком від 60 років і пацієнтам із груп ризику розвитку КР будь-якого віку.

MoCA дає можливість оцінити різні когнітивні функції: увагу і концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мовлення, зорово-просторову діяльність, абстрактне мислення, лічбу та орієнтованість. Обстеження пацієнта за допомогою MoCA триває приблизно 10 хвилин. Шкала має ранжування, тому можна не лише виявити порушення, але й оцінити їхню тяжкість.

Ще одним опитувальником, який можна використовувати для скринінгу КР, є Коротка шкала оцінки когнітивних порушень (Mini-mental State Examination, MMSE). Але, оскільки вона спрямована на виявлення тяжких КР, у практиці сімейного лікаря краще використовувати MoCA.

У разі виявлення в пацієнта КР лікар будь-якої спеціальності має направити пацієнта до невролога, який зможе ретельніше обстежити хворого і виявити об'єктивні маркери деменції.

Психіатр долучається до лікування вже тоді, коли до деменції додаються серйозні поведінкові розлади

і психотичний компонент, наприклад інсомнія чи галюцинаторна параноя, агресивна поведінка.

Нейродегенеративне і судинне ураження мозку: чи є клінічна різниця?

За допомогою біомаркерів і результатів магнітно-резонансної томографії легко встановити, що саме є причиною деменції. Утім, на попередній діагноз можуть вказати особливості клінічного перебігу. Найважливішою диференційною ознакою є те, що при судинному порушенні першою страждає увага, тоді як пацієнти з дебютом ХА і/або їхні родичі будуть скаржитися на проблеми з пам'яттю щодо недавніх подій.

КР і COVID-19: чи є зв'язок?

Ми живемо в епоху пандемії коронавірусної інфекції COVID-19, тому неможливо не оцінити її вплив на КР і взаємозв'язок між цими захворюваннями. Нещодавно в авторитетному журналі The Lancet були опубліковані результати аналізу даних 240 тис медичних карток пацієнтів, які перехворіли на COVID-19. Результати виявилися невідомими: протягом 6 міс після перенесеної коронавірусної хвороби ризик інсульту, деменції та емоційних порушень зростає у 1,5-2 рази. Це стосувалося не лише госпіталізованих пацієнтів, а й тих, у кого захворювання мало легкий перебіг. У ще одному дослідженні повідомлялося, що у вибірці пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 (середній вік становив 49 років), такий симптом, як «туман у голові», зберігався впродовж 8 міс (Frellick M., 2021). Інколи подібний стан був настільки вираженим, що люди були змушені покинути роботу і змінювати комфортний ритм життя. Таким чином, COVID-19 — ще один фактор ризику виникнення КР.

Патогенез ураження мозку при COVID-19 залучає безліч механізмів:

1. Прямий тропний вплив SARS-CoV-2 на нервову тканину. У дослідженні *in vitro* на органах клітин мозку було показано, що SARS-CoV-2 підвищує апоптоз клітин на 20% і зменшує щільність синапсів на 80%.
2. Лікування глюкокортикостероїдами (ГКС). У дослідженні, проведеному ще до пандемії COVID-19, було встановлено, що ГКС, на відміну від мінералокортикоїдів, негативно впливають на когнітивні функції.
3. Вплив хронічного стресу.
4. Соціальна ізоляція. Тривала ізоляція і роз'єднання людей під час пандемії провокують розлади найскладнішої інтегративної когнітивної функції — соціального інтелекту. Соціальний інтелект за DSM-V — це можливості розуміти емоцію і логіку інших людей і, відповідно, діяти адекватно у відповідь на поведінку осіб, з якими ми спілкуємося. Соціальний інтелект визначає більшою мірою успішність людини, його комунікабельність і адаптацію в суспільстві (Kumar et al., 2021).
5. Гіподинамія

КР на тлі нової коронавірусної хвороби вивчені недостатньо. Показано, що НКР (за глобальним когнітивним індексом, деякими показниками пам'яті, уваги, семантичної і фонетичної швидкості, розумової гнучкості) вираженіші в пацієнтів із супутнім головним болем, а також на тлі тривоги і депресії. Погіршення концентрації уваги тягне за собою порушення інших когнітивних функцій, у тому числі гнозису і відтворення інформації (Kumar et al., 2021).

До факторів ризику розвитку КР після COVID-19 належать втрата нюху, зниження слуху і сповільнення темпу або зменшення відстані ходьби. Втрата нюху (аносмія) — важливий прогностичний маркер, адже проведене ще до пандемії дослідження Pinto та співавт. виявило, що в осіб похилого віку, які втратили нюх, шансів померти в наступні 5 років учетверо більше, ніж у тих, хто запахи відчуває (Pinto et al., 2014).

Таким чином, КР при COVID-19 — це не рідкість. Лікареві, який контактує з такими пацієнтами, варто запитувати їх про ознаки КР і використовувати MoCA для скринінгу і ранньої корекції порушень.

Запобігання виникненню і прогресуванню деменції та КР

Як згадувалося вище, безліч факторів підвищують ризик виникнення НКР, зокрема генетична схильність, серцево-судинні та метаболічні порушення, перенесений COVID-19 та інші.

Американське дослідження показало, що проживання у великому місті також асоційоване з розвитком деменції. Причинами цього є хронічний стрес, порушення циркадних ритмів, шум, світлове забруднення і потрапляння в організм дрібнодисперсного пилу.

На щастя, генетика — це не вирок. Результати одного з найтриваліших за всю історію досліджень показало, що соціально-психологічні фактори і спосіб життя важливіші за генетичну схильність. Уже сьогодні можна профілакувати до 70% випадків деменції, впливаючи на фактори ризику.

Для того щоб захиститися від НКР, потрібно використовувати як немедикаментозні, так і медикаментозні засоби. Нефармакологічні компоненти профілактики деменції полягають у корекції способу життя. Що маєтись на увазі?

1. **Фізична активність.** Важливо не залякувати пацієнта передчасною смертю чи деменцією, а мотивувати його для пошуку того виду активності, що приносить задоволення. Лише тоді в мозку виділятиметься нейротрофічний фактор BDNF (Brain derived neurotrophic factor), який запобігатиме інволютивним змінам у головному мозку.

2. **Освіта.** Відомо, що рівень освіти корелює з ризиком деменції. Проте йдеться не про науковий ступінь чи диплом про вищу освіту, а про безперервність освіти. Лише дві зони мозку продукують нейрони протягом життя. Це передусім гіпокамп, орієнтований на запам'ятовування нового. Недарма період його активного розвитку припадає на вік до 5 років. Саме в цьому віці дитина опрацює великі обсяги інформації і достатньо спить. Останнє особливо важливо, оскільки формування довгострокової пам'яті неможливе без глибокої фази сну.

3. **Уникнення будь-яких травм голови.** Ще один важливий фактор розвитку деменції — черепно-мозкові травми. І не лише серйозні, але й ті, на які часто взагалі не звертають уваги.

4. **Поведінка.** Доведено, що циніки і песимісти мають вищий ризик розвитку КР. Подібне ставлення до світу зменшує когнітивну пластичність і готовність сприймати нову інформацію, а отже — створювати нові нейронні зв'язки.

Фармакологічна корекція деменції перш за все має полягати в лікуванні основного захворювання. Якщо мовиться про ЦД, необхідно контролювати рівень глікемії. У разі діагностованої АГ треба використовувати антигіпертензивні і судинні препарати, зокрема статини, антитромбоцитарні та антикоагулянтні лікарські засоби (при аритміях).

Статинотерапію варто виділити окремо. Жодних доказів переваг їх застосування в пацієнтів із деменцією не виявлено, однак ці препарати достовірно знижують ризик



інсульту, однієї з важливих причин КР. Саме тому всім пацієнтам віком до 75 років необхідно призначати статини у високій дозі. Пацієнтам віком від 75 років рекомендовані середні дози статинів, якщо тільки пацієнт не отримував перед цим високі дози. Одним із ризиків, пов'язаних із застосуванням статинів, є підвищення рівня агресії, унаслідок чого збільшується кількість травм.

При ХА високі дози статинів погіршують когнітивну функцію, тому вказаний когорти пацієнтів варто призначати середні і низькі дози. Причиною негативної дії статинів на когніцію в пацієнтів із нейродегенеративними захворюваннями вважають вплив статинів на рівень вітаміну D. Останній є не просто вітаміном, а секостероїдом, що має нейропротекторні властивості. Відповідно, зниження рівня вітаміну D під впливом високих доз статинів поглиблює КР при ХА.

Стосовно патогенетичної терапії та профілактики прогресування НКР, то тут варто застосовувати ті засоби, які мають специфічні рецептори в головному мозку. Одним із таких засобів, ефективність і безпека якого доведені результатами тривалих масштабних клінічних досліджень, є молекула EGb 761® – оригінальний високостандартизований екстракт гінкго білоба, рекомендований як препарат вибору при легких (додементних) КР, так і в складі комбінованої терапії (з інгібіторами ацетилхолінестерази та мемантином) при лікуванні деменції та ХА на різних стадіях захворювання. EGb 761® виявляють у багатьох ділянках мозку, особливо у фронтальній корі, смугастому тілі, гіпокампі і мозочку.

EGb 761® (Тебокан) включений до міжнародних протоколів лікування деменції та ХА, зокрема до рекомендацій Всесвітньої федерації товариств біологічної психіатрії (WFSBP) і настанов із лікування деменції, якими керуються в таких країнах, як Швейцарія, Чехія, Німеччина та в багатьох інших. Згідно з настановою WFSBP EGb 761® (Тебокан) пропонується використовувати на різних стадіях деменції – від легкої до тяжкої. Ці рекомендації підтверджені результатами багатьох клінічних досліджень та метааналізів, в яких було показано, що EGb 761® у добовій дозі 240 мг ефективний і безпечний для лікування різних видів деменції та ХА.

Високостандартизований екстракт гінкго білоба (EGb 761®) має мультифакторний механізм дії:

- покращує мозковий кровообіг і забезпечення мозку киснем і глюкозою;
- нормалізує обмін речовин у клітинах, реологічні властивості крові і мікроциркуляцію;
- зменшує проникність судинної стінки (протиабляковий ефект як на рівні головного мозку, так і на периферії);
- чинить антиоксидантну й антигіпоксичну дію;
- нормалізує вивільнення, повторне поглинання і катаболізм нейромедіаторів (норепінефрину, дофаміну, ацетилхоліну) та їхню здатність зв'язуватися з рецепторами;
- запобігає агрегації еритроцитів, інгібує фактор активації тромбоцитів;
- чинить антитромботичну дію (за рахунок стабілізації мембран тромбоцитів і еритроцитів, впливу на синтез простагландинів, зниження дії біологічно активних речовин і тромбоцитарного фактора);
- стимулює продукування ендотеліального послаблювального фактора (оксида азоту – NO).

Ексклюзивне право на молекулу EGb 761® належить компанії Dr. Willmar Schwabe Pharmaceuticals (Німеччина), офіційним представником якої в Україні є компанія «Альпен Фарма АГ». У лінійці продуктів компанії є 3 лікарські засоби, активною діючою речовиною яких є EGb 761®:

- Мемоплант (40 мг/1 таблетка).
- Мемоплант Форте (80 мг/1 таблетка).
- Тебокан (120 мг/1 таблетка).

Різне дозування спрямоване на персоналізоване лікування пацієнтів із різними клінічними ситуаціями і патогенетичними причинами КР. Так, Тебокан у добовій дозі 240 мг (1 таблетка 2 р./добу) показаний пацієнтам із постінсультними порушеннями, ХА і деменцією. Таку саму дозу EGb 761® варто призначати пацієнтам із ЦД і частими гіпоглікеміями. Хворим із легкими судинними порушеннями доцільніше призначити Мемоплант Форте в добовій дозі 160 мг (1 таблетка 2 р./добу) для того, щоб уповільнити подальше прогресування когнітивної дисфункції в пацієнтів із метаболічним синдромом або ЦД 2 типу, яка може проявлятися нейросенсорними розладами. У цьому разі Мемоплант Форте показаний при шумі у вухах, при запамороченні.

Висока стандартизація виробництва і високий ступінь очищення від небажаних компонентів відрізняють Мемоплант Форте і Тебокан від препаратів інших торгових марок гінкго білоба і доступних на ринку біологічно активних добавок. Виробник гарантує, що в кожній таблетці міститься стабільна концентрація діючих речовин у кожній серії високотехнологічного виробництва (від партії до партії), що гарантує доведену високу ефективність препаратів Тебокан та Мемоплант Форте та їхній високий профіль безпеки.

Варто підкреслити, що вплив Тебокану на рецептори мозку – це тривалий процес, який необхідно починати якомога раніше. Велике дослідження, проведене в Нідерландах, показало, що навіть тоді, коли в пацієнта ще не вдається виявити зниження когнітивних функцій за допомогою рутинних скринінгових методів, уже виявляється підвищення рівня специфічного фактора (Amyloid beta 42 – Ab42). А коли виявляють легкі КР, у мозку вже відбулися первинні структурні зміни. Саме тому терапію потрібно розпочинати за наявності факторів ризику, аби уникнути когнітивного дефіциту. Тривати таке лікування має не менш ніж 1-2 роки.

Висновки

Деменція – це синдром, який охоплює обширний спектр причинних захворювань, найголовнішими з яких є нейродегенеративні процеси, серцево-судинні захворювання, метаболічні порушення і навіть COVID-19. Часто сімейний лікар першим стикається з такими пацієнтами, тому він має брати участь в активному скринінгу населення. Останній потрібно проводити всім пацієнтам віком від 60 років,

а також особам будь-якого віку, які мають фактори ризику. Для виявлення легких і помірних НКР потрібно використовувати шкалу MoCA.

Майже 70% випадків деменції можна запобігти завдяки впливу на фактори ризику. До немедикаментозних методів профілактики КР належать фізична й інтелектуальна активність, уникнення травм голови, позитивне сприйняття світу і відмова від звички впадати в песимізм і бути постійно чимось незадоволеним.

Для медикаментозної корекції та профілактики прогресування деменції потрібно лікувати основне захворювання, яке до неї призвело (антигіпертензивні, цукрознижувальні лікарські засоби, статини), і призначати препарати, які мають мультифакторний механізм дії, зокрема високостандартизований екстракт гінкго білоба EGb 761® (Тебокан, Мемоплант, Мемоплант Форте). Терапію потрібно розпочинати якомога раніше, а тривалість курсу лікування має становити не менш ніж 1-2 роки.

Список літератури – у редакції.

Підготувала Ганна Кирпач

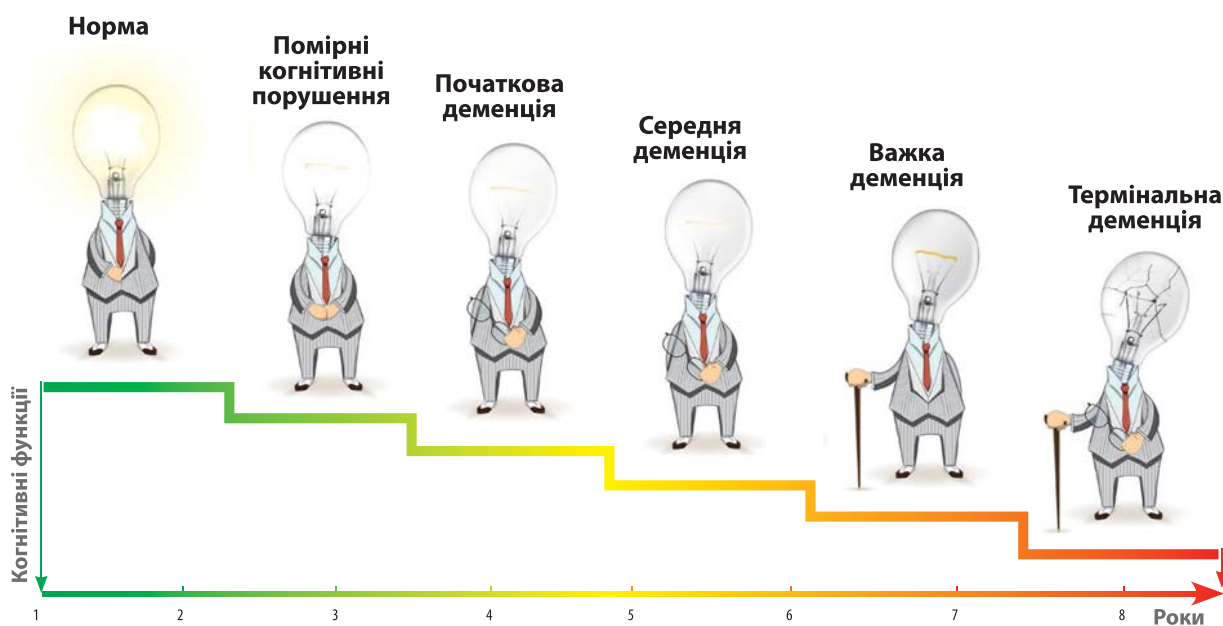
3

ТЕБОКАН

СТАНДАРТ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПОСТІНСУЛЬТНИХ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ТА ДЕМЕНЦІЇ, КОЛИ ВИ ПОКЛАДАЄТЕСЬ НА ДОКАЗИ!^{1,2}



АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ДЕМЕНЦІЙ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПЕРІОДУ ЗАХВОРЮВАННЯ^{1,2}



ТЕБОКАН* по 1 таблетці 2 рази на день

*Дивись повну інструкцію для медичного застосування

1. R. Ihl et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias. The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; 12: 2-32.
2. Hashiguchi M et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of Ginkgo biloba extract for the treatment of dementia. Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences 2015; 1: 14. DOI 10.1186/s40780-015-0014-7

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування в професійній діяльності. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Зберігати у недоступному місці для дітей. Має протипоказання та побічні реакції. Р.Л. МОЗ України № UA/14890/01/01 від 17.02.2016. Запитання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: pharmacovigilance-ua@alpenpharma.com. Якщо Ви хочете повідомити про виникнення побічних реакцій і/або про відсутність ефективності при застосуванні препаратів компанії «Альпен Фарма», будь ласка, повідомте необхідну інформацію на електронну адресу: pharmacovigilance-ua@alpenpharma.com



Виробник:
Dr. Willmar Schwabe Pharmaceutical (Німеччина)

Ексклюзивний дистриб'ютор: ПраТ «Натурфарм»,
вул. Лісна, 30-А, м. Київ, Пуща-Водиця, 04075; телефон: (044) 401-81-03.

Постачальник:
Альпен Фарма АГ (Швейцарія)



КОНТРОЛЬ ІФР -1 СВІДЧИТЬ ПРО КОНТРОЛЬ АКРОМЕГАЛІЇ^{1,2}

«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^{*3}

ГАРАНТОВАНО ПОКРАЩУЄ
ПЕРЕБІГ ЗАХВОРЮВАННЯ^{3,4,5}

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 застосовувати 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 інгибуванням 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, симпозіумах 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 внесені 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 внесені 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.

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



Коморбідність при акромегалії: пацієнторієнтована терапевтична тактика

Незважаючи на наявність доволі чітких рекомендацій із ведення пацієнтів з акромегалією (АМ), на практиці лікарі часто стикаються з неефективністю обраного лікування. Про особливості терапії АМ з урахуванням коморбідної патології йшлося в доповіді провідного наукового співробітника відділу орфаних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), кандидата медичних наук Лариси Андріївни Луценко в рамках чергового засідання науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога» яке відбулося на початку листопада 2021 року.

Ключові слова: акромегалія, соматотропний гормон, інсуліноподібний фактор росту-1, пегвісомант, ліганди соматостатинових рецепторів, цукровий діабет, коморбідна патологія.



Л.А. Луценко

У разі недостатнього контролю над пегвісомантом АМ організм людини впродовж тривалого часу зазнає впливу високих рівнів соматотропного гормону (СТГ) й інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1). Це супроводжується низкою потенційних ризиків для здоров'я, що відображено в таблиці 1.

Безумовно, трансфеноїдальна операція є першою лінією лікування АМ в більшості пацієнтів (Katznelson et al., 2014). У разі ремісії потреби в подальшому лікуванні немає, однак лікар має проводити моніторинг біохімічних показників (ІФР-1 щороку і спорадичний рівень СТГ) для раннього виявлення рецидиву. На жаль, хвороба може повернутися навіть через 20 років після успішного оперативного втручання, що обов'язково треба враховувати в клінічній практиці.

Мета лікування АМ (ААСЕ 2011/ ААСЕ 2014/АСЕ 2018):

- видалення пухлини гіпофіза (резекція або стабілізація розмірів);
- нормалізація рівнів СТГ та ІФР-1;
- збереження функціональної активності гіпофіза;
- зменшення вираженості клінічних симптомів захворювання (стабілізація або зворотний розвиток);
- запобігання розвитку рецидивів.

Все зазначене вище спрямоване не лише на підвищення якості життя пацієнтів, але й на збільшення його тривалості.

Для контролю ефективності лікування необхідно використовувати критерії активності АМ (табл. 2). Мети лікування можна досягти тільки на стадії контролю.

Якщо пацієнтові була проведена трансфеноїдальна операція, задачею практикуючого ендокринолога є післяопераційний моніторинг, який проводиться з метою оцінки стану післяопераційного поля і функції гіпофіза. Це дає можливість оцінити ефективність проведеного лікування і, за потреби, вчасно розпочати медикаментозну чи променеву терапію. Детальні рекомендації щодо частоти і параметрів післяопераційного супроводу пацієнта на амбулаторному етапі відображені в таблиці 3.

На жаль, ефективність хірургічного лікування в середньому становить 65%. Відповідно, у третини пацієнтів відбувається рецидив АМ і виникає потреба в медикаментозному чи променевому лікуванні майже відразу після операції.

Варто пам'ятати, що променева терапія часто супроводжується низкою ускладнень, які можуть виникати в різні строки після її початку. Найпоширенішими з них є:

- пошкодження навколишніх тканин мозку (післяпроменевий набряк ділянки гіпофіза, крововиливи в гіпофіз, скронева епілепсія);

- зорові порушення (парез очорухового нерва, транзиторний птоз, часткова або повна атрофія зорових нервів);
- післяпроменева гіперпролактинемія;
- ураження судин головного мозку (не залежить від рівнів СТГ й ІФР-1, розміру пухлини, поширення її за межі турецького сідла або наявності гіпопітuitarизму);
- нейропсихологічні зміни, порушення когнітивних функцій центральної нервової системи (погіршення пам'яті, вербальної функції, депресія);
- розвиток гіпопітuitarизму.

Ступінь гіпопітuitarизму позитивно корелює з тривалістю післяпроменевого періоду. Так, через 2-5 років після променевої терапії зниження функції гіпофіза спостерігають у 10-29% пацієнтів, тоді як через 16 років гіпопітuitarизм виникає в 60% хворих.

Крім того, навіть після променевого лікування пацієнт певний час потребує медикаментозної корекції. Саме тому променеве лікування є терапією третьої лінії та застосовується після оцінки всіх можливих ризиків.

Таким чином, медикаментозне лікування відіграє важливу роль у лікуванні АМ. Показанням для медикаментозної терапії є (Paragliola R.M. et al., 2018):

- нерадикальність проведеної трансфеноїдальної аденомектомії;
 - очікування ефекту променевої терапії;
 - наявність протипоказань до оперативного лікування у зв'язку із соматичним статусом пацієнта;
 - особливості росту пухлини;
 - відмова хворого від хірургічного втручання.
- За реальних умов ми не можемо призначати пацієнтові то один препарат, то інший або підбирати ефективну терапію суто емпірично. Треба пам'ятати про ризики, пов'язані з тривалим впливом високих доз СТГ й ІФР-1, і використовувати всі доступні на сьогодні дані для максимально швидкої оптимізації лікування.

Саме неконтрольовано високий рівень ІФР-1 є чинником розвитку супутніх захворювань у пацієнта з АМ. Пегвісомант контролює ІФР-1 у 97% (Van der Lely A.J. et al., 2001). Так, відповідно до оновлених у 2021 р. рекомендацій Товариства з вивчення гіпофіза (The Pituitary Society) щодо лікування АМ, застосування пегвісоманту в 73% випадків демонструє біохімічний контроль із дуже низькими показниками короточасного підвищення рівня трансаміназ і 6,8% росту пухлини (за даними МРТ). У пацієнтів із ЦД використання пегвісоманту покращує

Продовження на стор. 16.

Таблиця 1. Потенційні ризики для здоров'я в разі тривалої дії СТГ та ІФР-1	
Орган	Ускладнення
Нервова система	• головний біль; • порушення слуху і зору; • карпальний тунельний синдром; • порушення психічного здоров'я (депресія, зміни особистості)
Респіраторний апарат	• синдром нічного апное
Серцево-судинна система	• порушення серцевого ритму; • гіпертрофія міокарда; • ураження клапанів серця; • артеріальна гіпертензія (АГ)
Підшлункова залоза	• цукровий діабет (ЦД); • інсулінорезистентність
Товстий кишечник	• поліпи; • рак
Кістково-м'язова система	• артрити; • збільшення кистей і стоп

Таблиця 2. Критерії активності акромегалії (Katznelson L. et al., 2011)	
Стадії акромегалії	Критерії стадії
Активна стадія	Спорадичний рівень СТГ >1 нг/мл Рівень СТГ при ОГТТ >1 нг/мл Підвищений рівень ІФР-1 Клінічна активність захворювання
Стадія контролю	Спорадичний рівень СТГ <1 нг/мл Рівень СТГ при ОГТТ <1 нг/мл Рівень ІФР-1 відповідає віковій нормі
Примітка. ОГТТ – оральний глюкозотолерантний тест.	

Таблиця 3. Моніторинг пацієнта з АМ після трансфеноїдального втручання (Katznelson L. et al., 2011)			
Строки післяопераційного тестування	Дослідження	Мета	Результат
1-й день	СТГ баз.	Оцінка ефективності проведеного оперативного лікування	<2 нг/мл
Через 12 тиж	СТГ (ОГТТ)	Підтвердження хірургічної ремісії	<1 нг/мл
Через 6-12 тиж	Функція гіпофіза	Оцінка необхідності призначення замісної терапії	
Через 12 тиж	МРТ	Виявлення залишкової тканини й оцінка стану операційного поля	
Через 3-6 міс	ІФР-1	Титування терапевтичної дози й оцінка адекватності медикаментозної терапії	У межах референсних значень

Таблиця 4. Ефективність медикаментозного лікування залежно від діючої речовини препарату (Katznelson L. et al., 2014)	
Діюча речовина	Частка хворих із відсутністю компенсації, %
Октреотид (20 мг)	76
Ланреотид (120 мг)	49
Пегвісомант	5-37
Пасиреотид	46-69
Каберголін	78
Бромокриптин	83

Коморбідність при акромегалії: пацієнторієнтована терапевтична тактика

Продовження. Початок на стор. 15.

Таблиця 5. Вплив різних видів терапії АМ на вуглеводний обмін (Brief C. et al., 2019; Cozzolino A. et al., 2018; Shen M. et al., 2018; Shimon I. et al., 2018; Brue T. et al., 2019; Feola T. et al., 2019; Franck S.E. et al., 2016; De Morinia L. et al., 2007; Ferrau F. et al., 2018)				
	Рівень глюкози плазми натще	Рівень HbA _{1c}	Функція β-клітин підшлункової залози	Чутливість до інсуліну
Нейрохірургічне лікування	↓	↓	Покращується	↑
ЛСР I покоління (октреотид, ланреотид)	↔/↑	↔/↑	↔	↔/↑
ЛСР II покоління (пасиреотид)	↑	↑	Погіршується	↓
Антагоніст СТГ (пегвісомант)	↓	↓	Покращується	↑
Комбінована терапія	↓	↓	Покращується	↔/↑
Агоністи дофаміну	↔	↔	Покращується	↑
Примітки. HbA _{1c} – глікований гемоглобін; ЛСР – ліганди соматостатинових рецепторів.				

метаболізм глюкози незалежно від контролю ІФР-1, але не впливає на кінцеві глікемічні показники в пацієнтів без ЦД. Хворим на ЦД і особам із вищим ІМТ потребуються вищі дози пегвісоманту і швидше титрування для досягнення нормалізації ІФР-1 (Fleseriu M. et al., 2021).

Отже, передусім необхідно враховувати залежність ефективності медикаментозного лікування від діючої речовини препарату, що відображено в таблиці 4 (Katznelson L. et al., 2014).

Таким чином, 3/4 пацієнтів на октреотиді і половина хворих, які отримують ланреотид, потребуватимуть посилення медикаментозної терапії, при виборі якої потрібно обов'язково враховувати можливі ускладнення, а також коморбідні стани, які є частими у хворих з АМ. Найпоширенішими з них є:

- ЦД;
- АГ;
- ураження клапанного апарату серця;
- аритмії та порушення серцевої провідності;
- синдром обструктивного апное сну;
- головний біль;
- новоутворення (поліпи товстого кишечника, доброякісні утворення;

- зміни в скелетно-м'язовому апараті (артропатії, остеопороз, компресійні переломи хребців, карпальний тунельний синдром);
- дисліпідемія.

Щодо частоти онкологічних захворювань при АМ, то інформацію про це можна знайти вкрай суперечливу (Ara M. et al., 2012). Так, за даними різних авторів, злоякісні новоутворення є причиною смерті в 9-50% хворих з АМ (у середньому 24%). Незважаючи на такий широкий діапазон, єдине, що можна стверджувати напевно, це те, що зв'язок, безумовно, є: ризик розвитку злоякісних пухлин різних органів у хворого з АМ у 1,5-4 рази вищий, ніж у загальній популяції. Відповідно, швидке досягнення контролю захворювання необхідно ще й для зниження ризику розвитку онкопатології.

Якщо говорити про патологію серцево-судинної системи, то найперше варто згадати про АГ. Вона виникає в 40-50% хворих і є одним із найсильніших негативних прогностичних факторів смертності при АМ (Ковалева Ю.А. та співавт., 2016). Вибір антигіпертензивного препарату для корекції артеріального тиску при АМ не відрізняється від загальних підходів до лікування АГ. Проте необхідно зазначити, що в разі досягнення біохімічного

контролю АМ ми впливаємо на патогенетичні складові АГ, і тиск починає знижуватися. Відповідно, таким пацієнтам потрібно зменшувати дозу гіпотензивних препаратів, але в жодному разі не відмінити терапію АМ через виникнення епізодів гіпотензії.

Ще одним частим серцево-судинним ускладненням є акромегалічна кардіоміопатія, поширеність якої і 3,3-14,2 рази вища, ніж у загальній популяції. Клапанні порушення спостерігають у 86% пацієнтів з АМ в активній стадії, тоді як у разі контролю захворювання їх частота становить 73%.

Зазначимо, що лікування АМ дає можливість скорегувати згадані стани і зменшити прояви гіпертрофії міокарда і серцевої дисфункції на початковому і проміжному етапах розвитку серцево-судинної патології, але не в разі формування декомпенсованого стану. Саме тому рання діагностика й адекватна терапія є запорукою запобігання кардіоваскулярним ускладненням.

Не менш поширеними в пацієнтів з АМ є зміни з боку кістково-м'язової системи. Під впливом СТГ й ІФР-1 виникає гіпертрофія хрящів, слабкість сухожиль, збільшуються верхня і нижня щелепи, розвиваються остеопіти з подальшим руйнуванням суглобів, виникає остеопороз/остеопенія.

У пацієнтів із такими факторами ризику, як жіноча стать, похилий вік, супутнє ожиріння і висока активність захворювання, нерідко спостерігають ураження суглобів, переважно – колінний і кульшовий суглоби. Своєю чергою, у чоловіків, особливо з гіпогонадизмом, частіше виникають компресійні переломи хребців.

Одним із важливих симптомів АМ є м'язова слабкість. Буває на прийом звертаються кремезні чоловіки з вираженою м'язовою гіпертрофією, які через слабкість не спроможні пройти навіть мінімальну відстань, а витримувати серйозніші фізичні навантаження й поготів.

Лікування таких станів також неможливе без адекватного патогенетичного лікування АМ. На стадії контролю

(не раніше ніж через 6 міс) можна призначити додаткове лікування, наприклад фізіотерапію, системну і/або внутрішньосуглобову протизапальну і знеболювальну терапію, ендопротезування.

Окремо хотілося б зупинитися на ЦД, який виникає в 16-56% хворих з АМ (Pivonello R. et al., 2017; Brit C. et al., 2019). Такі розлади вуглеводного обміну, як порушення толерантності до глюкози і гіперглікемія натще, виникають у 6-45% і 7-22% пацієнтів відповідно. В основі цих розладів лежить інсулінорезистентність, яка розвивається під впливом високих доз ІФР-1.

Частота ЦД залежить і від тривалості АМ: при стажі захворювання менш ніж 8 років ЦД розвивається в 40,6% хворих, тоді як через ≥15 років – у 60,5%.

Фактори ризику розвитку ЦД при АМ:

- загальнопопуляційні – вік, жіноча стать, обтяжений анамнез за ЦД 2 типу, АГ, порушення ліпідного обміну;
- специфічні для АМ – тривалість і активність захворювання, призначене лікування.

Аби вберегти пацієнтів від розвитку ЦД та пов'язаних із ним ускладнень, необхідно враховувати вплив різних препаратів для лікування АМ на вуглеводний обмін (табл. 5).

Таким чином, призначення ЛСР II покоління (пасиреотид) в пацієнтів з АМ і порушеннями вуглеводного обміну, особливо декомпенсованим ЦД, призведе до ще глибших метаболічних порушень. Відповідно, перевагу потрібно віддавати препаратам, які позитивно впливатимуть як на функцію β-клітин підшлункової залози, так і на чутливість до інсуліну, наприклад пегвісоманту.

Ще одним фактором, який варто враховувати при персоніфікованому підході до лікування АМ, є наявність або відсутність предикторів чутливості та резистентності до медикаментозного лікування, детально відображених в таблиці 6 (Katznelson L. et al., 2014).

Звичайно, деякі з цих параметрів, зокрема експресія білка Zac-1, рівень експресії sst 2A, співвідношення sst2/sst5, не завжди можливо і зручно використовувати в реальній клінічній практиці. Проте, такі показники, як розмір пухлини, інтенсивність МР-сигналу, рівень ІФР-1, а також характеристики і дані анамнезу пацієнта, обов'язково треба враховувати під час вибору оптимального препарату.

Таким чином, підхід до лікування АМ має враховувати як патогенетичну основу захворювання, так і коректувати, або принаймні не погіршувати, наявні ускладнення і коморбідні стани. Лише клініко-метаболічний контроль дасть можливість досягти мети лікування – знизити ризик смертності і підвищити якість і тривалість життя пацієнтів. Незважаючи на обраний підхід до терапії, ведення пацієнта має охоплювати моніторинг як основних клінічних показників, що характеризують перебіг АМ, так і ризиків, пов'язаних із лікуванням.

Список літератури – у редакції.

Підготувала Ганна Кирпач

За підтримки представництва компанії «Пфайзер Експорт Бі. Бі.» в Україні.

PP-SOM-UKR-0034



Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Нецукровий діабет»

Нецукровий діабет (НЦД, diabetes insipidus) об'єднує декілька захворювань різної етіології, для яких характерна гіпотонічна поліурія – виділення великої кількості гіпотонічної сечі. У клінічній практиці трапляються переважно три основні типи НЦД: центральний, нефрогенний і первинна полідипсія. Центральний НЦД – тяжке нейроендокринне захворювання, зумовлене дефектом синтезу, транспорту або осморегульованої секреції вазопресину (антидіуретичного гормону, АДГ), що призводить до нездатності нирок реабсорбувати воду і концентрувати сечу і проявляється вираженою спрагою та екскрецією великої кількості гіпотонічної сечі. Центральний (гіпоталамічний, нейрогіпофізарний, нейрогенний, вазопресин-чутливий) НЦД розвивається: при патології структури гена вазопресину; у разі хірургічного пошкодження нейронів вазопресину; при вроджених анатомічних дефектах гіпоталамуса або гіпофіза; у разі розвитку пухлин; на тлі інфільтративних, аутоімунних та інфекційних захворювань, що ушкоджують нейрони вазопресину або волокна трактів; у разі підвищеного метаболізму вазопресину. Статистичних даних щодо захворюваності на НЦД в Україні немає.

Ключові слова: полідипсія, ніктурія, дегідратація, нецукровий діабет.

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі

АДГ – антидіуретичний гормон
АГ – артеріальна гіпертензія
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ВР – відносний ризик
ВШ – відношення шансів
ЗОЗ – заклад охорони здоров'я
ІМТ – індекс маси тіла
КМП – клінічний маршрут пацієнта
КТ – комп'ютерна томографія
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
МРТ – магнітно-резонансна томографія
НЦД – нецукровий діабет
ПП – психогенна полідипсія
РКД – рандомізовані контрольовані дослідження
УКПМД – уніфікований клінічний протокол медичної допомоги

Поширеність НЦД в популяції становить 0,004-0,01% (US Census Bureau, Population Estimates, 2004). Зазначається світова тенденція до росту поширеності центрального НЦД, що пов'язують зі збільшенням числа хірургічних втручань на головному мозку і гіпофізі, а також кількості черепно-мозкових травм, при яких частота розвитку НЦД становить до 30%. На НЦД однаково часто хворіють як жінки, так і чоловіки, а пік захворюваності припадає на другу-третю декади життя. Саме тому діагностика, лікування і динамічне спостереження пацієнтів із НЦД набувають особливого значення в Україні.

Робочу групу з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою «Нецукровий діабет» створено наказом Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ) від 18 серпня 2020 року № 1908 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16 лютого 2021 року № 265).

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Нецукровий діабет», розроблений із урахуванням сучасних вимог доказової медицини, розглядає особливості проведення діагностики й лікування НЦД в Україні з позиції забезпечення наступності видів медичної допомоги. УКПМД розроблений на основі адаптованої клінічної настанови «Нецукровий діабет», яка ґрунтується на принципах доказової медицини, із урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій, відображених у клінічній настанові SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY CLINICAL GUIDANCE: Inpatient management of cranial diabetes insipidus <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6013691/>.

I. Паспортна частина

1.1. Діагноз Нецукровий діабет

1.2. Коды за МКХ-10:

E 23.2. Нецукровий діабет

N25.1. Нефрогенний нецукровий діабет

R63.1 Полідипсія

1.3. Протокол призначений для лікарів загальної практики-сімейних лікарів, лікарів-терапевтів дільничних, лікарів-педіатрів дільничних, лікарів-ендокринологів, лікарів-ендокринологів дитячих, лікарів приймального відділення, лікарів-терапевтів підліткових, середнього медичного персоналу, інших медичних працівників, які беруть участь у наданні первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам (дорослим і дітям) із НЦД.

1.4. Мета протоколу: забезпечити організацію надання медичної допомоги, встановити єдині вимоги щодо

діагностики та лікування пацієнтів із НЦД відповідно до положень клінічної настанови, розробленої на засадах доказової медицини.

1.5. Дата складання протоколу: 2021 рік.

1.6. Дата перегляду протоколу: 2025 рік.

1.8. Коротка епідеміологічна інформація

Поширеність патології у світі становить у середньому 1:25 000 населення, у різних популяціях коливається від 0,004 до 0,01%. Пік захворюваності припадає на вік 20-30 років. За різними даними, захворювання однаково часто виникає як у чоловіків, так і в жінок.

Останніми роками хоча і спостерігається стабілізація захворюваності, але показники залишаються на порівняно високих рівнях, що відображається як абсолютними (захворюваність і поширеність), так і відносними (частка в структурі ендокринної патології) показниками.

Такі хворі становлять значну частку амбулаторних пацієнтів лікарів-ендокринологів.

II. Загальна частина

Основною метою цього УКПМД є забезпечення організації мультидисциплінарного надання медичної допомоги пацієнтам із НЦД на всіх етапах медичної допомоги. У протоколі зосереджено увагу на етіології та клінічному перебігу НЦД: наведено визначення клінічних термінів, які використовують як ключові точки для прийняття рішень, методи раннього (своєчасного) виявлення хвороби. Для встановлення ступеня тяжкості береться до уваги як точка зору лікаря, так і суб'єктивна оцінка стану самим пацієнтом. Для забезпечення послідовності надання медичної допомоги пацієнтам із НЦД у кожному закладі охорони здоров'я (ЗОЗ), незалежно від форми власності, який надає медичні послуги, розробляються клінічні маршрути пацієнта (КМП) та обсяг діагностично-лікувальних заходів відповідно до матеріально-технічного і кадрового забезпечення. Взаємодія між ЗОЗ, фізичними особами-підприємцями, які надають первинну, вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, визначається відповідним наказом структурного підрозділу з питань охорони здоров'я органу місцевого самоврядування. За наявності в пацієнта супутньої патології враховується взаємний обтяжувальний вплив патологічних процесів і, відповідно, планується тактика ведення пацієнта. У такому разі обсяг і порядок проведення діагностичних процедур і методів лікування може відрізнятися від вимог цього протоколу.

III. Основна частина

Організація медичної допомоги пацієнтам із НЦД

3.1. Первинна медична допомога

3.1.1. Профілактика

Обґрунтування

Специфічної профілактики НЦД немає. Популяційний скринінг НЦД не рекомендується, оскільки захворювання має яскраву клінічну симптоматику.

3.1.2. Діагностика

Обґрунтування

Швидка діагностика ознак НЦД і проведення стратифікації ризику на догоспітальному етапі скорочує час для вибору оптимального лікування та транспортування пацієнта до відповідного ЗОЗ.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Детальний збір анамнезу з метою виявлення симптомів НЦД та наявності факторів ризику НЦД (див. Розділ IV п. 4.2.).

Проведення фізикального огляду: (див. Розділ IV п. 4.2.).

Оцінка загального стану і життєво важливих функцій: свідомості, дихання (див. Шкалу Глазго нижче).

Візуальна оцінка кольору і вологості шкірних покривів, наявності набряків.

Бажані:

Перед направленням до спеціаліста (лікар-ендокринолог) пацієнтам надають інформацію щодо НЦД та направлення на проведення загального аналізу сечі. У направленні до спеціаліста зазначають дані фізикального огляду, індекс маси тіла (ІМТ), наявність супутньої патології.

3.1.3. Лікування

Обґрунтування

Лікування НЦД призначає лікар-спеціаліст (лікар-ендокринолог). Лікування супутньої патології призначають відповідні спеціалісти згідно з протоколами медичної допомоги.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Лікар загальної практики – сімейної медицини контролює своєчасне виконання призначень лікаря-спеціаліста.

У разі декомпенсації НЦД викликає бригаду екстреної медичної допомоги для госпіталізації пацієнта

Шкала ком Глазго для дорослих

Розплющування очей (E, Eye respons)

- Довільне – 4 бали.
- На звернену мову – 3 бали.
- На больові подразники – 2 бали.
- Відсутнє – 1 бал.

Мовна реакція (V, Verbal respons)

- Орієнтованість повна – 5 балів.
- Сплутана – 4 бали.
- Незрозумілі слова – 3 бали.
- Нечленороздільні звуки – 2 бали.
- Відсутня – 1 бал.

Рухова реакція (M, Motor respons)

- Виконує команди – 6 балів.
- Цілеспрямована на больовий подразник – 5 балів.
- Нецілеспрямована на больовий подразник – 4 бали.
- Тонічне згинання на больовий подразник – 3 бали.
- Тонічне розгинання на больовий подразник – 2 бали.
- Відсутня – 1 бал.

Інтерпретація отриманих результатів

Таким чином, у шкалі Глазго клінічні ознаки диференційовані за ступенем їх вираженості, що відображено в балах. Для отримання інформації про ступінь зміни свідомості бали додаються. Що більша сума балів, то менший ступінь пригнічення функції мозку, і навпаки – що менша ця сума, то глибший коматозний стан.

- 15 балів – ясна свідомість.
- 13-14 балів – стан помірного оглушення.
- 11-12 балів – стан глибокого оглушення.
- 9-10 балів – сопор.
- 7-8 балів – кома 1.
- 5-6 балів – кома 2.
- 3-4 бали – кома 3.

Продовження на стор. 18.

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Нецукровий діабет»

Продовження. Початок на стор. 17.

до ендокринологічного відділення та до її прибуття проводить оцінку стану (загальний стан, артеріальний тиск, пульс).

3.2. Вторинна (спеціалізована) медична допомога Амбулаторна медична допомога

3.2.1. Діагностика

Обґрунтування

Діагноз НЦД встановлюється на підставі клінічних і лабораторних даних. Висновок лікаря ґрунтується на скаргах пацієнта, анамнезі, симптомах та ознаках хвороби, даних лікарського огляду.

Необхідні дії

Обов'язкові:

- Збір анамнезу (див. Розділ IV п. 4.2.).
- Фізикальне обстеження (див. Розділ IV п. 4.2.).
- Лабораторні дослідження (див. Розділ IV п. 4.2.).
- Диференційна діагностика (див. Розділ IV п. 4.4.).
- Обов'язкове обстеження на наявність НЦД рекомендується проводити в пацієнтів після перенесених нейрохірургічних втручань, черепно-мозкових травм, субарахноїдальних крововиливів.

Бажані:

У разі доведеного центрального генезу НЦД рекомендується проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку з контрастуванням для виключення об'ємних утворень.

3.2.2. Лікування

Обґрунтування

Пацієнти потребують позитивного консервативного лікування препаратами десмопресину.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Пацієнту надають рекомендації щодо способу життя, а також інформацію щодо перебігу хвороби, імовірних ускладнень і сучасних методів лікування (зокрема, щодо того, ефективність яких препаратів доведена, а яких — ні).

3.2.3. Динамічне спостереження за результатами лікування

Обґрунтування

У пацієнтів із НЦД необхідно звертати увагу на кількість рецидивів упродовж року, тяжкість їх перебігу, ускладнення та призначене лікування.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Оцінку компенсації НЦД рекомендується проводити не менше трьох разів на рік у пацієнтів зі стабільним перебігом захворювання.

Опитування:

- кількість і тривалість періодів спраги протягом доби;
- діурез;
- частота сечовипускань уночі.

Лабораторні обстеження:

- загальний аналіз сечі (відсутність ознак інфекції сечовивідних шляхів, глюкозурії);
- визначення в сироватці крові рівнів натрію, калію, глюкози, креатиніну.

3.2.4. Стаціонарна медична допомога

Обґрунтування

Усі пацієнти з уперше клінічно встановленим діагнозом НЦД незалежно від статі, віку та інших факторів підлягають госпіталізації.

Успішне лікування НЦД залежить від адекватної чутливості центру спраги, порушення якої можуть супроводжувати НЦД і ускладнювати його перебіг.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Обстеження для виключення ниркового НЦД при виявленні персистувальної гіпотонічної поліурії: виділення понад 3 л або понад 40 мл на 1 кг маси тіла сечі на добу; осмоляльність сечі менш ніж 300 мОсм/кг або відносна щільність сечі менш ніж 1005 г/л в усіх порціях разової сечі або аналізу сечі за Зимницьким.

Диференційна діагностика (див. п. 4.4).

3.2.5. Лікування

Обґрунтування

Лікування НЦД призначає і проводить лікар-ендокринолог. Основна мета лікування — підбір мінімально ефективної дози препарату.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Лікування НЦД проводять синтетичним аналогом вазопресину — десмопресином.

Вибір фармацевтичної форми препарату десмопресину здійснюють індивідуально.

Основна мета лікування десмопресином — підбір мінімально ефективної дози препарату.

Для зниження ризику передозування у вигляді водної інтоксикації та гіпонатріємії рекомендується навчити пацієнтів дотримуватися питного режиму.

Хірургічних методів лікування НЦД не розроблено.

1.3. Третинна (високоспеціалізована) медична допомога

1.3.1. Діагностика

Обґрунтування

У клінічно складних випадках НЦД і в разі ускладнень діагностика потребує проведення додаткових обстежень.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Пацієнту, відповідно до клінічної ситуації, проводять додаткові обстеження (див. п. 4.3) в обсязі, необхідному для встановлення діагнозу.

Бажані:

За наявності додаткових факторів, що можуть свідчити про початок розвитку ускладнень, чи супутніх станів, які обтяжують перебіг хвороби, лікар організовує консиліум.

3.3.2. Лікування

Обґрунтування

Лікування клінічно складних випадків або ускладнень полягає в комплексному підході з урахуванням тяжкості стану і супутньої патології.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Ураховуючи вибір пацієнта, лікар приймає зважене рішення і призначає схему лікування (див. п. 4.5.).

Медична допомога щодо супутньої патології та ускладнень надається відповідно до встановленого діагнозу.

IV. Опис етапів медичної допомоги

4.1. Фактори ризику швидкого погіршення перебігу нецукрового діабету

Певна група пацієнтів із НЦД має особливий ризик раптового погіршення стану. До них належать особи: із гострою або хронічною сплутаністю свідомості; із порушенням ентерального харчування або уповільненим надходженням рідини або їжі; із нездатністю самостійно приймати препарат десмопресину; із гіпо- чи гіпернатріємією; з адипсією (не відчувають спраги).

У пацієнтів із психогенною полідипсією (ПП), на відміну від НЦД, відсутнє зменшення об'єму циркулюючої рідини, навпаки, спостерігається його збільшення, тому для таких пацієнтів не характерна наявність симптомів дегідратації. При цьому хворі можуть скаржитися на пітливість або слинотечу. При їх опитуванні необхідно враховувати, що хворі на ПП іноді підміняють скарги на спрагу компульсивним бажанням прийому рідини, або відчуттям сухості, або іншими неприємними відчуттями в порожнині рота (печіння, гіркота). При ПП пацієнти можуть відволіктися від спраги, наприклад під час нічного сну, при тривалих екскурсіях, під час походу до магазинів або в разі захоплення будь-якою іншою справою. Патологія центру спраги може спостерігатися як самостійне порушення у вигляді гіпер-, гіпо- або адипсії. Центр спраги може додатково вражатися при ЦНД, що являє собою особливу небезпеку розвитку тяжкої гіпо- або гіпернатріємії. Немає об'єктивних тестів для оцінки спраги, тому рекомендується її оцінка щодо вимірюваних показників крові.

4.2. Діагностика

Анамнез

Основні симптоми НЦД у дорослих:

- спрага (полідипсія; кількість випитої рідини за добу від 3 до 20 л);
- рясне, пришвидшене сечовипускання, нічне сечовипускання (ніктурія);
- загальна дегідратація (сухість шкіри і слизових оболонок, зменшення слюно- і потовиділення), у разі неадекватного поповнення втрат рідини настає різко виражена дегідратація, що проявляється загальною слабкістю, головним болем, нудотою, блюванням, лихоманкою,

судомами, тахікардією, згущенням крові, колаптоїдними станами або психомоторним збудженням;

- шлунково-кишкові прояви (постійне перевантаження водою спричиняє розтягнення шлунка, дегідратація може призводити до зниження секреторної функції шлунково-кишкового тракту і закрепів);
- загальна слабкість, швидка стомлюваність, порушення сну в більшій частині випадків пов'язані з необхідністю частого прокидання вночі для сечовипускання і пиття;
- за наявності патології гіпоталамо-гіпофізарної ділянки можуть спостерігатися симптоми, пов'язані зі вторинним дефіцитом гормонів передньої частки гіпофіза і неврологічні порушення як результат здавлення пухлинною структурою головного мозку.

У дебюті захворювання класичні симптоми поліурії і полідипсії зазвичай виникають гостро, але в деяких випадках розвитку НЦД передують період полідипсії без зниження максимальної концентраційної здатності нирок.

Анамнез містить такі відомості: перенесені хірургічні втручання, прийом медикаментів; супутні захворювання, що є чинниками ризику НЦД; сімейний анамнез.

Анамнез містить такі відомості: перенесені хірургічні втручання, прийом медикаментів; супутні захворювання, що є чинниками ризику НЦД; сімейний анамнез.

Фізикальне обстеження

При фізикальному огляді в пацієнтів на тлі дегідратації зазначається сухість губ, язика, слизової рота.

При проведенні фізикального обстеження можуть бути виявлені ознаки загальної дегідратації, а також симптоми, пов'язані з вторинним дефіцитом гормонів передньої частки гіпофіза.

Анамнез і фізикальне обстеження допомагають встановити фактори ризику НЦД, скерувати пацієнта на обстеження, визначити/уточнити тактику ведення.

Висновок лікаря ґрунтується на підставі скарг пацієнта, анамнезу, симптоматики та ознак хвороби, даних лікарського огляду і враховує суб'єктивну оцінку стану тяжкості хвороби самим пацієнтом.

Лабораторна діагностика

Загальний аналіз сечі. Аналіз сечі за Зимницьким. При виявленні персистувальної гіпотонічної поліурії: виділення понад 3 л або понад 40 мл на 1 кг маси тіла сечі на добу; осмоляльність сечі менш ніж 300 мОсм/кг або відносна щільність сечі менш ніж 1005 г/л в усіх порціях разової сечі або аналізу сечі за Зимницьким.

Біохімічне дослідження крові: калій, натрій, іонізований кальцій, сечовина, креатинін.

Визначення осмоляльності плазми крові і сечі.

Інструментальні методи обстеження

Оглядова бічна рентгенографія черепа.

МРТ або комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку (гіпоталамо-гіпофізарної ділянки).

Додаткові обстеження

Дегідратаційний тест при осмоляльності плазми крові 270–300 мосм/л. Консультація офтальмолога (огляд очного дна і оцінка полів зору), нейрохірурга (за необхідності).

Попри те що НЦД є наслідком недостатності АДГ, у діагностиці НЦД його вимірювання проводять рідко через низьку інформативність.

4.3. Формулювання діагнозу

Рекомендовано використовувати класифікацію, відповідно до якої НЦД поділяють на центральний НЦД і первинну полідипсію, а також вказувати тяжкість перебігу: легкий — виділення сечі до 6–8 л/добу без лікування; середньої тяжкості — виділення сечі до 8–14 л/добу без лікування; тяжкий — виділення сечі понад 14 л/добу без лікування. Крім того, у діагнозі потрібно вказувати ступінь компенсації НЦД: компенсація — при лікуванні спрага і поліурія не турбують; субкомпенсація — при лікуванні трапляються епізоди спраги і поліурії протягом дня; декомпенсація — спрага і поліурія зберігаються.

4.4. Диференційна діагностика

Диференційний діагноз НЦД охоплює інші стани, які проявляються поліурією і полідипсією: психогенна полідипсія, ЦД, компенсаторна поліурія в азотемічній стадії хронічного гломерулонефриту і нефросклерозу.

Диференційну діагностику між нефрогенним і центральним НЦД проводять у процесі дегідратаційного тесту, коли на тлі дегідратації пацієнт отримує десмопресин. При центральному НЦД обсяг сечі зменшиться, а осмоляльність і питома вага сечі підвищаться.

4.5. Лікування

При НЦД центрального генезу застосовують АДГ із замісною метою. Як основний лікарський засіб призначають десмопресин — синтетичний аналог природного АДГ. Десмопресин випускається у формі таблеток (0,1-0,2 мг), інтраназального спрею (10-20 мкг) та ін'єкційних форм (1-2 мкг).

Незважаючи на те що біодоступність пероральної форми десмопресину низька (1-5%), цього достатньо для досягнення антидіуретичного ефекту тривалістю 7-9 год у хворих на НЦД. Доза десмопресину не може бути передбачена до початку лікування за статевими характеристиками, масою тіла, об'ємом діурезу, функцією нирок або печінки. При цьому підібрана доза препарату в кожного пацієнта зазвичай є стабільною величиною, схильною до лише деяких коливань. Ініціація лікування десмопресином являє собою перехідний період, потенційно пов'язаний із можливістю передозування препаратом і розвитком водної інтоксикації. Інтраназальний спрей десмопресину має порівняно більше дозування проти таблетованих форм, без можливості її зниження, що робить її надлишковою для 25-35% пацієнтів із НЦД, через що його застосування для ініціації терапії може бути пов'язано з великим ризиком водної інтоксикації або бути просто менш зручним для пацієнтів (наприклад, у разі тривалості дії дози приблизно 18 год).

Не варто вважати метою лікування обов'язкове підвищення відносної щільності сечі, особливо в кожній із проб аналізу сечі за Зимницьким, оскільки не в усіх пацієнтів із НЦД на тлі клінічної компенсації захворювання при цих аналізах досягаються нормальні показники концентраційної функції нирок (фізіологічна варіабельність концентрації сечі протягом дня, похилий вік, супутня патологія нирок тощо).

V. Ресурсне забезпечення виконання уніфікованого клінічного протоколу

На момент затвердження цього протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні КМП необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, що включені до КМП, і відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженої МОЗ України.

Із Державним реєстром лікарських засобів України можна ознайомитися за посиланням <http://www.drlz.kiev.ua/>.

5.1. Первинна медична допомога

Кадрові ресурси: лікарі загальної практики — сімейної медицини, середній медичний персонал.

Матеріально-технічне забезпечення:

Оснащення: відповідно до таблиці оснащення.

Лікарські засоби: Десмопресин.

5.2. Вторинна (спеціалізована) медична допомога

Кадрові ресурси: лікарі-ендокринологи, середній медичний персонал, інші медичні працівники, які беруть участь у наданні вторинної медичної допомоги пацієнтам із НЦД.

Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення: відповідно до таблиці оснащення.

Лікарські засоби: Десмопресин.

5.3. Третинна (високоспеціалізована) медична допомога

Кадрові ресурси: лікарі-ендокринологи, середній медичний персонал, інші медичні працівники, які беруть участь у наданні третинної медичної допомоги пацієнтам із НЦД.

Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення: відповідно до таблиці оснащення.

Лікарські засоби: десмопресин.

VI. Індикатори якості медичної допомоги

6.1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у лікуючого лікаря загальної практики — сімейної медицини, який надає первинну медичну допомогу, КМП із НЦД.

2. Наявність у лікарів-ендокринологів, які надають вторинну (спеціалізовану), третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, КМП із НЦД.

6.2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у лікуючого лікаря загальної практики — сімейної медицини, який надає первинну медичну допомогу, КМП із НЦД.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги: Індикатор ґрунтується на положеннях УКПМД «Нецукровий діабет».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора: цей індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних протоколів медичної допомоги в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинному УКПМД цим індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу зазначених аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП в ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора: 2021 рік — 90%. 2022 рік і подальший період — 100%.

Інструкція з обчислення індикатора: Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я обласних державних адміністрацій (ОДА). Дані надають лікуючі лікарі загальної практики — сімейної медицини, зареєстровані на території обслуговування, до структурних підрозділів із питань охорони здоров'я ОДА. Дані надаються поштою, у тому числі електронно.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюють структурні підрозділи з питань охорони здоров'я ОДА після надходження інформації від усіх лікуючих лікарів загальної практики — сімейної медицини, зареєстрованих на території обслуговування.

Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника. Знаменник індикатора становить загальну кількість лікуючих лікарів загальної практики — сімейної медицини, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів із питань охорони здоров'я ОДА, який містить інформацію про кількість лікуючих лікарів загальної практики — сімейної медицини, зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора становить загальну кількість лікуючих лікарів загальної практики — сімейної медицини, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП із НЦД. Джерелом інформації є КМП, наданий лікуючим лікарем загальної практики — сімейної медицини. Значення індикатора наводять у відсотках.

2. Наявність у лікарів-ендокринологів, які надають вторинну (спеціалізовану), третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, КМП із НЦД.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами і протоколами медичної допомоги: Індикатор ґрунтується на положеннях УКПМД «Нецукровий діабет».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора: цей індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних протоколів медичної допомоги в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинному УКПМД цим індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу зазначених аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП в ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора: 2021 рік — 90%. 2022 рік і подальший період — 100%.

Інструкція з обчислення індикатора: Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я ОДА. Дані надають лікарі-ендокринологи, зареєстровані на території обслуговування, до структурних підрозділів із питань охорони здоров'я ОДА. Дані надаються поштою, у тому числі електронно.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я ОДА після надходження інформації від усіх лікарів-ендокринологів, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора становить загальну кількість лікарів-ендокринологів, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів із питань охорони здоров'я ОДА, який містить інформацію про кількість лікарів-ендокринологів, зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора становить загальну кількість лікарів-ендокринологів, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП із НЦД.

Джерелом інформації є КМП, наданий лікарями-ендокринологами. Значення індикатора наводять у відсотках.

Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України
від 14 серпня 2021 року № 1946.

Перелік літературних джерел, використаних при розробці
Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги, —
у редакції.

Особи, які брали участь у розробці протоколу

Садів'як І.Д. — перший заступник міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи.

Товкай О.А. — директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, заступник голови робочої групи з клінічних питань.

Власенко М.В. — завідувач кафедри ендокринології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Гончарова О.А. — професор кафедри ендокринології і дитячої ендокринології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Зелінська Н.Б. — завідувач відділу дитячої ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.

Ідоятова Є.Ж. — в.о. генерального директора Директорату медичного забезпечення.

Комісаренко Ю.І. — завідувач кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Маньковський Б.М. — завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Матюха Л.Ф. — завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Микитюк М.Р. — заступник директора ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України».

Орленко В.Л. — керівник науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України».

Очеретенко В.Д. — ГО «Українське громадське об'єднання сприяння хворим на цукровий діабет «Українська діабетична федерація».

Паньків В.І. — завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.

Пашковська Н.В. — завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

Перцева Н.О. — завідувач кафедри ендокринології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Петренко Л.І. — директор ГО «Міжнародна діабетична асоціація України».

Погадаєва Н.Л. — завідувач відділення дитячої ендокринології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України.

Прудіус П.Г. — головний лікар КНП «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний диспансер» Вінницької обласної ради.

Сіренко Ю.М. — завідувач відділення симптоматичних артеріальних гіпертензій ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України».

Соколова Л.К. — керівник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України».

Спринчук Н.А. — завідувач відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України».

Урбанович А.М. — завідувач кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Харченко Н.В. — завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Шадрін О.Г. — завідувач відділу проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Юзвенко Т.Ю. — заступник директора з наукових питань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.

Рецензенти: **Хижняк О.О.** — д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної ендокринології Інституту проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України; **Пасечко Н.В.** — д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 з курсом ендокринології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

Метформін: нові грані та можливості

У вересні 2021 року у Львові відбулося чергове засідання в рамках науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога». Доповідь одного зі спікерів заходу – завідувача кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктора медичних наук, професора Аліни Мечіславівни Урбанович була присвячена метформіну, а саме – новим можливостям призначення цього препарату, який, на думку багатьох дослідників, нині є найчастіше використовуваним цукрознижувальним лікарським засобом у світі.

Ключові слова: метформін, цукровий діабет, цукрознижувальні препарати.

Метформін, чий потужний цукрознижувальний ефект був доведений у процесі численних досліджень, залишається сьогодні препаратом першої лінії в терапії цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Офіційно метформін застосовують у клінічній практиці з 1957 року. Відтоді властивості препарату вивчалися в багатьох випробуваннях, зокрема і щодо його ефективності при інших захворюваннях.

Першим наймасштабнішим дослідженням, в якому було виявлено цукрознижувальну дію препарату і його позитивний вплив на макросудинні ускладнення, стало британське проспективне багатоцентрове рандомізоване дослідження ЦД UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) за участю пацієнтів із уперше виявленим ЦД 2 типу. Дослідження було розпочато в 1977 і закінчено в 1997 році. У ньому було виділено кілька напрямів для вирішення низки важливих клінічних завдань. Зокрема, оцінка впливу раннього інтенсивного глікемічного контролю на розвиток і прогресування мікро- і макроангіопатій. Після закінчення UKPDS спостереження за пацієнтами тривало ще впродовж 10 років (UKPDS Post-Trial Monitoring 1997-2007). У журналі The Lancet були опубліковані результати, які свідчили, що використання метформіну для лікування пацієнтів із ЦД 2 типу сприяє зменшенню

частоти серцевого нападу, інсульту, загальної смертності. Кардіопротекторний ефект метформіну був у 1,7 рази вищий за такий у разі просто зниження рівня глюкози за допомогою інших препаратів.

Наступним кроком у вивченні препарату була низка досліджень у рамках Програми профілактики діабету DPP (Diabetes Prevention Program) з подальшим DPP Outcomes Study (DPPOS), що тривали з 1996 по 2021 рік. DPP являло собою рандомізоване клінічне дослідження з оцінки втручань, спрямованих на профілактику чи сповільнення розвитку ЦД 2 типу в осіб із групи високого ризику. Результати всіх цих досліджень свідчать про безпеку, ефективність і хорошу переносимість профілактичного застосування метформіну.

Сьогодні ще триває дослідження VA-IMPACT (Investigation of Metformin in Pre-Diabetes on Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes), в якому вивчається ефективність метформіну при предіабеті, а також кардіоваскулярні властивості препарату.

В усіх згаданих випробуваннях метформін продемонстрував свої позитивні властивості щодо лікування ЦД, предіабету, впливу на інсулінорезистентність (ІР), зниження ризику серцево-судинної смертності та загальної смертності в популяції хворих на ЦД 2 типу. До того ж прийом метформіну стабілізує або знижує масу

тіла, а також не призводить до гіпоглікемії (Holman O.P. et al., 2008). Достатньо добре вивчені й метаболічні ефекти метформіну (Cicero A.F.G. et al., 2021) (табл.).

Метааналіз 40 досліджень (Han Y. et al., 2019), в яких загалом узяли участь понад 10 тис пацієнтів із ЦД та ішемічною хворобою серця (ІХС), показав, що на тлі застосування метформіну відбувалося зниження ризику смертності від усіх причин – на 33%, серцево-судинної смертності – на 19%, розвитку несприятливих серцево-судинних подій – на 17%.

Доведено, що застосування метформіну сприяє первинній і вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань (ССЗ). Результати дослідження D.M. Charytan і співавт. (Charytan D.M. et al., 2019) продемонстрували, що метформін знижує загальну і серцево-судинну смертність у пацієнтів із ЦД 2 типу і хронічною хворобою нирок (ХХН). Як показало 5-річне спостереження, застосування метформіну асоціювалося зі зниженням:

- ризику смертності від усіх причин – на 51%;
- серцево-судинної смерті – на 51%;
- комбінованих серцево-судинних подій – на 33%;
- складних захворювань нирок – на 23% (рис. 1).

Було доведено, що застосування метформіну асоціюється з нижчим ризиком розвитку ниркової недостатності проти інших цукрознижувальних препаратів (ЦЗП). Так, у ретроспективному аналізі реєстра первинної медичної допомоги Великої Британії (Hippisley-Cox et al., 2016), в якому аналізували дані 469 688 пацієнтів, прийом метформіну сприяв зниженню ризику розвитку ниркової недостатності на 59%, якщо порівняти з іншими ЦЗП (глітазон, гліптин, похідні сульфонілсечовини, інсулін тощо).

Відомо також про вплив метформіну на систолічний артеріальний тиск (САТ)



А.М. Урбанович

у пацієнтів із предіабетом та ожирінням. За даними метааналізу 19 рандомізованих досліджень (n=44 989 осіб), застосування метформіну асоціювалося зі зниженням САТ приблизно на 5 мм рт. ст. (Zhou L. et al., 2017). У результаті відбувається зниження ризику серцево-судинних ускладнень – на 14%, інфаркту міокарда (ІМ) – на 13% та інсульту – на 22% (Xie X. et al., 2015).

За результатами подвійного сліпого плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження MET-REMODEL за участю 68 нормотензивних пацієнтів з ІХС, предіабетом і/або ІР, прийом метформіну в дозі 2000 мг на добу впродовж 12 міс сприяв зменшенню гіпертрофії лівого шлуночка в пацієнтів із предіабетом без супутньої артеріальної гіпертензії (Mohan M. et al., 2018).

Також метформін знижує поширеність і вираженість коронарного атеросклерозу в чоловіків із предіабетом (Goldberg R.B. et al., 2017). Про це свідчать дані довготривалого (14 років) британського дослідження DPPOS, мета якого була оцінити в динаміці індекс коронарного кальцію в пацієнтів із предіабетом.

Серйозним ускладненням ЦД є ретинопатія. Наявні дані свідчать, що застосування метформіну здатне зменшувати ступінь тяжкості ретинопатії в цій когорті пацієнтів (Li Y. et al., 2018). У спостереженні за пацієнтами, які хворіють на ЦД ≥15 років, було показано, що тривале застосування метформіну дає можливість затримати прогресування ретинопатії. Частота виникнення тяжкої ретинопатії в групі метформіну була майже вдвічі менша за таку в групах, в яких учасники приймали інші ЦЗП.

Таблиця. Метаболічні ефекти метформіну і шляхи їх реалізації	
Метаболічні ефекти	Механізми реалізації
Зниження ваги	• Зниження апетиту і збільшення секреції агоністів рецепторів ГПП-1
Антигіперглікемічний	• Зниження всмоктування вуглеводів (вплив на постпрандіальну глікемію). • Інгібування глюконеогенезу в печінці: інгібування циклу Кребса і/або окисного фосфорилювання через активацію АМФК. • Посилення інсулін-опосередкованого транспорту глюкози в скелетних м'язах: активація експресії та переміщення з внутрішньоклітинного пулу GLUT-4
Антиліпідемічний	Збільшення естерифікації СЛЖК та інгібування ліполізу в жировій тканині
Протекторний вплив на β-клітини	Зниження глюкозо- і ліпотоксичності: збереження β-клітинної маси
Гепатопротекторний	Зниження печінкової ІР та поліпшення ліпідного профілю
Онкопротекторний	• Непрямий ефект: через зниження ІР та зниження рівня ІФР-1. • Прямий ефект: через АМФК-залежний і АМФК-незалежний клітинні шляхи
Кардіопротекторний	• Зниження ваги тіла і поліпшення ліпідного профілю протягом тривалого часу прийому препарату. • Невизначені серологічні або ендотеліальні фактори, такі як ІАП-1

Примітки: ГПП-1 – глюкагоноподібний пептид-1; АМФК – аденозинмонофосфат-активована протеїнкіназа; GLUT-4 – транспортер глюкози типу 4; СЛЖК – середньоланцюгові жирні кислоти; ІФР-1 – інсуліноподібний фактор росту 1; ІАП-1 – інгібітор активатора плазміногену 1 типу.

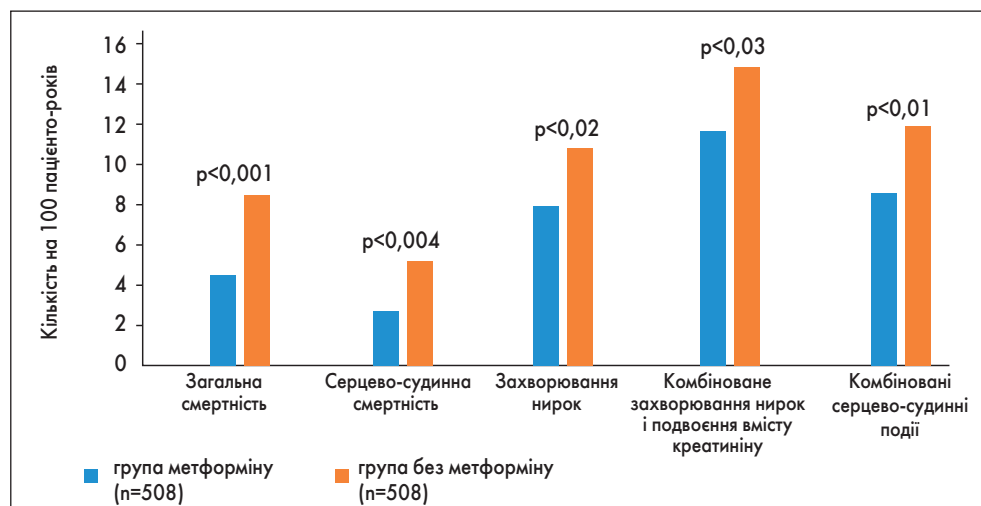


Рис. 1. Вплив метформіну на зниження загальної та серцево-судинної смертності в пацієнтів із ЦД і ХНН

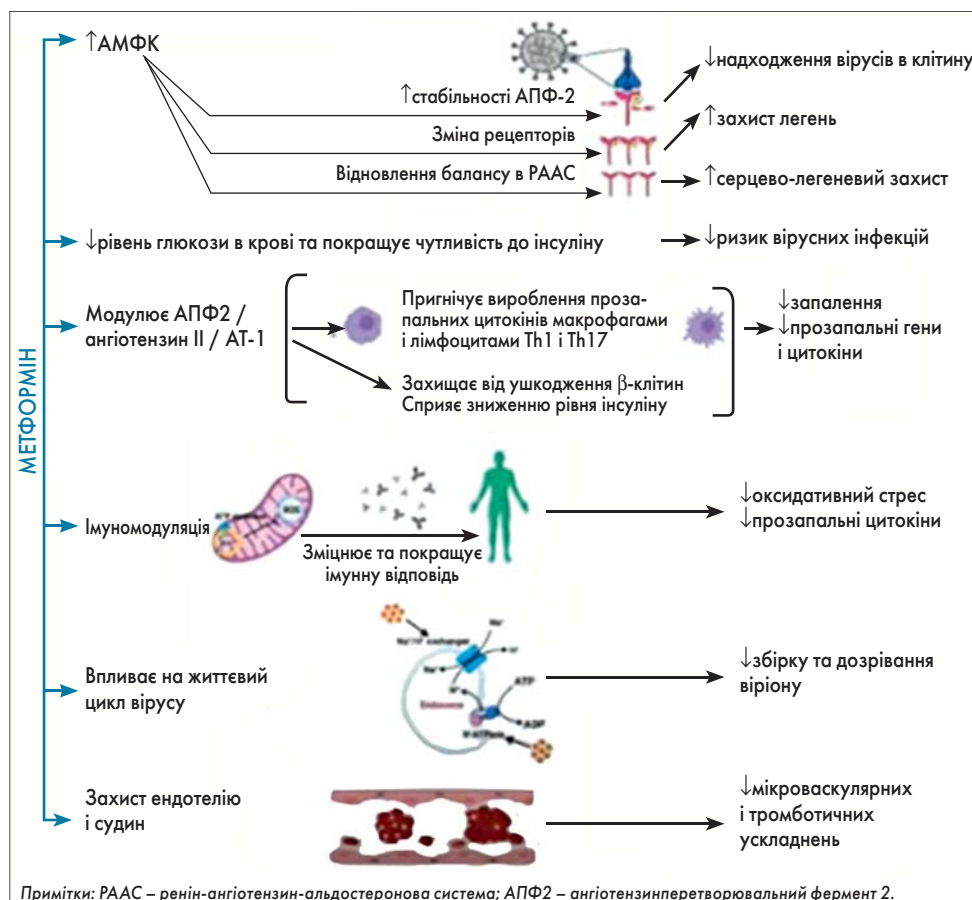


Рис. 2. Терапевтичний потенціал метформіну в лікуванні COVID-19 (Samson Mathews Samue et al., 2021)

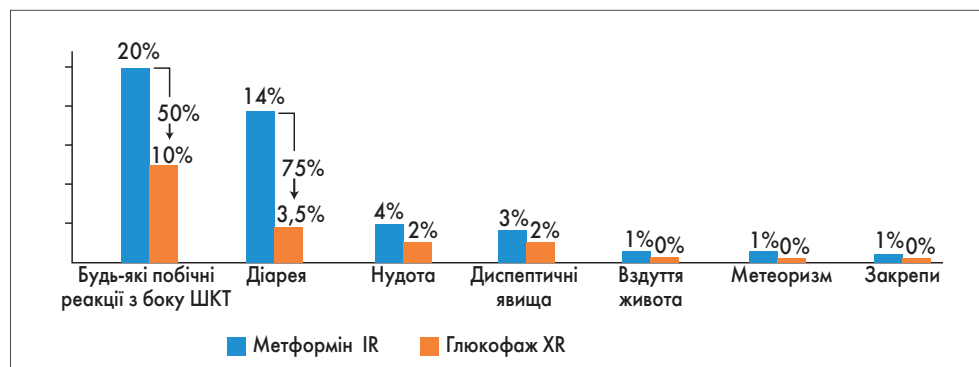


Рис. 3. Переносимість препарату Глюкофаж XR проти метформіну IR

Крім цього виявлено додатковий плейотропний ефект метформіну: він модулює заселення кишечника специфічними бактеріями, підвищує чутливість печінки і жирової тканини до інсуліну (Prattichizzo F. et al., 2018). На тлі прийому препарату збільшується число мікроорганізмів, які продукують слиз, зокрема кишкової бактерії *Akkermansia muciniphila*, яка сприяє підвищенню бар'єрної функції кишечника, обмеженню проникнення ендотоксинів (наприклад, ліпополісахаридів) у кровотік, що зменшує запальні зміни в печінці і жировій тканині, тим самим посилюючи їхню чутливість до інсуліну. Також збільшується число видів, які продукують коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) (*Butyrivibrio spp.*, *Bifidobacterium bifidum*, *Megasphaera spp.*). КЛЖК стимулюють протизапальні ефекти і покращують обмінні процеси за допомогою GPR41 і GPR43-опосередкованої активації АМФК в багатьох тканинах. Лактобактерії сприяють вивільненню ГПП з L-клітин за рахунок збільшення апікальної експресії натрійзалежного ко-транспортера глюкози 1-го типу. Знижується число *Fusobacterium nucleatum* і *Firmicutes* (наприклад, *Clostridium perfringens*), що впливає на метаболізм жовчних кислот, знижуючи вміст прозапальних жовчних кислот (дезоксихолевої та тауродезоксихолевої).

Дослідження VA-IMPACT, що, як уже було зазначено, ще триває, було розпочате в 2019 році. У ньому взяли участь 11 медичних центрів у США і 7868 пацієнтів із предіабетом і серйозними супутніми ССЗ. Швидкість клубочкової фільтрації учасників дослідження має становити ≥ 45 мл/хв/1,73 м². Учасники контрольної групи приймають Глюкофаж XR у дозі 2000 мг/добу. Для оцінки первинного результату вивчають показники (час у днів до настання):

- смерті;
- нефатального ІМ;
- інсульту;
- госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії або коронарної ревазуляризації, зумовленої клінічною симптоматикою.

Також вивчають вторинні результати:

- час у днів до настання окремих серцево-судинних наслідків;
- час до розвитку онкологічного захворювання;
- час до розвитку ускладнень діабету.

Результати цього дослідження будуть відомі у 2024 р., коли планується завершити VA-IMPACT.

Сьогодні серйозним викликом для пацієнтів із ЦД є COVID-19. Уже є певна доказова база щодо ефектів метформіну в таких пацієнтів у разі їх захворювання на COVID-19 (Samson M.S. et al., 2021), а саме, що препарату властиві певні імуномодулювальні ефекти, а також здатність впливати на життєвий цикл вірусу (рис. 2).

Також є результати метааналізу 9 досліджень за участю 10 233 пацієнтів із ЦД 2 типу, які хворіли на COVID-19 (Lukito A.A. et al., 2021). Застосування в них метформіну було асоційоване зі зниженням смертності на 36%. Такий ефект реалізується завдяки здатності метформіну знижувати рівні прозапальних цитокінів, що є вкрай важливим за умови розвитку цитокінового шторму.

Одним із представників метформіну на вітчизняному фармацевтичному ринку є Глюкофаж XR (виробництва компанії «Асіно») – єдиний препарат метформіну

в Україні, в інструкції до якого є інформація щодо профілактики розвитку ЦД і предіабету.

Форма XR (extended release; із подовженим вивільненням) була винайдена спеціально для тих пацієнтів, які не переносять звичайні форми метформіну через певні небажані явища з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ). На відміну від згаданих форм Глюкофаж XR має значно кращу переносимість (Blonde L. et al., 2004) (рис. 3), що підвищує прихильність пацієнтів до лікування. Ретроспективне обсерваційне дослідження (Donnelly L.A. et al., 2009) оцінювало комплаєнс і глікемічний контроль у хворих на ЦД 2 типу. Наведений аналіз виконаний для 40 пацієнтів, які були переведені з метформіну IR (immediate release із негайним

вивільненням) в порівнянних дозах на прийом Глюкофажу XR, що дало можливість підвищити прихильність до терапії на 30%.

Таким чином, метформін у формі XR виявляє виражений цукрознижувальний і протекторний ефект, а також демонструє високий рівень безпеки застосування. Цінними є дані щодо модуляції запалення та імунної відповіді у хворих на COVID-19 пацієнтів із ЦД, високий ступінь прихильності до лікування препаратом Глюкофаж XR надає додаткові переваги в терапії ЦД 2 типу.

Підготувала **Олена Павлішина**

UA-GLUC-PUB-012022-096



Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид



Профілактика
ЦД 2 типу

Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові^{1, 2}
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)^{3, 4}
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності⁵
- Низький ризик розвитку диспепсії^{4, 6}
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%⁷



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. **Р.п. МОЗ України.** Глюкофаж®: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. Глюкофаж® XR: № UA/3994/02/01, № UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція / Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія / Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до Групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація 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



МИ
ПОРУЧ
З ВАМИ

ЕЛЕЛІСО (таліглюцераза альфа) – перша схвалена у США ферментозамісна терапія на основі рослинних клітин, яка доступна зараз Вам і Вашим пацієнтам^{1,2}

МІШЕЛЬ,
пацієнтка з хворобою Гоше 1 типу,
яка приймає ЕЛЕЛІСО

Ферментозамісна терапія на основі рослинних клітин

ЕЛЕЛІСО (таліглюцераза альфа) – продемонстрував

- ▶ значне зменшення об'єму селезінки^{3,4}
- ▶ значне зменшення об'єму печінки^{3,4}
- ▶ значне покращення гематологічних показників^{3,4}
- ▶ значне збільшення жирової фракції в поперековій частині хребта, що свідчить про елімінацію клітин Гоше з кісткового мозку⁵

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^{3,6}

ПОКАЗАННЯ
ЕЛЕЛІСО рекомендований для лікування пацієнтів з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше 1-го типу.³

Література: 1. FDA Approval letter. NDA 022458. Reference ID:3124792. Доступно за посиланням: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/022458Orig1s000Appov.pdf на дату 13.01.2022. 2. Full Prescribing information Reference ID:4508244. Доступно за посиланням: LABEL (fda.gov) на дату 13.01.2022. 3. Інструкція із застосування препарату Елелісо РП № UA/14379/01/01 Наказ МОЗ України № 91 від 17.01.2020, зміни внесено Наказ МОЗ України № 2119 від 17.09.2020. 4. 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. 5. Lvan Dussen, A.Zimran, E.M. Akkerman, 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 6. 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 ліофілізований для розчину для інфузій, по 200 ОД препарату у флаконі у картонній коробці.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання. Елелісо 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 Елелісо. Клінічні дослідження Елелісо не включали достатньої кількості пацієнтів віком від 65, щоб визначити, чи відрізняється їхня відповідь на лікування від відповіді пацієнтів молодшого віку. Елелісо 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 спричиняти її нові прояви. Прояви хвороби Гоше 1-го типу можуть призвести до несприятливих наслідків вагітності, у тому числі гепатоспленомегалії, яка може перешкоджати нормальному росту плода, і тромбоцитопенії, яка може спричиняти виникнення кровотечі і крововиливу. Невідомо, чи проникає препарат Елелісо 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 Елелісо 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 Елелісо рекомендується починати лікування препаратом Елелісо у такій самій дозі. Інструкції щодо приготування та застосування дивіться повну інструкцію для застосування Елелісо. **Побічні реакції.** У клінічних дослідженнях застосування препарату Елелісо (у вигляді початкової терапії та після переходу з лікування іміглюцеразою) найчастішими (≥5 %) побічними реакціями були свербіж, гарячі припливи, головний біль, біль у суглобах, біль у кінцівках, біль у животі, блювання, підвищена втомированість, біль у спині, запаморочення, нудота та висип. Більш детальну інформацію дивіться повну інструкцію для застосування Елелісо. **Фармакологічні властивості.** Елелісо – це рекомбінантний аналог лізосомальної глюкоцереброзиди людини, який каталізує гідроліз глюкоцереброзиду з утворенням глюкози і кераміду, знижуючи кількість накопиченого глюкоцереброзиду. Поглинання препарату в клітинні лізосоми опосередковується зв'язуванням ланцюгів олігосахаридів манози Елелісо зі специфічними рецепторами манози на поверхні клітини, що призводить до інтерналізації та подальшого транспортування до лізосом. 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, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення №UA/14379/01/01, затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України 17.01.2020 №91. Зміни внесено Наказом МОЗУ № 2119 від 17.09.2020 р.



Відкрите дослідження безпеки застосування таліглуцерази альфа в пацієнтів із хворобою Гоше, які потребують ферментної замісної терапії

У багатоцентровому відкритому дослідженні з розширеним доступом вивчали безпеку рекомбінантної таліглуцерази альфа, що експресується рослинними клітинами, для ферментної замісної терапії (ФЗТ) дорослих із хворобою Гоше (ХГ) 1 типу, які раніше застосовували іміглуцеразу. Пацієнти отримували таліглуцеразу альфа кожні 2 тиж протягом 9 міс у дозі, еквівалентній попередній дозі іміглуцерази (частина А), яку надалі було продовжено до 33 міс (частина В).
Ключові слова: ферментна замісна терапія, хвороба Гоше, таліглуцераза альфа, тромбоцитопенія.

Причиною розвитку ХГ – лізосомної хвороби накопичення (lysosomal storage disease; LSD) є рецесивні мутації в гені, що кодує β-глюкоцереброзидазу (GCase) – фермент, що розщеплює глюкоцереброзид [1]. Недостатня активність GCase призводить до накопичення глюкочереброзиду в лізосомах, що, своєю чергою, призводить до пошкодження органів і тканин, зокрема селезінки, печінки, кісток, кісткового мозку, і негативно впливає на рівні гемоглобіну і тромбоцитів [2]. Із 3 типів ХГ найпоширенішою є ненейропатична форма (1 тип) [2, 3].

Доступні на сьогодні методи лікування дорослих із ХГ 1 типу охоплюють ФЗТ рекомбінантною GCase і субстрат-редукційну терапію (СРТ) інгібіторами глюкозилцерамідсинтази (GCS) [4, 5]. Рекомбінантні форми GCase: іміглуцераза, велаглуцераза альфа і таліглуцераза альфа – схвалені для ФЗТ в багатьох країнах світу для лікування ХГ 1 типу як у дітей, так і в дорослих [6].

ФЗТ є стандартом лікування ХГ 1 типу [4]. Одним із таких препаратів ФЗТ є таліглуцераза альфа – перший рекомбінантний терапевтичний білок на основі рослинних клітин, який у 2012 р. було схвалено FDA для використання у людини. Діюча речовина виробляється за допомогою системи експресії ProCellEx, що використовує рослинні клітини моркви для виготовлення ферментів для замісної терапії за технологією рекомбінантної ДНК. Процес відбувається в одноразових біореакторах, що не містять тваринних компонентів [7, 8]. Початкове схвалення застосування таліглуцерази альфа у дорослих було засноване на результатах фази ІІІ дослідження, проведеного в групі пацієнтів із ХГ 1 типу (PB-06-001), які раніше не отримували лікування [9]. Безпеку й ефективність препарату оцінювали в численних клінічних випробуваннях, у тому числі з вивчення фармакокінетики [10], дослідженнях фази І [11], і 7 клінічних досліджень фази ІІІ, проведених за участю дорослих [9, 12-15] і дітей [15-17], які або не отримували лікування [9, 12, 13, 16, 17], або раніше приймали іміглуцеразу [14, 15, 17].

У дорослих, які не отримували лікування, застосування таліглуцерази альфа сприяло зменшенню об’ємів селезінки й печінки, а також поліпшенню гематологічних параметрів і біомаркерів через 9 міс (PB-06-001) [9]. Ці результати зберігалися до 5 років терапії (PB-06-007) [13]. Так само поліпшення спостерігали і в педіатричних пацієнтів, які раніше не отримували лікування, через 12 міс (PB-06-005) [16], результати зберігалися до 3 років терапії таліглуцеразою альфа (PB-06-006) [17]. У дорослих і дітей, які перейшли з іміглуцерази на таліглуцеразу альфа, об’єми селезінки й печінки, а також гематологічні параметри і біомаркери залишалися стабільними до 3 років лікування (PB-06-003 [14] і PB-06-006 [17] відповідно).

Таліглуцеразу альфа схвалено в багатьох країнах для застосування в дорослих і дітей із ХГ 1 типу (табл. 1.). У 2009 році, до затвердження таліглуцерази альфа і велаглуцерази альфа, унаслідок вірусної контамінації біореактора на основному виробничому підприємстві виробництво іміглуцерази було тимчасово припинено, що спричинило її дефіцит в усьому світі [18]. У відповідь на нестачу іміглуцерази FDA зажадало, щоб Protalix Biotherapeutics і Shire ініціювали застосування протоколів із лікування із застосуванням їхніх препаратів у хворих, завдяки чому багато пацієнтів змогли продовжити ФЗТ таліглуцеразою альфа або велаглуцеразою альфа через розширений доступ [18]. У статті наведено підсумки отриманих клінічних даних багатоцентрового дослідження з розширеним доступом щодо таліглуцерази

альфа (PB-06-004), розпочатого у відповідь на запит FDA, метою якого була оцінка безпеки застосування таліглуцерази альфа в пацієнтів із ХГ І типу, що залишилися без ФЗТ через дефіцит іміглуцерази.

Матеріали і методи

Дизайн дослідження. PB-06-004 (NCT00962260) фаза ІІІ багатоцентрового дослідження з розширеним доступом, яке проводилось у 18 дослідницьких центрах США та Ізраїлю. **Основна мета дослідження – оцінка безпеки препарату.**

Під час дослідження в рамках рутинного лабораторного обстеження визначали концентрацію гемоглобіну і кількість тромбоцитів. Ці показники були доступними для оцінки.

Тривалість дослідження становила приблизно 33 міс і складалася з двох частин: частина А тривала 9 міс і полягала в застосування таліглуцерази альфа; у частині В, яка тривала 24 міс, пацієнти за бажанням отримували препарат упродовж ще 24 міс або до того моменту, коли він став комерційно доступним.

Пацієнти, які відповідали критеріям відбору, отримували внутрішньовенні інфузії таліглуцерази альфа 1 раз на 2 тиж в дозі, аналогічній дозі іміглуцерази, яку вони застосовували раніше. При порівнянні клінічних результатів у пацієнтів, які раніше отримували іміглуцеразу, як контроль використовували дані попереднього клінічного анамнезу і лабораторних показників.

Пацієнти. Пацієнти, які відповідали критеріям відбору: чоловіки і жінки віком від 18 років із діагнозом ХГ 1 типу, які раніше отримували іміглуцеразу. Згодом, згідно з поправкою до протоколу, на участь у дослідженні отримали право також і пацієнти, які раніше не отримували лікування. Усі учасники надавали інформованої згоди на участь у дослідженні.

Призначення лікування. Спочатку інфузійну терапію проводили в обраному медичному центрі; через 3 міс пацієнтам було дозволено отримувати ін’єкції в медичному центрі або вдома. Таліглуцеразу альфа вводили зі швидкістю ~1,3 мл/хв в дозі 135 мл + 20 мл фізіологічного розчину (для промивання системи) протягом 2 годин. Швидкість інфузії регулювали індивідуально залежно від симптоматики і реакцій. Припинення прийому таліглуцерази альфа було можливе з таких причин:

- ≥2 епізоди токсичної реакції 3 ступеня або ≥1 епізод токсичної реакції 4 ступеня, які вважали асоційованими з лікуванням;
- на прохання пацієнта про припинення лікування;
- за відсутності, на думку дослідників, користі для пацієнта від продовження терапії;
- за неможливості дотримання пацієнтом прихильності до призначеного лікування;
- у разі отримання дозволу на продаж.

Аналіз безпеки. Безпеку оцінювали за наявністю небажаних явищ (НЯ), антитіл (Ат) до таліглуцерази альфа, а також за результатами клініко-лабораторних даних (гематологічних, біохімічних і урологічних). Лабораторні дані підсумовували під час кожного відвідування пацієнтом і порівнювали з вихідними показниками. Усі реакції, що мали місце під час інфузії або протягом 2 год після її завершення, були класифіковані згідно з MedDRA.

Аналіз Ат до таліглуцерази альфа. Альфа-специфічні Ат IgG до таліглуцерази альфа визначали під час першого і всіх наступних візитів. Статус щодо Ат проти таліглуцерази альфа, індукованих лікуванням, вважали позитивним при виявленні в пацієнтів із негативним вихідним статусом і одного або декількох позитивних зразків у будь-який момент після першої інфузії або в разі

підвищення титру Ат в одному або декількох зразках після першої інфузії в пацієнтів із позитивним вихідним статусом.

Аналіз ефективності. Концентрацію гемоглобіну і кількість тромбоцитів визначали на 4-му і 8-му тиж, 3-му міс, 18-му тиж, 6-му міс, 32-му тиж і 9-му міс, потім кожні 3 місяці. Динаміку змін як щодо концентрації гемоглобіну, так і кількості тромбоцитів розраховували протягом дослідження – від вихідного рівня до візиту в 9 міс, а також після останнього контрольного спостереження. Вивчення безпеки препарату було головною метою дослідження на відміну від ефективності, яка всебічно вивчалася в інших проспективних дослідженнях. Однак у місцевих клінічних центрах був проведений моніторинг змін об’ємів селезінки й печінки за допомогою МРТ, КТ або УЗД, незважаючи на те що ці зміни формально не аналізували через відсутність критеріїв стандартизації. Також у зразках крові визначали біомаркери ХГ: хітотріозидазу і хемокінового (мотив C-C) ліганда 18, але ці показники також не проаналізували як частину дослідження.

Результати

Пацієнти. У дослідження було включено 59 пацієнтів із 61, які пройшли скринінг (2 пацієнтів виключили через виявлення антиглюцеразних Ат відповідно до вихідного протоколу; пізніше, після модифікації, протокол дозволяв включити таких пацієнтів); 58 отримали лікування (1 пацієнт не був включений з адміністративних причин). Із 58 пацієнтів, які отримували таліглуцеразу альфа, 51 раніше отримував ФЗТ, 7 – не отримували лікування.

Лікування. Із 51 пацієнта, які раніше отримували ФЗТ, 49 отримували іміглуцеразу, 1 – таліглуцеразу альфа і 1 – велаглуцеразу альфа. Із 51 пацієнта в 32 початкова доза не змінилася (початкова доза таліглуцерази альфа була аналогічна останній дозі ФЗТ), у 13 – початкову дозу було знижено, у 3 – збільшено. У 3 пацієнтів дані або відсутні, або їх недостатньо, аби судити про те, чи була початкова доза таліглуцерази альфа в цьому дослідженні аналогічною їх останній відомій дозі ФЗТ.

Безпека. Найпоширеніші НЯ, пов’язані з лікуванням, наведені в таблиці 2.

Під час дослідження летальних випадків не було. Щодо реакцій, пов’язаних з інфузією, у 18 пацієнтів було зареєстровано 146 випадків НЯ під час інфузії або протягом 2 год після її завершення; усі вважалися легкими або середньої тяжкості, жодне не виявилось серйозним, 137 (93,8%) були визнані точно, імовірно або можливо пов’язаними із застосуванням досліджуваного препарату. Кризів із боку кісткової системи зазначено не було.

Ефективність. Серед пацієнтів, що раніше застосовували іміглуцеразу, найбільша ефективність спостерігалася в популяції осіб (n=34), які отримали не менше однієї повної дози досліджуваного препарату, здійснили візит на 9-й міс та в яких був проведений аналіз показників на 9-й міс та під час останнього візиту. У згаданій популяції медіана (діапазон) останнього відвідування випала на 21-й (9-30) місяць (рис. 1). Концентрація гемоглобіну і кількість тромбоцитів у раніше лікованих пацієнтів після лікування таліглуцеразою альфа загалом залишалися стабільними. В 1 пацієнта була запідозрена помилка у вихідному визначенні вмісту тромбоцитів (456 000/мм³), оскільки значення цього показника під час скринінгу, 3-го відвідування і на момент закінчення дослідження становили 256 000/мм³, 271 000/мм³ і 267 000/мм³ відповідно. Дані цього пацієнта не були залучені до аналізу змін кількості тромбоцитів.

У 7 пацієнтів, які раніше не отримували лікування, після повного курсу лікування таліглуцеразою альфа спостерігали підвищення концентрації гемоглобіну і кількості тромбоцитів (рис. 2). В 1 пацієнта кількість тромбоцитів збільшилася з вихідного рівня 78 000/мм³ до 752 000/мм³ у кінці дослідження і було зареєстроване НЯ, пов’язане з підвищенням рівня тромбоцитів; дослідники дійшли висновку, що це НЯ, імовірно, не було пов’язане з лікуванням.

Вищевказані дані пацієнтів, які раніше отримували іміглуцеразу, відповідали результатам об’єднаного дослідження обох груп пацієнтів: які не отримували лікування (n=34), і осіб, які раніше отримували іміглуцеразу (n=7).

Таблиця 1. ФЗТ при ХГ (Bennett L.L. et al., 2018)			
	Іміглуцераза	Велаглуцераза альфа	Таліглуцераза альфа
Тип пацієнта	• Стандартне ведення при ХГ І типу. • Нейропатичний ХГ ІІІ типу	Діти (вік 4-17 років) та дорослі з ХГ І типу, тяжкий перебіг ХГ	Дорослі й діти з ХГ І типу
Переведення на інший препарат	Пацієнти, які отримують іміглуцеразу, можуть бути переведені на велаглуцеразу альфа або таліглуцеразу альфа в такому самому дозуванні	Пацієнти, які отримують іміглуцеразу або таліглуцеразу альфа, можуть бути переведені на велаглуцеразу альфа в такому самому дозуванні	Пацієнти, які отримують таліглуцеразу альфа, можуть бути переведені на велаглуцеразу і іміглуцеразу в такому самому дозуванні
Дозування	Рекомендована доза: 60 Од/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні.	Рекомендована доза: 60 Од/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні.	Рекомендована доза: 60 Од/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні.
Фармакокінетика	Період напіввиведення з плазми – 3-11 хв; плазмовий кліренс – 0,6-1,22 л/год/кг; обсяг розподілу – 0,09-0,15 л/кг	Період напіввиведення з плазми – 11-12 хв; плазмовий кліренс – 6,72-7,56 мл/хв/кг; обсяг розподілу – 82-108 мл/кг	Період напіввиведення з плазми – 18,9-28,7 хв; плазмовий кліренс – 20-30 л/год/кг; обсяг розподілу – 73-11,7 л/кг
НЯ	Нудота, біль у животі, блювання, діарея, висип, стомлюваність, головний біль, лихоманка, запаморочення, озноб, біль у спині, тахікардія і реакції, пов’язані з інфузією	Побічні реакції частіше спостерігають у дітей: інфекції верхніх дихальних шляхів, висип, тривалий АЧТЧ, гіпертермія. Інші побічні реакції: нудота, біль у животі, біль у спині, біль у суглобах, діарея, висип, стомлюваність, головний біль, запаморочення, гіпертермія, астения, реакції, пов’язані з інфузією	Інфекції верхніх дихальних шляхів / назофарингіт, фарингіт / інфекція горла, головний біль, артралгія, грип, сечовипускання, інфекції сечовивідних шляхів, пієлонефрит, біль у спині, біль у кінцівках, реакції, пов’язані з інфузією

Примітка. АЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий час.

Таблиця 2. Найпоширеніші НЯ, пов’язані з лікуванням, в усіх пацієнтів* (n=58)	
НЯ	Кількість пацієнтів (%)
Нудота	4 (6,9)
Головний біль	4 (6,9)
Свербіж кон’юнктиви	3 (5,2)
Втома	3 (5,2)
Інфузійна реакція	3 (5,2)
Ринорея	3 (5,2)
Чхання	3 (5,2)
Свербіж	3 (5,2)

Примітка. * – спостерігалися в більш як 5% пацієнтів.

Продовження на стор. 24.

Відкрите дослідження безпеки застосування таліглуцерази альфа в пацієнтів із хворобою Гоше, які потребують ферментної замісної терапії

Продовження. Початок на стор. 23.

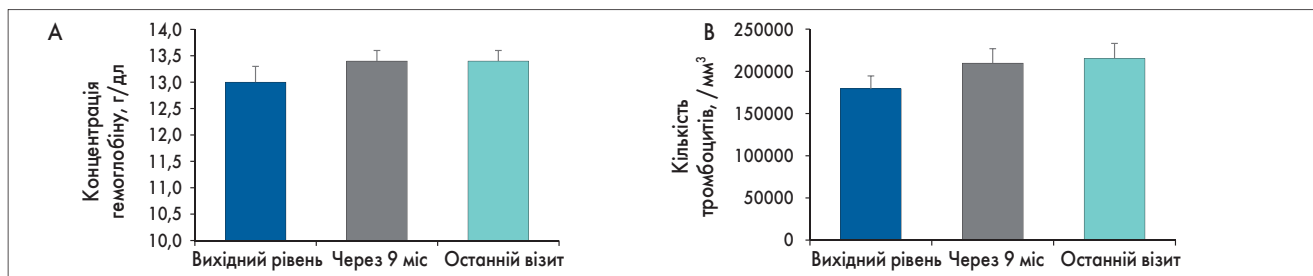


Рис. 1. Вплив таліглуцерази альфа на пацієнтів, які раніше отримували іміглуцеразу.
(А) Середня концентрація гемоглобіну (n = 34) і (В) середня кількість тромбоцитів (n = 33) на початку дослідження, через 9 міс і під час останнього візиту в пацієнтів, які раніше отримували іміглуцеразу

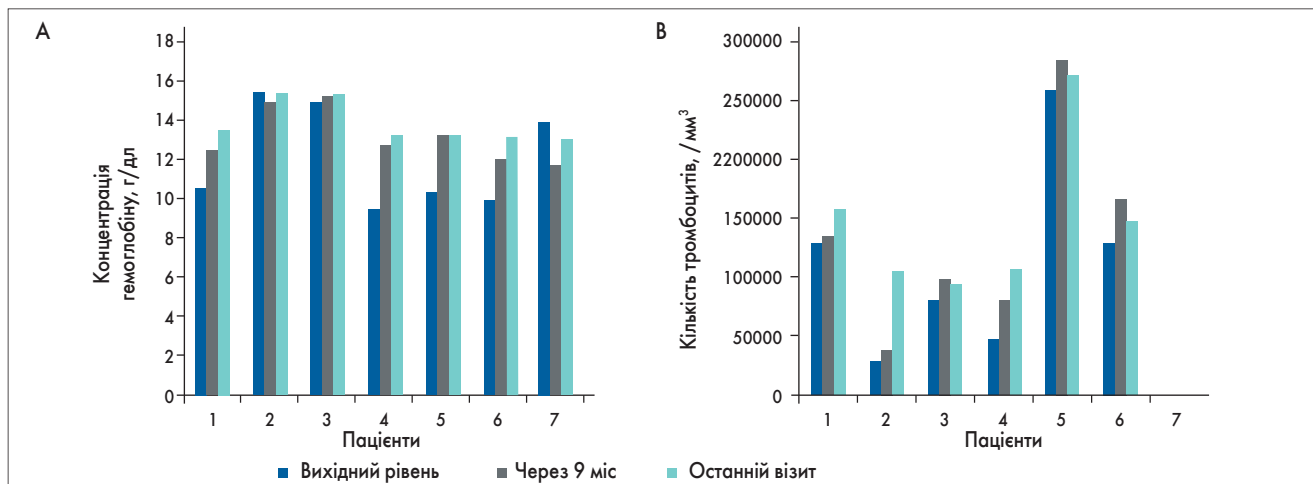


Рис. 2. Вплив таліглуцерази альфа на пацієнтів, які раніше не отримували лікування.
(А) Концентрація гемоглобіну і (В) кількість тромбоцитів на початку дослідження, через 9 міс і під час останнього візиту в пацієнтів, які раніше не отримували лікування

У жодного з пацієнтів із нормальними об'ємами селезінки (n=41) і печінки (n=33) на момент скринінгу в кінці дослідження не було зазначено їх збільшення.

Ат проти таліглуцерази альфа. У рамках початкового протоколу дослідження 2 пацієнти з наявністю IgG-Ат до таліглуцерази були виключені з дослідження. Після перегляду протоколу таким пацієнтам було дозволено брати участь у дослідженні. 6 із 58 пацієнтів, включені в дослідження з поправкою, на початку дослідження мали Ат проти таліглуцерази альфа. В 1 з цих 6 пацієнтів титр Ат підвищився, що було розцінено як індукування лікуванням підвищення титру альфа-специфічних IgG-Ат до таліглуцерази. У 12 з 52 пацієнтів із вихідним негативним рівнем IgG-Ат проти таліглуцерази альфа (10 пацієнтів раніше приймали ФЗТ [іміглуцеразу] і 2 раніше не отримували лікування). Усього 45 (77,6%) пацієнтів мали негативний результат на індуковані лікуванням IgG-Ат проти таліглуцерази альфа і 13 (22,4%) — позитивний результат (11 з них раніше

отримували ФЗТ, 2 — ні). Із 2 пацієнтів, які припинили лікування через пов'язані з інфузією НЯ, в 1 були виявлені Ат до таліглуцерази альфа, у другого — результат виявився негативним. Пацієнт, в якого спостерігали легкі реакції гіперчутливості, раніше не отримував терапію, а також на початку дослідження мав Ат до таліглуцерази альфа. Ці дані не корелювали зі змінами рівнів гемоглобіну або тромбоцитів у пацієнтів із наявністю або відсутністю Ат до ліків (anti-drug antibody; ADA). Також не було виявлено жодного зв'язку між наявністю ADA і НЯ, у тому числі реакціями гіперчутливості.

Висновки

Основною метою дослідження було вивчення безпеки. Під час лікування таліглуцеразою альфа серйозних проблем із безпекою препарату виявлено не було. Загальний профіль безпеки таліглуцерази альфа відповідав попереднім даним про безпеку препарату, які були отримані в ході 4 клінічних досліджень за участю дорослих

пацієнтів, які раніше не отримували ФЗТ або лікувалися іміглуцеразою [9, 12-15]. Більшість НЯ були легкими або середнього ступеня тяжкості і не вважалися пов'язаними із застосуванням досліджуваного препарату. Таліглуцераза альфа добре переносилася впродовж спостереження до 33 міс, і пов'язані з лікуванням НЯ були легкими і минулими.

Хоча індуковане лікуванням вироблення Ат проти таліглуцерази альфа було виявлено у 22,4% пацієнтів, клінічне значення цих даних є сумнівним. Варто зазначити, що порівняння частоти визначення Ат до таліглуцерази альфа між дослідженнями або зустрічальністю при лікуванні іншими препаратами ФЗТ може вводити в оману, оскільки результати аналізів значуще залежать від їх чутливості і специфічності, методології, часу збору і способів обробки зразків, одночасного прийому інших лікарських препаратів, попереднього впливу іншої ФЗТ і основного захворювання / популяції пацієнтів.

Лікування таліглуцеразою альфа дало можливість підтримувати попередній терапевтичний ефект ФЗТ щодо концентрації гемоглобіну і кількості тромбоцитів у пацієнтів, які раніше отримували ФЗТ, що збігається з даними про ефективність таліглуцерази альфа в пацієнтів, які раніше застосовували іміглуцеразу. Зокрема, у 9-місячному багатоцентровому відкритому дослідженні (фаза ІІІ) за участю дорослих і дітей із ХГ, які раніше приймали іміглуцеразу, застосування таліглуцерази альфа забезпечувало підтримання стабільної концентрації гемоглобіну і кількості тромбоцитів [15]. Така стабільність простежувалася і впродовж 36 міс лікування таліглуцеразою альфа протягом дослідження [14]. У 7 пацієнтів, які раніше не отримували ФЗТ, загалом спостерігали поліпшення концентрації гемоглобіну і кількості тромбоцитів, зіставне з даними попередніх досліджень [9, 12, 13]. Додаткова інформація про короткостроковий і довгостроковий вплив таліглуцерази альфа на показники ефективності (рівень гемоглобіну, кількість тромбоцитів, об'єм печінки і селезінки), а також уміст біомаркерів хітотріозиди і хемокинового (мотив С-С) ліганда 18 у дорослих із ХГ доступна в опублікованих результатах клінічних випробувань таліглуцерази альфа, спеціально розроблених для оцінки зазначених параметрів [9, 12, 15].

Таким чином, таліглуцераза альфа добре переносилася протягом 33 міс у ході відкритого дослідження з розширеним доступом за участю дорослих пацієнтів, які не отримували лікування або раніше отримували ФЗТ. Таліглуцераза альфа продемонструвала стійкий терапевтичний ефект у пацієнтів із ХГ, про що свідчить підтримання або поліпшення концентрації гемоглобіну і кількості тромбоцитів. Отримані дані безпеки й ефективності аналогічні раніше опублікованим результатам клінічних випробувань таліглуцерази альфа.

Список літератури — у редакції.

За матеріалами Kuter D.J. et al. Open-label, expanded access study of taliglucerase alfa in patients with Gaucher disease requiring enzyme replacement therapy. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 82 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2020.102418>.

Підготувала Ірина Чумак

За підтримки представництва компанії «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні.
PP-ELE-UKR-0031



ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ МЕДИЦИНИ

Комп'ютерна модель на базі штучного інтелекту прогнозує прогресування захворювання під час старіння

Використовуючи штучний інтелект, команда дослідників Університету штату Нью-Йорк у м. Баффало (США) розробила нову систему, яка моделює прогресування хронічних захворювань у міру старіння пацієнтів.

«Існує незадоволена потреба в масштабних підходах, які можуть забезпечити рекомендації щодо фармацевтичної допомоги протягом усього життя за наявності старіння та хронічних супутніх захворювань, — каже провідний автор дослідження, професор фармацевтичних наук, доктор Муралі Раманатан. — Цю прогалину в знаннях потенційно може бути подолано інноваційним моделюванням прогресування захворювання».

Комп'ютерна модель оцінює метаболічні та серцево-судинні біомаркери для розрахунку стану здоров'я та ризику захворювання протягом усього життя пацієнта. Учені дослідили 7 метаболічних біомаркерів: індекс маси тіла, співвідношення талії та стегон, загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів високої щільності, тригліцериди, глюкозу і глікований гемоглобін. Серцево-судинними біомаркерами, що досліджуються, є систолічний і діастолічний артеріальний тиск (САТ і ДАТ відповідно), частота пульсу та гомоцистеїн.

Під час аналізу зміни метаболічних і серцево-судинних біомаркерів модель «дізнається», як старіння впливає на ці вимірювання. Завдяки машинному навчанню система використовує пам'ять попередніх рівнів біомаркерів для прогнозування майбутніх вимірювань, які в кінцевому підсумку показують, як метаболічні та серцево-судинні захворювання прогресують із часом.

Це моделювання здатне полегшити оцінку тривалої хронічної медикаментозної терапії та допомогти клініцистам контролювати реакцію на лікування при таких станах, як ЦД, високий рівень холестерину, високий АТ тощо.

Джерело: <https://www.sciencedaily.com/releases/2021/12/211207152628.htm>

Споживання оливкової олії пов'язане зі зниженням загальної смертності

В обсерваційному дослідженні понад 90 тис американських медичних працівників споживання навіть невеликої кількості оливкової олії було пов'язано зі зниженням загальної смертності.

Порівняно з чоловіками та жінками, які рідко або ніколи не споживали оливкову олію (найнижче споживання), ті, хто споживав понад 0,5 столової ложки на день або понад 7 г на день (найбільше споживання), мали на 19% нижчий ризик смертності за 28-річний період спостереження, починаючи із середнього віку 56 років.

Ба більше, порівняно з особами з найнижчим споживанням оливкової олії, в осіб із найбільшим споживанням було зафіксовано на 19% нижчу смертність від серцево-судинних

захворювань, на 17% нижчий ризик смерті від раку, на 29% нижчий ризик смерті від нейро-дегенеративних захворювань і на 18% менший ризик смерті від респіраторних захворювань. Дослідники підрахували, що заміна 10 г маргарину, вершкового масла, майонезу або молочного жиру на таку саму кількість оливкової олії на 8-34% знижує ризик смерті від різних причин. Дослідження доктора Марти Гуаш-Ферре з Гарвардської медичної школи (США) та її колег було опубліковано в Журналі Американського коледжу кардіології (Journal of the American College of Cardiology).

«Наші результати підтверджують поточні дієтичні рекомендації щодо збільшення споживання оливкової олії та інших ненасичених рослинних олій замість інших жирів для покращення загального здоров'я та довголіття», — підсумовують дослідники.

Джерело: <https://www.medscape.com/viewarticle/966366?src=>

Спеціальний затискач для пальця допоможе виміряти АТ та інші життєво важливі показники

Дослідники з Університету Міссурі (США) налаштовують комерційний пристрій із затискачами для пальців, щоб забезпечити швидкий неінвазивний спосіб вимірювання та постійного моніторингу АТ. Пристрій також може одночасно вимірювати 4 додаткові життєво важливі показники — частоту серцевих скорочень, насичення крові киснем, температуру тіла і частоту дихання.

Ранні випробування пристрою з 26 учасниками дослідження забезпечили точність вимірювання приблизно 90% для САТ і 63% — для ДАТ.

Пристрій може зафіксувати кров'яний тиск протягом 5 с за допомогою двох оптичних датчиків, розміщених на кінчику пальця, які вимірюють кількість світла, відбитого від кровоносних судин під поверхню шкіри (цей процес називається фотоплетизмографією).

Зараз дослідники працюють над розробкою пристрою для домашнього використання, і їх довгострокова мета включає потенційні клінічні та комерційні застосування. Зокрема, клінічне застосування може допомогти полегшити деякі навантаження для медсестер, які мають справу з кількома пристроями для моніторингу життєво важливих показників пацієнта. Учені також працюють над тим, щоб включити пристрій у збір даних для майбутніх досліджень, розробляючи прогнози обчислювальні моделі для ідентифікації життєво важливих ознак, які можуть служити індикаторами багатьох захворювань людини, у тому числі COVID-19 і грипу.

Джерело: <https://www.sciencedaily.com/releases/2022/01/220104123559.htm>

Ще більше новин на Спеціалізованому медичному порталі
Health-ua.com



USPSTF рекомендують ранній початок скринінгу на цукровий діабет серед осіб з ожирінням

Робоча група з профілактики захворювань у США (The U.S. Preventive Services Task Force – USPSTF) оновила рекомендації щодо початку скринінгу предіабету та цукрового діабету (ЦД) 2 типу, знизивши вік із 40 до 35 років для асимптомних пацієнтів із надмірною масою тіла або ожирінням [1].

Згідно з новою рекомендацією скринінг предіабету та ЦД 2 типу треба проводити з 35 до 70 років в усіх осіб з індексом маси тіла (ІМТ) $>25 \text{ кг/м}^2$ і рекомендувати пацієнтам із предіабетом модифікацію способу життя, зокрема дотримання збалансованого харчування і фізичну активність, а також інші методи профілактики (антигіперглікемічні препарати).

Зауважимо, що в азіатській популяції скринінг предіабету та ЦД рекомендують проводити вже при ІМТ 23 кг/м^2 і, що важливо, скринінг на предіабет і ЦД варто розглядати в більш ранньому віці, якщо йдеться про представників популяції з непропорційно високою частотою ЦД.

Як методи скринінгу рекомендовані визначення рівнів глюкози в плазмі натще (ГПН) і глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) або проведення глюкозотолерантного тесту (ГТТ) [2]. Рівні ГПН $>126 \text{ мг/дл}$ ($>6,99 \text{ ммоль/л}$), $\text{HbA}_{1c} >6,5\%$ або глюкози через 2 год після глюкозного навантаження $>200 \text{ мг/дл}$ ($>11,1 \text{ ммоль/л}$) свідчать про діагноз ЦД 2 типу. Рівні ГПН $100\text{--}125 \text{ мг/дл}$ ($5,55\text{--}6,94 \text{ ммоль/л}$), $\text{HbA}_{1c} 5,7\text{--}6,4\%$ або рівень глюкози через 2 год після глюкозного навантаження $140\text{--}199 \text{ мг/дл}$ ($7,77\text{--}11,04 \text{ ммоль/л}$) свідчать про предіабет [3].

При цьому Американська діабетологічна асоціація (American Diabetes Association – ADA) зазначає, що визначення рівня HbA_{1c} є найоптимальнішим діагностичним тестом, оскільки не потребує голодування, і зручнішим, якщо порівнювати з визначенням рівня ГПН або ГТТ. Визначення рівнів ГПН і HbA_{1c} є простішими діагностичними тестами, ніж ГТТ, який потребує проведення натщесерце. Концентрацію глюкози в крові вимірюють через 2 год після прийому 75 г глюкози. Діагноз ЦД 2 типу має бути підтверджений повторним тестуванням.

Щодо інтервалу між скринінгом, питання залишається невизначеним. І якщо скринінг у дорослих осіб із нормальним показником глікемії рекомендовано проводити кожні 3 роки, то точний інтервал в осіб із гіперглікемією не визначений. USPSTF також рекомендує пропонувати або направляти дорослих пацієнтів з ІМТ $>30 \text{ кг/м}^2$ на поведінкову терапію [4].

Потреба в скринінгу

Актуальність оновлення рекомендацій за 2015 р. продиктована тривожними даними, які свідчать, що, незважаючи на наявні стратегії профілактики, поширеність ЦД продовжує неухильно зростати в усьому світі. Наприклад, дані Центрів із контролю і профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) показують, що у США 13% дорослих осіб мають супутній ЦД, 35% – відповідають критеріям предіабету, 21% хворих на ЦД не знали або не були проінформовані про свій діагноз. Крім того, лише незначна частина пацієнтів із предіабетом (15%) повідомили, що медичний працівник проінформував їх про стан їхнього здоров'я.

Остаточна рекомендація щодо потреби у впровадженні раннього скринінгу на предіабет та ЦД в осіб із надлишковою масою тіла і/або ожирінням була визначена після оприлюднення результатів систематичного огляду, в якому оцінювали ефективність скринінгу безсимптомних невагітних дорослих осіб, а також користь від модифікації способу життя, поведінкової терапії або фармакотерапії [5]. Результати дослідження продемонстрували, що кількість пацієнтів, необхідних для отримання одного позитивного тесту на ЦД, різко зменшується з 80 серед осіб віком 30–34 роки до 31 серед осіб віком 36–39 років.

Рекомендації інших медичних товариств

Нові рекомендації USPSTF відрізняються від рекомендацій ADA, відповідно до яких скринінг на предіабет рекомендовано проводити особам різного віку з надлишковою масою тіла і/або ожирінням, які мають один або декілька факторів ризику, у тому числі за відсутності фізичної активності. Якщо результати скринінгу нормальні, повторний скринінг рекомендовано проводити кожні 3 роки. Крім того, ADA рекомендує проводити універсальний скринінг в усіх дорослих осіб віком від 45 років незалежно від наявності факторів ризику.

Для скринінгу дорослих віком від 45 років ADA рекомендує визначення рівня ГПН, ГТТ або HbA_{1c} незалежно від супутніх факторів ризику.

Відповідно до настанов Американської асоціації клінічної ендокринології (The American Association of Clinical Endocrinology – AACE) скринінг на предіабет і ЦД рекомендований в усіх дорослих осіб віком >45 років незалежно від наявних факторів ризику, а також в осіб із підвищеним ризиком ЦД.

Література

- US Preventive Services Task Force (2021) Screening for Prediabetes and Type 2 Diabetes US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA;326(8):736–743. doi:10.1001/jama.2021.12531.
- Melville N.A. (2021) USPSTF Lowers Diabetes Screening Age for Patients With Obesity. Medscape, Aug. 24.
- American Diabetes Association (2020) Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020. Diabetes Care.;43(suppl 1): S14–S31. doi:10.2337/dc20-S002.
- Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K. et al. (2018) US Preventive Services Task Force. Behavioral weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA.;320(11):1163–1171. doi:10.1001/jama.2018.13022
- Chung S., Azar K.M., Baek M. et al. (2014) Reconsidering the age thresholds for type II diabetes screening in the U.S. Am J Prev Med.;47(4):375–381. doi:10.1016/j.amepre.2014.05.012.

Бура жирова тканина асоційована з меншою частотою кардіометаболічних захворювань

Встановлено, що адипогенез бере свій початок із мезенхімальної стовбурової клітини, з якої шляхом ділення утворюються два пули клітин: Myf5–позитивні і Myf5–негативні. У подальшому вони – шляхом диференціювання – перетворюються на три типи адипоцитів: білий, бежевий і бурий, які мають різну цитологічну будову, що визначає їхню функціональну відмінність [1]. Білий адипоцит зберігає надлишок енергії, тоді як бурий і бежевий адипоцити мають здатність до термогенезу і розсіюють енергію у вигляді тепла.

Дані літератури свідчать, що біла жирова тканина здебільшого представлена вісцеральною жировою тканиною, окремі її включення також виявляють у печінці, епікардальній ділянці, біфуркації сонних артерій і пахвовій ямці. Своєю чергою, депо бурій жирової тканини (БЖТ) в дорослих пацієнтів розташоване в декількох ділянках: цервікальний, паравертебральний, супраклавікулярний, медіастинальний, аксиллярний та абдомінальний [2].

Дослідження попередніх років *in vivo* продемонстрували наявність асоціації між БЖТ і поліпшенням гомеостазу глюкози і ліпідів, проте визначення ролі БЖТ в людському організмі досі недостатньо зрозуміле. Цей факт пов'язаний із тим, що масштабні дослідження оцінки наявності БЖТ у людей практично неможливі, оскільки її можна виявити лише на цифрових знімках, і було б неетично наражати людей на ризик від впливу радіації лише для вивчення БЖТ [3].

Результати нещодавнього дослідження T. Becher та співавт. (2021) продемонстрували, що наявність БЖТ асоційована зі зниженим ризиком розвитку кардіометаболічних захворювань, починаючи цукровим діабетом (ЦД) 2 типу і завершуючи артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця (ІХС) [4].

Методи дослідження

У дослідження було включено 134 529 знімків позитронно-емісійної / комп'ютерної томографії, отриманих у 52 487 осіб, які відвідували Меморіальний онкологічний центр ім. Слоуна-Кеттерінга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, м. Нью-Йорк, США) у період із червня 2009 по березень 2018 року для діагностики / оцінки динаміки онкологічного захворювання.

Оскільки радіологи зазвичай звертають увагу на виявлення БЖТ, щоб запобігти її неправильному тлумаченню як пухлинного утворення, інформація була доступна для подальшої інтерпретації. Усі учасники дослідження були класифіковані за клінічними наслідками або наявністю БЖТ.

Пацієнтам було рекомендовано утримуватися від впливу холоду, фізичної активності та вживання кави перед проведенням візуального дослідження для запобігання збільшенню БЖТ.

Результати дослідження

БЖТ була виявлена у 5070 (9,7%) пацієнтів. При цьому було зазначено, що вищий уміст БЖТ спостерігався в жінок (13,8 проти 4,9% у чоловіків; $p<0,0001$), а з віком він БЖТ знижувався ($p<0,0001$). У пацієнтів із БЖТ частота ЦД 2 типу становила 4,6% проти 9,5% у тих, у кого БЖТ не було виявлено ($p<0,0001$); у процесі багатомірного аналізу відношення шансів (ВШ) для ЦД 2 типу за наявності БЖТ становило 0,44.

Ризик розвитку ІХС був значно нижчий у жіночій популяції осіб із БЖТ (ВШ 0,68; $p=0,0002$), як і цереброваскулярних захворювань (ВШ 0,77; $p=0,0317$), застійної серцевої недостатності (ВШ 0,62; $p=0,0043$) і АГ (ВШ 0,85; $p=0,0014$).

Наявність БЖТ також асоціювалася з помітним покращенням показників рівня глюкози, тригліцеридів і холестерину ліпопротеїнів високої щільності ($p<0,0001$), тоді як різниці в показниках холестерину ліпопротеїнів низької щільності й загального холестерину виявлено не було.

Кількість лейкоцитів і тромбоцитів виявилася значно нижчою в пацієнтів із БЖТ ($p<0,0001$).

Основним обмеженням цього дослідження було те, що всі пацієнти на момент включення в дослідження мали онкологічне захворювання або проходили скринінг на його виявлення.

Висновок

Результати цього масштабного дослідження продемонстрували, що БЖТ має терапевтичний потенціал, тобто роль БЖТ виходить далеко за межі регуляції метаболізму ліпідів і глюкози. Цікаво, що найбільш виражений «ефект» БЖТ спостерігався в осіб з ожирінням. Наприклад, було виявлено, що поширеність ЦД 2 типу в осіб з ожирінням і наявністю БЖТ була меншою майже наполовину проти осіб із супутнім ожирінням, але без БЖТ (7,5 проти 20,3% відповідно; $p<0,0001$). Отже, на думку дослідників, БЖТ «може відігравати роль у пом'якшенні шкідливих наслідків ожиріння».

Література

- Dempersmier J., Sul H.S. (2015) Shades of Brown: A Model for Thermogenic Fat. Front Endocrinol (Lausanne); 6: 71. doi: 10.3389/fendo.2015.00071.
- Lee P., Swarbrick M.M., Ho K.K. (2013) Brown adipose tissue in adult humans: a metabolic renaissance. Endocr. Rev., 34(3): 413–438. Doi: 10.1210/er.2012-1081.
- Melville N.A. (2021) Large Study Links Brown Fat With Lower Rates of Cardiometabolic Disease. Medscape, Jan 11.
- Becher T., Palanisamy S., Kramer D.J. et al. (2021) Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health. Nat Med.;27(1):58–65. doi: 10.1038/s41591-020-1126-7.

Підготувала **Анна Хиць**



**Максимальний вміст Омега-3
поліненасичених жирних кислот
в одній капсулі з високим
ступенем безпеки**



**Отримана з м'яких тканин ретельно
відібраних холодноводних риб**



**Метод молекулярної дистиляції для
очищення від солей важких металів**



**Технологія холодного пресування
для збереження корисних
властивостей Омега-3**



**Натуральний антиоксидант вітамін
Е – для захисту від згіркнення**



**Входить до переліку продуктів, що
дозволені до використання вагітними
та жінками в період лактації**

**Не кожна Омега-3
настільки досконала**

Склад активних компонентів:

ПНЖК Омега-3	950 мг
• ЕПК	504 мг
• ДГК	378 мг

Форма випуску: капсули №50/100

Рекомендації щодо застосування:
дорослим по 1 капсулі на день під
час прийому їжі



Ю.І. Караченцев, академік НАМН України, д. мед. н., професор, директор ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України».

М.Р. Микитюк, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи, м. Харків

Омега-3 поліненасичені жирні кислоти: чому це працює?

За останні 20 років відбулося помітне посилення наукового і суспільного інтересу до омега-3 і омега-6 поліненасичених жирних кислот (ω-3 ПНЖК і ω-6 ПНЖК відповідно) та їхнього впливу на здоров'я людини.

Ключові слова: омега-3 поліненасичені жирні кислоти, омега-6 поліненасичені жирні кислоти, атеросклероз, серцево-судинні захворювання.



Ю.І. Караченцев



М.Р. Микитюк

ω-3 ПНЖК були відкриті на початку XX ст. як корисні компоненти риб'ячого жиру. Свою назву вони отримали через значну кількість ненасичених С-3 зв'язків у хімічній будові. Оскільки ці ненасичені зв'язки спостерігаються починаючи з позиції «-3», якщо відраховувати від кінця молекули (тобто від останнього атома, або «омега»), весь клас сполук називають ω-3 ПНЖК (рис. 1).

Ще в 1944 р. Н.М. Sinclair написав про рідкість випадків ішемічної хвороби серця (ІХС) серед гренландських ескімосів, у харчуванні яких переважали жирна риба, м'ясо тюленя і кита. Наприкінці 70-х років минулого століття данські вчені Н.О. Bang і J. Dyerberg з'ясували, що, незважаючи на низьке споживання фруктів, овочів і складних вуглеводів, ескімоси Гренландії практично не страждають на серцево-судинні захворювання (ССЗ) і вирізняються міцним здоров'ям і довголіттям («Гренландський феномен»). Після аналізу складу жирних кислот (ЖК) у плазмі крові ескімосів був виявлений високий вміст пальмітинової, пальмітолеїнової і тимнодонової кислот, тоді як вміст лінолевої кислоти був нижче норми.

У західноєвропейських країнах і США рівень смертності від атеросклеротичних ССЗ, зокрема інфаркту міокарда (ІМ),

залишається стало високим. Саме тому епідеміологічні дослідження були зосереджені на відмінностях у способі життя, зокрема в харчових звичках, у країнах, які відрізняються за рівнем захворюваності на атеросклероз-асоційований (АС) ІМ.

Дослідження, проведене в 7 країнах, встановило, що смертність від ІХС в Японії та країнах Середземномор'я нижча, ніж у США і країнах Північної Європи, і що далеко не останню роль у цьому грають ненасичені ЖК, на які багаті страви японської та середземноморської дієти.

А ось про що в цьому контексті свідчать результати епідеміологічного дослідження, проведеного серед гренландських інуїтів: низький рівень захворюваності на АСССЗ, тромбози і цукровий діабет (ЦД) 2 типу в цій етнічній групі пов'язаний із регулярним уживанням морської риби, багатої на ω-3 ПНЖК.

Із метою створення глобальної світової карти забезпеченості населення різних країн ω-3 ПНЖК було проведено системний аналіз 298 досліджень, в яких вивчали вміст у крові ейкозапентаєнової і докозагексаєнової кислот (ЕПК і ДГК). Регіони з високим рівнем ЕПК і ДГК в крові (>8%) охоплювали район Японського (Східного) моря, Скандинавію та райони з корінним

населенням, не повністю адаптованим до західних звичок харчування. Дуже низькі рівні ЕПК і ДГК в крові (≤4%) спостерігали в жителів Північної, Центральної і Південної Америки, Європи, Близького Сходу, Південно-Східної Азії та Африканського континенту. Однак ці показники можуть бути пов'язані з іншими причинами. У багатьох суспільствах уживання риби асоціюється з кращим соціальним статусом і свідомим поглядом на життя.

Людина здатна синтезувати насичені і деякі мононенасичені ЖК з вуглеводних і білкових вуглецевих груп, однак через відсутність ферментів ω-3 ПНЖК практично не синтезуються в організмі людини, тобто вони є есенціальними харчовими речовинами і мають надходити ззовні в адекватній кількості.

В організмі людини є шляхи метаболізму для утворення ДГК та ЕПК з попередника — незамінної жирної альфа-ліноленової кислоти (АЛК) — за допомогою серії реакцій десатурації (додавання подвійного зв'язку) і подовження (додавання двох атомів вуглецю). Ці реакції відбуваються за участю ферментів дельта-6-десатурази (FADS₂) і дельта-5-десатурази (FADS₁), проте ефективність такого синтезу невисока і має велику індивідуальну варіабельність. Встановлено наявність генетичних поліморфізмів генів FADS, які впливають на активність синтезу ПНЖК, зокрема гаплотип D підвищує активність FADS1 і FADS2, що сприяє ефективнішій конверсії АЛК їжі в ДГК і ЕПК. Поширення в популяції поліморфізмів FADS (до 30%) пояснює варіабельність рівнів ω-3 ПНЖК у крові в людей, які проживають в одній географічній зоні. Завдяки естрогенам жінки здатні краще, ніж чоловіки, перетворювати АЛК на ω-3 ПНЖК. Дослідження метаболізму АЛК у здорових молодих осіб чоловічої статі показує, що приблизно 8% АЛК з раціону перетворюється на ЕПК, а 0-4% — на ДГК. У здорових молодих жінок приблизно 21% АЛК з їжі перетворюється на ЕПК, а 9% — на ДГК. Вивчено процес конверсії ДГК в ЕПК, яка відбувається з низькою базальною швидкістю. Так, у групах практично здорових добровольців на звичайному раціоні і вегетаріанців, які протягом 6 тиж отримували ДГК без ЕПК (1,62 г/добу), рівні ЕПК і ДГК підвищилися у фосфоліпідах сироватки на 7,4-11,4%, а в тромбоцитах — на 12,3-13,8%.

Таким чином, здатність синтезувати як ДГК, так і ЕПК з АЛК в організмі людини є дуже варіабельною в окремих когортах, і її не можна розглядати як ефективну, тому ω-3 ПНЖК мають

надходити в організм ззовні у збалансованій і адекватній кількості. ω-3 ПНЖК містяться в риб'ячому жирі, яєчному жовтку, лляному і кунжутному насінні, зародках вівса і пшениці, волоських горіхах, квасолі, капусті броколі тощо. Оптимальне споживання ω-3 ПНЖК — 0,25 г/добу, проте середнє глобальне становить лише 0,10 г/добу. У Великій Британії обсяги споживання риби жирних сортів залишаються незмінними впродовж десятиріччя і становлять 50% від рекомендованої норми. Саме споживання риби відображає надходження ω-3 ПНЖК, яке в ескімосів становить 3-4 г/добу, японців — 5-6 г/добу, австралійців — 0,189 г/добу та європейців — 0,25 г/добу. Аналіз даних Національного дослідження охорони здоров'я і харчування США за 2003-2008 рр. показав, що населення отримувало з їжею 0,17 г/добу (у середньому 0,11 г/добу) довголанцюгових ω-3 ПНЖК, тобто менше рекомендованих 0,5 г/добу.

ω-3 ПНЖК і ω-6 ПНЖК метаболічно і функціонально відрізняються, часто мають протилежні фізіологічні ефекти, тому їх баланс у харчовому раціоні вкрай важливий. Баланс між ω-3 ПНЖК і ω-6 ПНЖК зберігався впродовж усієї історії людства. Однак стрімкі зміни в системі і звичках харчування, які відбулися за останні 100-150 років, — абсолютно нове явище в еволюції людини (рис. 2).

Сучасне сільське господарство, змінивши акценти у виробництві продуктів харчування, знизило вміст ω-3 ПНЖК у м'ясі тварин, яйцях і навіть у рибі. Зокрема, жовток яйця від курки на вільному виході має співвідношення ω-6:ω-3 ПНЖК 1:3 проти 19:9 у жовтку яєць від курей, вирощених в агрокомплексах міністерства сільського господарства США. У раціоні харчування сучасного жителя більшості європейських країн міститься надмірна кількість ω-6 і дуже низька — ω-3 ПНЖК, що формує неадекватне співвідношення ω-6:ω-3 ПНЖК 20:1, а потрібно 1:1, як у раціоні первісної людини (рис. 2).

В організмі людей і тварин ПНЖК метаболізуються до важливих сигнальних молекул — ейкозаноїдів і докозаноїдів. Саме з арахідонової кислоти (АРК), яка є різновидом ω-6 ПНЖК і значна кількість якої міститься у фосфоліпідах клітинних мембран, передусім у головному мозку, утворюються всі форми ейкозаноїдів (простагландини — PG, лейкотрієни — LT, простагландини і тромбоксани — TX), що опосередковують запальні реакції. Біотрансформація АРК відбувається за допомогою сукупності хімічних реакцій, відомих як «каскад арахідонової кислоти».

Продовження на стор. 28.

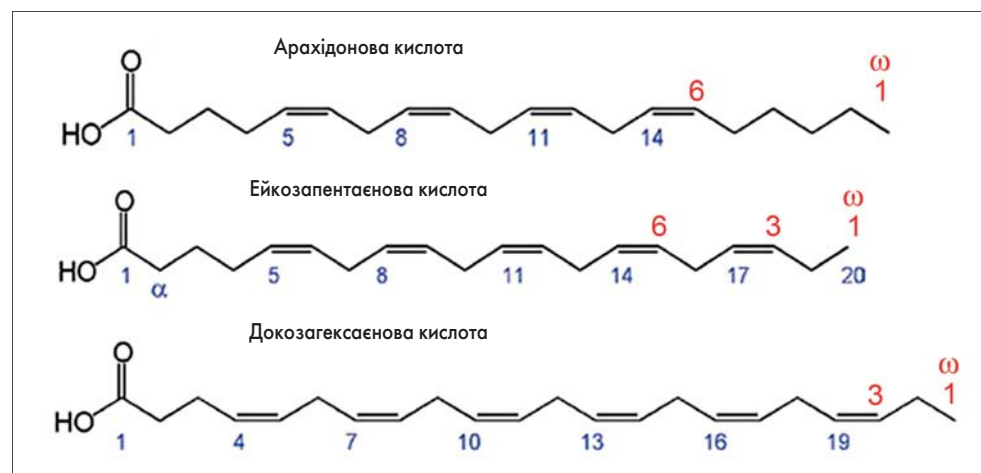


Рис. 1. Будова молекул ПНЖК

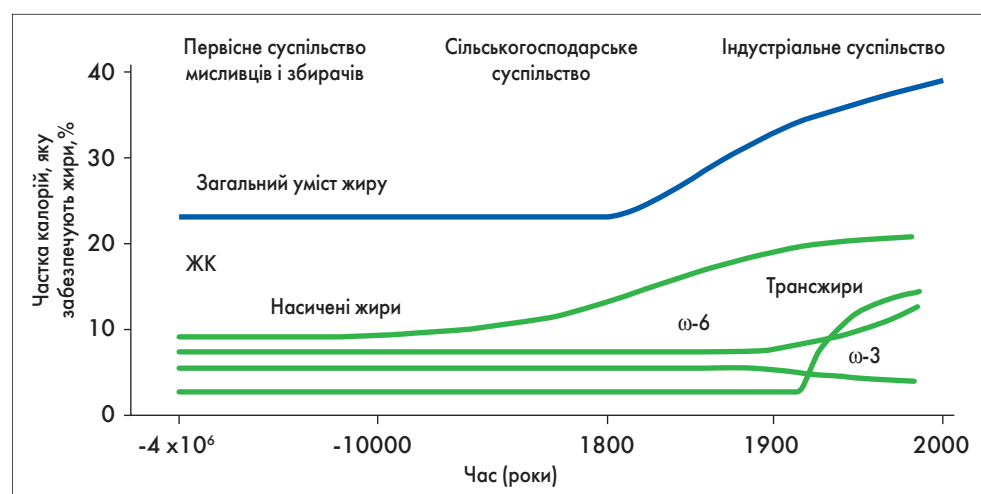


Рис. 2. Еволюційні аспекти дієти і споживання ПНЖК (Simopoulos A.P., 2001)

Ю.І. Караченцев, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України».

М.Р. Микитюк, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи, м. Харків

Омега-3 поліненасичені жирні кислоти: чому це працює?

Продовження. Початок на стор. 27.

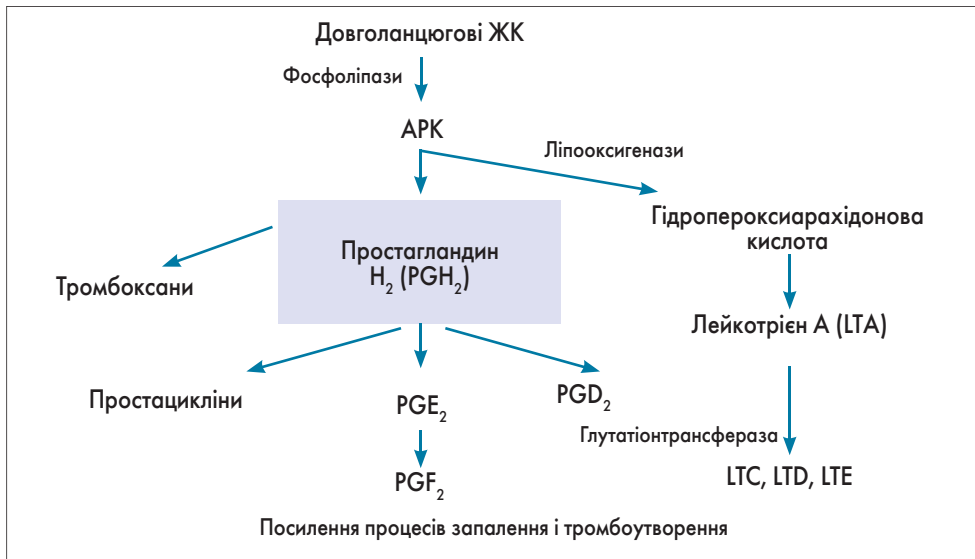


Рис. 3. Каскад біотрансформації АРК

Сигнальні молекули, що утворюються під час перетворень АРК, контролюють функціонування імунної та нервової системи (рис. 3).

Довголанцюгові ω -3 ПНЖК, до яких належать АЛК, ЕПК і ДГК, регулюють ліпідний обмін, чинять протизапальну і кардіопротекторну дію, сприяють пролонгації вагітності і поліпшують когнітивні здібності людини.

Основний механізм дії ω -3 ПНЖК — гальмування каскаду АРК і синтез протизапальних ейкозаноїдів (рис. 4).

Дослідження з експериментальної фармакології підтверджують цей механізм для ДГК і вказують на низку інших позитивних ефектів ДГК на молекулярному рівні, які стосуються антиапоптотичних та імунomodulatory властивостей ДГК та її похідних. Встановлено, що регулярне застосування ДГК (400 мг/добу) сприяє збільшенню кількості лімфоцитів і стійкості моноцитів до апоптозу.

Такі продукти ω -6 ПНЖК, як PGE_2 і LTB_4 , синтезовані з АРК, є потужнішими активаторами тромбозу і запалення, ніж аналогічні продукти ω -3 ПНЖК — PGE_3 і LTB_5 , синтезовані з ЕПК (табл. 1).

ЕПК і ДГК здатні частково пригнічувати патофізіологічні механізми запалення, у тому числі хемотаксис лейкоцитів, експресію молекул адгезії та лейкоцит-ендотеліальні адгезивні взаємодії, продукцію ейкозаноїдів, прозапальних цитокінів і реактивність Т-хелперів 1 типу. Механізмами, які лежать в основі протизапальної дії ω -3 ПНЖК, є: вплив на клітинні мембрани зі зміною складу і властивостей фосфоліпідів, руйнування ліпідних рафтів; пригнічення активації прозапального ядерного

транскрипційного фактора NF- κ B, що призводить до зниження експресії генів прозапальних цитокінів. Експерименти на тваринах продемонстрували користь застосування ω -3 ПНЖК на моделях ревматоїдного артриту, запальних захворювань кишечника і бронхіальної астми.

З ω -3 ПНЖК утворюється широкий спектр протизапальних молекул — резолвінів, які сприяють нормальному фізіологічному припиненню запалення при ЦД. Наприклад, прийом ω -3 ПНЖК у дозі 2720 мг/добу в рандомізованому дослідженні за участю 84 пацієнтів (віком від 45 до 85 років) із ЦД 2 типу привів до зниження рівнів прозапальних медіаторів — інтерлейкіну-2, фактора некрозу пухлини- α — у плазмі, порівнюючи з контрольною групою.

З'ясовано, що ω -3 ПНЖК — потужні антиоксиданти, які чинять комплексну протизапальну і нейропротекторну дію, сприяють нормалізації ліпідного профілю, гальмують розвиток і прогресування атеросклерозу, регулюють концентрацію факторів запалення в кардіоміоцитах, виявляють антиаритмічні властивості, сприяють зниженню в'язкості крові, відновлюють еластичність і тонус судин, знижують ризик розвитку ІХС, раптової коронарної смерті, гострого ІМ тощо.

Імовірні механізми антиаритмічного ефекту ω -3 ПНЖК полягають у зміні активності натрієвих, калієвих і кальцієвих каналів L-типу, оскільки фізико-хімічні особливості ω -3 ПНЖК дають їм можливість вбудовуватись або в ділянки подвійного шару фосфоліпідів, які розташовані поряд з іонними каналами, або

безпосередньо в гідрофобні структури білків іонних каналів.

ω -3 ПНЖК пригнічують секрецію альдостерону, що може бути пов'язаним зі змінами внутрішньоклітинного сигналу трансдукції, ступенем в'язкості плазми крові або зі впливом на активність ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Пригнічення активності АПФ призводить до зменшення продукції ангіотензину II, розширення судин і зниження секреції альдостерону. В експериментальному дослідженні показано, що ω -3 ПНЖК сприяють збільшенню продукції оксиду азоту ендотелієм судин, що також сприяє їх розширенню.

Ефекти ДГК на серцево-судинну систему (ССС) проявляються як через безпосереднє зменшення запалення і пов'язаного з ним атеросклерозу, так і через антиаритмічний ефект і нормалізацію ліпідного профілю шляхом зниження рівня тригліцеридів (ТГ). Рівні ДГК також позитивно корелюють із рівнями гомоцистеїну і фолієвої кислоти в плазмі крові.

Довголанцюгові ω -3 ПНЖК є важливими структурними компонентами клітинної мембрани, які визначають її властивості: плинність, гнучкість, проникність, а також активність мембранопов'язаних ферментів. Як доповнення до ендогенного метаболізму споживання ЖК може модифікувати склад і молекулярну структуру клітинних мембран. Результатом збільшення споживання ω -3 ПНЖК є підвищення їхнього вмісту в еритроцитах, імунних клітинах та інших типах клітин організму людини. ДГК вибірково вбудовується в мембрани сітківки і постсинаптичних нейронних клітин і відіграє важливу роль у функціях зору і в роботі нервової системи.

Результати експериментальних досліджень на клітинних лініях тварин показують, що ω -3 ПНЖК можуть модулювати експресію цілої низки генів, у тому числі пов'язаних із метаболізмом ЖК і запаленням. ω -3 ПНЖК регулюють експресію гена або шляхом безпосередньої взаємодії зі специфічними факторами транскрипції, такими як рецептори, що активуються проліфераторами пероксисом (PPARs), або завдяки регуляції низки транскрипційних факторів в ядрі клітини.

Експериментальні й клінічні дослідження довели перспективність використання ω -3 ПНЖК у профілактиці і лікуванні ожиріння та асоційованих із ним метаболічних захворювань.

Так, у дослідженнях *in vivo* показано, що ω -3 і ω -6 ПНЖК антагоністично впливають на адипогенез, гомеостаз ліпідів і системне запалення. Метаболіти АРК відіграють важливу роль в остаточній диференціації преадипоцитів до зрілих адипоцитів, яка може бути пригнічена ω -3 ПНЖК на декількох етапах. ω -6 ПНЖК підвищують уміст ТГ у клітинах, проникність клітинних мембран, тоді як ω -3 ПНЖК зменшують відкладення жиру в жировій тканині, пригнічуючи ліпогенні ферменти та активуючи процес деградації ЖК, основного джерела енергії для синтезу аденозинтрифосфорної кислоти. З'ясовано, що ω -3 і ω -6 ПНЖК по-різному модулюють функціонування вісі «мозок-кишечник-жирова тканина».

У дослідженнях продемонстровано дозозалежне зменшення маси вісцерального (епідидимального і/або ретроперитонеального) жиру в щурів, які отримували раціон харчування з високим умістом ω -3 ПНЖК. Зменшення маси вісцерального жиру пов'язують зі зменшенням розміру адипоцитів та їх кількості. Водночас харчовий раціон із високим умістом ω -6 ПНЖК підвищував ризик лептинорезистентності, ЦД 2 типу й ожиріння як у людини, так і в дослідних тварин. Низка випробувань надає переконливі докази впливу ω -3 ПНЖК на зменшення маси тіла і відчуття голоду.

Американська діабетологічна асоціація (ADA) рекомендує дотримуватися середземноморської дієти, збагаченої ω -3 ПНЖК. Метааналіз 50 клінічних проспективних і перехресних досліджень довів позитивну протекторну дію середземноморської дієти на компоненти метаболічного синдрому: окружність талії, рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), ТГ, глікемії та артеріальний тиск тощо. Встановлено, що високий індекс маси тіла в дорослих пацієнтів асоціюється з низькою концентрацією ω -3 ПНЖК у плазмі крові.

У суспільстві поширена думка про безумовну користь ω -3 ПНЖК для ССС. Національний інститут здоров'я і клінічної досконалості (NICE) Великої Британії заохочує населення до споживання риби, але не рекомендує вживати дієтичні добавки — «особам із ССЗ або з високим ризиком їх розвитку треба рекомендувати споживати принаймні 2 порції жирної риби на тиждень». Водночас у рекомендаціях NICE зазначено, що ω -3 ПНЖК «не варто пропонувати для первинної або вторинної профілактики ССЗ». Американська кардіологічна асоціація (АНА) також «рекомендує вживати рибу (особливо жирну) принаймні двічі на тиждень», що відповідає споживанню ω -3 ПНЖК у дозі 0,2-0,4 г/добу; дві порції жирної риби забезпечують приблизно 500 мг ЕПК/ДГК. Хоча АНА декларує, що краще споживати ω -3 ПНЖК

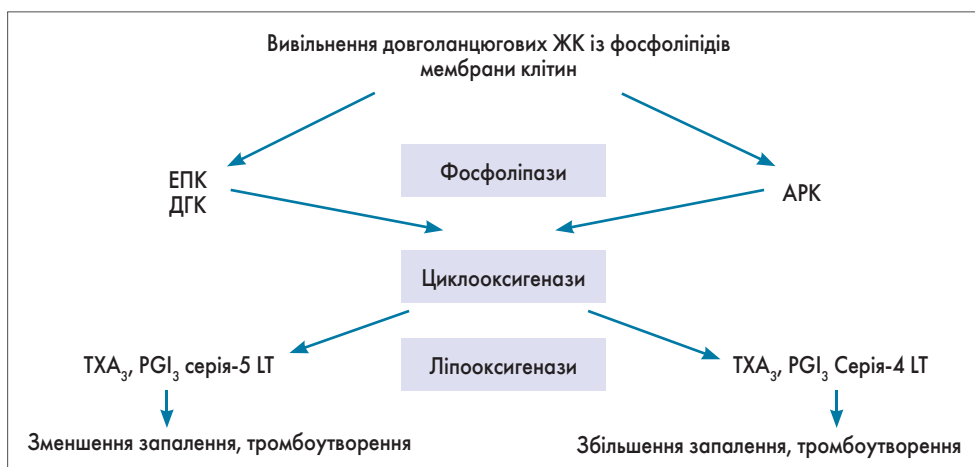


Рис. 4. Схема гальмування каскаду АРК за участю ω -3 ПНЖК

Таблиця 1. Різні фізіологічні ефекти АРК та її похідних на імунну і нервову системи

Дія	Запалення	Мозок
Основний вплив	Активують запалення тканин	Збільшують збудливість нейронів
АРК секретиють	Лейкоцити	Нейрони
Стимули секреції АРК	Прозапальні	Нейротрансмітери, нейрогормони і нейромоделюатори
Внутрішньоклітинні ефекти	Транскрипція цитокінів	Активність іонних каналів і протеїніназ
Метаболіти АРК	Ейкозаноїди, резолвіни, ізофурані, ізопростани, ліпоксини	Ейкозаноїди, нейропротектини, ендоканабіноїди

з їжею, згадана Асоціація проявляє більш лояльне ставлення до дієтичних добавок з ω -3 ПНЖК — «хворі на ІХС, можливо, не отримують достатньої кількості ω -3 ПНЖК лише з харчового раціону, тому за рекомендацією лікаря можуть бути призначені дієтичні добавки».

Передбачається, що збільшення споживання ω -3 ПНЖК може сприяти зниженню ризику ССЗ завдяки таким ефектам: запобігання аритміям, здатним спричинити раптову серцеву смерть, зниження ризику тромбозу, наслідком якого може бути ІМ або інсульт, уповільнення росту атеросклеротичної бляшки, поліпшення ендотеліальної функції та помірна гіпотензивна дія.

В огляді 79 рандомізованих досліджень ($n=112\,059$) проаналізовано ефекти додаткового споживання ω -3 ПНЖК при ССЗ. Показано, що додатковий прийом ЕПК і ДГК практично не впливає на загальну смертність і смертність від серцево-судинних подій. Однак результати метааналізу продемонстрували, що ЕПК і ДГК значуще знижують рівень ТГ у сироватці крові і підвищують рівень ХС-ЛПВЩ, а також дещо знижують ризик виникнення порушень серцевого ритму. Необхідно зазначити, що значна частина досліджень, включених у цей метааналіз, була проведена за участю пацієнтів з уже наявними ССЗ, що є серйозним фактором, який обмежує екстраполяцію результатів на профілактику ССЗ.

Рандомізовані дослідження типу «випадок-контроль» і проспективні випробування показали, що прийом ω -3 ПНЖК дійсно знижує ризик ІМ і раптової зупинки серця. Наприклад, дослідження GISSI-Prevenzione, в якому спостерігали за 11 324 пацієнтами протягом 3,5 року, показало ефективність етилових ефірів ω -3 ПНЖК у зниженні смертності в пацієнтів після недавнього ІМ. Позитивний ефект терапії спостерігався незалежно від супутніх патологій, звичок або інших видів терапевтичного втручання в разі прийому ω -3 ПНЖК у дозі 1000 мг/добу.

Для об'єктивізації думки щодо користі ω -3 ПНЖК необхідно також зазначити, що 10-річні дослідження доводять позитивне клінічне значення адекватного споживання ω -3 ПНЖК у профілактиці й лікуванні ССЗ. Так, американське багатоцентрове проспективне обсерваційне когортне дослідження за участю 2692 дорослих пацієнтів віком від 65 років виявило прямий зв'язок між вмістом ω -3 ПНЖК у фосфоліпідах і серцево-судинною смертністю. Вищий вміст ω -3 ПНЖК у фосфоліпідах асоціювався з нижчою загальною смертністю (відносний ризик (ВР) 0,73; 95% ДІ 0,61-0,86). Зниження ризику серцево-судинної смертності на тлі вищого вмісту циркулювальної ДГК переважно пояснюється меншою кількістю смертей унаслідок аритмії (ВР 0,52; 95% ДІ 0,31-0,86).

Метааналіз 17 когортних досліджень за участю 315812 осіб продемонстрував, що позитивний вплив низького (1 порція/тиж) і помірного (2-4 порції/тиж) споживання риби на профілактику смертності від ІХС є малозначущим. Порівняння найнижчого споживання риби (<1 порція/міс) зі споживанням 1 і 2-4 порцій на тиждень показало зниження ризику смерті від ІХС в 16 разів (ВР 0,84; 95% ДІ 0,75-0,95) і на 21% (ВР 0,79; 95% ДІ 0,67-0,92) відповідно.

Наприкінці 2020 року були оприлюднені результати дослідження ОМЕГІ, в якому застосовували ЕПК і ДГК в добовій дозі 1,8 г на додаток до стандартної терапії в пацієнтів літнього віку (70-82 роки) після гострого ІМ (2-8 тиж). Статистично

значущої різниці в результатах між групами лікування і групами плацебо не було, що можна пояснити недостатнім дозуванням ω -3 ПНЖК.

У дослідженні DART 2033 особи після перенесеного ІМ перебували під контролем протягом 2 років. Доведено, що в групі хворих із підвищеним споживанням риби (для досягнення щоденного споживання ЕПК і ДГК у дозі приблизно 900 мг) спостерігали зниження смертності від усіх причин на 29% і частоти повторного ІМ на 32%.

У дослідженні JELIS за участю 18 645 пацієнтів із гіперліпідемією, які отримували гіполіпідемічну терапію статинами або статинами у комбінації з ЕПК у дозі 1,8 г/добу, показано, що через 5 років комбінованого лікування відбулося значне зниження первинної комбінованої кінцевої точки (смерть, реваскуляризація, ІМ і нестабільна стенокардія) — на 19%. Найбільше зниження відносного ризику серцево-судинних подій — на 53% — спостерігали в пацієнтів із гіпертригліцеридемією та гіпо- α -холестеринемією.

Доведено, що ω -3 ПНЖК підвищують чутливість тромбоцитів до субтерапевтичних доз антикоагулянтної терапії, зокрема до ацетилсаліцилової кислоти (АСК). Нещодавно вченими було зазначено, що реакція пацієнтів на АСК для антикоагулянтної терапії значуще варіює, а частка пацієнтів із низькою відповіддю на АСК або резистентністю до неї оцінюється в діапазоні від <1 до 45%. Однак доведено, що в пацієнтів з ІХС, які приймають низькі дози АСК, дієтичні добавки з ЕПК/ДГК так само ефективні, як і підвищення дози АСК до 325 мг/добу.

Загалом результати досліджень доводять користь споживання риби або риб'ячого жиру, адже воно знижує ризик смертності від ІХС, у тому числі ІМ з летальним результатом і раптової серцевої смерті. Ці ефекти зіставні в осіб і чоловічої, і жіночої статі, різного віку і не залежать від расової/етнічної приналежності.

Рекомендації різних експертних товариств, зокрема АНА і ADA, передбачають для первинної профілактики ССЗ підтримання добового споживання ДГК і ЕПК в дозовому діапазоні 300-600 мг, для вторинної профілактики — 900-1200 мг/добу, для корекції гіпертригліцеридемії — 3000-4000 мг/добу. Рекомендованої добової дози ω -3 ПНЖК можна досягати за рахунок збільшення споживання риби жирних сортів; однак для корекції гіпертригліцеридемії дієтичні добавки ЕПК і ДГК все ж такі необхідні.

З огляду на позитивні результати дослідження REDUCE-IT Європейське кардіологічне товариство і Європейське товариство атеросклерозу опублікували оновлені Клінічні практичні рекомендації з лікування дисліпідемій, в яких пропонують «пацієнтам високого ризику з рівнем ТГ 1,5-5,6 ммоль/л, незважаючи на лікування статинами, вживати дієтичну добавку ω -3 ПНЖК у дозі 4000 мг/добу».

Нарешті позиція Національної ліпідної асоціації (NLA — National Lipid Association) полягає в тому, що для пацієнтів віком ≥ 45 років із доведеними атеросклеротичними ССЗ або віком ≥ 50 років із ЦД 2 типу з ≥ 1 фактором ризику ССЗ і рівнем ТГ натще 135-499 мг/дл, які отримують максимальні дози статинів, рекомендовано призначати етиловий ефір ЕПК. 2017 року АНА посилила свою попередню підтримку доцільності використання ЕПК/ДГК у пацієнтів із ССЗ

і розширила рекомендації для пацієнтів з ІХС з нещодавнім ІМ — «лікування дієтичними добавками ω -3 ПНЖК є розумним для цих пацієнтів; навіть потенційне зниження смертності від ІХС на 10% у зазначеній клінічній популяції виправдовує лікування за допомогою порівняно безпечної терапії».

Розглядають такі механізми профілактичного впливу ω -3 ПНЖК щодо розвитку ССЗ: за рахунок вбудовування в клітинну мембрану вони здатні змінювати конфігурацію натрієвих каналів; завдяки трансмембранній дії подовжують абсолютний рефрактерний період і скорочують відносний рефрактерний період міокарда аналогічно до дії антиаритмічних лікарських засобів III класу, зменшують проникність ендотелію судин, судинну реакцію на ангіотензин II і норадреналін, збільшують ендотеліальну дилатацію судин і підвищують продукцію оксиду азоту. Додавання ω -3 ПНЖК (1 г/добу) до комплексної терапії пацієнтів із нестабільною стенокардією сприяє зниженню шлуночкової аритмічної активності, а також підвищенню загального резерву нейрогуморальної регуляції.

ω -3 індекс — виражене у відсотках відношення сумарного вмісту ЕПК і ДГК в мембранах еритроцитів до загальної кількості в них ЖК. Обсерваційні дослідження показали, що низький ω -3 індекс пов'язаний із вищим ризиком розвитку ІХС. Зміна співвідношення ω -3: ω -6 ПНЖК призводить до зміни співвідношень концентрацій різних ЛГ і простагландинів, спричиняючи тим самим різні фізіологічні ефекти. Доведено, що незбалансоване співвідношення ω -3: ω -6 ПНЖК чинить протромботичну і прозапальну дію, призводить до розвитку атеросклерозу, ожиріння і ЦД 2 типу. У разі ССЗ співвідношення ω -3: ω -6 ПНЖК 4:1 сприяє зниженню смертності на 70%. Дехто з дослідників пропонує використовувати ω -3 індекс як маркер для додаткового визначення ризику ССЗ. Запропоновано такі градації ω -3 індексу: <4% — високий ризик ССЗ, 4-8% — проміжний, >8% — низький. Однак перед введенням ω -3 індексу в рутинну клінічну практику необхідно встановити його контрольні значення в популяції. Доведено, що значуще підвищення ω -3 індексу залежить від застосованих добових доз ЕПК і ДГК. Низька варіабельність ω -3 індексу пов'язана з тим, що період напіввиведення еритроцитарних ЕПК і ДГК в 4-6 разів більший за такий сироваткових. Крім того, вміст ЖК у мембрані еритроцита не залежить від постійних змін ліпідного спектра на відміну від вмісту ЖК у плазмі; це сприяє тому, що ω -3 індекс не змінюється прандіально. На відміну від інших оцінок рівнів ЕПК і ДГК ω -3 індекс корелює з їхніми рівнями в серцевому м'язі. Тому ω -3 індекс вважається найоб'єктивнішим довгостроковим параметром, що відображає статус ЕПК і ДГК, тоді як короткотривале споживання краще відображається в змінах концентрації ЖК у плазмі.

На сьогодні досі не встановлено дозу ЕПК і ДГК для підтримання певного рівня ω -3 індексу, що пов'язано з різними факторами, наприклад різною фармакокінетикою лікарських засобів. 2015 року проведено дослідження, метою якого було визначення дози ЕПК і ДГК для досягнення цільового рівня ω -3 індексу (>8%). Встановлено, що сумарної дози ЕПК і ДГК 3500 мг/добу протягом 2 міс достатньо для досягнення мети, тоді

як добова доза 2000 мг виявилася недостатньою. На рівень ω -3 індексу, поряд зі споживанням ЕПК і ДГК, також впливають вік (+0,50% на кожне десятиріччя), наявність ЦД (-1,13% за його наявності), ІМТ (-0,30% на кожні 3 одиниці вище норми), стать, фізична активність та інші фактори (соціальний статус, зловживання алкоголем).

Метааналіз на основі 16 проспективних досліджень за участю 402 127 осіб показав, що збільшення споживання риби пов'язане зі зниженим ризиком ішемічного, але не геморагічного, інсульту. Згідно з цим аналізом споживання риби навіть 1 раз на тиждень може значно знизити ризик ішемічного інсульту. Метааналіз 8 проспективних досліджень виявив наявність нелінійного зв'язку між споживанням ω -3 ПНЖК і ризиком інсульту — його знижував помірний прийом ω -3 ПНЖК у дозі 200-400 мг/добу.

Встановлено, що ω -3 ПНЖК відіграють роль у розвитку атеросклерозу та захворювань периферійних артерій. Вважається, що ЕПК і ДГК покращують стабільність бляшок, зменшують активацію ендотелію і проникність судин, тим самим зменшуючи ймовірність небажаних серцево-судинних подій.

Показано, що харчові добавки ЕПК і ДГК покращують функцію ендотелію в пацієнтів із захворюваннями периферійних артерій шляхом зниження рівня розчинного тромбомодуліну в плазмі крові з 33,0 до 17,0 мкг/л ($p=0,04$).

Метааналіз 24 клінічних досліджень показав, що у хворих на ЦД 2 типу в разі додавання в раціон дієтичних добавок ω -3 ПНЖК в дозі 2,4 г/добу протягом 24 тиж рівень ТГ знижувався на 7%, фібриногену — на 10%, колагену — на 21%, а рівень ХС-ЛПВЩ підвищувався на 3%, якщо порівняти з групою плацебо. При цьому рівні глікемії, інсулінемії та біомаркерів запалення суттєво не змінювалися. Після закінчення 20-річного дослідження фінські вчені навели нові докази, що розкривають потенціал ω -3 ПНЖК у зниженні ризику розвитку ЦД 2 типу. Показано, що в чоловіків, які вживали дві порції риби на тиждень, ризик розвитку ЦД 2 типу знижувався на 33% проти групи контролю.

Дані обсерваційних досліджень, проведених у різних країнах, свідчать про зворотний зв'язок між споживанням морепродуктів і частотою виникнення глибокої депресії і біполярного розладу. У кількох невеликих дослідженнях показано, що концентрації ω -3 ПНЖК в плазмі і жировій тканині хворих на депресію нижчі за такі в контрольній групі. Висловлено припущення, що ω -3 ПНЖК знижують частоту виникнення депресії завдяки модуляції нейрональних сигнальних шляхів і продукції ейкозаноїдів.

Особливої уваги заслуговує застосування ω -3 ПНЖК в акушерстві і гінекології, оскільки вони входять до складу тканин головного мозку і можуть бути важливими для розвитку плода. ω -3 ПНЖК ефективно застосовують як для забезпечення нормального виношування, так і для своєчасної профілактики і лікування ускладнень вагітності.

Підвищена схильність до тромбоутворення відіграє значну роль в етіології не тільки серцево-судинних, цереброваскулярних, а й акушерсько-гінекологічних

Продовження на стор. 30.

Ю.І. Караченцев, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України».

М.Р. Микитюк, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи, м. Харків

Омега-3 поліненасичені жирні кислоти: чому це працює?

Продовження. Початок на стор. 27.

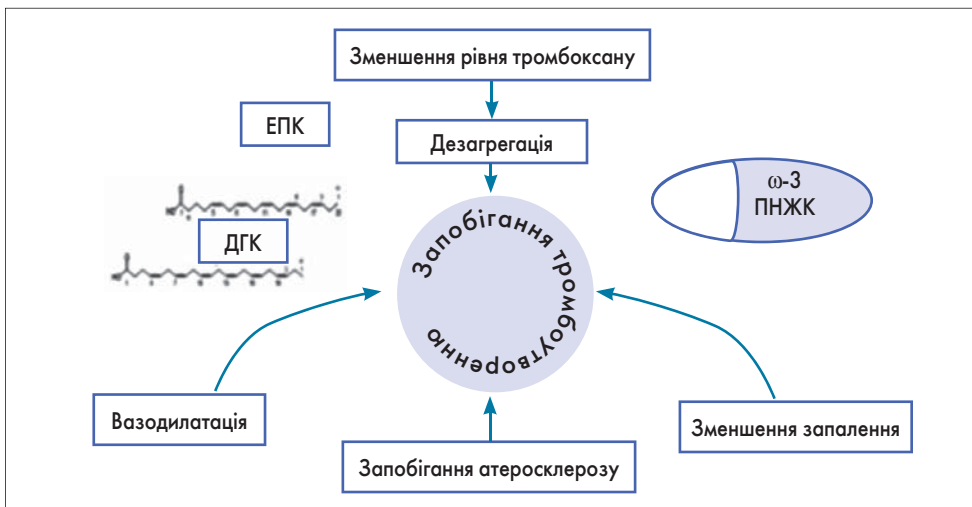


Рис. 5. Механізм профілактичного впливу ω -3 ПНЖК на розвиток тромбоемболії

захворювань. ω -3 ПНЖК впливають на більшість цих факторів завдяки своїм значущим дезагрегаційним і антикоагулянтним властивостям (рис. 5).

В акушерсько-гінекологічній практиці вплив ω -3 ПНЖК на коагуляцію на молекулярному рівні сприяє ефективнішому веденню пацієнток із тромбозами, пре-еклампсією, флебопатіями, порушеннями матково-плацентарного кровотоку, а також суттєво сприяє формуванню головного мозку плода.

Не менш ніж 35% жінок страждає на післяпологову депресію. Зниження ризику її розвитку пов'язано з позитивним впливом ω -3 ПНЖК на метаболізм серотоніну — нейротрансмітера, із недостатнім синтезом якого пов'язують розвиток згаданого стану. У жінок серотоніновий тип депресії спостерігають частіше, ніж у чоловіків. Експериментальні дослідження виявили зв'язок між дефіцитом ω -3 ПНЖК у харчуванні з рівнем серотоніну, стресом і депресією.

У багатьох країнах запроваджено свої норми споживання вагітними ω -3 ПНЖК як есенціального мікронутрієнта — від 0,5 до 3,0 г/добу. При цьому споживання ЕПК і ДГК має бути не менше 500 мг/добу, а відношення ЕПК:ДГК — 2:1. У період виношування дитини жінки-вегетаріанки і вегани продовжують уникати риби, ключового джерела ЕПК і ДГК, що ставить під загрозу стан здоров'я майбутньої матері і може стати причиною порушень розвитку плода. У вагітних жінок-вегетаріанок і веганів зазвичай низький рівень ЕПК і ДГК у плазмі крові і, як наслідок, низький ω -3 індекс. Тому багато авторитетних медичних видань, експертних спільнот і наукових організацій наполегливо рекомендують вагітним вживати додатково 200 мг/добу ДГК, наприклад, у вигляді морської риби жирних сортів 1 раз на тиждень.

З огляду на низьку забезпеченість ω -3 ПНЖК у більшості вагітних, стає очевидною необхідність використання спеціальних препаратів на основі ω -3 ПНЖК. На жаль, під маркою ω -3 ПНЖК можуть активно просуватися препарати риб'ячого жиру недостатнього ступеня очищення, із дуже неприємним запахом, який про-вокує у вагітних нудоту, без доказової бази і навіть офіційного дозволу до використання під час вагітності. Тому гостро стоїть питання щодо вибору насправді якісного і безпечного препарату ω -3 ПНЖК і, що не менш важливо, найбільш відповідного його дозування в кожному конкретному випадку. Зауважимо, що традиційна

«обережність» до впровадження нових лікарських препаратів в акушерсько-гінекологічну практику часто переноситься на харчові добавки на основі вітамінів, мікроелементів та ω -3 ПНЖК. Уже понад 30 років ефекти ω -3 ПНЖК досліджують у кардіології та терапії і отримали доказовість класу «А», наприклад, для профілактики ССЗ, а ось в акушерській галузі їх впровадження тільки починається.

ω -3 ПНЖК впливають на зростання і формування плода. Щоденний прийом 1200 мг ω -3 ПНЖК на ранньому терміні вагітності в групі 208 здорових вагітних жінок сприяв значущому підвищенню вмісту ДГК в еритроцитах, а вищий рівень ДГК в еритроцитах на 32-му тиж вагітності позитивно корелював із нормальною, а не зниженою, масою тіла дитини при народженні. Варто зазначити, що надлишок ω -3 ПНЖК (перевищення добових доз більш ніж учетверо) при виношуванні небажаний. Дослідження 2109 вагітних указало на можливість зниження маси тіла плода при народженні (на 23-166 г) в разі застосування дуже високих доз ω -3 ПНЖК (>3-5 г/добу), тобто при перевищенні добових потреб у 4-10 разів.

Дослідження, проведене в Данії, за участю 12373 вагітних показало, що низькі концентрації ω -3 ПНЖК у плазмі пов'язані з нижчою масою тіла новонароджених (відношення шансів становило 1,4). Збільшення рівня ω -3 ПНЖК на 1% відповідало збільшенню терміну виношування на 1,5 дня. Дослідження за участю 533 вагітних виявило, що прийом 2700 мг/добу ω -3 ПНЖК збільшує тривалість гестації на 6,4 дня. Доведено, що у вагітних, які приймали 1600 мг ЕПК і 1100 мг ДГК (перевищення добових потреб у 3-4 рази), поширеність харчової алергії була нижчою в групі ω -3 ПНЖК (2%) проти групи плацебо (15%).

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — поширений розлад ендокринної функції в жінок, пов'язаний із суттєвим підвищенням ризику розвитку ЦД 2 типу і ССЗ. Доведено, що прийом 1200 мг/добу ω -3 ПНЖК упродовж 8 тиж у групі пацієнток із СПКЯ у порівнянні з плацебо сприяв значному збільшенню сироваткових рівнів адипонектину, ХС-ЛПВЩ, зниженню рівня інсуліну, загального ХС, ТГ і ХС ліпопротеїнів низької щільності, якщо порівнювати з показниками учасників із групи плацебо.

Оскільки ω -3 ПНЖК у великій кількості синтезуються фітопланктоном, який є традиційним джерелом харчування для морських риб та інших морських

тварин, що живуть у холодних арктичних водах, риба і деякі морепродукти є продуктами першої лінії для забезпечення організму людини корисними ЖК. ПНЖК містяться в рослинній олії (лляна, соєва, із насіння хрестоцвітних), проте ω -3 ПНЖК у ній практично відсутні. Олія криля містить як ЕПК, так і ДГК і вважається порівнянню з риб'ячим жиром джерелом ω -3 ПНЖК.

У 80-х роках ХХ ст. були розроблені технології отримання риб'ячого жиру з жирової тканини рибної туші. Вдосконалення методів переробки дало можливість повністю позбутися токсинів, що містилися в рибі. Треба розрізняти такі терміни, як риб'ячий і рибний жир. Риб'ячий жир — це витяжка з печінки риб, тому може містити токсини. Через те що більшість ЖК міститься у формі ТГ, цей продукт має низьку біодоступність за ω -3 ПНЖК. Рибний жир видобувається з тушки риб, завдяки чому не має недоліків риб'ячого жиру. Найчастіше сировиною для виділення ω -3 ПНЖК є фермерський лосось.

Оскільки більшість ω -3 ПНЖК надходять в організм людини з жирною рибою або риб'ячим жиром (часто печінкою риби), повідомляється про високі рівні в них різних токсичних сполук, таких як ртуть, діоксини і поліхлоровані біфеніли, що зумовлює певне занепокоєння. Усі ці хімічні сполуки є жиророзчинними і накопичуються в організмі, тому їх шкода може бути виявлена тільки після тривалого споживання риби або добавок риб'ячого жиру. Відомо, що у тварин і людей, які зазнали випадкового впливу діоксинів і поліхлорованих біфенілів, можуть виникати проблеми із заплідненням, а високі рівні ртуті спричиняють неврологічну патологію. З огляду на те що багато людей споживають жирну рибу 1-2 рази на тиждень або приймають добавки з риб'ячим жиром, важливо вивчити потенційно шкідливі наслідки споживання ω -3 ПНЖК.

Нещодавнє дослідження з оцінки вмісту ω -3 ПНЖК і окислювальних маркерів у дієтичних добавках риб'ячого жиру в Новій Зеландії показало, що у 83% добавок перевищено рекомендований рівень перекису. Дієтичні добавки з ω -3 ПНЖК мають відповідати двом основним вимогам: по-перше, містити достатню кількість ω -3 ПНЖК для забезпечення надходження в організм ЕПК в дозі не менш ніж 1 г/добу; по-друге — порівняно низьку концентрацію ω -6 ПНЖК, біологічних конкурентів ω -3 ПНЖК. У зв'язку з цим відношення ω -3: ω -6 ПНЖК у дієтичних добавках має бути на користь ω -3 ПНЖК, що забезпечить потужніші фармакологічні властивості препарату.

Сьогодні дієтичні добавки риб'ячого жиру доступні і широко використовуються. При виборі дієтичної добавки ω -3 ПНЖК зазвичай звертають увагу на загальний вміст риб'ячого жиру, тоді як потрібно враховувати відношення ЕПК:ДГК. Більшість дієтичних добавок містить не більше 30% корисних ЖК. Якщо порівнювати різні дієтичні добавки з однаковим вмістом риб'ячого жиру, виявиться, що дози ЕПК і ДГК в них різні. Найвищі містять комплекси ЕПК і ДГК, достатні дози — ω -3-комплекси і найнижчі — риб'ячий жир.

Є 2 варіанти додаткового надходження ω -3 ПНЖК до організму людини: харчові продукти і біологічно активні добавки.

Міжнародне товариство з вивчення ЖК і ліпідів (ISSFAL) рекомендує дорослим споживати принаймні 500 мг/добу ЕПК і ДГК для здоров'я ССС, а вагітним і жінкам — додатково (до загальноприйнятих доз для дорослого населення) 200 мг/добу ДГК. Таке саме дозування жінкам, які годують, і вагітним рекомендує і Всесвітня асоціація перинатальної медицини. Адекватне споживання для дорослої популяції становить 600 мг/добу ЕПК і 700 мг/добу ДГК, тобто 1300 мг на добу ЕПК+ДГК. За рекомендацією FDA дорослі можуть безпечно споживати до 3000 мг/добу ЕПК+ДГК, проте не більш як 2000 мг/добу з дієтичних добавок.

Широкий спектр клініко-фармакологічних ефектів і висока безпека сучасних збалансованих дієтичних добавок ω -3 ПНЖК дає можливість ефективно застосовувати їх у здорових осіб, у тому числі в дітей. Оскільки рибу, як алергенний продукт, часто виключають із раціону харчування дітей-алергіків, для корекції раціону педіатричної популяції з харчовою алергією доцільно використовувати препарати ω -3 ПНЖК.

Отже, численні докази, зібрані під час довгострокових проспективних когортних досліджень, послідовно демонструють зв'язок між більшим споживанням риби, жирної риби та ω -3 ПНЖК або вищими рівнями ЕПК і ДГК в організмі з нижчим ризиком розвитку ССЗ, особливо ІХС, ІМ і серцево-судинної смертності в загальній популяції. Кардіопротекторний ефект ЕПК/ДГК є доведеним, ураховуючи чітке визначення механізмів, здатних модулювати низку відомих факторів ризику ССЗ, таких як рівень ліпідів крові, артеріальний тиск, ЧСС і варіабельність серцевого ритму, агрегація тромбоцитів, функція ендотелію і запалення. Крім того, результати окремих клінічних досліджень, а також метааналізи впливу ω -3 ПНЖК на організм людини надають достатньо доказів заохочувати щоденне споживання ЕПК/ДГК для профілактики ЦД 2 типу і дисліпідемії.

Треба зазначити, що добова доза ω -3 ПНЖК має відповідати фактичній потребі конкретного пацієнта, яку оцінюють на основі визначення концентрації ω -3 ПНЖК у плазмі. Потрібні подальші дослідження, щоб визначити оптимальне дозування і співвідношення ДГК і ЕРА в харчових добавках, щоб забезпечити їхній максимальний терапевтичний ефект. У майбутньому можливий персоналізований підхід до призначення харчових добавок ω -3 ПНЖК, заснований на оцінці індивідуальних потреб в ω -3 ПНЖК, із використанням, наприклад, ω -3 індексу.

Література

1. Dyerberg J., Bang H.O., Hjerne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. Am J Clin Nutr. 1975; 28: 958-66.
2. Mori T.A. Marine OMEGA-3 fatty acids in the prevention of cardiovascular disease. Fitoterapia. 2017. Vol. 123. P. 51-58. doi: 10.1016/j.fitote.2017.09.015.
3. Simopoulos A.P. Evolutionary aspects of diet and essential fatty acids. World Rev Nutr Diet. 2001;88:18-27. doi: 10.1159/000059742.
4. GBD2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2019. Vol. 393 (10184). P. 1958-1972. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30041-8.
5. Public Health England Statistical Summary: National Diet and Nutrition Survey: Years 1 to 9 of the Rolling Programme (2008/09-2016/17): Time trend and income analyses. Public Health England, 2019.
63. Furuhejm C., Warstedt K., Duchén K. Fish oil supplementation in pregnancy and lactation may decrease the risk of infant allergy // Acta Paediatr. 2009; Sep; 98(9):1461-1467.

Повний список літератури — у редакції.

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

Діабетична допомога 2022: скринінг і персоналізація
Оновлені клінічні рекомендації Американської діабетологічної асоціації (ADA) на 2022 рік закликають до ширшого скринінгу популяції, а також подальшого розвитку тенденцій до індивідуалізації лікування. Стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті (ЦД), розроблені ADA, оприлюднено в грудні 2021 року як додаток до діабетичної допомоги. Вони підсумовують зміни, що відбулися в поточному році. Однією з кардинальних змін є зниження рекомендованого віку для початку обстеження на діабет і предіабет із 40 до 35 років незалежно від таких факторів ризику, як ожиріння. Рекомендації з тестування на діабет вагітних жінок на ранніх термінах вагітності (<15 тиж) також були розширені – від тестування осіб, які мають фактори ризику, до розгляду можливості тестування всіх жінок на недіагностований діабет тоді, коли вони планують вагітність, або при першому допологовому відвідуванні. Потім на 24-28-му тиж проводять скринінг на гестаційний діабет. Все це пов'язано зі збільшенням числа випадків діабету в молодшому віці. Своєю чергою, нова рекомендація щодо скринінгу аутоантитіл у дорослих із підозрою на діабет 1 типу та генетичного тестування для тих, хто не відповідає типовим критеріям для будь-якого з двох основних типів, заснована на спільній консенсусній заяві ADA та Європейської асоціації з вивчення діабету, опублікованій у жовтні 2021 року. Концепція індивідуалізації лікування при ЦД проголошується вже кілька років, але продовжує вдосконалюватися новими даними і новими доступними інструментами управління (індивідуалізація допомоги на основі супутніх захворювань та інших факторів тощо). У рекомендації включено кілька таблиць і діаграм, які допомагають прийняти рішення щодо лікування ЦД 2 типу. Алгоритм фармакологічного лікування включає міркування щодо ваги, гіпоглікемії та вартості. Також надаються таблиці з переліком середніх оптових цін на інсуліни та неінсулінові препарати.

Джерело: <https://www.medscape.com/viewarticle/965164>

Діабет разом із гіпертонією погіршують структуру та функції мозку
У людей, які страждають на цукровий діабет (ЦД) із супутньою гіпертонією, загальний стан мозку і когнітивне здоров'я є гіршими, ніж у хворих лише на один із цих розладів. Результати дослідження вчених з Оксфордського університету та Університетського коледжу Лондона (Велика Британія) показують, що профілактика діабету та артеріальної гіпертензії (АГ) може уповільнити структурні зміни мозку, зниження когнітивних функцій і деменцію. У поперечне дослідження було залучено 38 918 осіб (у тому числі 2043 особи з діабетом), які згодом пройшли магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку в рамках їхньої участі в Біобанку Великої Британії. В аналізі були включені особи, які повідомили про будь-які нейродегенеративні або споріднені захворювання. У хворих на діабет зовнішній вигляд мозку на МРТ був значно гіршим після поправки на можливі фактори, зокрема на серцево-судинні захворювання. Загальний об'єм мозку і загальний об'єм сірої речовини в пацієнтів із діабетом були зменшені приблизно на 10-20% проти таких в осіб без діабету. Також у хворих на ЦД результати 5 із 7 тестів когнітивних функцій виявилися значно нижчими. У людей, які страждають як на ЦД, так і на АГ, загальний обсяг сірої речовини був значно зменшений проти хворих лише на діабет. До того ж перші мали гірші результати в тестах на час реакції та заміни символічних цифр, які були частиною тестів когнітивних функцій.

Джерело: <https://www.medscape.com/viewarticle/963994?src>

COVID-19 пов'язаний із підвищеним ризиком ЦД в осіб молодого віку
За новими даними Центру контролю і профілактики захворювань США (CDC), інфікування коронавірусом SARS-CoV-2 пов'язане з підвищеним ризиком розвитку ЦД в молоді, тоді як інші гострі респіраторні інфекції такої асоціації не демонструють. У середині 2020 року з'явилися дані, які свідчать про те, що COVID-19 може спровокувати розвиток ЦД 1 або 2 типу в здорових людей. Згодом був створений новий глобальний реєстр для збору даних про пацієнтів із ЦД, пов'язаним із COVID-19, – реєстр CoviDiab. Фахівці групи екстреного реагування на COVID-19 і відділу діабету CDC використали інформацію з двох великих баз даних. У першій базі даних (IQVIA) показники 80 893 осіб віком до 18 років із діагнозом COVID-19 у період із березня 2020 до лютого 2021 року порівнювали з показниками осіб відповідного віку та статі, які не хворіли на COVID-19, а також із пацієнтами, які мали гостре респіраторне захворювання та без такого в допандемічний період (із березня 2017 до лютого 2018 року). У другій базі даних (HealthVerity) показники 439 439 молодих людей із діагнозом COVID-19 порівнювали з такими молодих осіб відповідного віку та статі без COVID-19 із березня 2020 до червня 2021 року (групи порівняння перед пандемією не було). Нові діагнози ЦД в пацієнтів із COVID-19 були частішими на 166% і 31% у базах даних IQVIA і HealthVerity відповідно. Фахівці CDC із групи екстреного реагування на COVID-19 і відділу діабету пропонують кілька потенційних пояснень зв'язку між COVID-19 і діабетом, у тому числі пряму атаку на бета-клітини підшлункової залози, що експресують рецептори ангіотензинперетворювального ферменту 2, або через стресову гіперглікемію, що виникає в результаті цитокінового шторму і змін у метаболізмі глюкози. Іншою можливістю є розвиток ЦД від предіабету, який спостерігається в 1 з 5 підлітків у США. На думку вчених, лікування стероїдами під час госпіталізації могло призвести до транзиторної гіперглікемії, але лише від 1,5 до 2,2% кодів діабету були для такого, спричиненого лікарськими засобами або хімічними речовинами. Крім того, збільшення ваги, пов'язане з пандемією, також могло сприяти підвищенню ризику як тяжкого перебігу COVID-19, так і розвитку діабету 2 типу. Експерти CDC наголошують, що клініцисти мають контролювати пацієнтів віком молодше 18 років протягом кількох місяців після зараження SARS-CoV-2 на предмет появи нового діабету. Також фахівці зазначають, що хоча це дослідження може надати інформацію про ризик розвитку діабету після зараження SARS-CoV-2, необхідні додаткові дані, щоб зрозуміти основні патогенетичні механізми, а також з'ясувати, чи є діабет, пов'язаний із COVID-19, транзиторним або хронічним станом.

Джерело: <https://www.medscape.com/viewarticle/966291>

Ще більше новин на Спеціалізованому медичному порталі
Health-ua.com



ПЕРЕДПЛАТА НА 2022 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

- Оформити передплату на наші видання Ви можете:
- ✓ через редакцію, написавши листа на адресу: podpiska@health-ua.com або за телефоном: (044) 364-40-28;
 - ✓ через онлайн-сервіс передплати на сайті Укрпошти <https://peredplata.ukrposhta.ua>
 - ✓ в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина».
 - ✓ через регіональні передплатні агентства.

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

Передплатний індекс – 37632
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 497,60 грн.
на півріччя – 251,30 грн

- 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: «Медична газета «Здоров'я України», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
Телефон відділу передплати +380(44) 364-40-28
e-mail: podpiska@health-ua.com



ПОВІДОМЛЕННЯ	Отримувач платежу: ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»» Код ЄДРПОУ 38391854 Пр [UA463510050000026003636466100] МФО: 351005 Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» Платник: П.І.Б. Поштовий індекс та адреса платника	Вид платежу Передплата на «Медична газета «Здоров'я України»». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади» (передплатний індекс – 37632)	Період 12 місяців (2022 р.)	Сума 497,60	Підпис платника Дата «___» ____ 20__ р.
	Касир	Отримувач платежу: ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»» Код ЄДРПОУ 38391854 Пр [UA463510050000026003636466100] МФО: 351005 Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» Платник: П.І.Б. Поштовий індекс та адреса платника	Вид платежу Передплата на «Медична газета «Здоров'я України»». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади» (передплатний індекс – 37632)	Період 12 місяців (2022 р.)	Сума 497,60
КВИТАНЦІЯ					
	Касир				

ВІСНИК online

щомісячний дайджест
для лікарів



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

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



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com