



Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади



№ 4 (60) 2022 р.

12 750 примірників*
Передплатний індекс 37632



Академік НАМН України

Микола Тронько

Хвороба Альцгеймера
й інші когнітивні
порушення
при цукровому діабеті

Читайте на сторінці 8



Доктор медичних наук,
професор
Вікторія Сергієнко

58-й конгрес
Європейської асоціації
з вивчення цукрового
діабету

Читайте на сторінці 14



Доктор медичних наук

Любов Соколова

Надлишкова вага
та ожиріння
в умовах стресу:
ігнорувати чи реагувати?

Читайте на сторінці 17



Міжнародні
рекомендації

Дитяче ожиріння:
огляд поточних
і майбутніх
варіантів лікування

Читайте на сторінці 20

Лантус[®] СолоСтар[®]

Аналог інсуліну тривалої дії¹ зі зручним алгоритмом титрації для пацієнтів та лікарів²



Для лікування ЦД
у дорослих, підлітків
та дітей віком від 2 років¹



Менша імовірність
виникнення
гіпоглікемії*¹

Інформація** про лікарський засіб ЛАНТУС[®] СолоСтар[®], розчин для ін'єкцій, 100 ОД./мл.

Склад: діюча речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину для ін'єкцій містить 3,6378 мг інсуліну гларгіну, що еквівалентно 100 ОД. інсуліну гларгіну; 1 картридж містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що відповідає 300 ОД. інсуліну гларгіну; допоміжні речовини: цинку хлорид, м-крезол, гліцерин (65 %), кислота хлористоводнева концентрована, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. Лікарська форма, Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ A10AE04. Спосіб застосування та дози. Дозування. Лантус[®] СолоСтар[®] містить інсулін тривалої дії. Препарат вводять один раз на день у будь-який час доби, але щоразу в один і той самий час. Режим дозування препарату Лантус[®] СолоСтар[®] (доза та час введення) слід підбирати індивідуально. Пацієнтам, хворим на цукровий діабет II типу, Лантус[®] СолоСтар[®] також можна застосовувати одночасно з пероральними протидіабетичними лікарськими засобами. Сила дії цього лікарського засобу виражається в одиницях. Ці одиниці застосовуються винятково для препарату Лантус[®] СолоСтар[®] і відрізняються від МО чи одиниць, в яких виражається сила дії інших аналогів інсуліну. Діти і підлітки. Безпечність і ефективність інсуліну Лантус[®] СолоСтар[®] були доведені при його застосуванні підліткам та дітям віком від 2 років. Застосування препарату Лантус[®] СолоСтар[®] дітям віком до 2 років не вивчалося. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Побічні реакції. Гіпоглікемія (спостерігається дуже часто), як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну набагато перевищує потребу у ньому. Випадки. Клінічні дані, отримані у ході контрольованих клінічних досліджень, стосовно застосування інсуліну гларгіну у період вагітності немає. Значний обсяг даних щодо застосування цього препарату вагітним жінкам (більш ніж 1000 випадків вагітності), які отримали під час постмаркетингового спостереження, вказує на те, що інсулін гларгін не має шкідливого впливу на перебіг вагітності, а також не спричиняє ані вад розвитку у плода/новонародженого, ані токсичного впливу на нього. Годування груддю. На сьогодні невідомо, чи виділяється інсулін гларгін у грудне молоко. Виникнення будь-яких метаболічних ефектів, спричинених проникненням інсуліну гларгіну в організм новонародженого/немовляти із грудним молоком, не очікується, оскільки інсулін гларгін є пептидом, який у шлунково-кишковому тракті людини розщеплюється на амінокислоти. Однак жінки, які годують груддю можуть потребувати корекції дози препарату та діти. Категорія відпуску. За рецептом.

*Внаслідок більш стабільного надходження в організм базального інсуліну при застосуванні препарату ЛАНТУС[®] СолоСтар[®] слід очікувати меншої імовірності виникнення гіпоглікемії у нічний час, тоді як у ранні ранкові години гіпоглікемія є більш імовірною.

1.Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛАНТУС[®] СолоСтар[®], розчин для ін'єкцій, 100 ОД./мл. РП UA/8106/01/01. Наказ МОЗ України №1053 від 20.06.2022

2.Seufert J, Fritsche A, Pscherer S, Anderten H, Borck A, Pegelow K, Bramlage P, Pfohl M. Titration and optimization trial for the initiation of insulin glargine 100 U/mL in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on oral antidiabetic drugs. Diabetes Obes Metab. 2019 Feb;21(2):439-443. doi: 10.1111/dom.13535. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30226296.

**Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЛАНТУС[®] СолоСтар[®], розчин для ін'єкцій, 100 ОД./мл.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна, 01033, м. Київ, вул. Жилианська, 48-50А тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. MAT-UA-2200865-1.0-12/2022

sanofi

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 N03C A. **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 легенів. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а

також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузлів автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду у дозових 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.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП №UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування. Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

**** Згідно даних роздрібного аудиту Системи дослідження ринку «Фармексплорер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код ЗН03С за 2021 р.**

UA_Jod_01-2022_V1_Press. Матеріал затверджено 09.02.2022.

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



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

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Йод і йододефіцит: всебічний огляд проблеми, яка знову набирає обертів

Йод – мікроелемент, що є головним компонентом гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) тироксину (Т4) і трийодтироніну (Т3), які, своєю чергою, важливі для функціонування печінки, нирок, м'язів, мозку та центральної нервової системи [1]. Йод регулює загальний метаболізм і відіграє вирішальну роль у розвитку нервової системи плода й дитини, функції органів і тканин [1]. В організмі здорової дорослої людини міститься 15–20 мг йоду, з яких 70–80% припадає на ЩЗ [2]. Для плода, що розвивається, дефіцит йоду є однією з найчастіших причин порушень інтелектуального розвитку, якій можна запобігти. Тому статус йоду у вагітних і жінок репродуктивного віку є загальновизнаною міжнародною проблемою [3].

Ключові слова: йододефіцитні захворювання, концентрація йоду в сечі, тиреотропний гормон, йодована сіль, харчові добавки.

Йод надходить в організм із кількох харчових джерел, проте до початку збагачення кухонної солі в 1920-х роках його дефіцит спостерігали по всій території США, особливо в регіонах із вичерпаними ресурсами йоду у верхньому шарі ґрунту [4]. З 1940-х років статус йоду в США не вважали проблемою, на відміну від багатьох інших частин світу [5], однак дані, зібрані за останні десятиліття, доводять, що його рівень падає [6]. Після 1990 року були запроваджені програми йодування солі, які зменшили поширеність дефіциту йоду в багатьох популяціях в усьому світі, проте сьогодні він загрожує 30% населення [7, 5]. Нещодавно в таких індустріально розвинених країнах, як США, Велика Британія та Австралія, спостерігали зниження вмісту йоду, що може бути пов'язано зі змінами моделей харчування, способів приготування їжі та сільськогосподарських методів [4]. Woodside і Mullan опублікували всебічний огляд того, як зміни способів приготування і споживання їжі, а також сільськогосподарських методів можуть зменшити споживання йоду [8]. Особливе занепокоєння викликає зниження рівня йоду в жінок репродуктивного віку в цих країнах [9].

Таким чином, **метою цього огляду** є проаналізувати дослідження, в яких йод представлений важливою та недостатньо вивченою поживною речовиною, і зосередити увагу на актуальній проблемі дефіциту йоду, а також на стрімкому зниженні споживання йоду в країнах із високим рівнем доходів. В огляді висвітлено питання поширеності йоду та його метаболізму, методи оцінки вмісту йоду з акцентом на концентрацію йоду в сечі (urinary iodine concentration, – UIC), норми споживання йоду з їжею (Dietary Reference Intakes, – DRI), дефіцит (групи ризику і пов'язані з цим наслідки), надмірне споживання, зміни режиму харчування, розглянуто їжу як джерело йоду, маркування і регулювання, добавки і глобальне споживання йоду.

Поширення йоду в навколишньому середовищі

Йод є найважчим стабільним галогеном, у природі існує переважно у формі йодиду (I^-), що його зазвичай використовують для виробництва добавок і йодованої кухонної солі у формі йодиду калію (KI) [2]. В природі він також існує у формі йодату (IO_3^-), його використовують для збагачення кухонної солі у формі йодату калію (KIO_3) [2]. Йодид природним чином міститься в ґрунті й морській воді, впливаючи на вміст йоду в продуктах [7]. Однак у багатьох регіонах поверхневі ґрунти збіднені йодом. Оскільки йодид міститься в морській воді, він випаровується в атмосферу і може повертатися в ґрунт [10]. У неприбережних регіонах цей цикл є неповним, унаслідок цього рослинна їжа та питна вода збіднюються йодом [10]. Таким чином, історично дефіцит йоду спостерігали в населенні внутрішніх регіонів

світу (Центральна Азія та Африка, Центральна і Східна Європа, центральні райони США), гірських районів (Альпи, Анди, Атлас, Гімалаї) та районів із частими повеннями (Південно-Східна Азія) [10]. Таким чином, ці популяції залежать від наявності йодованої солі, тому географічний розподіл дефіциту може бути більш однорідним.

Метаболізм йоду

У кишечнику людини йод метаболізується до йодиду, у здорових людей >90% його всмоктується [10]. Потрапляючи в кровотік, йодид здебільшого накопичується в ЩЗ або виділяється нирками. У невеликій кількості він може накопичуватися в слинних залозах, молочних залозах або судинному сплетенні шлуночків мозку [1]. Кліренс йоду нирками є постійним, тоді як поглинання ЩЗ залежить від статусу йоду та його споживання. У разі достатнього надходження йоду в організм його поглинання ЩЗ може становити 10%, тоді як при хронічному дефіциті – >80% [2]. Після активного транспортування в ЩЗ йодид зберігається у вигляді білка тиреоглобуліну (Тг), перш ніж перетвориться на Т3 і Т4. Гормони Т3 і Т4 надходять у кровообіг, зв'язуючись з білками-носіями, потім – з тканинами-мішенями, однак Т3 є первинною фізіологічно активною формою і переважно зв'язується з власними рецепторами [2]. Сироватковий рівень тиреотропного гормону (ТТГ) є найкращим маркером індивідуального статусу ЩЗ і використовується в клінічній практиці. Зміни рівнів гормонів Т3 і Т4 через дефіцит йоду є недостатніми, щоб бути клінічно значущими [1].

Понад 90% спожитого йоду виводиться із сечею, тому UIC вважається одним із найкращих біомаркерів нещодавнього споживання йоду з їжею [1, 11]. Гормон ТТГ виділяється гіпофізом і є основним регулятором метаболізму Т3 і Т4, що здійснюється за допомогою механізму негативного зворотного зв'язку, регулюється тиреоїдними гормонами та модулюється ТТГ-релізінг-гормоном [2]. Окрім сигналізації про розщеплення Тг і вивільнення Т3 і Т4 у кровообіг ТТГ також збільшує поглинання йоду; тому підвищена концентрація ТТГ, як правило, є симптомом гіпотиреозу, тоді як низький рівень ТТГ вказує на гіпертиреоз [2].

Методи оцінки йодного статусу

Для оцінки йодного статусу на популяційному рівні використовують чотири основні методи: визначення UIC, сироваткового рівня Тг, сироваткового рівня ТТГ і розмірів ЩЗ [12]. Оскільки йодид у крові поглинається ЩЗ і перетворюється на її гормони або виділяється із сечею, визначення рівня йодиду в сироватці крові не використовують як індикатор йодного статусу в окремих людей [13].

Концентрації йоду в сечі є чутливими маркерами, що відображають нещодавнє споживання йоду (дні), тоді як рівні Тг є проміжними показниками (від тижнів до місяців), а зміни розміру ЩЗ відображають довгострокове споживання йоду [2, 12]. В окремих людей UIC значно коливається щодня, але ця варіація має тенденцію вирівнюватися на рівні популяції, тому середня UIC є кращим методом моніторингу йодного статусу на популяційному рівні [13]. Йодний статус визначають по-різному в різних підгрупах населення. Наприклад, у дітей старшого віку і дорослих із дефіцитом йоду значення ТТГ не відрізняються від показників у разі достатнього споживання йоду в дозі, що перевищує 50 мкг/добу, – при нижчому рівні надходження запаси йоду в ЩЗ є низькими, що призводить до гіпотиреозу [12]. Незважаючи на те що сироватковий рівень ТТГ є найкращим показником функції ЩЗ, він не є чутливим індикатором йодного статусу в дорослих і рекомендований лише для новонароджених як доповнення до скринінгу UIC [14]. Не рекомендується використовувати як індикатори йодного статусу концентрації гормонів ЩЗ, оскільки рівні Т3 і Т4 у популяціях із дефіцитом йоду часто залишаються в межах норми [2]. Сироватковий рівень Тг є неспецифічним маркером активності ЩЗ і, традиційно, – інструментом моніторингу у хворих на рак ЩЗ; однак рівень Тг, визначений у висушеному зразку крові, використовували як маркер йодного статусу в дітей [14, 15]. Крім того, нещодавно проведене клінічне дослідження продемонструвало потенційну значущість рівня Тг як маркера йодного статусу в дорослих, оскільки він пов'язаний із концентрацією UIC під час прийому добавок йоду [16]. Збільшення розмірів ЩЗ і розвиток зоба внаслідок тривалого дефіциту йоду може розвинути в немовлят, дітей і дорослих при адаптації до хронічного дефіциту йоду. На ранніх стадіях симптомом зоба є дифузне збільшення ЩЗ, а з прогресуванням захворювання можуть з'являтися вузлики в результаті накопичення нових фолікулів ЩЗ, переважно в дорослих [12]. Розміри або об'єм ЩЗ можна використовувати при визначенні тяжкості дефіциту йоду. Обидва параметри під час оцінки популяційних даних обернено корелюють із величиною дефіциту [12].

Концентрація йоду в сечі

Визначення медіани UIC в пробах разової сечі є найкращим методом визначення йодного статусу населення, зазвичай виражається в мкг/л [14]. Через значні добові коливання екскреції йоду не рекомендується використовувати UIC в разовій порції сечі як діагностичний метод визначення йодного статусу на індивідуальному рівні [14]. Проте добове споживання йоду людиною можна розрахувати за допомогою рівняння, яке враховує UIC і базується на кількох припущеннях [17]. Екскрецію йоду із сечею можна визначати за період 24 год (мкг/добу) в сечі, зібраній у певний час, або по відношенню до екскреції креатиніну (мкг/г креатиніну) [17]. Індивідуальний йодний статус найточніше оцінювати за рівнем, виділеним із сечею впродовж 24 годин. Для надійності рекомендують використовувати декілька 24-годинних зборів [18]. При оцінці на рівні популяції 24-годинний збір сечі зазвичай неможливий, тому використовують разові рівні йоду в сечі, виражені як медіана в мкг/л [2].

Продовження на стор. 5.

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

Йод і йододефіцит: всебічний огляд проблеми, яка знову набирає обертів

Продовження. Початок на стор. 3.

Як правило, використання великої кількості різних зразків ураховує індивідуальні варіації концентрації йоду в сечі, а медіана UIC корелює зі значеннями в 24-годинних зразках [2].

Медіана UIC 100-199 мкг/л вважається адекватним йодним статусом для невагітних, негодуючих жінок і дітей віком від 6 років, тоді як середня UIC 150-249 мкг/л є адекватною для вагітних жінок, а концентрація ≥ 100 мкг/л – достатньою для годуючих жінок і дітей віком до 2 років [12, 19]. Тяжкий дефіцит йоду діагностують, якщо UIC < 20 мкг/л [7, 19].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає адекватне споживання йоду невагітною популяцією, беручи за основу середнє значення UIC 100-199 мкг/л, оскільки UIC 100 мкг/л зазвичай відповідає споживанню 150 мкг/добу йоду [12]. Згідно з даними Національного дослідження здоров'я та харчування (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) за 2011-2014 рр., середня UIC для населення США віком від 6 років становить 133 мкг/л [9]. Медіана UIC обернено корелює з ознаками дефіциту йоду, оскільки захворюваність на вузловий зоб зростає зі зниженням медіани UIC [20].

Рекомендовані дози йоду

Для підтримання гомеостазу і синтезу гормонів ЩЗ абсорбує 5-60 мкг/добу йоду, у разі його достатнього надходження [2].

Рекомендована щоденна дієтична норма (recommended dietary allowance, – RDA), встановлена Інститутом медицини (IOM), становить 90 мкг для дітей віком 1-8 років, 120 мкг для дітей віком 9-13 років, 150 мкг для чоловіків і більшості дівчат віком від 14 років і старше, 220 мкг для вагітних і 290 мкг для жінок, що годують груддю [17].

Допустимий верхній рівень споживання (UL) для осіб старше 18 років, які не отримують йод за медичними показаннями, становить 1100 мкг [17]. Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (The U.S. Food and Drug Administration, – FDA) не вимагає, аби в харчових даних зазначався природний йод, який міститься в харчовому продукті, проте харчовий продукт, збагачений йодом, має містити на етикетці % добової норми (Daily Value, – DV) [21].

Дефіцит йоду

Йододефіцит є одним із найпоширеніших дефіцитів поживних речовин, на який, за статистикою, страждає 35-45% населення світу. Дефіцит йоду є найпоширенішою причиною розвитку зоба, і, згідно з підрахунками, в усьому світі на нього страждає 2,2 млрд людей, однак не всі випадки зоба є результатом дефіциту йоду. Захворюваність на зоб залежить від ступеня дефіциту йоду.

У разі легкого дефіциту йоду частота розвитку зоба становить від 5 до 20%, у разі помірного – 20-30%, а при тяжкому йодному дефіциті – понад 30% [22].

У США в 2011-2012 рр. 38% населення мали UIC < 100 і тому були класифіковані як йододефіцитні [23]. Серед загальної кількості військовослужбовців США з 1997 по 2015 рік частота клінічно діагностованого дефіциту йоду значно зросла серед чоловіків, проте загалом була поширеніша серед жінок і расових меншин [24]. Гіпотиреоз, як симптом тяжкого дефіциту йоду, наявний приблизно у 5% населення США.

Станом на 2001 р. у населення більшості європейських країн діагностовано йододефіцит від легкого до помірного ступеня, 17% населення мали ризик розвитку йододефіцитних захворювань (ЙДЗ) [27]. У Сполученому Королівстві опитування, проведене в 2016-2018 рр., показало, що 17% жінок віком 16-49 років, особливо вразливої групи населення, мали дефіцит йоду [8]. У нещодавньому норвезькому дослідженні за участю вагітних жінок на 18-му тижні вагітності середня UIC становила 94 мкг/л і свідчила про легкий або помірний йододефіцит і низьку доступність йоду, пов'язану зі зниженням рівня ТТГ [28]. У Південно-Східній Азії і Східному Середземномор'ї ЙДЗ, за статистикою, наявні у 36% і 43% населення відповідно [27].

Частота і тяжкість ЙДЗ визначається ступенем йододефіциту. Особи з легким дефіцитом входять до групи ризику збільшення ЩЗ, утворення доброякісних вузлів ЩЗ із зобом або без нього, а також формування ендемічного зоба, що спостерігається в окремих географічних регіонах [4, 20]. У дорослих симптомами тяжкого дефіциту йоду є гіпотиреоз, зоб, розумова відсталість і зниження фертильності. У дітей можуть розвиватися зоб, порушення інтелектуального/фізичного розвитку, глухота і кретинізм [1, 2, 29].

ЩЗ адаптується до дефіциту йоду шляхом збільшення поглинання йодиду і підвищення внутрішньотиреоїдного метаболізму в результаті підвищення рівня ТТГ, що призводить до збільшення залози й розвитку зоба [29]. Цей процес відбувається з прискореною швидкістю в педіатричній популяції і має серйозні наслідки, а ендемічний кретинізм є найсерйознішим ускладненням дефіциту йоду і характеризується поєднанням розумової відсталості з неврологічним синдромом (неврологічний кретинізм), або гіпотиреозом (мікседематозний кретинізм), або обома [27, 29]. Діагноз зоба найчастіше формується з урахуванням загального об'єму ЩЗ за допомогою ультразвукового дослідження, а вузловий зоб характеризується наявністю внутрішньотиреоїдних уражень або зливних фолікулів, що стають інкапсульованими [2, 20].

Багатовузловий зоб можна класифікувати як еутиреоїдний і токсичний залежно від клінічної картини, епідеміології та молекулярної патології [30]. Мутації, що сприяють росту клітин ЩЗ, можуть призвести до карциноми ЩЗ в разі багатовузлового зоба [30]. Певні продукти є тригерами виникнення ЙДЗ, про них буде сказано нижче.

Популяції, що входять до групи ризику розвитку ЙДЗ

Жінки репродуктивного віку є однією з підгруп населення США, в якій поширеність дефіциту йоду зростає [12]. Дані NHANES за 2009-2012 рр. демонструють, що жінки віком 20-39 років і молоді неіспаномовні темношкірі особи становлять демографічні групи з вищою поширеністю середньої UIC < 50 мкг/л [6]. Дані NHANES за 2011-2014 рр. свідчать про те, що в жінок репродуктивного віку (15-44 роки) середня UIC становить 110 мкг/л з лінійним її зниженням із віком; у віковій групі 40-44 роки – 91 мкг/л [9].

У неіспаномовних азіатських жінок репродуктивного віку спостерігали найнижчу медіану UIC – 81 мкг/л, що вказувало на легкий дефіцит йоду.

Останні дані NHANES за 2011-2014 рр. свідчать про те, що лише 15% жінок репродуктивного віку вживають харчові добавки, що містять йод, тоді як неіспаномовні темношкірі демографічні групи рідко вживають будь-які добавки [31]. Збільшення дефіциту йоду в США може бути пов'язане зі зниженим умістом йоду в продуктах харчування.

У вагітних жінок тяжкий дефіцит йоду проявляється гіпотироксинемією, підвищенням сироваткового рівня ТТГ, збільшенням ЩЗ і зобом [32]. За наявності дефіциту йоду в плода, що розвивається, є вірогідність виникнення абортів, мертвородження, підвищення перинатальної і неонатальної смертності або вродженого гіпотиреозу [29].

З точки зору громадського здоров'я, вагітні жінки, плоди, новонароджені та немовлята є найбільш уразливими групами через незворотні наслідки ЙДЗ, що спричиняють ушкодження мозку і порушення репродуктивної функції, розвитку мозку плода й немовляти є найважчими наслідками ЙДЗ, а низьку вагу плаценти і зменшену окружність голови новонародженого пов'язують із низьким йодним статусом матері [32, 33].

Потреби в споживанні йоду вагітними жінками збільшуються через потреби плода, що розвивається, і для усунення втрат йоду з нирками, що спостерігають у вагітних жінок. Потреби жінок, що годують, є вищими, оскільки вони втрачають у середньому 114 мкг/добу з грудним молоком для підтримання росту немовляти [32]. Гіпертиреоз і багатовузловий зоб можуть розвинути внаслідок дефіциту йоду в матерів навіть після припинення лактації через посилені втрати йоду [32]. Згідно з даними NHANES за 2011-2014 рр., лише приблизно 18% вагітних жінок і 19% жінок, які годують груддю, у США використовують харчові добавки, що містять йод [31].

Побічні наслідки надмірного споживання йоду

Надмірний рівень йоду спостерігається рідко, і його важко визначити, але медіана UIC > 299 мкг/л вказує на можливий надлишок [1]. У США ІОМ встановила верхній ліміт споживання йоду на рівні 1100 мкг/добу для дорослих чоловіків і жінок, у тому числі вагітних і жінок, що годують груддю, віком від 19 років [17], хоча наслідки надмірного споживання є менш шкідливими, ніж його зниження [1]. Надмірне споживання йоду спостерігали в Японії через надмірне вживання морських водоростей, а також у Чілі, переважно прибережній країні, унаслідок надмірного йодування солі, широкого використання очищеної води і доступності йоду в довкіллі [1]. Незважаючи на обмежену проблему, високий рівень йоду чинить негативний вплив на здоров'я, тому забезпечення належного його споживання є життєво необхідним.

Дієтичні джерела й останні зміни щодо вмісту йоду в харчових продуктах

Тенденції щодо зміни моделей харчування і технологій обробки харчових продуктів можуть сприяти збільшенню дефіциту йоду, що спостерігається в останні десятиліття. Продуктами харчування, які споживають, наприклад, у США і містять найвищий рівень йоду, є хліб, молочні продукти та йодована сіль [9, 34]. Іншими продуктами з високим умістом йоду є яйця, риба та морські водорості [35].

Аналіз зосереджувався на основних джерелах йоду в раціоні населення, а саме морепродуктах, молочних продуктах / яйцях, хлібі та хлібобулочних виробках, оскільки продуктів із високим умістом йоду дуже мала кількість [35]. Наприклад, молочні продукти / яйця були продуктами харчування з найвищим умістом йоду, але середній уміст у групі становив лише 42 мкг на 100 г зразка. Звичайний знежирений грецький йогурт мав середній уміст йоду ~ 50 мкг на 100 г зразка. Це дорівнює приблизно 75 мкг у типовій одноразовій ємності йогурту об'ємом 150 г, що становить лише половину щоденної рекомендованої норми споживання йоду для дорослих чоловіків і невагітних жінок. Ба більше, 100 г круто зварених яєць містять приблизно 50 мкг йоду, що дорівнює лише 25 мкг в одному звареному круто яйці масою 50 г. Таким чином, під час оцінки фактичного внеску харчових продуктів із природним високим умістом йоду до раціону потрібно враховувати розмір порції. З іншого боку, збагачена їжа може містити набагато більше йоду в менших порціях, як це спостерігається у зразках хліба, виготовлених із йодовмісних консервантів для тіста, хоча

Продовження на стор. 6.

Йод і йододефіцит: всебічний огляд проблеми, яка знову набирає оберті

Продовження. Початок на стор. 3.

комерційні пекарні все частіше уникають їх використання [34, 35].

Дані, отримані при порівнянні 11 зразків булочок для гамбургерів (порція 50 г), допомогли з'ясувати, що одна булочка містить у середньому 598 мкг йоду, що майже вчетверо перевищує дієтичну норму для дорослих. Зразки були зібрані з 24 місць відбору проб в 4-6 різних регіонах США та хімічно проаналізовані в перевірених лабораторіях (зразки USDA) або в Канзас-Сіті (зразки FDA); однак дані проведення аналізу не були вказані і можуть не відображати поточні методи обробки харчових продуктів або сільськогосподарські методи [35].

Зміни в сільському господарстві та промисловості в США та інших економічно розвинених країнах можуть сприяти зниженню вмісту йоду в продуктах харчування [8].

Зменшення використання йодовмісних консервантів для тіста могло вплинути на вміст йоду в магазинному хлібі та хлібобулочних виробів, тоді як зменшення використання кормів із добавками йоду для худоби може сприяти зниженню вмісту йоду в молочній продукції, м'ясі та яйцях [12, 34].

Зменшення використання йодофторів як дезінфікуючих агентів під час переробки молока може вплинути на вміст йоду в молочних продуктах [35]. Крім того, йодовмісні сполуки, що використовують у добривах і під час зрошення, впливають на рослинність, яку споживає худоба [10]. Практика органічного харчування в сільському господарстві знижує вміст йоду в кормах для тварин, оскільки з'ясовано, що рівень йоду в неорганічних додаткових кормах у 10 разів вищий, ніж у фуражних кормах [8, 36]. Методи органічного землеробства можуть значно знижувати вміст йоду в органічному молоці, про що йтиметься нижче.

Уживання йодованої солі — ефективний медичний захід для забезпечення достатнього споживання йоду, однак до 20% йоду в солі може втрачатися під час обробки продуктів, а ще 20% — під час приготування їжі [12, 37]. Оприлюднення громадською охороною здоров'я даних щодо наявності зв'язку між споживанням високих доз натрію і розвитком гіпертензії стало тригером для зменшення споживання йодованої солі за столом та її використання для приготування їжі. До того ж це стало поштовхом для використання нейодованої солі в оброблених і ресторанних стравах, а також більшого споживання морської солі, яка природно має низький вміст йоду в порівнянні з йодованою сіллю, що використовується для приготування їжі [6, 35].

Іншими споживчими практиками, які могли посприяти нещодавньому зниженню споживання йоду з їжею, є веганство та деякі форми вегетаріанства, популярність яких останніми роками в промислово розвинених країнах набирає оберті [39-41]. Наприклад, у Великій Британії кількість веганів із 2014 по 2018 рік зросла вчетверо (до 600 тис.), і в них рівень йоду є нижчим, ніж у населення загалом [8, 23]. Крім того, рослинні харчові альтернативи, такі як вівсяне молоко, зазвичай не збагачені йодом. Споживання цих продуктів у Великій Британії з 2014 по 2017 рік зросло майже вдвічі [41]. У США продажі продуктів рослинного походження у 2017 р. зросли на 8%. Альтернативні рослинні молочні продукти відображали 40% продажів так званих молочних напоїв у 2018 р. [42].

Ще однією причиною зниження йодного статусу є почастищення випадків уникання споживання молочних продуктів з одночасною появою на ринку альтернативних джерел молока на рослинній основі [43].

Деякі харчові продукти, зокрема альтернативні молочні продукти на основі сої, перешкоджають засвоєнню йоду; окрім цього, було доведено, що низка молочних альтернативних продуктів містить набагато менше йоду, ніж коров'яче молоко [44, 45]. Практики органічного землеробства у Великій Британії сприяють зниженню вмісту йоду в деяких продуктах харчування проти звичайних методів, оскільки органічне молоко містить на 25-40% менше йоду [8].

Дані, зібрані в інших економічно розвинених країнах, доводять, що в органічному молоці концентрація йоду нижча, аніж у звичайному [46]. Суворі вимоги щодо обмеження використання мінеральних добавок у кормах, нормативи щорічних днів, упродовж яких корови мають виходити на пасовище, вищий вміст гойтрогену в 60% кормовому раціоні та перевага конюшини на пасовищах перед азотними добривами можуть сприяти зниженню вмісту йоду в органічному молоці [8, 46].

Дієтичні чинники можуть спричинити виникнення ЙДЗ, оскільки певна їжа є джерелом природних гойтрогенів, що перешкоджають метаболізму в ЩЗ. Хрестоцвітні овочі (наприклад, брокколі, білокачанна і цвітна капуста) містять глюкозинолати, що мають метаболіти (тіоціанат та ізотіоціанат), які, як відомо, конкурують із поглинанням йоду ЩЗ [10]. Метаболізм ціаногенних глюкозидів призводить до утворення ціаніду, а згодом — тіоціанату. Ця група гойтрогенів міститься в деяких овочах, таких як маніок, солодка картопля, кукурудза, боби Ліми, пагони бамбука, насіння льону та сорго [10, 29]. Маніок є основним продуктом харчування в багатьох країнах, що розвиваються, його пов'язують з етіологією ендемічного зоба в Африці та Малайзії [29]. Цей продукт містить лінамарин, метаболітом якого є тіоціанат, якщо овоч не замочити або не приготувати належним чином [2]. Крім того, гойтрогенні флаваноїди в сої та пшоні можуть впливати на ферментативну активність, яка бере участь у метаболізмі йоду [10]. Приготування їжі може мінімізувати гойтрогенний ефект [2].

Добавки, що містять йод

Добавки, що містять йод, є ефективним способом зменшення йодного дефіциту в населення, проте необхідно вживати заходів для запобігання надмірному споживанню цього елемента. Застосування йоду має бути збільшено до рівня, який допоміг би уникнути розвитку ЙДЗ, але не вище [50]. Біодоступність йоду з їжі змінюється, і її важко оцінити, а взаємодія між різними продуктами харчування в харчовій матриці вивчена недостатньо [37].

На думку таких міжнародних організацій, як ВООЗ, Дитячий фонд ООН і Міжнародна рада з контролю йододефіцитних розладів, найпрактичнішим і економічно ефективним способом застосування добавок йоду людьми з йододефіцитом є йодована сіль, інші підходи передбачають споживання йодованої води, йодованої олії та таблеток йоду [1, 10].

Кількість і тип йоду, що використовується для збагачення солі, залежить від регіону і зазвичай коливається в межах 20-40 мг йоду/кг солі. Формами, що їх використовують для збагачення в усьому світі, є KIO_3 , який є стабільнішим, або KI, що має вищий вміст йоду і є більш розчинним, або йодид натрію (NaI) [1, 10, 51].

На протипагу йодуванню солі й води, яке може охопити більшу частку населення, застосування добавок на основі йодованої олії або таблеток є доцільнішим і може швидко підвищити йодний статус, особливо в регіонах, де йодування солі є неможливим у будь-якому разі або в короткостроковому періоді [1, 10].

Глобальне споживання йоду

Універсальне йодування солі стосується йодування всієї солі для споживання людиною (домогосподарством і промисловістю) і худобою, але цього часто важко досягти через погане його впровадження харчовою і сільськогосподарською промисловістю [10]. Глобальні програми йодування солі приносять користь не лише окремим людям, а й соціально-економічному статусу громади.

Негативними наслідками ЙДЗ є нижча успішність у школі і продуктивність робочої сили, а також вищі витрати на охорону здоров'я [1]. До впровадження програм йодування річні витрати, пов'язані з витратами від дефіциту йоду в країнах, що розвиваються,

порівняно з річними витратами, направленними на йодування солі, були оцінені співвідношенням користь: витрати як 70:1 [10].

Програми йодних добавок були започатковані в усьому світі, однак в Європі законодавство та регулювання щодо збагачення йодом різняться залежно від країни, тому регіони з найвищим рівнем дефіциту не обов'язково вживають відповідних заходів [50, 51]. Серед країн ВООЗ Європейський регіон має найнижчий рівень йодування солі, навіть в порівнянні з країнами з нижчим соціально-економічним статусом [51].

Причинами низького охоплення є соціальні і політичні зміни, що впливають на процес йодування солі, у поєднанні зі збільшенням глобалізації продуктів харчування [51]. Насамперед, у Великій Британії зниження йодного статусу в жінок (підлітків, вагітних жінок і жінок віком 16-49 років) пояснюється не лише відсутністю програм збагачення йодом, але й змінами методів ведення сільського господарства, дієтичних переваг і пріоритетів громадського здоров'я [8]. Спостереження за впровадженням програми і моніторингом йодного статусу в популяції є ключовим не лише для запобігання йододефіцитним станам, але й для забезпечення послідовності та уникнення надмірного споживання йоду в спробах зменшити цей дефіцит [1, 50, 51].

Висновки

Незважаючи на те що в багатьох частинах світу був досягнутий прогрес і йодний статус покращився, усе ще є багато територій і певних груп населення, які потребують добавок, що містять йод. Ідеться у тому числі і про США і європейські країни, про віддалені регіони, які неможливо охопити програмами йодування, а також про жінок репродуктивного віку в усьому світі.

Оцінка йодного статусу за допомогою визначення UIC є оптимальним методом оцінки споживання йоду, а збагачення йодом солі — основним заходом для забезпечення добавками всього населення.

Тривожать зміни в промислових і сільськогосподарських практиках і моделях харчування в індустріально розвинених країнах, як-от США і Велика Британія, які можуть сприяти зниженню рівня йоду, що спостерігається в США після 1970-х років [8, 41, 45, 46].

Зміни в законодавстві країн та зусилля міжнародних організацій, докладені для впровадження використання йодованої солі в усьому світі, є важливими, як і моніторинг цих програм для забезпечення адекватного і безпечного рівня споживання йоду.

Крім того, вирішальне значення мають освітні кампанії, особливо для груп населення з високим ризиком розвитку дефіциту йоду.

Майбутні дослідження мають охоплювати постійний моніторинг рівня йоду серед населення в поєднанні з відстеженням споживання традиційних продуктів, що містять йод, упродовж тривалого часу.

Дослідження для моніторингу змін вмісту йоду в продуктах є важливими з огляду на поточні зміни в сільськогосподарській практиці і традиціях приготування їжі. Моніторинг ініціатив у сфері охорони здоров'я, спрямованих на збільшення споживання йоду, також має бути пріоритетом. Зрештою, необхідні подальші дослідження, щоб визначити, чи є сенс розглядати переглянуті або нові нормативні заходи для збільшення споживання йоду.

Список літератури — у редакції.

Реферативний огляд статті Hatch-McChesney A., Lieberman H.R. Iodine and Iodine Deficiency: A Comprehensive Review of a Re-Emerging Issue. *Nutrients*, 2022. 14. 3474.

Повну версію статті дивіться:
<https://www.mdpi.com/2072-6643/14/17/3474>

Підготувала **Дарина Павленко**



З М І С Т	
ТИРЕОІДОЛОГІЯ	
Йод і йододефіцит: всебічний огляд проблеми, яка знову набирає обертів	
Йод є головним компонентом гормонів щитоподібної залози тироксину і трийодтироніну, які, своєю чергою, важливі для функціонування печінки, нирок, м'язів, мозку та центральної нервової системи. В організмі здорової дорослої людини міститься 15-20 мг йоду, з яких 70-80% припадає на щитоподібну залозу. Для плода, що розвивається, дефіцит йоду є однією з найчастіших причин порушень інтелектуального розвитку, якій можна запобігти. Тому статус йоду у вагітних і жінок репродуктивного віку є загальновизнаною міжнародною проблемою.	3, 5-6
Чинники, що впливають на дозування левотироксину	
в разі замісної гормональної терапії первинного гіпотиреозу в дорослих	
Левотироксин (L-тироксин) вважають безпечним і ефективним препаратом для замісної гормональної терапії гіпотиреозу, спричиненого аутоімунним тиреоїдитом, частковою або тотальною тиреоїдектомією, лікуванням радіоактивним йодом або побічними діями препаратів. Хронічний характер і висока поширеність гіпотиреозу (~4% дорослих у країнах Заходу), на додачу до незміненої тривалості життя пацієнтів, що пройшли лікування, пояснює, чому L-тироксин є одним із найчастіше призначуваних препаратів. Ph. Caron, S. Grunenwald, L. Persani та ін.	25-28
ДІАБЕТОЛОГІЯ	
Місце і переваги аналогів інсуліну в лікуванні цукрового діабету	
Сьогодні більшість осіб із цукровим діабетом 1 типу за допомогою інсулінотерапії досягають належного глікемічного контролю, і тривалість їхнього життя практично не відрізняється від показників у загальній популяції. Водночас застосування інсуліну при цукровому діабеті 2 типу часто розглядають як «терапію порятунку», або терапію резерву. Більшість лікарів і пацієнтів сприймають подібну доступність і широке застосування інсуліну як належне, і мало хто з них замислюється над тим, що всього 100 років тому ситуація була кардинально іншою.	10-12
58-й конгрес Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету	
У вересні 2022 року в м. Стокгольм (Швеція) відбувся 58-й конгрес Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD). Щорічна зустріч EASD є однією з найочікуваніших подій у світі діабетології, оскільки наукова програма передбачає понад 1200 доповідей і презентацій щодо останніх результатів фундаментальних і клінічних досліджень. Ця грандіозна подія об'єднала більш як 15 тисяч делегатів із різних куточків світу (130 країн). B.O. Сергієнко	14-15
ЕНДОКРИНОЛОГІЯ	
Зміна способу життя здатна знизити генетичний ризик розвитку	
раку щитоподібної залози. Дайджест	24



ТІОКТОВА КИСЛОТА



Відчувай РІЗНИЦЮ

ТУРБОТА ПРО ЧУТЛИВІСТЬ⁴

ДІАБЕТИЧНА НЕЙРОПАТІЯ

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



Інформація про рецептурний лікарський засіб, для розміщення у спеціальних виданнях, призначених для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. **Берлітійон**® 600 ОД. Берлітійон® 300 ОД. Берлітійон® 600 ОД. Берлітійон® 600 КАПСУЛИ. **Склад:** одна речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузії містить етілендіамінової солі тіоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузії містить етілендіамінової солі тіоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітійон® 600 капсули містить 600 мг тіоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС A16A X01. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до однієї з речовин або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Спосіб застосування.** Після розведення концентрату для розчину для інфузії застосовувати внутрішньовенно протягом 2-4 тижнів на початковій стадії лікування. Вміст 1 або 2 ампул препарату Берлітійон® 300 ОД розводити у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду та вводити внутрішньовенно, тривалість інфузії має становити не менше 30 хвилин. Для подальшого терапії застосовувати пероральні форми тіоктової кислоти у дозі 300-600 мг на добу. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів Берлітійон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінкер Бер 125, 12489, Берлін, Німеччина. Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій реакції, протипоказань, особливостей застосування препаратів Берлітійон® 300 ОД від 2010, 2021 №2272 РТ № UA/6426/01/01, Берлітійон® 600 ОД від 26.04.2018 №803 РТ № UA/6426/01/02, Берлітійон® 600 КАПСУЛИ від 21.09.2021 №1994 РТ № UA/6426/02/02. ¹ Інструкція для медичного застосування препарату Берлітійон® 300 ОД. ² Інструкція для медичного застосування препарату Берлітійон® 600 ОД. ³ Інструкція для медичного застосування препаратів Берлітійон® 600 КАПСУЛИ. ⁴ Annex A5 and The SYDNEY Trial. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy are Improved with alpha-lipoic acid. Diabetes Care 2003; 26:975-980. **Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»**
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ МОЗ

Зміни умов атестації лікарів: за володіння цифровими навичками нараховуватимуть додаткові бали

Для стимулювання розвитку цифрової компетентності медичних працівників Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України внесло зміни до Порядку проведення атестації лікарів, затвердженого наказом МОЗ від 09.09.2022 № 1640, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 23 вересня 2022 року за № 1115/38451. Вони передбачають нарахування додаткових балів під час атестації за підвищення рівня володіння цифровими компетенціями медичними працівниками.

Усі лікарі, які здійснюють професійну діяльність, зобов'язані щороку проходити атестаційну комісію і за її результатами підтверджувати щонайменше 50 балів.

Раніше за освітні заходи, зокрема, з питань цифрових навичок, які не стосуються відповідної лікарської спеціальності, але є частиною кваліфікаційних вимог, нараховувалося максимум 8 балів. Тепер вагомий вплив на результат атестації має не лише медична освіта та навички, а і цифрова грамотність лікаря.

Зміни до умов атестації передбачають, що можна буде отримати 20 балів за володіння відповідним рівнем цифрової компетентності. Водночас додаткові 8 балів, згідно зі змінами до Порядку проведення атестації, можна отримати за освітні заходи, які не стосуються лікарської спеціальності, але є частиною кваліфікаційних вимог, такі як питання медичної етики, деонтології, комунікаційні навички тощо.

«Сьогодні навички використання електронної системи охорони здоров'я, застосування телемедицини, забезпечення захисту інформації тощо є необхідними для лікаря і суттєво впливають на його професійну діяльність, – говорить **Марія Карчевич, заступник міністра охорони здоров'я з питань цифрового розвитку.** – Ми очікуємо, що результатом впровадження стимулюючих засобів атестації буде розвиток цифрової компетентності медичних працівників».



<https://moz.gov.ua/>

Здоров'я України

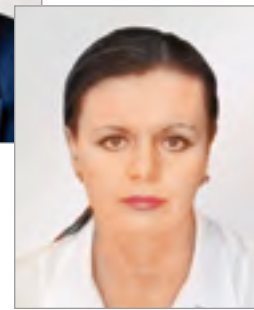
7

Хвороба Альцгеймера й інші когнітивні порушення при цукровому діабеті

Восени 2022 р. організатори науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога» (Українська асоціація клінічних ендокринологів, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та кафедра ендокринології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика) провели цикл інтерактивних лекцій і майстер-класів, присвячених актуальним питанням ендокринології. У заході взяв участь науковий керівник проекту, президент Української асоціації клінічних ендокринологів, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), віцепрезидент НАМН України, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, доктор медичних наук, професор Микола Дмитрович Тронько з колективною доповіддю «Когнітивні порушення при цукровому діабеті». Співавтори доповіді – член-кореспондент НАН України, доктор біологічних наук, професор Олена Ігорівна Ковзун і доктор біологічних наук Володимир Михайлович Пушкар'єв. У ролі спікера виступила професор О.І. Ковзун.



М.Д. Тронько



О.І. Ковзун

За даними IDF Diabetes Atlas, у 2021 році 537 млн дорослих людей віком від 20 до 79 років у всьому світі хворіють на цукровий діабет (ЦД). Згідно з прогнозами, до 2030 року кількість таких пацієнтів зросте до 643 млн, а до 2045 року – до 783 млн.

Щодо основних типів когнітивних порушень у разі ЦД ситуація така: найбільшу частку всіх когнітивних порушень, а саме близько 60%, становить хвороба Альцгеймера (ХА). Також досить велику частку мають васкулярна та змішана деменція. Решту становлять деменція з тільцями Леві, лобно-скроневая деменція та хвороба Паркінсона.

На сьогодні на ХА хворіють приблизно 37 млн осіб. За сучасними прогнозами, до 2050 року цей показник зросте приблизно втричі (захворюваність на ХА дорівнюватиме 106 млн осіб у світі, тобто хворітиме кожна 85-та людина). Щорічно Всесвітня організація охорони здоров'я публікує «рейтинг» захворювань, від яких найбільше страждає людство. У 2020 році вперше в цей список потрапила ХА, зайнявши місце в першій десятці.

Основні гіпотези щодо первинних причин розвитку ХА:

- гіпотеза амілоїдного каскаду;
- тау-гіпотеза;
- пресенілінова гіпотеза;
- мітохондріальна гіпотеза;
- гіпотеза запалення;
- генетична гіпотеза;
- теорія залучення металів (мідь, алюміній);
- гіпотеза глюкозного гіпометаболізму – діабетична;
- кальцієва гіпотеза;
- мікробіомна гіпотеза;
- вірусна гіпотеза.

Найбільш клінічно дослідженими є амілоїдна гіпотеза (22,3% усіх випробувань), мітохондріальна (17%), тау-гіпотеза (12,2%), запальна (4,6%), діабетична (2,3%) та вірусна гіпотеза (0,5%).

Когнітивні порушення при ЦД пов'язані з певними змінами в нервовій системі. Найхарактернішою з них є атрофія головного мозку. Вона визначається як зменшення тканини головного мозку, що є результатом нейродегенеративних процесів, як-от втрата нейронів і ослаблення їх взаємозв'язку. Також було виявлено посилення атрофії при ЦД 2 типу, пов'язане з когнітивним порушенням.

Іншою типовою зміною є хвороба церебральних малих судин. Вона являє собою патологічні процеси з різною етіологією, які впливають на невеликі артерії, артеріоли, вени та капіляри головного мозку. Ознаками хвороби церебральних малих судин є ураження білої речовини, мікрокрововиливи, «німі» мозкові інфаркти та лакунарні аномалії.

Іноді в пацієнтів із ЦД 2 типу виявляють «німі» лакунарні, кортикальні або підкоркові мозкові інфаркти, які також пов'язані з порушенням когнітивних здібностей. Трапляється порушення церебральної перфузії, особливо в острівцевій корі, пов'язане з когнітивними характеристиками. Після введення інсуліну хворим на ЦД поліпшувалися пам'ять і вербальна швидкість, а також перфузія в острівцевій корі. Крім того, до всіх порушень нейронної системи, включаючи зниження функціональної активності, належить нейрональна дисфункція.

Патогенез ХА добре досліджений. У разі цієї патології за гематоенцефалічним бар'єром спостерігається поява α -амілоїдних бляшок. Це скупчення білка, який утворюється зі свого попередника амілоїду за допомогою ферменту β -секретази. Він розщеплює його на фрагмент довжиною 99 амінокислот, який надалі γ -секретаза розщеплює на фрагменти довжиною 40 або 42 амінокислотні залишки. Найбільш нейротоксичним є β -амілоїд довжиною 42 амінокислоти. Саме він утворює липкі структури, які зумовлюють накопичення амілоїдних бляшок.

Другий білок, порушення функції якого має значну роль у виникненні ХА, є тау-білок. Гіперфосфорилювання тау-білка призводить до його концентрації на мікротрубочках і агрегації в нейрофібрилярні клубки. Ці нейрофібрилярні клубки змінюють 3D-структуру нейрона, оскільки тау-білок пов'язаний із мікротрубочками, що є складовою частиною цитоскелета, й одночасно з тими каналами, через які надходять поживні речовини як із центру нейрона на периферію, так і з периферії до центру. Всі ці події зумовлюють порушення синаптичної передачі та загибель нейронів.

Важливу роль у патогенезі ХА відіграє й порушення кальцієвого гомеостазу. Адже відомо, що воно призводить до процесів некрозу, апоптозу, зниження автофагії, руйнування органів і тканин. Вважається, що порушення кальцієвого гомеостазу є первинною подією щодо збільшення вмісту β -амілоїду й тау-білка.

ЦД як 1, так і 2 типу з часом спричиняє аномальну передачу сигналів інсуліну.

Гістопатологічні дані в дослідженнях на тваринних моделях свідчать про те, що діабет посилює утворення як β -амілоїдного білка, так і тау-патологію через аномальну передачу сигналів інсуліну, що призводить до нейродегенерації.

Показано, що аномальна передача сигналів інсуліну також сама по собі спричиняє когнітивну дисфункцію. Тому пацієнти з діабетом виявляють більшу сприйнятливості до розвитку ХА. Модифікація сигнального шляху інсуліну може бути багатообіцяальною терапевтичною мішенню

для запобігання когнітивній дисфункції в пацієнтів із діабетом і ХА (Kimura, 2016).

Важливим перетином ЦД 2 типу та ХА є протеїнкіназа mTOR. Саме вона задіяна в основному шляху перенесення сигналів через фосфатидилинозитол-3-кінази і мітогенактивовані протеїнази, зокрема ERK.

Дисфункція передачі сигналів інсуліну порушує шлях mTOR (мішень рапаміцину в ссавців) і в підсумку призводить до нездатності кліренсу β -амілоїдного білка шляхом автофагії, гальмування повторного входу постмітогенних нейронів у клітинний цикл, стимулювання аберантних ростових процесів, втрати контролю трансляції, порушення нейрогенезу тощо (Sandhir R. et al., 2016).

Деякі дослідники виділяють ХА як діабет 3 типу. Для нього характерними є редуковане зв'язування інсуліну, редукована активація й експресія інсулінових рецепторів, знижена утилізація глюкози. Первинною мішенню при діабеті 3 типу є мозок (нейрони, біла речовина), вторинною – мозкові структури.

Було проведено математичне моделювання й оцінку зв'язку глікемії та інсулінорезистентності з ризиком нейродегенеративних процесів (зокрема ХА). У першій моделі враховувалися вік і стать, у другій додатково було зроблено поправку на систолічний артеріальний тиск, загальний холестерин, індекс маси тіла, куріння, фізичну активність і наявність цереброваскулярних захворювань. У результаті було показано, що для другої моделі ризик виникнення нейродегенеративних процесів є дуже високим.

Значущою є роль кінази глікогенсинтази-3 β у регуляції зсідання тау-білка. За недостатності інсуліну посилюється гіперфосфориляція тау-білка, що спричиняє його зсідання. Проте за присутності інсуліну рівень кінази глікогенсинтази-3 β знижується. O-GlcNAcylation і тау-білок можуть регулювати амінування глюкози до серину та треоніну, зменшуючи зсідання тау-білка.

Що стосується ролі кінази глікогенсинтази-3 β у розвитку ХА, залежної від інсулінорезистентності, то вона також є значною. За інсулінорезистентності спостерігається збільшення β -амілоїдного білка через збільшення β -секретази та γ -секретазного комплексу. Унаслідок змін у активації кінази глікогенсинтази-3 β спостерігається фосфорилювання тау-білка. У результаті тау-фосфорилювання призводить до скупчення нейрофібрилярних клубків.

Перспективним у плані впливу на розвиток ХА є використання інгібіторів кінази глікогенсинтази-3 β (1-azakenpaullone, AR-A0144188, IM-12, indirubin, lithium тощо).

Існують різні механізми та чинники, які здійснюють передачу сигналів інсуліну

при ХА й ЦД 2 типу. За звичайних умов активується Akt, який пригнічує кіназу глікогенсинтази-3 β та її подальшу передачу сигналу. Резистентність до інсуліну є результатом активації рецептора фактора некрозу пухлини пептидами β -амілоїдного білка, активації гангліозидів GM1 і GM3, дефосфорилювання протеїн-тирозинфосфатазою-1B (PTP1B) або фосфорилювання IR та IRS за залишками серину. Окислювальний стрес відіграє важливу роль у індукції інсулінорезистентності та погіршенні синаптичної пластичності. Таргетування цих механізмів може стати потенційною терапевтичною стратегією як для ХА, так і для ЦД 2 типу.

Опубліковане цього року дослідження показує, що введення стрептозоточину тваринам призводить до 10-разового зростання β -амілоїдного білка. Проте якщо тварини отримують метформін, то рівень β -амілоїдного білка знижується майже вдвічі.

Усі ліки від діабету, ймовірно, чинять непряму дію на центральну нервову систему, впливаючи на циркулювальні концентрації глюкози й інсуліну. Однак особливо тісний зв'язок між резистентністю мозку до інсуліну та ХА, а також блокування сигналу інсуліну в мозку через шлях IRS-1 $\rightarrow$ AKT у разі ХА свідчать про те, що відновлення сигналіну через цей шлях за допомогою терапевтичних агентів, розроблених для лікування діабету, може бути особливо корисним.

Одним із підходів є подолання резистентності мозку до інсуліну за допомогою екзогенного інсуліну, але теоретична проблема цього підходу полягає в тому, що в довгостроковій перспективі хронічна гіперінсулінемія фактично посилить резистентність мозку до інсуліну.

Інші терапевтичні засоби, включаючи агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (наприклад, ексенатид, ліраглутид), метформін, аналоги лептину (метрелептин), аналоги аміліну (прамлінтид) та інгібітори PTP1B, можуть обійти порушення сигналіну інсуліну та відновити передачу сигналу через шлях IRS-1 $\rightarrow$ AKT.

Агоністи γ -рецепторів, що активуються проліфератором пероксидом, як-от розиглітазон і піоглітазон, які знижують рівень глюкози в крові шляхом посилення транслокації GLUT-4, але не мали успіху в покращенні результатів у дослідженнях ХА, дещо віддалені від цього порушеного сигнального шляху інсуліну.

Треба пам'ятати про патофізіологічні особливості ЦД 2 типу та ХА, які можуть взаємно впливати та підсилювати прогресування обох захворювань. ЦД 2 типу притаманні ліпотоксичність, глюкозотоксичність, запалення, окислювальний стрес, дисфункція мітохондрій. Для ХА характерними є накопичення β -амілоїдного білка у вигляді бляшок і тау-патологія (Potenza et al., 2021).

Підготував Олександр Соловйов



З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Хвороба Альцгеймера й інші когнітивні порушення при цукровому діабеті

У черговому засіданні «Школи ендокринолога» взяв участь науковий керівник проєкту, президент Української асоціації клінічних ендокринологів, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), віцепрезидент НАМН України, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, доктор медичних наук, професор Микола Дмитрович Тронько з колективною доповіддю «Когнітивні порушення при цукровому діабеті». Співавтори доповіді – член-кореспондент НАН України, доктор біологічних наук, професор Олена Ігорівна Ковзун і доктор біологічних наук Володимир Михайлович Пушкарьов. У ролі спікера виступила професор О.І. Ковзун. 8

Аменорея на фоні стресу: як зберегти репродуктивну функцію?

Через війну багато жінок в Україні та за її межами переживають чималий стрес, який може призвести до порушення менструального циклу. Представляємо вашій увазі останні дані щодо функціональної гіпоталамічної аменореї, зумовленої стресом, а також підходи до лікування цього стану. 13

МЕТАБОЛІЧНІ ПРОБЛЕМИ

Надлишкова вага та ожиріння в умовах стресу: ігнорувати чи реагувати?

Війна та вплив хронічного стресу внесли свій вклад у поширеність ожиріння та супутніх проблем зі здоров'ям. Надлишкова вага та ожиріння в умовах хронічного стресу стали темою доповіді старшої наукової співробітниці, керівниці відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктора медичних наук Любові Костянтинівни Соколової і завідувачки кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, професора, доктора медичних наук Ольги Василівни Булавенко. Доповідь прозвучала на черговому засіданні освітнього проєкту «Школа ендокринолога». 17-19

Дитяче ожиріння: огляд поточних і майбутніх варіантів лікування

Дитяче ожиріння чинить вплив на багато органів в організмі та пов'язане як зі значною захворюваністю, так і з передчасною смертю. Поширеність ускладнень, спричинених ожирінням, як-от дисліпідемія, гіпертензія, жирове переродження печінки і психосоціальна стигматизація, у дітей також зростає дедалі більше. Louise J. Apperley, James Blackburn, Karen Erlandson-Parry та ін. 20-23

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, віцепрезидент 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, віцепрезидент 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, віцепрезидент 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»

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

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Сергій Черкасов
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР Анна Артюх

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

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.

Контакти:
Редакція artuykh.kiai@gmail.com
Відділ маркетингу v.koroleva@health-ua.com
Відділ передплати та розповсюдження podpiska@health-ua.com
Підписано до друку: грудень 2022 р.
Газету віддруковано:
Замовлення №
Загальний наклад 12 750 прим.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

Місце і переваги аналогів інсуліну в лікуванні цукрового діабету

Цукровий діабет (ЦД) – це хронічний стан, що впливає на життя майже пів мільярда людей в усьому світі [1]. За оцінками, здоров'я 150-200 млн світової популяції залежать від інсулінотерапії (ІТ), хоча, імовірно, ця цифра може бути вища [2]. У пацієнтів із ЦД 2 типу інсулін – одна з багатьох доступних терапевтичних опцій, однак для тих, хто має ЦД 1 типу, ІТ є життєво необхідною. Сьогодні більшість осіб із ЦД 1 типу за допомогою ІТ досягають належного глікемічного контролю, і тривалість їхнього життя практично не відрізняється від показників у загальній популяції. Водночас застосування інсуліну при ЦД 2 типу часто розглядають як «терапію порятунку», або терапію резерву. Більшість лікарів і пацієнтів сприймають подібну доступність і широке застосування інсуліну як належне, і мало хто з них замислюється над тим, що всього 100 років тому ситуація була кардинально іншою.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, цукровий діабет 2 типу, інсулінотерапія, інсулін NPH, аналоги інсуліну, глікемічний контроль, ADA 2022, гларгін, гіпоглікемія, DCCT, EDIC.

ЕВОЛЮЦІЯ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ, СТВОРЕННЯ АНАЛОГІВ ІНСУЛІНУ

До 1920-х рр. прогноз для людей із ЦД, які потребували ІТ, був украй невтішним: обмежені можливості лікування і висока захворюваність і летальність, особливо серед дітей і молодих осіб [3]. Було правилом, що підтвердження діагнозу діабету в «доінсулінову» еру означало можливу кому та подальшу смерть, часто протягом 2 років після встановлення діагнозу. Відкриття інсуліну стало визначним моментом в історії медицини, за що Фредерік Грант Бантінг і Джон Маклеод 1923 року були нагороджені Нобелівською премією з фізіології та медицини [4, 5]. Доступність інсуліну означала, що люди з інсулінозалежним діабетом нарешті отримали можливість виживати й успішно контролювати свою хворобу. Перші препарати інсуліну були свинячого і/або бичачого походження. Лише в 1980-х рр. став клінічно доступним напівсинтетичний людський інсулін [6-8]. Уперше успішно синтезувати напівсинтетичний інсулін вдалося Обермаєру і Гейгеру в 1976 р., однак метод виявився досить затратним для широкого використання в клінічній практиці [9]. Широкомасштабне виробництво людського інсуліну стало можливим тільки після ще одного

проривного відкриття. Було виявлено, що гідроліз, який зазвичай виникає в присутності протеаз, можна повернути, якщо провести реакцію в суміші води й органічного розчинника, що уможливить утворення пептидних зв'язків [10]. До кінця 1980-х, завдяки впровадженню технології рекомбінантної ДНК, більшість людського інсуліну виробляли біосинтетичним шляхом [11]. Проте минуло ще багато часу, перш ніж ученим вдалося досягнути основної мети екзогенної ІТ – імітації нормальної ендогенної секреції інсуліну, яка адаптується до умов голодування та прийому їжі. Основні віхи розробки модифікованих інсулінів із подовженим часом дії відображені на рисунку. Увесь досвід і знання, накопичені за десятиліття експериментальних і клінічних досліджень, уможливили створення аналогів базального інсуліну, які, у порівнянні з людським інсуліном, характеризуються більш тривалим і передбачуваним ефектом, меншою варіабельністю, а також рідше спричиняють гіпоглікемію (особливо нічну), що неодноразово підтверджувалося в масштабних клінічних дослідженнях.

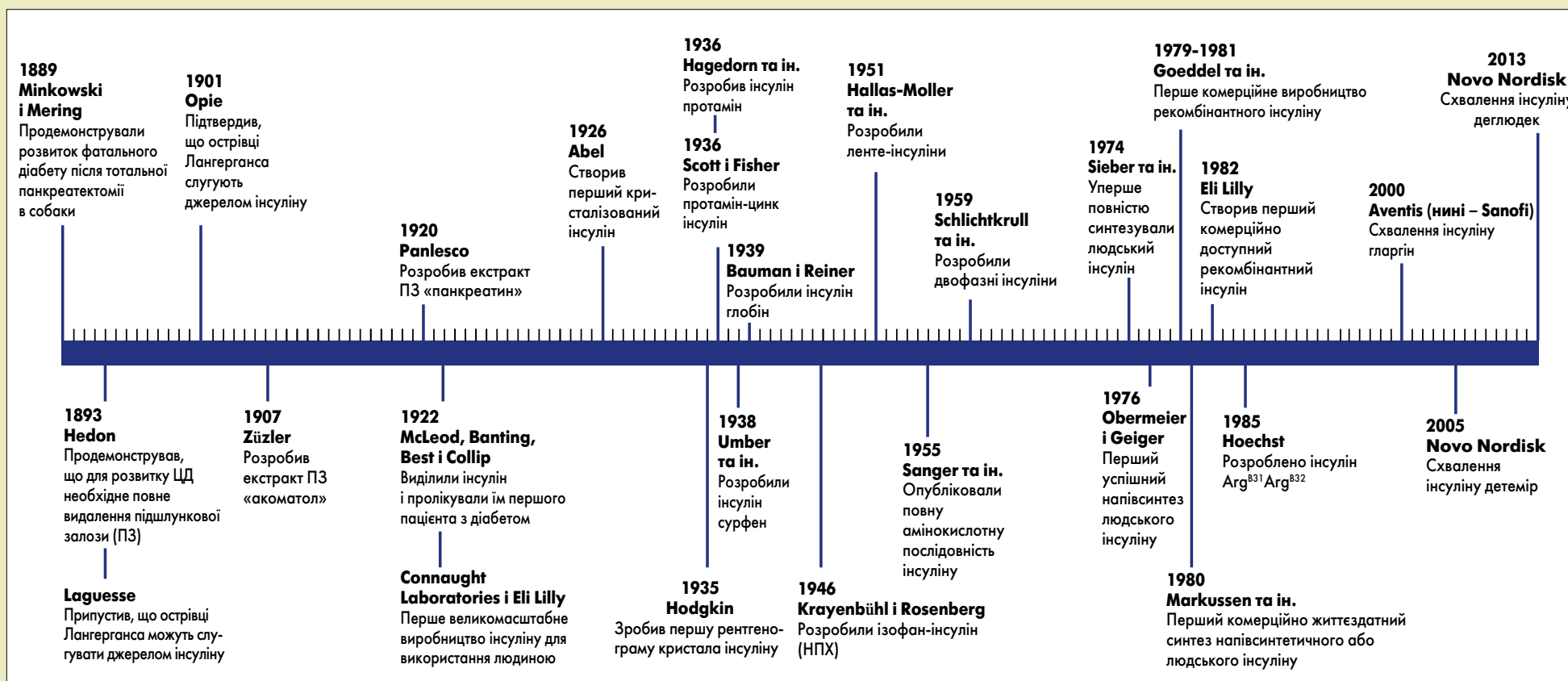


Рис. Хронологія, яка висвітлює основні віхи в розробці модифікованих інсулінів із подовженим часом дії

ВИМОГИ ДО ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ: ЕФЕКТИВНІСТЬ, БЕЗПЕКА, ПРОСТОТА

Висока ефективність, безпека і доступність аналогів інсуліну змінили підхід до ведення пацієнтів із ЦД і дали можливість розробити сучасні вимоги до цукрознижувальної терапії. Використання засобів, які відповідають основним вимогам, допомагають досягти головної цілі терапії ЦД – контролю глікемії. Значущість контролю глікемії при лікуванні діабету будь-якого типу важко переоцінити, що підтверджує безліч клінічних досліджень.

Так, проспективне рандомізоване контрольоване дослідження контролю й ускладнень діабету (Diabetes Control and Complications Trial – DCCT) оцінювало вплив інтенсивного глікемічного контролю (середній рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) приблизно 7%) проти стандартного (середній рівень HbA_{1c} приблизно 9%) на розвиток і прогресування мікросудинних (ретинопатія, нейропатія та діабетична хвороба нирок) і макросудинних (серцево-судинні події) ускладнень у пацієнтів із ЦД 1 типу. Отримані результати остаточно підтвердили, що кращий глікемічний контроль пов'язаний зі зниженням на 50-76% частоти розвитку і прогресування

мікросудинних ускладнень [12]. Позитивна тенденція спостерігалась і стосовно зниження ризику серцево-судинних подій. Подальше спостереження за когортами DCCT у дослідженні EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications; Епідеміологія втручань і ускладнень діабету) продемонструвало, що стійкість описаних мікросудинних переваг зберігалась впродовж двох десятиліть, незважаючи на те що різниця рівнів HbA_{1c} між групами лікування зменшилася і зникла під час спостереження [13, 14]. Така сама динаміка спостерігалась і стосовно макросудинних ускладнень.

Під час 9-річного дослідження EDIC в учасників, попередньо рандомізованих до групи інтенсивної терапії в DCCT, відбулося достовірне зниження ризику нефатального інфаркту міокарда (ІМ), інсульту або смерті від серцево-судинних захворювань на 57% порівняно з групою стандартного контролю [15]. Було показано, що переваги інтенсивного контролю глікемії в цій когорті з діабетом 1 типу зберігаються протягом кількох десятиліть і пов'язані з помірним зниженням смертності від усіх причин [16, 17].
Не менш важливим є контроль глікемії в разі ЦД 2 типу. Так, у своєму популяційному ретроспективному когортному дослідженні Brunetti

та співавт. оцінювали ризик виникнення серцево-судинних наслідків у пацієнтів із ЦД 2 типу при використанні аналогів інсуліну тривалої дії в порівнянні з нейтральним протаміновим інсуліном Хагедорна (NPH). У дослідження було включено 57 334 пацієнти. Первинними кінцевими точками визначили серйозні серцево-судинні події (Major Adverse Cardiovascular Events – MACE; комбінована кінцева точка ІМ, ішемічного інсульту та серцево-судинної смерті). У результаті було встановлено, що застосування аналогів інсуліну тривалої дії асоціювалося зі зниженим ризиком MACE порівняно з NPH (ВР 0,89; 95% ДІ 0,83-0,96) [18].

Згідно з останніми рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (ADA) 2022 р., глікемічними цілями для досягнення контролю діабету є такі:

- цільовий рівень HbA_{1c} для більшості невагітних дорослих становить <7% (53 ммоль/моль);
- якщо для оцінки глікемії використовують метод безперервного моніторингу рівня глюкози (БМГ), можна вважати валідним цільовий показник часу в діапазоні (TIR) >70%, а часу нижче діапазону <4% і часу в діапазоні <54 мг/дл <1%;
- досягнення рівнів HbA_{1c}, нижчих за цільові (<7%), може бути прийнятним і навіть доцільним за відсутності ризиків для пацієнта або інших несприятливих результатів такого лікування;
- менш жорсткі глікемічні цілі, зокрема <8% (64 ммоль/моль), можуть бути доцільними в пацієнтів з обмеженою тривалістю життя або якщо шкода від лікування більша за користь.

Глікемічні цілі для інших категорій пацієнтів відображені в таблиці.

Таблиця. Цілі глікемічного контролю (HbA _{1c}) в різних категоріях пацієнтів із ЦД (ADA, 2022)	
Категорія	HbA _{1c}
Більшість невагітних дорослих	<7% (53 ммоль/моль) за відсутності вираженої гіпоглікемії
Невагітні дорослі з обмеженою тривалістю життя або в разі, коли шкода від лікування перевищує користь	<8,0% (64 ммоль/моль)
Здорові особи похилого віку з невеликою кількістю супутніх хронічних захворювань і непорушеними когнітивними функціями та функціональною незалежністю від інших	<7,0-7,5% (53-58 ммоль/моль) за відсутності вираженої гіпоглікемії
Особі похилого віку з когнітивними порушеннями або функціональною залежністю	<8,0% (64 ммоль/моль)
Більшість дитячої популяції	<7% (53 ммоль/моль)
Діти, які: • не можуть розповісти про симптоми гіпоглікемії; • не усвідомлюють стан гіпоглікемії; • не мають доступу до аналогових інсулінів, передових технологій доставки інсуліну і/або постійного моніторингу глікемії; • не можуть регулярно перевіряти рівень глюкози в крові; • мають неглікемічні фактори, які підвищують рівень HbA_{1c} (наприклад, високі глікатори)	<7,5% (58 ммоль/моль)
Діти з тяжкою гіпоглікемією в анамнезі, обмеженою тривалістю життя або якщо шкода від лікування перевищує користь	<8% (64 ммоль/моль)
Вагітні з ЦД або гестаційним діабетом	<6% (42 ммоль/моль), якщо цього можна досягти без значної гіпоглікемії, але цільовий показник може бути знижений до <7% (53 ммоль/моль), якщо це необхідно для запобігання гіпоглікемії

ГЛАРГІН – ПЕРШИЙ ПРОЛОНГОВАНИЙ АНАЛОГ ІНСУЛІНУ З ТРИВАЛІСТЮ ДІЇ 24 ГОДИНИ

Гларгін – перший аналог інсуліну тривалої дії, який широко застосовують у клінічній практиці вже понад 20 років [19]. Цей аналог інсуліну був створений у результаті модифікацій, які забезпечили підтримання низької розчинності при фізіологічному рН для досягнення тривалішої біодоступності [20, 21]. Патент на аналог інсуліну GlyA²¹Arg^{B31}Arg^{B32}, тобто інсулін гларгін, було подано в 1988 р., а заявку на реєстрацію нового препарату в США та Європі – у квітні 1999 року. Після обширної програми клінічних випробувань інсулін гларгін для підшкірного введення 1 раз на добу для лікування ЦД 1 і 2 типу був схвалений у 2000 р. Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) США і Європейським агентством із лікарських засобів (EMA).
Інсулін гларгін має низку переваг у порівнянні з людським інсуліном. Так, завдяки своїй хімічній структурі інсулін гларгін гірше розчиняється при нейтральному рН і після ін'єкції випадає в осад

у підшкірній клітковині, що уповільнює його всмоктування і подовжує тривалість дії [22]. Саме це дає можливість використовувати гларгін 1 раз на добу. Структурні властивості інсуліну гларгін також забезпечують його високу розчинність у кислому середовищі (рН 4), тому, на відміну від людського інсуліну, він не потребує ресуспендування перед ін'єкцією. Саме потреба в ресуспендуванні була основною причиною збільшення варіабельності часу дії інсуліну NPH [23]. Крім того, інсулін гларгін, по суті, виконує функцію «проліків» у підшкірній клітковині, причому більша частина активності здійснюється за рахунок його метаболітів.
Клінічні дослідження показали, що, порівняно з NPH, гларгін має довшу тривалість дії – до 24 год – завдяки повільнішій та сповільненій абсорбції з підшкірної клітковини, зниженій варіабельності та відносно стабільному безпіковому профілю «концентрація-час», що знижує ризик гіпоглікемії [24-27].

Продовження на стор. 12.

Місце і переваги аналогів інсуліну в лікуванні цукрового діабету

Продовження. Початок на стор. 10.

ЗАСТОСУВАННЯ ГЛАРГІНУ ПРИ ЦД 1 ТИПУ: СИСТЕМАТИЧНИЙ І МЕТААНАЛІЗ, ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА У ПОРІВНЯННІ З ІНШИМИ БАЗАЛЬНИМИ ІНСУЛІНАМИ

Цілі лікування ЦД 1 типу:

- досягнення цільового рівня глікемії, рекомендованого настановою ADA 2022;
- запобігання розвитку діабетичного кетоацидозу;
- профілактика тяжких гіпоглікемій;
- підтримання нормального росту і розвитку дітей і підлітків;
- запобігання довгостроковим діабетичним ускладненням;
- забезпечення належної якості і тривалості життя.

Для оптимізації лікування, покращення комплаєнсу та полегшення досягнення описаних цілей лікування ADA рекомендує перехід на аналоги інсуліну, у тому числі гларгін, усім пацієнтам із ЦД 1 типу.

Ефективність і безпека гларгін у при ЦД 1 типу підтверджена багатьма дослідженнями. Так, Laranjeira та співавт. провели систематичний огляд і метааналіз для порівняння ефективності й безпеки аналогів інсуліну тривалої дії при ЦД 1 типу в порівнянні з інсуліном NPH. Критеріями оцінки були рівень HbA_{1c} і кількість епізодів гіпоглікемій. Джерела даних – Pubmed, Cochrane Library, EMBASE і ручний пошук. Методологічну якість досліджень незалежно оцінювали два рецензенти за шкалою AMSTAR і Jadad. В огляд було включено 11 придатних систематичних оглядів, які загалом містили 25 відповідних клінічних досліджень. У результаті було встановлено, що окрім надійного контролю глікемії використання аналогів інсуліну тривалої дії, у порівнянні з інсуліном NPH, супроводжувалося зменшенням кількості епізодів нічної гіпоглікемії (OR 0,66; 95% ДІ 0,57-0,76) і зниженням рівня HbA_{1c} (95% ДІ 0,23-0,12) [28].

Ці дані співвідносяться з результатами обсерваційного багатоцентрового перехресного дослідження, метою якого стала оцінка ефективності інсуліну гларгін (Gla) порівняно з інсуліном деглюдек (IDeg) [29]. Загалом у дослідження було включено 199 пацієнтів із ЦД 1 типу, 104 з яких отримували Gla, а 95 – IDeg. Час перебування в діапазоні (TIR) 70-180 протягом доби був подібним в обох групах і становив 52,4±14,0 проти 49,3±13,9% для Gla і IDeg відповідно. Додаткові глюкометричні параметри тривалого моніторингу глікемії були порівнянними в обох групах. Показник задоволеності пацієнтів лікуванням, оцінений за допомогою опитувальника з оцінки задоволеності лікуванням діабету (DTSQ) для обох інсулінів, був високим і порівнянним у групах. Це дослідження в умовах реальної клінічної практики підтверджує, що інсулін гларгін є не менш ефективним і безпечним, ніж деглюдек.

ЗАСТОСУВАННЯ ГЛАРГІНУ ПРИ ЦД 2 ТИПУ: ПОЗИТИВНІ ЕФЕКТИ ПЕРЕВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ NPH-ІНСУЛІНУ НА ІНСУЛІН ГЛАРГІН; РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ DELIVER

Оптимальною метою лікування ЦД 2 типу є:

- досягнення цільових показників глікемії;
- уникнення гіпоглікемій;
- запобігання розвитку та прогресуванню мікросудинних уражень;
- підтримання належної якості життя;
- зниження ризику серцево-судинних ускладнень.

Спільні рекомендації ADA і Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) наголошують на важливості базальної ІТ для пацієнтів із ЦД 1 типу і для осіб із ЦД 2 типу. Таким пацієнтам рекомендована індивідуалізація лікування та поступова інтенсифікація терапії до досягнення цільових показників глікемії (HbA_{1c} <7,0%) [30].

Проте значна частка пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримують інсулін, не досягають цільових значень HbA_{1c}, що, у кінцевому підсумку, підвищує ризик довгострокових мікро- і макросудинних ускладнень. Одним із потенційних варіантів покращення контролю діабету в цих пацієнтів може бути використання нових форм інсуліну, у тому числі аналогів базального інсуліну II покоління, таких як інсулін гларгін. Кілька опублікованих рандомізованих контрольованих досліджень оцінювали клінічну ефективність гларгін 300 Од/мл (Gla-300), переважно порівняно з інсуліном гларгін 100 Од/мл (Gla-100; Лантус®, Sanofi), а також інсуліном деглюдек. Для оцінки ефективності Gla-300, визначену як відсоток пацієнтів із ЦД 2 типу, в яких спостерігали зниження рівня HbA_{1c} на ≥0,5%, через 6 міс після переходу з інсуліну NPH (первинна кінцева точка), Wolnik та співавт. було проведено дослідження в умовах реальної клінічної практики. Вторинними кінцевими точками були: оцінка безпеки на основі відсотка пацієнтів, в яких спостерігався ≥1 епізод гіпоглікемії; кількість епізодів гіпоглікемії за категоріями: тяжка, симптоматична, симптоматично підтверджена, денна чи нічна; зміна маси тіла і доза інсуліну. Загалом 6-місячний період спостереження завершили 469 учасників. Середній початковий рівень HbA_{1c} становив 9,19%. Відсоток учасників із покращенням рівня HbA_{1c} на ≥0,5% порівняно з початковим рівнем через 6 міс спостереження становив 71,7%. Середній рівень HbA_{1c} знизився через 3 і 6 міс на 0,77% (±0,98) і 1,01% (±1,12) відповідно (p<0,00001 порівняно з вихідним рівнем), тоді як глікемія

натще знизилася на 32 мг/дл і 37 мг/дл відповідно (p<0,00001 порівняно з вихідним рівнем). Протягом 6 міс спостереження доза інсуліну помірно збільшилася при використанні як гларгін, так і інсулінів короткої дії. Відсоток учасників із ≥1 випадком гіпоглікемії протягом попередніх 4 тиж значно зменшився проти початкового рівня на 3-му і 6-му міс спостереження, як і частка пацієнтів із симптоматичною гіпоглікемією вночі (p<0,00001 порівняно з початковим рівнем). Жоден учасник не мав тяжкої гіпоглікемії після переходу на гларгін. Маса тіла, окружність талії та стегон, а також співвідношення талії до стегон істотно не змінилися. Таким чином, це велике проспективне обсерваційне дослідження продемонструвало, що перехід з інсуліну NPH на гларгін призвів до достовірного зниження рівня HbA_{1c} та ризику гіпоглікемії без збільшення маси тіла [31].

Отримані результати повністю співвідносяться з даними, отриманими в програмі DELIVER. Метою цієї групи досліджень в умовах реальної клінічної практики була оцінка клінічних наслідків у пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримували гларгін або інші аналоги базального інсуліну. У результаті було встановлено, що гларгін забезпечував антигіперглікемічну ефективність, порівнянну з іншими аналогами базального інсуліну; утім ризик гіпоглікемії при застосуванні гларгін був достовірно нижчим за такий у разі використання аналогів базального інсуліну I покоління. У тих, хто раніше не отримував інсулін, початок ІТ гларгіном, зокрема Gla-300 був пов'язаний із достовірно кращою антигіперглікемічною ефективністю і подібним або нижчим ризиком розвитку гіпоглікемії так само як і терапія Gla-100, яка продемонструвала порівнянні результати. Крім того, дослідження DELIVER2 показало, що пацієнти з ЦД 2 типу, які перейшли на гларгін, використовували менше ресурсів охорони здоров'я, із загальною економією 1439 доларів США на людину на рік проти тих, хто перейшов на інший аналог базального інсуліну. Загалом програма реальної клінічної практики DELIVER показала, що контроль глікемії з низьким ризиком гіпоглікемії, який спостерігали в рандомізованих клінічних дослідженнях у разі використання гларгін, зберігався і в разі використання цього аналогу інсуліну в стандартній клінічній практиці [32].

ВИСНОВОК

Таким чином, інсулін гларгін демонструє високу ефективність і безпеку при застосуванні в пацієнтів із ЦД 1 і 2 типу як у масштабних клінічних дослідженнях, так і в умовах реальної клінічної практики. Препарат демонструє переваги в порівнянні із людським інсуліном за всіма основними вимогами до цукрознижувальної терапії, зокрема ефективності (краще досягнення цілей глікемії), безпеки (нижча частота гіпоглікемій) та простоти використання (1 раз на добу). Ці переваги сприяють оптимальній компенсації ЦД, покращують якість життя пацієнтів, підвищують їхню прихильність до лікування та запобігають серйозним ускладненням ЦД.

Список літератури – у редакції.

Підготувала Ганна Кирпач

37

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ МЕДИЦИНИ

Аменорея на фоні стресу: як зберегти репродуктивну функцію?

Через війну багато жінок в Україні та за її межами переживають чималий стрес, який може призвести до порушення менструального циклу. Представляємо вашій увазі останні дані щодо функціональної гіпоталамічної аменореї, зумовленої стресом, а також підходи до лікування цього стану.

Функціональна гіпоталамічна аменорея з точки зору пацієнта

Діагноз функціональної гіпоталамічної аменореї встановлюється, якщо у жінки протягом трьох або більше місяців відсутня менструація, а інші причини цього стану не вдається встановити. У дослідженні L. Lines (2021) було проведено опитування 1035 жінок із 71 країни. Результати показали, що більшість жінок із діагнозом функціональної гіпоталамічної аменореї повідомляли також про високі очікування від себе, тривожність, нав'язливу поведінку та перфекціонізм, що говорить про значну роль психологічних факторів у генезі цього захворювання.

Менше половини учасників опитування отримали діагноз «функціональна гіпоталамічна аменорея», а приблизно третина з них не отримали жодного діагнозу. При цьому 20% жінок не було проведено жодного лікування, яке б допомогло відновити менструальний цикл; 72% були незадоволені проведеним лікуванням; 93% жінок із тих, що одужали, заявили, що вони набрали вагу, зменшили фізичні навантаження й/або пройшли когнітивно-поведінкову терапію (КПТ). Таким чином, результати цього дослідження вказують на те, що функціональна гіпоталамічна аменорея часто є недостатньо або неправильно діагностованою проблемою громадського здоров'я, яка негативно впливає на жінок у всьому світі.

Джерело: Lines L. Functional Hypothalamic Amenorrhea: Affected Women's Perspective on Diagnosis and Treatment. Master Thesis in Public Health Science, 2021

Функціональна гіпоталамічна аменорея як результат стресу

У дослідженні A. Podfigurna та співавт. (2021) було проаналізовано 38 оригінальних та оглядових статей, що стосуються функціональної гіпоталамічної аменореї. Функціональна гіпоталамічна аменорея є найбільш поширеною причиною вторинної аменореї у жінок дітородного віку. Це оборотний розлад, спричинений стресом, пов'язаним із втратою ваги, надмірними фізичними навантаженнями та/або травматичними психічними переживаннями. В основі функціональної гіпоталамічної аменореї лежить порушення пульсуючої секреції гонадотропін-рилізінг-гормона в гіпоталамусі, потім зниження секреції гонадотропінів і, як наслідок, порушення гормональної функції яєчників. Це порушення спричиняє гіпоестрогенію, яка проявляється порушенням менструального циклу у вигляді аменореї, що призводить до ановуляції. Тривалий стан гіпоестрогенії може негативно впливати на здоров'я, призводячи до багатьох негативних короткострокових і довгострокових наслідків (рис.).



Рис. Наслідки функціональної гіпоталамічної аменореї

Лікування функціональної гіпоталамічної аменореї має бути розпочате якомога швидше й передусім має включати зміну способу життя. Тільки після цього слід застосовувати фармакологічне лікування. Важливо, що лікування зазвичай є тривалим, але воно призводить до одужання більшості пацієнток.

Найбільш відповідним та ефективним лікуванням функціональної гіпоталамічної аменореї є лікування основної причини гіпогонадотропного гіпогонадізму. Це включає забезпечення необхідної кількості енергії у вигляді достатньої кількості калорій, припинення надмірних фізичних навантажень, зменшення стресу або збільшення стресостійкості. Тільки за ефективного лікування можна запобігти численним ускладненням функціональної гіпоталамічної аменореї. Фармакологічне лікування із застосуванням замісних доз гормонів слід розпочинати через 6-12 міс неефективної немедикаментозної терапії.

Джерело: Podfigurna, A., Meczekalski, B. Functional Hypothalamic Amenorrhea: A Stress-Based Disease. Endocrines 2021, 2, 203-211. <https://doi.org/10.3390/endocrines2030020>

Сучасні підходи до лікування гіпоталамічної аменореї

Дослідження L. Falsetti (2002), що оцінювало прогноз при функціональній гіпоталамічній аменореї, показало, що 71% пацієнток одужали протягом періоду спостереження 7-9 років, і виявило, що прогностичними факторами одужання були вищий базальний індекс маси тіла та нижчі значення сироваткового кортизолу. Сучасні підходи до лікування функціональної гіпоталамічної аменореї представлені у таблиці.

Таблиця. Основні підходи до лікування функціональної гіпоталамічної аменореї				
Категорія лікування	Ціль лікування	Можливості лікування		
		1-й крок	2-й крок	3-й крок
Поради щодо зміни способу життя	Відновлення циклу	Прості поради щодо фізичних вправ/зменшення стресу/споживання калорій	Звернення до дієтолога	
Психологічна допомога	Відновлення циклу	Когнітивно-поведінкова терапія (КПТ)	Лікування розладів харчової поведінки	Фармакотерапія тривоги або депресії
Замісна гормональна терапія (ЗГТ)	Відновлення рівня естрогену	Комбінація естрогену і прогестерону		
Допоміжні репродуктивні технології	Вагітність	Індукція овуляції екзогенними гонадотропінами в поєднанні із запланованим статевим актом або внутрішньоматковою інсемінацією	Екстракорпоральне запліднення	
Експериментальне лікування	Відновлення циклу	Терапія рекомбінантним лептином	Введення кіспептину	

Психологічний стрес є відомим фактором ризику розвитку функціональної гіпоталамічної аменореї. До того ж було показано, що жінки із функціональною гіпоталамічною аменореєю мають більше дисфункціональних установок (що продемонстровано вищим рівнем контролю, перфекціонізмом, жорсткістю ідей і тривогою щодо судження інших) та труднощі з адаптацією до щоденних стресів. Поведінкові та психологічні втручання, такі як КПТ, показали свою ефективність у відновленні менструального циклу.

Фармакотерапія може бути розглянута у жінок для лікування психологічних або психіатричних захворювань, таких як тривожність або депресія, що можуть бути пов'язані із функціональною гіпоталамічною аменореєю, або разом із КПТ, або у тих випадках, коли вона була неуспішною.

ЗГТ може бути прийнятною у жінок із функціональною гіпоталамічною аменореєю за відсутності відновлення менструального циклу протягом 6-12 міс немедикаментозної терапії. Вона може призначатися як трансдермально, так і перорально. Хоча ЗГТ забезпечує заміщення естрогенів, проте не відновлює вивільнення гонадотропінів і не стимулює овуляцію.

Гормональне лікування з метою стимуляції пізньої овуляції клінічно показано лише тоді, коли пацієнтка бажає завагітніти. Важливо, щоб лікування безпліддя не було розпочате до тих пір, поки не будуть зроблені спроби лікувати основну причину аменореї. Дуже важливо для жінки досягти та підтримувати індекс маси тіла $\geq 18,5$ кг/м², щоб запобігти підвищеній ймовірності розвитку поганих акушерських та неонатальних результатів, пов'язаних із низькою масою матері, включаючи втрату вагітності, передчасні пологи, низьку вагу при народженні та необхідність кесаревого розтину.

Переважною терапією, яка використовується для індукування овуляції у пацієнтів із функціональною гіпоталамічною аменореєю, є екзогенні гонадотропіни. Пацієнтці призначають щоденні ін'єкції гонадотропіну, що містить фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), зазвичай відповідно до протоколу підвищення. Проте жінки із функціональною гіпоталамічною аменореєю мають дефіцит як ФСГ, так і лютеїнізуючого гормону (ЛГ), тому для індукції овуляції необхідний деякий екзогенний ЛГ, що має вирішальне значення для андрогенного стероїдогенезу (субстрату для біосинтезу естрогену). Такі препарати, як високоочищений менопаузний гонадотропін людини, забезпечують достатню кількість ЛГ. Якщо ж використовується рекомбінантний ФСГ, слід одночасно вводити й рекомбінантний ЛГ.

Джерело: Roberts R.E. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism, July 2020, 11:204201882094585, DOI:10.1177/2042018820945854

58-й конгрес Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету



В.О. Сергієнко

Восени 2022 року в м. Стокгольм (Швеція) відбувся 58-й конгрес Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD). Щорічна зустріч EASD є однією з найочікуваніших подій у світі діабетології, оскільки наукова програма передбачає понад 1200 доповідей і презентацій щодо останніх результатів фундаментальних і клінічних досліджень. Ця грандіозна подія об'єднала більш як 15 тисяч делегатів із різних куточків світу (130 країн).

Уперше після 2 років онлайн-зустрічей під час пандемії конгрес проведено в гібридному форматі, що забезпечило можливість участі для широкого кола науковців і практичних лікарів-ендокринологів.

Науково-програмний комітет доклав усіх зусиль, розробивши програму, яка охопила останні події та новини в різних галузях досліджень цукрового діабету (ЦД) і асоційованих з ним ускладнень. На конгресі в синхронному режимі працювали 9 офлайн-секцій; було охоплено широкий спектр тематики під час проведення симпозіумів, лекцій, усних дискусій, а також паралельно працювала спеціальна платформа онлайн-навчання.

Під час роботи конгресу відбулися презентація і обговорення консенсусу Американської діабетичної асоціації (ADA) й EASD Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes (2022). ADA та EASD скликали групу науковців для оновлення попередніх консенсусних заяв щодо лікування гіперглікемії при ЦД 2 типу в дорослих. Цільовою аудиторією є професійні медичні працівники, які надають допомогу хворим на ЦД у США та Європі. Систематичний аналіз результатів багатоцентрових рандомізованих клінічних випробувань із 2018 року надав поштовх для написання нових рекомендацій. Консенсус ADA/EASD (2022) додатково акцентує увагу на питаннях соціальних детермінант здоров'я, системи охорони здоров'я та фізичної активності, в т. ч. годин сну. Особлива увага зосереджена на контролі маси тіла як частини цілісного підходу до лікування ЦД. Аналіз результатів досліджень ефективності застосування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (iN3KTG-2) та агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), в т. ч. оцінка підгруп, дозволив опрацювати нові рекомендації щодо особливостей кардіоренального захисту в хворих на ЦД 2 типу і високого ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АССЗ), діабетичної хронічної хвороби нирок (ХХН). Після стислого переліку узгоджених рекомендацій надаються практичні поради щодо впровадження.

Традиційно, ґрунтуючись на результатах масштабних клінічних досліджень, оновлено алгоритм індивідуалізованого глікемічного контролю ЦД 2 типу, який характеризується як цілісний персоналізований підхід. Основними цілями є попередження ускладнень ЦД та оптимізація якості життя.

Увагу клініцистів акцентовано на необхідності ухвалення комплексу рішень для індивідуалізованого глікемічного контролю при ЦД 2 типу, що дає можливість обрати оптимальний підхід та уникнути терапевтичної інертності. Зокрема, доцільним вважається зупинитися на моментах, які необхідно періодично переглядати, що забезпечить реалізацію принципу циклічності.

Оцінка основних особистісних характеристик:

- особисті пріоритети;
- поточний спосіб життя та здорові звички;
- супутні захворювання (зокрема, серцево-судинні захворювання (ССЗ), ХХН, серцева недостатність, СН);
- клінічні характеристики (зокрема, вік, глікований гемоглобін A_{1c} (HbA_{1c}), маса тіла);
- деякі проблеми (як-от мотивація, депресія, когнітивні функції);
- соціальні детермінанти здоров'я.

Розгляд специфічних чинників, що впливають на обрання терапії:

- індивідуалізована глікемічна мета та цільова маса тіла;
- вплив на масу тіла, розвиток гіпоглікемій і кардіоренальний захист;
- профілі побічних ефектів лікарських засобів (ЛЗ);
- складність режиму лікування (тобто частота, спосіб застосування);
- обрання режиму для оптимізації застосування ЛЗ і зниження частоти припинення терапії;
- доступність, вартість і наявність ЛЗ.

Використання процесу спільного ухвалення рішень для створення плану лікування:

- забезпечення доступу до DSMES (навчання та підтримка самоконтролю ЦД);
- залучення до процесу спільного ухвалення рішень освіченої та поінформованої особи / родини хворого / особи, яка доглядає за пацієнтом;
- аналіз особистих уподобань;
- спосіб подання інформації (використовуйте формулювання, орієнтовані на пацієнта, на переваги та розширення можливостей);
- використання мотиваційного консультування, визначення цілей та спільне ухвалення рішень.

Узгодження плану лікування:

- визначення SMART-цілей:
 - конкретні;
 - вимірювані;
 - досяжні;
 - реалістичні;
 - обмежені в часі.

Запровадження плану лікування

Забезпечення регулярного перегляду, навчання та підтримання самоконтролю ЦД на початку лікування, запровадження плану лікування можуть потребувати частіших контактів.

Забезпечення постійного підтримання та контролю:

- емоційного благополуччя;
- способу життя та здорових звичок;
- переносимості ЛЗ;
- біологічного зворотного зв'язку, у тому числі моніторинг глікемії / безперервний моніторинг глікемії (BGM/CGM), маси тіла, числа кроків за добу, HbA_{1c} , артеріального тиску, ліпідів.

Огляд та узгодження плану лікування:

- огляд плану лікування;
- взаємне узгодження змін;
- забезпечення своєчасного впровадження узгодженої корекції лікування для запобігання терапевтичній інерції;
- регулярне повторення циклу ухвалення рішень (щонайменше 1-2 р./рік);
- робота в єдиній системі медичного обслуговування.

Фармакологічна терапія ЦД

Медикаментозне лікування ЦД 2 типу залежить від наявності супутніх захворювань і хронічних ускладнень, їхнього перебігу, особливостей лікування і необхідності корекції маси тіла. Головною метою є зниження кардіоренального ризику в хворих на ЦД 2 типу з високим ризиком АССЗ, тому особливий уваги потребують обрання раціональної медикаментозної терапії, зокрема з кардіо- та ренопротекторними властивостями, контроль маси тіла і кардіоваскулярних чинників ризику.

Зокрема, у пацієнтів із СН, діагностованими АССЗ або декількома чинниками ризику ССЗ перевагу потрібно надавати арГПП-1 з доведеною користю при ССЗ та iN3KTG-2 з доведеною користю в разі ССЗ.

Якщо показники HbA_{1c} перебувають поза межею цільових значень, вважається доцільним використання комбінованого призначення препаратів вищезазначених груп і ТЗД у низьких дозах. Пацієнтам із ХХН (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² та/або альбумінурія — альбумін/креатинін $\geq 3,0$ мг/ммоль, 30 мг/г), які отримують максимально толерантні дози iАПФ/БРА II, бажано першочергове використання групи iN3KTG-2 з первинними доказами припинення прогресування ХХН або арГПП-1 з доведеною користю при ССЗ (у разі відсутності ефективності чи протипоказань для призначення iN3KTG-2).

Важливим є те, що рішення про використання арГПП-1 або iN3KTG-2 з доведеною користю в пацієнтів із СН, ХХН, діагностованими АССЗ або декількома чинниками ризику ССЗ треба ухвалювати незалежно від фонового використання метформіну. Крім того,

спостерігаються більш високе абсолютне зниження ризику АССЗ, отже, і менша потреба в ЛЗ, необхідних для лікування.

Досягнення та підтримання цільових рівнів контролю глікемії та маси тіла

Перед призначенням медикаментозної терапії необхідно встановити індивідуальні цілі управління масою тіла:

- використати загальні поради щодо способу життя (лікувальне харчування / схеми харчування / фізична активність);
- запропонувати інтенсивну, засновану на доказах, структуровану програму контролю маси тіла.

Після цього варто розглянути необхідність призначення ЛЗ для схуднення або доцільність використання бariatричної хірургії.

Під час обрання цукрознижувальної терапії необхідно розглянути:

- режим лікування з подвійною ефективністю контролю рівня глюкози та маси тіла;
- ефективність цукрознижувальних засобів щодо контролю маси тіла: перевагу слід надавати препаратам із дуже високою ефективністю (семаглутид, тирзепатид); високу (дулаглутид, ліраглутид), проміжну ефективність мають арГПП-1 (не зазначені вище), іНЗКТГ-2, а нейтральну — інгібітори ДПП-4 та метформін.

Приємним є те, що цьогоріч науковим комітетом були відібрані роботи двох авторських колективів з України. Перша — Glycaemic variability is associated with diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes — виконана в ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії» МОЗ України (м. Київ) та в Національному університеті охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), представлена кандидатом медичних наук, доцентом Яною Саєнко під науковим керівництвом члена-кореспондента НАМН України, професора

Бориса Микитовича Маньковського. Друга робота — Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: link between arterial stiffness, insulin resistance, melatonin and some vasoactive peptides — виконана у Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького та в КНП Львівської обласної ради «Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний ендокринологічний центр», представлена доктором медичних наук,

професором Вікторією Сергієнко спільно з доктором медичних наук, професором Олександром Сергієнко.

Організатори досягли своєї мети: діабетична спільнота змогла скористатися даними останніх досліджень та інноваціями в галузі ЦД незалежно від форми участі, наявної поточної невизначеності щодо правил зустрічі й подорожей усім світом.

3v



Обговорення виступу з головою секції Autonomic rhythm професором Gerry Rayman (Велика Британія)

Анкета читача

Заповніть анкету
та надішліть за адресою:

ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання»
Вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

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

Прізвище, ім'я, по батькові

Спеціальність, місце роботи

Індекс

місто

село

район область

вулиця будинок

корпус квартира

Телефон контактний:

E-mail:

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Анкету також можна
заповнити тут:



Для нас важливо знати вашу думку!

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

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1.

2.

3.

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

Публікації яких авторів вас цікавлять?

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

На яку тему?

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

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. РП 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 з масою тіла, такого як дисглікемія (переддіабет або цукровий діабет 2 типу), гіпертензія, дисліпідемія або обструктивне апное сну. Якщо через 12 тижнів після прийому добової дози 3,0 мг хворий не втратив щонайменше 5 % від початкової маси тіла, застосування лікарського засобу Саксенда® слід припинити. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** **Дозування.** Початкова доза становить 0,6 мг на добу. Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту дозу слід збільшувати щотижня на 0,6 мг до досягнення добової дози 3,0 мг. **Спосіб введення.** Лікарський засіб Саксенда® призначений тільки для підшкірного введення. Його не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат вводять підшкірно 1 раз на добу у будь-який час незалежно від вживання їжі. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями були розлади травної системи (67,9 %). **Список побічних реакцій 3 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 °C) 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, симпозіумах, семінарах з медичної тематики.

Надлишкова вага та ожиріння в умовах стресу: ігнорувати чи реагувати?

Актуальність проблеми зайвої ваги та ожиріння важко переоцінити. Починаючи з 1980 року їх поширеність у світі зросла вдвічі і тепер охоплює приблизно третину населення планети. Рівень ожиріння різко виріс в обох статей і в усіх вікових групах, особливо серед осіб молодого віку і жінок. На жаль, Україна не стала винятком, що пов'язано, зокрема, з пандемією COVID-19, яка негативно позначилася на рівні фізичної активності популяції. Війна та вплив хронічного стресу також внесли свій вклад у поширеність ожиріння та супутніх проблем зі здоров'ям. Надлишкова вага та ожиріння в умовах хронічного стресу стали темою доповіді старшої наукової співробітниці, керівниці відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), докторки медичних наук Любові Костянтинівни Соколової і завідувачки кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, професорки, докторки медичних наук Ольги Василівни Булавенко. Доповідь прозвучала на черговому засіданні освітнього проєкту «Школа ендокринолога».

Ключові слова: ожиріння, надлишкова вага, індекс маси тіла, лептин, адипокіни, грелін, інсулінорезистентність, цукровий діабет, безпліддя, репродуктивна функція, синдром полікістозних яєчників, ліраглутид, стрес, COVID-19.

Для формування правильного підходу до ведення пацієнтів із надлишковою вагою та ожирінням необхідно насамперед розуміти, що собою являє жирова тканина (ЖТ) в людському організмі та які функції вона виконує.

В анатомії органи визначаються як макроскопічно розрізнені структури, які мікроскопічно складаються щонайменше з двох різних тканин, що взаємодіють для загальних функціональних цілей. Жировий орган відповідає цьому визначенню, оскільки він анатомічно відокремлений і складається з двох ЖТ: білої і бурої. Біла ЖТ розподіляється підшкірно і вісцерально, утворюючи жирові депо, і преважує в організмі дорослої людини, становлячи 15-40% від загальної маси тіла. Своєю чергою, бура ЖТ здебільшого локалізується в шийних, надключичних, паравертебральних, пахових ділянках і заочеревинному просторі,

на неї припадає лише 0,1-0,5% маси тіла. ЖТ в організмі людини виконує низку важливих функцій, забезпечуючи термоізоляцію, механічний захист і зберігання енергії. Але однією з найважливіших і найцікавіших, із клінічної точки зору, є її ендокринна функція (Cypess A.M., 2022).

Білі та бурі адипоцити виділяють багато пептидних гормонів (адипокінів), біоактивних ліпідів (ліпокінів) і молекул РНК з локальним (паракринним) і системним (ендокринним) впливом на мозок, β-клітини підшлункової залози, печінку, скелетні м'язи і серцево-судинну систему. Продукція та секреція адипокінів і ліпокінів залежить від енергетичного статусу ЖТ. Завдяки ендокринній дії ці фактори сприяють системному енергетичному метаболізму, регулюючи апетит, термогенез, метаболізм глюкози і ліпідний обмін.

Ендокринні фактори, що їх у здоровому стані виділяють біла і бура ЖТ, підтримують функції органів і метаболічний гомеостаз (Scheja L. et al., 2019). При цьому клінічно значущий вплив ЖТ на організм зумовлений центральними гормонами ЖТ, до яких належать лептин, адипонектин. Регуляція передачі сигналів і реалізація біологічної функції гормонів ЖТ відбувається на різних рівнях, у тому числі і на рівні екзосомальної мікроРНК і ліпокінів, що в подальшому впливає на епігенетику. Саме тому варто говорити про прогностично негативний вплив ожиріння на функціонування деяких органів і систем у майбутньому. Детальніше функція та біологічний вплив кожного з гормонів, що секретує ЖТ, наведені в таблиці 1.

При ожирінні гіпертрофічні адипоцити й імунні клітини, які містяться в ЖТ, прискорюють формування хронічного прозапального профілю зі зміненою секрецією адипокінів і ліпокінів, що супроводжується метаболічним дисбалансом (Scheja L. et al., 2019).

Надлишок ЖТ супроводжується порушенням апетиту, гомеостазу глюкози, секреції інсуліну, функції β-клітин підшлункової залози з підвищенням ризику розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Усе це відбувається

на тлі неспецифічного запалення, що спричинює ремоделювання судин, впливає на серцево-судинний ризик і призводить до розвитку метаболічної жирової хвороби печінки. Саме тому лікар будь-якої спеціальності має ставитися до ожиріння як до системного хронічного захворювання, яке потребує обов'язкового лікування, а не як до косметично-естетичної проблеми.

Ожиріння – це не лише медико-соціальна, але й демографічна проблема, адже адипокіни – важливі регулятори репродуктивної функції у відповідь на зміни енергетичного балансу.

Так, лептин, ціліарний нейротрофічний фактор (CNTF) і несфатин посилюють секрецію лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і пригнічують апетит. Крім того, лептин підвищує тонуус симпатичної системи і тим самим регулює функцію адипоцитів. Лептин, адипонектин і фактор некрозу пухлини-α (TNF-α) безпосередньо впливають на функцію яєчників, тоді як ангіопетин-подібний білок-4, резистин і вісфатин регулюють чутливість до інсуліну, гомеостаз глюкози і ліпідний обмін. Основні адипокіни та їх вплив на репродуктивну систему відображені в таблиці 2.

Продовження на стор. 18.

Таблиця 1. Регуляція, передача сигналів і фізіологічні функції гормонів ЖТ (Scheja L. et al., 2019)	
Гормон ЖТ	Фізіологічні функції
Лептин	Центральний механізм (ЦНС): • посилення реакції на голодування • зниження апетиту • збільшення витрат енергії • зменшення втрат тепла • посилення глюконеогенезу в печінці • зниження резистентності до інсуліну Периферичний механізм: • зменшення секреції інсуліну • зниження атерогенезу
Адипонектин	• зменшення запалення • підвищення чутливості до інсуліну • підвищення метаболізму жирних кислот • зниження глюконеогенезу
Адипсин	• зменшення запалення завдяки очищенню від мертвих клітин • посилення запалення внаслідок хемотаксису • підвищення секреції інсуліну через рецептор C3a
FABP4	• посилення глюконеогенезу • підвищення інсулінорезистентності • посилення атерогенезу
Нейрорегулін 4	• зниження DNL гепатоцитів • зменшення загибелі еритроцитів • зниження резистентності до інсуліну • зменшення ознак стеатогепатиту • посилення ангіогенезу ЖТ • підвищення іннервації ЖТ
Екзосомальні мікроРНК	• зниження експресії FGF21 в печінці • зниження ангіогенезу • зменшення ожиріння
Ліпокіни: FAHFAz з DNL	• підвищення толерантності до глюкози • підвищення секреції ГПП₁ • підвищення секреції інсуліну
Ліпокіни: пальмітолеат	• зменшення запалення • зменшення атерогенезу • покращення гомеостазу глюкози
Ліпокіни: 12,13-diHOME	• підвищення активності бурої ЖТ • посилення окислення жирних кислот у скелетних м'язах • підвищення транспорту жирних кислот
Примітки. DNL – ліпогенез de novo; FGF21 – фактор росту фібробластів-21, FAHFAs – складні ефіри жирних кислот і оксикислот; ГПП ₁ – глюкагоноподібний пептид-1.	

Таблиця 2. Основні адипокіни та їх вплив на репродуктивну систему (Hausman G.J. et al., 2010)		
Фактор, який секретується ЖТ	Зв'язок з ожирінням	Відомий або прогнозований вплив на репродукцію або метаболізм
Лептин	Збільшення рівня в разі накопичення ЖТ	Регуляція секреції ЛГ і стероїдогенезу фолікулів
Адипонектин	Зменшення рівня в разі ожиріння	Плейотропний вплив на овуляцію, стероїдогенез і функцію плаценти
Несфатин	Невідомо	Пригнічує апетит і стимулює секрецію ЛГ
Вісфатин	Збільшення рівня в разі вісцерального ожиріння в щурів. Немає зв'язку з ожирінням у свиней	Підвищення чутливості до інсуліну
TNF-α	Збільшення рівня в разі ожиріння	Впливає на функцію жовтого тіла, преовуляторного фолікула
Інтерлейкін (ІЛ) -6, цитокіни	Збільшення рівня в разі ожиріння	Залучається до запальних процесів, овуляції, стероїдогенезу, апоптозу
CNTF	Невідомо	Пригнічує апетит, стимулює секрецію ЛГ
Ангіопетин-подібний білок-4	Рівень корелює з ожирінням	Регулює гомеостаз глюкози, ліпідний обмін і чутливість до інсуліну
Резистин	Збільшення рівня в разі ожиріння	Зниження чутливості до інсуліну
Кістковий морфогенетичний білок-15	Відсутня кореляція з ожирінням у зростаючої свині	Потужний стимулятор проліферації гранульозних клітин і селективний модулятор дії фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ)

Надлишкова вага та ожиріння в умовах стресу: ігнорувати чи реагувати?

Продовження. Початок на стор. 17.

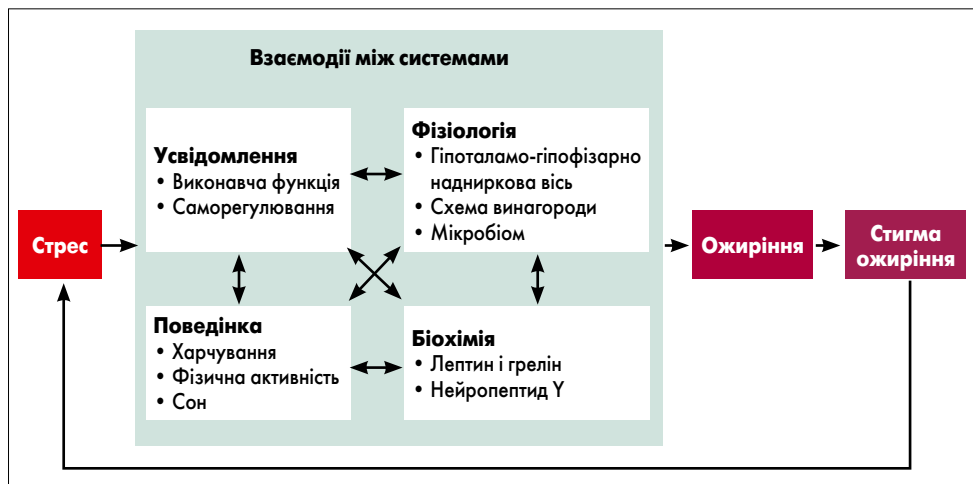


Рис. 1. Стрес та ожиріння: модель взаємозв'язку (Tomiyama A.J., 2019).

Таким чином, ЖТ є ендокринним органом, який впливає на репродуктивну вісь шляхом (Татарчук Т.Ф., 2021):

- ароматизації андрогенів в естрогени (з підтриманням ароматазних ферментів);
- метаболізму естрогенів у 17-гидроксильованих формах (високоактивні метаболіти) з підтриманням ферментів 17-гидроксистероїддегідрогенази;
- накопичення стероїдних гормонів;
- зниження синтезу секс-стероїд-зв'язувального глобуліну (СССГ) в печінці, тим самим підвищуючи рівень вільно циркулюючих андрогенів і естрогенів.

Ожиріння негативно впливає на жіночу фертильність і призводить до порушення менструального циклу, нерегулярної овуляції та тривалої відсутності зачаття. Пацієнткам із цією патологією важче завагітніти, навіть застосовуючи допоміжні репродуктивні технології. Так, жінки з ожирінням, які проходять через процедуру екстракорпорального запліднення, мають менші ооцити і нижчу ймовірність нормального запліднення. Метаболічний дисбаланс, спричинений надлишком ЖТ, впливає і на перебіг вагітності та пологів: у жінок з ожирінням класу III (індекс маси тіла (ІМТ) >40 кг/м²) ймовірність

народження живої дитини на 50% нижча, ніж у жінок із нормальним ІМТ (Marquard et al., 2011; Shah et al., 2011).

Репродуктивна дисфункція при ожирінні зумовлена складним багатофакторним патогенезом, що призводить до формування замкненого кола. Однією з його складових є метаболічний дисбаланс, який спричиняє підвищення утворення активних форм кисню і розвитку оксидативного стресу. Останній стає причиною апоптозу гранульозних клітин, зниження рівня естрадіолу, росту і розвитку ооцитів, що безпосередньо впливає на якість ооцитів і призводить до негативних репродуктивних наслідків (Agrom Prasad S. et al., 2016).

Іншою важливою складовою патогенезу зазначеного стану є стрес, зумовлений як впливом зовнішніх факторів (зміни довкілля, психоемоційний тиск, вимоги, пандемія, війна), так і власне стигмою ожиріння, яка супроводжується гіперкортизолемією, порушенням поведінкових реакцій, пов'язаних із харчуванням, і ще більше поглиблює метаболічний дисбаланс. Модель взаємозв'язку стресу й ожиріння відображена на рисунку 1.

Говорячи про взаємозв'язок стресу й ожиріння, не можна не згадати про

посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), який є гострою проблемою в умовах воєнного часу.

Відомо, що ПТСР призводить до центрального ожиріння, змін у мозку та, імовірно, змін рівнів гормонів апетиту (лептину, нейропептиду Y, греліну, адипонектину, РР). Зміни в мозку, а також зміни рівнів гормонів апетиту можуть пояснювати зв'язок між ПТСР і центральним ожирінням. Своєю чергою, центральне ожиріння призводить до підвищення кров'яного тиску, рівнів маркерів запалення і розвитку таких супутніх захворювань, як метаболічний синдром, ЦД, серцево-судинні захворювання та порушення репродуктивної функції (Farr O.M. et al., 2014).

Факторами, що погіршують перебіг ПТСР, є дієта, сімейний анамнез, стать, раса, прийом антипсихотиків і наявність супутньої психіатричної патології (депресія та ін.).

Дослідження харчової поведінки людей в умовах стресу показали, що особи, які початково мають надлишкову вагу або масу тіла на верхній межі норми, зазвичай більш схильні до збільшення ваги під час стресу, тоді як особи з нормальною або недостатньою вагою — ні. Так, 70% учасників проспективних досліджень повідомили про збільшення споживання їжі під час стресу, тоді як зниження апетиту спостерігали лише у 30% спостережуваних (Herhaus et al., 2020).

Під час стресу, незалежно від того, чи збільшується загальне споживання калорій, відбувається зміщення харчової поведінки в бік споживання «комфортної їжі», до якої належать солодощі, випічка, пікантні закуски. Це легко пояснюється, адже швидко всмоктування глюкози з цих продуктів супроводжується викидом ендорфінів і сприймається тілом як задоволення (Dallman M.F., 2010).

Ще одним фактором, що зумовлює прогресування ожиріння в умовах стресу, є хронічний дефіцит нічного сну (<6 год), який збільшує схильність до підвищення маси тіла й адипозопатії з більшим умістом вісцерального жиру. Підраховано, що на кожну втрачену годину сну підвищення ІМТ може становити 1,22 кг/м².

Порушення сну супроводжується такими патогенетичними процесами (Kessler C., 2021):

- підвищенням рівня кортизолу;
- зміною центральних і периферичних сигнальних шляхів гормонів голоду;
- стимуляцією адипоцитами синтезу прозапальних цитокінів, оскільки зниження рівня мелатоніну автоматично призводить до гіперінсулінемії та зменшення чутливості тканин до інсуліну;
- зниженням рівнів гормонів насичення (лептину), тиреотропного гормону (ТТГ) й адипонектину — потужного протизапального гормону, який утворюється з жирів.

Реалізація негативного впливу стресу на організм відбувається через вісь гіпоталамус-гіпофіз-наднирники. Ця жорстко регульована система являє собою один із механізмів реагування організму на гострий і хронічний стрес. Тривалий стрес і/або неадекватна регуляція системи стресу можуть призвести до хронічного гіперкортицизму або, у деяких випадках, притуплення реакції кортизолу на стрес, що сприяє інсулінорезистентності, прогресуванню ожиріння та ЦД 2 типу (Gianotti I., 2021).

Ба більше, гострий і хронічний стрес через вісь гіпоталамус-гіпофіз-наднирники та ЦНС може посилити метаболічні порушення, підтримуючи запальний процес. ЖТ і запалення тісно взаємопов'язані, а хронічне запалення ЖТ призводить до інсулінорезистентності, коли надмірне збільшення вісцеральної білої ЖТ спричинює каскад біологічних процесів, зокрема мітохондріальну дисфункцію, гіпоксію та загибель адипоцитів, які, як вважають, сприяють запаленню (Gianotti I., 2021).

Хронічні стресові ситуації, порушення сну та гіперстимуляція надниркових залоз або гіпоталамус-гіпофізарно-надниркової системи призводять до підвищення рівня циркулюючого кортизолу. А це — головний чинник серед адипогенних ушкоджувальних факторів. Порушена (або згладжена) циркадна варіабельність рівня кортизолу прямо корелює з розподілом жиру у верхній частині тіла. Аномальні добові ритми кортизолу в разі нерегулярного графіка харчування підвищують ризик гіпертрофії вісцеральних адипоцитів (Kessler C., 2021).

Усі ці патогенетичні процеси негативно відображаються на здоров'ї організму як системи і призводять до розвитку численних ускладнень і супутніх захворювань, пов'язаних з ожирінням (табл. 3).

З огляду на це, стає зрозуміло, що ожиріння — це хронічне комплексне багатфакторне прогресуюче рецидивне захворювання, яке потребує обов'язкового моніторингу і лікування. Лікар кожної спеціальності має виносити це захворювання в діагноз, тим самим наголошуючи на його впливі на здоров'я загалом.

Своєю чергою, зниження і контроль маси тіла при ожирінні супроводжується низкою позитивних наслідків для здоров'я та репродуктивної функції зокрема, а саме (Gill L. et al., 2021):

- покращенням фертильності;
- зниженням рівнів андрогенів;
- покращенням якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я;
- підвищенням чутливості до інсуліну;
- профілактикою або досягненням ремісії ЦД 2 типу;
- зменшенням рівня глікованого гемоглобіну;
- зниженням артеріального тиску;
- покращенням ліпідного профілю крові;
- зниженням ризику смерті від кардіоваскулярних причин;
- зменшенням тяжкості апное уві сні;
- зниженням ризику розвитку раку грудей;
- покращенням стану при НАЖХП;
- профілактикою або покращенням перебігу СПКЯ;

Таблиця 3. Коморбідні стани та ускладнення, пов'язані з ожирінням (Cypess A.M., 2022)

Нейропсихосоціальні • Інсульт • Катаракта • Депресія • Ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія • Псевдопухлина головного мозку	Онкологічні Рак грудей, матки, яєчників, стравоходу, шлунка, товстої кишки або прямої кишки, печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, нирок, щитоподібної залози та мозкових оболонок і множинної мієломи
Легеневі • Обструктивне апное уві сні • Тромбоемболія легеневої артерії • Легенева гіпертензія	Імунологічні • Хронічне запалення • Підвищена схильність до інфекції, зокрема COVID-19
Шлунково-кишкові • НАЖХП і НАСГ • Захворювання жовчного міхура • Панкреатит	Серцево-судинні • Ішемічна хвороба серця • Гіпертонія • Дисліпідемія • Тромбоз • Флебіт • набряки гомілок і стоп
Ендокринні • ЦД 2 типу	Опорно-руховий апарат • Біль у попереку • Дегенерація хребцевого диска • Остеоартроз • Подагра
Репродуктивні • Аномальні менструації • Безпліддя • СПКЯ • Чоловічий гіпогонадизм	
Примітки. НАЖХП — неалкогольна жирова хвороба печінки; НАСГ — неалкогольний стеатогепатит; СПКЯ — синдром полікістозу яєчників.	

- зменшенням ризику розвитку онкогінекологічних захворювань;
- нормалізацією овуляції;
- зменшенням стресового нетримання сечі;
- зниженням ризику дисменореї;
- покращенням стану суглобів і зниженням ризику остеоартрозу.

У жінок з ожирінням для покращення перебігу СПКЯ рекомендується досягнення зниження маси тіла на 5-15%, при лікуванні безпліддя – зниження ваги на $\geq 10\%$ спрямоване на збільшення ймовірності зачаття та живонародження (Garvey W. et al., 2016).

При цьому обов'язковою умовою успішного лікування ожиріння є комплексний підхід, що передбачає лікувальне харчування, фізичні вправи, поведінкову терапію, фармакотерапію, і, у крайньому разі, – баріатричну хірургію.

Однією з основних перешкод, що знижує прихильність пацієнтів до лікування ожиріння, є повторний набір втрачених кілограмів. Так, спостереження за пацієнтами, які втратили вагу за допомогою обмеження калоражу раціону і поведінкової психотерапії, виявило, що через 5 років вага поверталася до вихідних показників, незважаючи на обрану тактику модифікації життя (Wadden et al., 1993). При цьому повторне лікування ожиріння цими методами буде вже менш ефективним через адаптивні механізми.

Маса тіла суворо регулюється складною гомеостатичною системою, і потужні нейроендокринні механізми захищають організм від втрати ваги, унаслідок чого пояснюється понад 95% рецидивів (повторного набору ваги), які зазвичай пов'язані з поведінковою терапією ожиріння. Те саме спостерігають, коли відміняють фармакологічне лікування або виконують оборотну баріатричну операцію (Ogunleye M. et al., 2015; Karmali S. et al., 2013).

При цьому втрата ваги через обмеження калорій може спричинити реакцію організму у вигляді сповільнення метаболізму і зміни рівнів гормонів, що

регулюють апетит (Jam Y.V. et al., 2016; Sumithran P. et al., 2011).

Саме тому лікар має сприяти припиненню фізіологічного «перетягування канату» між втратою і відновленням ваги за допомогою фармакотерапії. Згідно з міжнародними рекомендаціями щодо лікування надмірної ваги та ожиріння в дорослих, одночасна модифікація способу життя і фармакотерапія для довготривалого контролю ваги показана пацієнтам:

- з $IMT \geq 27 \text{ кг/м}^2$ і такими коморбідними станами, як предіабет, ЦД, артеріальна гіпертензія (АГ), СПКЯ, обструктивне апное уві сні;
- з $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$.

Ці показання відображені в рекомендаціях із лікування ожиріння в дорослих Американської асоціації клінічної ендокринології (AACE) / Американської колегії ендокринологів (ACE) і Канадських клінічних гайдлайнів із лікування ожиріння (рис. 2).

Поки налтрексон/бупропіон не зареєстрований в Україні, тому ключовим препаратом для лікування ожиріння, ефективним і безпечним, що підтверджено низкою клінічних рандомізованих досліджень, є ліраглутид у терапевтичній дозі 3,0 мг/добу. Препарат маркетується на ринку України фармацевтичною компанією Novo Nordisk під торговою назвою Саксенда®.

У дослідженні з ефективності та безпеки препарату Саксенда® SCALE MAINTENANCE взяли участь 422 пацієнти з ожирінням. Протягом 12-тижневого вступного періоду пацієнти мали втратити $\geq 5\%$ початкової маси тіла за рахунок низькокалорійної дієти (від 1200 до 1400 ккал на день) і збільшення фізичних навантажень. Після цього учасники до низькокалорійної дієти та фізичних вправ додатково отримували або препарат Саксенда® 3,0 мг/добу, або плацебо (контроль) протягом року.

У результаті було встановлено, що застосування ліраглутиду (Саксенда®) в дозі 3,0 мг/добу сприяє додатковій втраті ваги на 6,2%, порівняно з 0,2% у групі плацебо, та утриманню результату зниження маси тіла, досягнутому при застосуванні дієти і фізичних вправ. 81% осіб з ожирінням, рандомізованих у групу застосування препарату

Саксенда® + дієта і фізичні вправи, зберегли втрату ваги на рівні $\geq 5\%$ порівняно з 49% осіб у групі плацебо + дієта і фізичні вправи (Wadden T.A. et al., 2013).

Ще одним об'єктивним параметром, що свідчить про клінічну ефективність препарату Саксенда® в дозі 3,0 мг підшкірно 1 раз на добу, є зменшення окружності талії в середньому на 8,2 см на 56-му тиж лікування (дослідження SCALE Obesity and Prediabetes, Pi-Sunyer X. et al., 2015). Це підтверджує, що зниження маси тіла при застосуванні ліраглутиду відбувається саме завдяки втраті переважно вісцерального жиру порівняно з підшкірним (Sunyer X. et al., 2015).

Під час терапії ожиріння ліраглутидом варто пам'ятати таке:

- ✓ Лікування потрібно починати з дози 0,6 мг, повільно збільшуючи її щотижня на 0,6 мг до досягнення підтримувальної добової дози – 3,0 мг.
- ✓ Відповідь на лікування ліраглутидом у терапевтичній дозі потрібно оцінювати не раніше ніж через 3 міс, тобто в середньому через 4,5 міс після початку прийому Саксенда® (1,5 міс – період титрації дози). При цьому втрата 5% від вихідної маси тіла уже є показником достатньої ефективності лікування.
- ✓ За необхідності перед початком лікування варто провести УЗД черевної порожнини з акцентом на жовчний міхур і жовчовивідні шляхи, оскільки і втрата ваги, і застосування ліраглутиду призводять до згущення жовчі і підвищують ризик розвитку жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ). Потрібно розглянути можливість проведення планового оперативного втручання в пацієнтів із ЖКХ перед початком прийому ліраглутиду, для мінімізації ризиків, пов'язаних із лікуванням.
- ✓ Якщо пацієнт незадовільно переносить підвищення дози, можна тимчасово повернутися до попередньої дози, яка добре переносилася, і знову спробувати підвищити дозу через кілька днів або через тиждень залежно від переносимості, або ж відкласти збільшення дози на тиждень. Також можна змінити час введення

препарату, наприклад увечері перед сном.

- ✓ Порадити пацієнтам пристосувати їхні харчові звички з метою запобігання побічним ефектам, зокрема їсти часто, але малими порціями, добре пережовувати їжу, обмежувати об'єм напоїв під час прийому їжі, уникати різких запахів і жирних продуктів.
 - ✓ Нагадати пацієнту, що більшість побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту мають зазвичай тимчасовий характер і легкий або помірний ступінь, зникають з часом і не потребують припинення лікування.
 - ✓ Якщо лікування препаратом Саксенда® було перервано з будь-яких причин й при відновленні застосування його необхідно розпочинати з дози 0,6 мг/добу і проводити повільну титрацію, навіть якщо попередньо пацієнт добре переносив дозу 3,0 мг/добу.
- Таким чином, ЖТ – це метаболічно динамічний орган, який є основним місцем зберігання надлишку енергії, але також служить і ендокринним органом, здатним синтезувати низку біологічно активних сполук, які регулюють метаболічний гомеостаз.

Пептидні гормони (адипокіни), біоактивні ліпіди (ліпокіни) та мікроРНК, які секретуються адипоцитами, чинять множинний вплив на інші органи і системи. Ці біологічно активні сполуки відіграють важливу роль у підтриманні здоров'я, але також залучені в розвиток патологічних станів, пов'язаних з ожирінням. Надмірне відкладення жиру спричинює порушення регуляції цих сполук, що негативно впливає на здоров'я та призводить до численних супутніх захворювань, спричинених ожирінням.

Ожиріння – це складне прогресуюче рецидивне хронічне захворювання, яке характеризується патологічним або надмірним умістом жиру в організмі і погіршує здоров'я. Хронічний перебіг ожиріння, як і метаболічна адаптація, спричинена втратою маси тіла, потребує боротьби впродовж усього життя людини, а розуміння складного патогенезу ожиріння та його наслідків допоможе вибрати кращу стратегію лікування.

Фармакотерапія ожиріння має застосовуватися в пацієнтів з $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ або $IMT \geq 27 \text{ кг/м}^2$ за наявності супутніх хвороб, пов'язаних з ожирінням (предіабет, ЦД, АГ, обструктивне апное уві сні, СПКЯ).

Препаратом 1-ї лінії при лікуванні ожиріння є ліраглутид (Саксенда®) в дозі 3 мг/добу, підшкірно. Результати клінічних досліджень і досвід застосування препарату в умовах реальної клінічної практики показують, що ліраглутид може застосовуватися для зниження маси тіла, утримання результату втрати ваги, а також для запобігання відновленню набору маси тіла. Окрім того цей препарат сприяє покращенню загального здоров'я і самопочуття, зменшенню ризику розвитку ускладнень і прогресування супутньої патології, відповідно покращуючи загальний прогноз, якість і тривалість життя пацієнтів, що і є метою кожного лікаря.

Список літератури – у редакції.

Підготувала Ганна Кирпач



Рис. 2. Алгоритм фармакотерапії ожиріння згідно з рекомендаціями Канадських клінічних гайдлайнів із лікування ожиріння в дорослих

Дитяче ожиріння: огляд поточних і майбутніх варіантів лікування

Ожиріння все більш поширюється в педіатричній популяції по всьому світу. Водночас зі збільшенням поширеності також зростає і тяжкість ожиріння. У сукупності ці результати демонструють тривожну тенденцію і наголошують на значущості однієї з найбільших проблем громадського здоров'я. Дитяче ожиріння чинить вплив на багато органів в організмі та пов'язане як зі значною захворюваністю, так і з передчасною смертю. Поширеність ускладнень, спричинених ожирінням, як-от дисліпідемія, гіпертензія, жирове переродження печінки і психосоціальна стигматизація, у дітей також зростає дедалі більше.

Ключові слова: ІМТ, дитяче ожиріння, зміна способу життя, педіатрія, фармакотерапія

Рекомендації щодо лікування наразі зосереджені на зміні способу життя та поведінки. Тоді як фармакотерапія і хірургічне лікування призначені для пацієнтів, в яких попередні заходи виявилися не ефективними. Дослідження ожиріння в дорослих дало можливість розробити нові фармакологічні методи лікування, які були схвалені і запроваджені в клінічну практику; однак дослідження і впровадження цих методів лікування в педіатричну практику поки дещо відстає. Незважаючи на відносну нестачу широкомасштабних досліджень у порівнянні з дорослим населенням, проводяться випробування нових методів лікування, що допоможе в майбутньому розширити можливості лікування дитячого ожиріння. У цьому огляді підсумовано сучасні дані щодо лікування ожиріння у дітей, зокрема медикаментозні і хірургічні підходи, розглянуто як перспективні терапевтичні засоби, так і ті, що спричиняють втрату ваги, але мають інші показання. Для кожного з варіантів лікування наведено останні дослідження і продемонстровано потенційну ефективність і обмеження щодо застосування.

Вступ

Дитяче ожиріння стало проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Щороку кількість дітей із надмірною вагою або ожирінням зростає. В Англії за Національною програмою вимірювання дітей проводять огляди серед дітей, що навчаються в нульовому (віком 4-5 років) і 6-му (віком 10-11 років) класах. Результати досліджень у 2019-2020 рр. показали, що поширеність ожиріння в нульових (підготовчих) класах становила 9,9% і зростала до 21,0% у 6-х класах [1]. За допомогою програми було з'ясовано, що хлопчики частіше страждають на ожиріння; також було встановлено, що діти, які мешкають у бідних районах, більш ніж удвічі схильніші до ожиріння порівняно з тими, хто живе в заможних районах [1]. Серед дорослого населення поширеність ожиріння зросла з 14,9% у 1993 р. до 28,7% у 2017 р. [3]. З ожирінням пов'язана низка ускладнень, це, зокрема, серцево-судинні захворювання, проблеми із суглобами, цукровий діабет (ЦД) 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, апное уві сні, проблеми статевого дозрівання та підвищений внутрішньочерепний тиск [4]. Ці стани чинять значний вплив не лише на фізичне, а й на психічне здоров'я та якість життя.

Важливим є вирішення проблеми дитячого ожиріння на ранніх стадіях, щоб запобігти появі ускладнень у майбутньому. Зі зменшенням кількості дітей з ожирінням зменшиться поширеність ожиріння серед дорослих.

Нині лікування дитячого ожиріння зосереджено на зміні способу життя і витрачання більшій кількості калорій, аніж споживається [5]. У деяких пацієнтів зміни способу життя спрацьовували, але загальна тенденція зростання цієї проблеми показала, що цього не завжди достатньо [6]. Фармакотерапія набирає обертів серед дорослого населення, і попри те, що дані щодо ефективності цих ліків у дітей і молоді обмежені, імовірно, вони можуть бути цінним доповненням у лікуванні ожиріння в пацієнтів зазначеної категорії.

Метою цього огляду є оцінка як поточних методів лікування ожиріння в дітей, так і можливих терапевтичних варіантів для застосування в майбутньому, з основним акцентом на фармакологічних утручаннях.

Матеріали і методи

Головним джерелом для пошуку літератури, використаної в огляді, був PubMed. Ключовими словами були: дитяче ожиріння, підлітки, фармакотерапія, метморфін, орлістат, глюкагоноподібний пептид-1, сибутрамін, топірамат, фентермін, лоркасерин, сетмеланотид, ліздексамфетамін, налтрексон, бупропіон, флуоксетин, зонісамід, метрелептин та бариатрична хірургія. Пошук даних зосереджувався на педіатричних дослідженнях осіб молодших 18 років, але, там, де дані були обмеженими, розглядали дослідження, проведені серед дорослого населення.

Визначення

Ожиріння характеризується надмірним накопиченням жиру в жировій тканині, діагностується за допомогою показника індексу маси тіла (ІМТ), що є відношенням ваги людини до її зросту.

У людей із сильно розвиненою мускулатурою ступінь ожиріння не корелює з ІМТ; однак для більшості людей ІМТ вважають точним показником для оцінки ожиріння. У дорослих ожиріння діагностують, якщо ІМТ ≥ 30 кг/м², а надмірну вагу – якщо ІМТ ≥ 25 кг/м². У педіатрії ожиріння виявляють, порівнюючи вагу з віком дитини, що відображає зміну складу тіла під час фізичного розвитку.

У багатьох країнах для визначення ваги і зросту використовують довідкові таблиці, що зумовлює різні визначення «ожиріння». Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) надлишкова вага встановлюється, якщо ІМТ для певного віку більш ніж на 1 стандартне відхилення перевищує медіану нормативного показника росту й розвитку за ВООЗ, а ожиріння – якщо перевищує більш як 2 стандартні відхилення [7]. Міжнародна цільова група з питань ожиріння використовує для діагностування надмірної ваги в осіб віком 18 років граничні значення ІМТ 25, для ожиріння – 30, а також LMS-криві для кількох країн, створені для дитячої вікової групи [8].

У США Центри з контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) визначають надлишкову вагу, якщо показник ІМТ перебуває в діапазоні від 85-го до 95-го перцентіля, а ожиріння – на рівні ≥ 95 -го перцентіля, на основі центилів ІМТ за віком і статтю [9].

У Сполученому Королівстві Королівський коледж педіатрії та дитячого здоров'я (Royal College of Paediatrics and Child Health) визначає дитяче ожиріння як ІМТ, що становить ≥ 98 -го перцентіля для дітей і підлітків того самого віку і статі. Надмірну вагу визначають як ІМТ, що становить ≥ 91 -го перцентіля та < 98 -го перцентіля для дітей і підлітків того самого віку і статі.

Нефармакологічні методи лікування

Рекомендації Національного інституту охорони здоров'я та догляду (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) наразі рекомендують зміну способу життя як основний підхід до лікування дитячого ожиріння, що передбачає необхідні зміни в дієті задля зменшення споживання калорій [5, 10].

У рекомендаціях NICE стверджується, що не доцільно заохочувати дотримуватися обмежувальних і незбалансованих дієт, оскільки вони неефективні в довгостроковій перспективі й можуть бути небезпечними.

Усіх дітей з ожирінням потрібно заохочувати змінити свій раціон, але це не має бути єдиним підходом до лікування [11]. Ojeda Rodriguez та співавт. довели, що інтенсивне втручання у спосіб життя (помірна гіпокалорійна дієта, фізичні вправи і навчання раціональному харчуванню) успішно знижує показник стандартного відхилення ІМТ (SDS) у дітей і молодих осіб з абдомінальним ожирінням [12].

На лікування ожиріння в дітей можуть впливати фактори довкілля. Важливо враховувати умови в школах: щоб фонтани з водою були у вільному доступі і щоб харчування зосереджувалося на забезпеченні дітей здоровими варіантами обіду [13]. Не дивно, що такі фактори, як відсутність сніданку, підвищений уміст жирів і вуглеводів у раціоні і низьке споживання здорової їжі (фруктів, овочів і молочних продуктів), пов'язані з розвитком ожиріння в дітей [14-16].

Було доведено, що підсолоджені напої підвищують ризик надмірної ваги або ожиріння в дітей, також було виявлено зв'язок між меншим умістом цукру і зниженням ІМТ [5, 17, 18-21]. У 2015 р. ВООЗ надала рекомендації щодо зменшення вмісту цукру в раціоні як дорослих, так і дітей [16, 22].

У 2018 р. Сполучене Королівство запровадило податок на солодкі напої, і, навіть незважаючи на те що загальний обсяг продажів безалкогольних напоїв не змінився, дані показують, що за останні декілька років люди купують менше солодких напоїв, а отже, споживають менше цукру [23]. Уряд Великої Британії продовжує підтримувати здоровий спосіб життя серед населення, обмежуючи з квітня 2022 року рекламу нездорової їжі [24]. Намано та співавт. виявили, що доступність закладів швидкого харчування була значною мірою пов'язана з дитячим ожирінням [25]. Настановою, розробленою Ендокринним товариством, рекомендує зменшити споживання жиру й цукру, фаст-фуду та вживати свіжі фрукти замість соків [4, 26, 27]. У настанові також рекомендовано контролювати розмір порції та регулярність харчування, щоб уникнути перекусів впродовж дня [4, 6, 28-31]. Tier та співавт. довели, що мультидисциплінарна програма лікування значно знижує SDS ІМТ, але споживання солодких напоїв і закусок перед програмою не вплинуло на ступінь ожиріння на початку терапії або втрату ваги впродовж року лікування [32].

З огляду на обмежувальні дієти, Eneli та співавт. дослідили результат 12-місячної протеїно-зберігаючої модифікованої швидкої дієти (protein sparing modified fast, PSMF) за участю 21 дорослого з тяжким ступенем ожиріння. Дієта полягала в зменшенні вмісту калорій і вуглеводів і збільшенні кількості білків. Результати показали, що вага й ІМТ зменшилися на 3-му і 6-му міс, проте прихильність до цієї дієти впродовж дослідження знизилася [33]. Andela та співавт. опублікували огляд літератури для оцінки ефективності й безпеки в дітей і молодих людей дієти з дуже низьким умістом енергії (very low energy diet, VLED). В основі VLED лежить споживання менш ніж 800 ккалорій на добу або менш ніж 50% загальних витрат енергії людиною [34]. З цього огляду можна зробити висновок, що зниження маси тіла в дітей і молоді є суттєвим, за умов дотримання VLED впродовж щонайменше 6 міс [34]. Безпосереднє порівняння VLED і звичайної дієти становить труднощі через обмеження даних, але з огляду зрозуміло, що зниження ваги є значнішим за дієти VLED [34]. Були помітними покращення показників артеріального тиску (АТ), а також рівнів інсуліну і загального холестерину [34].

За умов дотримання VLED в молоді покращувався рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) і зменшувалася потреба в медикаментозній терапії ЦД 2 типу [34-36]. Схожі результати були задокументовані серед дорослого населення [37]. Науковці зазначили, що дані про побічні ефекти в переглянутих дослідженнях описані не дуже детально. Загалом, задокументованими побічними ефектами були втома і постуральна гіпотензія [34]. Незмінними залишаються занепокоєння щодо дефіциту

електролітів, тому їх рекомендують приймати у вигляді добавок. Таким чином, дієта VLED є безпечною в разі короткострокового її дотримання, проте в разі довготривалих досліджень спостерігатимуться несприятливі ефекти [34].

Відповідно до Національних рекомендацій дітям варто вдаватися до вправ із помірним фізичним навантаженням по 60 хв щодня [11, 15, 16]. З'ясувалося, що поєднання аеробних і силових тренувань є кориснішим для втрати ваги і зменшення окружності талії [38]. Було доведено, що школа є важливим фактором у заохоченні дітей і молоді до фізичної активності та значно знижує ризик розвитку ожиріння [39, 40]. У ході розгляду підходів до боротьби з ожирінням виявилось, що фізична активність у школах сама по собі здатна зменшувати ІМТ, окружність талії в жінок, товщину шкірної складки та жирові відкладення [39]. Підмічено, що більш доступна фізична активність, як у школі, так і вдома, є кориснішою для дітей з ожирінням [39]. Сьогодні зміна способу життя є першим методом лікування дитячого ожиріння. Для отримання ефекту зміна способу життя має передбачати поєднання покращення дієти та фізичну активність.

Фізіологічні наслідки дитячого ожиріння широко описані в літературі, не лишаються непоміченими також емоційні і психологічні наслідки життя з ожирінням. Дослідження показують, що діти й підлітки з надмірною вагою схильніші до розладів психічного здоров'я,

таких як депресія, тривога, низька самооцінка, а також до психосоціальних проблем [41-44]. Park та співавт. довели, що діти, які живуть з ожирінням, відчувають стрес у 4,5 рази частіше, ніж їхні однолітки зі здоровою масою тіла [45]. Вважають, що психосоціальні проблеми і стигматизація життя з ожирінням разом із фізичними обмеженнями і зниженням якості життя замикають хибне коло. Це, своєю чергою, ще більше закарбовує проблеми з психічним здоров'ям і такий спосіб життя, що сприяє розвитку ожиріння. Таким чином, ожиріння відіграє роль провокаційного і підтримувального фактора, що призводить до серйозних наслідків для здоров'я молодшої людини.

Враховуючи, що сім'я є основною складовою розвитку дитини, вважається, що вибір способу життя батьків формуватиме поведінку дитини через такі процеси, як рольова модель, стиль виховання, підкріплення, обмеження і контроль [46, 47].

Рекомендації NICE підкреслюють, що найуспішнішими підходами для зниження ваги є втручання, спрямовані на сім'ю [47, 48]. Доведено, що сімейноорієнтовані підходи, поведінкова терапія і когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) є ефективними методами лікування в разі їх поєднання з підтримуваними модифікаціями способу життя [47-51, 48, 52].

Програми, що передбачають підходи, спрямовані на зміну поведінки, виявилися ефективними щодо контролю ваги при зосередженні на контролі стимулів, самоконтролі й постановці цілей [48]. КПТ досліджує взаємозв'язки між думками, почуттями й поведінкою. Вона являє собою директивний і структурований підхід для лікування багатьох станів і спрямована на полегшення дистресу й покращення якості життя, тим самим допомагаючи пацієнтам навчитися ставити під сумнів свої припущення і розвивати більш адаптивні когнітивні функції та моделі поведінки [53]. Існує обмежена кількість високоякісних досліджень, які вивчають ефективність КПТ та інших терапевтичних моделей, що дещо утруднює формування висновків з цього приводу [48]. Проте важливим є врахування психологічних і системних компонентів, що провокують і підтримують ожиріння, супроводжуючися водночас із медичними і фізіологічними ускладненнями. Для забезпечення найкращого догляду необхідно боротися з ожирінням за допомогою комплексного підходу.

Фармакотерапія

У разі неефективності зміни способу життя для лікування ожиріння в дітей варто розглянути медикаментозну терапію як доповнення до модифікації способу життя (табл. 1) [54, 55].

Таблиця 1. Медикаменти, що їх використовують у клінічній практиці для лікування ожиріння в дорослих і дітей							
Препарат	Механізм дії	Ліцензований/Схвалений	Доза	Частота прийому	Шлях введення	Побічні дії	Протипоказання
Орлістат	Інгібітор ліпази, блокування абсорбції жирів	FDA схвалило препарат для лікування ожиріння в пацієнтів >12 років	120 мг	Тричі на добу	Перорально	Тривожність, шлунково-кишкові розлади (біль у животі, діарея)	Холестаз; хронічний синдром мальабсорбції
Ліраглутид	Агоніст ГПП-1	EMA схвалює препарат для лікування ожиріння в пацієнтів >12 років. FDA схвалило препарат для лікування ЦД 2 типу в пацієнтів >10 років	0,6-3 мг 0,6-1,8 мг	Один раз на добу	Підшкірно	Шлунково-кишкові симптоми, гіпоглікемія, панкреатит (нечасто), ниркова недостатність (нечасто)	Ниркова недостатність, карцинома щитоподібної залози / синдром множинної ендокринної неоплазії типу 2 (МЕН-2) в сімейному анамнезі
Сетмеланотид	Агоніст MC4R	FDA і EMA схвалили препарат для лікування дефіциту POMC, PCSK1 або LEPR у пацієнтів >6 років	Н/Д	Один раз на добу	Підшкірно	Реакції в місці ін'єкції, гіперпігментація, нудота, блювання	Жодних
Метрелептин	Рекombінантний аналог лептину	FDA і EMA схвалили для лікування вродженого дефіциту лептину і генералізованої ліподистрофії	До 0,13 мг/кг або 10 мг	Один раз на добу	Підшкірно	Втома, гіпоглікемія, втрата ваги, Т-клітинна лімфома (нечасто)	Загальне ожиріння не пов'язане з вродженою недостатністю лептину
Семаглутид	Агоніст ГПП-1	FDA схвалило для лікування ЦД 2 типу в дорослих	0,25 мг (макс. 1 мг) (дорослі)	Щотижня	Підшкірно	Панкреатит, ретинопатія, гіпоглікемія, гостре ураження нирок, реакції гіперчутливості, шлунково-кишкові розлади	Медулярна карцинома щитоподібної залози, МЕН-2
Екзенатид	Агоніст ГПП-1	Жоден	5-10 мкг (дорослі)	Двічі на добу	Підшкірно	Шлунково-кишкові симптоми, гіпоглікемія, панкреатит (нечасто), ниркова недостатність (рідко)	Ниркова недостатність, сімейний анамнез карциноми щитоподібної залози / МЕН-2
Метморфін	Пригнічення глюконеогенезу, підвищення чутливості до інсуліну	FDA схвалило для лікування ЦД 2 типу в дітей >10 років	Початкова доза 200-500 мг (макс. 2 г/добу)	Двічі на добу	Перорально	Розлади шлунково-кишкового тракту (біль у черевній порожнині, зниження апетиту, діарея, нудота, зміна смаку, блювання)	Метаболічний ацидоз
Топірамат	Інгібітор карбоангідрази, пригнічення апетиту через потенційне збільшення вмісту ГАМК	Жоден	Н/Д	Один раз / двічі на добу	Перорально	Парестезії, труднощі, пов'язані із зосередженням, зміни настрою та проблеми з пам'яттю	Порфірія, вагітність
Ліздексамфетамін	Агоніст TAAR1 та інгібітор везикулярного переносника моноамінів 2	Жоден	Н/Д	Один раз на добу	Перорально	Шлунково-кишкові симптоми, запаморочення, сухість у роті, раптова смерть	Серцево-судинні захворювання
Налтрексон SR з Бупропіоном SR	Опіоїдний антагоніст і антидепресант [56, 57]	FDA і EMA схвалили для лікування ожиріння в дорослих	Н/Д	Один раз на добу	Перорально	Нудота, головний біль, сухість у роті і запаморочення	Опіатна залежність
Флуоксетин	Неселективне пригнічення зворотного захоплення серотоніну	Жоден	Н/Д	Один раз на добу	Перорально	Тривога, аритмії; артралгія, сплутаність свідомості, сонливість, сухість у роті, головний біль, парестезії, подовження інтервалу QT, шум у вухах, тремор, розлади сечовипускання	Погано контрольована епілепсія, манія
Зонісамід	Сульфаніламідний протиепілептичний засіб, полегшує дофамінергічну і серотонінергічну нейротрансмісію	Жоден	Н/Д	Один раз на добу	Перорально	Алопеція, занепокоєння, сплутаність свідомості, втома, втрата пам'яті, зміни настрою, ністагм, парестезії, периферичні набряки, порушення мови, сечокам'яна хвороба, порушення зору	Гіперчутливість до сульфаніламідів
Фентермін	Агоніст TAAR1	FDA схвалило для схуднення особам >16 років, але не схвалено в Сполученому Королівстві	Н/Д	Один раз на добу	Перорально	Тахікардія, шлунково-кишкові розлади, запаморочення, безсоння та сухість у роті	Серцево-судинні захворювання, глаукома, гіпертиреоз, вагітність
Примітки. Н/Д – рекомендації щодо дозування для клінічного застосування недоступні; ГПП-1 – глюкагоноподібний пептид-1; EMA – Європейське агентство з лікарських засобів; FDA – Управління з контролю якості харчових продуктів і медикаментів США; LEPR – рецептор лептину; PCSK1 – пропротеїнова конвертаза субтилізин/кексин типу 1; POMC – проопіомеланокортин.							

Продовження на стор. 22.

Дитяче ожиріння: огляд поточних і майбутніх варіантів лікування

Продовження. Початок на стор. 20.

Препарати, схвалені для лікування ожиріння Орлістат

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

Нещодавно проведений метааналіз щодо ефективності орлістату показав, що препарат знижує ІМТ на 0,5-4,2 кг/м² порівняно з плацебо [60]. Це також було підтверджено кількома рандомізованими дослідженнями [61]. Було також доведено, що ті, хто приймає орлістат, у 2,44 раза частіше втрачають понад 5% маси тіла після 12 тиж лікування порівняно з плацебо [62]. Maahs та співавт. провели дослідження за участю 40 підлітків і з'ясували, що різниця в зниженні ІМТ між групами орлістату і плацебо була незначною [63]. Зниження ІМТ у кожній групі виявилось значним [46]. Найтриваліші з цих досліджень із подальшим спостереженням упродовж понад 12 міс свідчать про стійке зниження ІМТ у разі продовження прийому орлістату (ІМТ: -4,2 кг/м² при 15-місячному спостереженні) [64]. Побічними ефектами орлістату є діарея, нетримання калу, метеоризм і біль у животі [61]. Через значні побічні ефекти препарату дослідження, проведене у Великій Британії, показало, що частота припинення лікування становила 45% до кінця першого місяця і 75% до кінця 3 місяців [65]. Крім шлунково-кишкових побічних ефектів орлістат також знижує адсорбцію жиророзчинних вітамінів, що надходять з їжею, тому при прийомі препарату рекомендується додатково вживати вітаміни А, D, Е і К [4].

Аналоги глюкагоноподібного пептиду-1

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

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

Ліраглутид

Підшкірне введення ліраглутиду схвалене FDA для лікування дітей із ЦД 2 типу (максимальна доза 1,8 мг) віком від 10 років [70, 71]. Нещодавно Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) ліцензувало ліраглутид (максимальна доза 3 мг) як доповнення до здорового харчування і підвищеної фізичної активності для контролю ваги в пацієнтів-підлітків віком від 12 років з ожирінням і масою тіла понад 60 кг [71]. Що стосується лікування ЦД 2 типу, надається все більше доказів, які свідчать про важливу роль ліраглутиду. Klein та співавт. провели подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження (РКД)

впродовж 5 тиж за участю 19 дітей віком 10-17 років із ЦД 2 типу [72]. Цікавим є той факт, що при порівнянні з плацебо застосування вищих доз препарату сприяло значному покращенню рівня HbA_{1c}, але не вплинуло на масу тіла [72].

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

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

У 2020 р. Kelly та співавт. опублікували дані РКД за участю підлітків з ожирінням, яким не вдалося успішно схуднути лише за допомогою змін способу життя [76]. У цілому, 125 учасників отримували ліраглутид (до 3 мг), тоді як 126 учасників — плацебо. Згідно з отриманими результатами через 56 тиж маса тіла та ІМТ значно зменшилися в групі ліраглутиду проти групи, що отримувала плацебо [76]. Зниження ІМТ більш як на 5% спостерігали в 51 зі 113 учасників, які отримували ліраглутид, порівняно з 20 зі 105 у групі плацебо [76]. Після припинення прийому в пацієнтів обох груп спостерігали збільшення ваги. У групі ліраглутиду повідомляли про шлунково-кишкові побічні ефекти. Також підкреслено, що препарат може підходити не всім особам [76]. Mastrandrea та співавт. нещодавно досліджували ліраглутид як препарат для зниження ваги в осіб віком 7-11 років [77]. Двадцять чотири дитини було рандомізовано на групу ліраглутиду (n=16) і групу плацебо (n=8) [77]. Результати дослідження показали зниження Z-показника ІМТ на -0,28 (p=0,0062) у групі ліраглутиду [77].

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

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

вивчення впливу ліраглутиду на ІМТ у дітей із синдромом Прадера-Віллі [82].

Сетмеланотид

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

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

Метрелептин

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

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

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

Препарати, які вивчаються в дослідженнях, але не ліцензовані для лікування ожиріння**Семаглутид (аналог ГПП-1)**

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

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

Екзенатид (аналог ГПП-1)

Екзенатид застосовують для лікування ЦД 2 типу в дорослих [56]. Kelly та співавт. оприлюднили дані 22

пацієнтів-підлітків упродовж 3-місячного курсу прийому екзенатиду. У клінічній групі, яка отримувала препарат, спостерігали значне зниження ІМТ і ваги в порівнянні з плацебо [103]. Також зазначали незначне поліпшення показників систолічного АТ [103].

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

Використання препаратів не за призначенням Метформін

Наразі метформін ліцензовано FDA для лікування дітей із ЦД 2 типу віком від 10 років [106, 107]. Доведено, що в педіатричних пацієнтів з ожирінням метформін знижує резистентність до інсуліну і серцево-судинний ризик [108]. Незважаючи на те що вплив метморфіну на інсулінорезистентність повсюдно визнаний, відомості про його ефективність щодо зниження ваги в пацієнтів з ожирінням обмежені. Нещодавно проведений метааналіз продемонстрував покращення ІМТ на $-1,38 \text{ кг/м}^2$ (95% ДІ від $-1,93$ до $-0,82$) від вихідного рівня порівняно з контролем через 6 міс; однак цей ефект не був статистично значущим через 12 міс [109]. Більш ніж три рандомізовані дослідження показали невелику, проте незначущу дію метформіну на втрату ваги в підлітків із гіперінсулінемією, недіабетичним ожирінням через 6 міс [61]. Найпоширенішими побічними ефектами метформіну є шлунково-кишкові порушення (нудота, здуття живота і діарея), однак поступове збільшення дози і титрування можуть допомогти зменшити прояви цих симптомів [110, 111]. Варто взяти до відома, що додавання метформіну до режимів схуднення не пов'язано з розвитком лактоацидозу в дітей [112].

Топірамат

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

Лісдексамфетамін

Лісдексамфетамін схвалений FDA для лікування синдрому дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ) у дітей старше 6 років, а також розладу харчової поведінки в дорослих. Вчені досліджували розмір вибірки із 43 осіб і зазначили, що 23,3% пацієнтів припинили прийом ліків через побічні ефекти. Найпоширенішими з них були зниження апетиту, безсоння, біль у животі та втрата ваги [123]. Зафіксовано випадки раптової смерті як у дорослих, так і в дітей після застосування лісдексамфетаміну, тому препарат протипоказаний пацієнтам із захворюваннями серцево-судинної системи, а тим, хто його приймає, необхідно регулярно проходити обстеження [122].

Налтрексон SR з бупропіоном SR

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

додаткові докази для дослідження тривалої ефективності і безпеки [56].

Флуоксетин

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

Ця група насправді страждала від нестачі енергії, але в іншому вчені дійшли висновку, що сьогодні це безпечний і ефективний препарат [131]. Флуоксетин також порівнювали з плацебо впродовж 52 тижнів Darga та співавт. [132]. До 45-го тиж флуоксетин спричиняв значну втрату ваги порівняно з плацебо, але з часом пацієнти з групи флуоксетину набрали втрачену вагу, і наприкінці дослідження різниця в групах не була значущою [132]. У групі плацебо і групі, що отримувала флуоксетин, спостерігали значну втрату ваги через рік спостереження ($-4,5$ проти $-8,2 \text{ кг}$ відповідно) [132]. Goldstein та співавт. з'ясували, що застосування вищих доз флуоксетину є ефективнішим щодо зниження ваги в дорослих порівняно з плацебо або меншими дозами. Науковці зазначили як побічний ефект відсутність енергії, в іншому препарати переносилися добре [133]. Вплив флуоксетину на розлад харчової поведінки в дорослих був гіршим, на відміну від КПП і плацебо впродовж 12-місячного курсу [134].

Зонісамід

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

Хірургічне втручання Баріатрична хірургія

В основному призначають пацієнтам із тяжкою формою ожиріння з декількома супутніми захворюваннями, які не відповідають на застосування описаних вище засобів. Є міжнародна тенденція зростання частоти проходження баріатричної хірургії для лікування ожиріння [149]. Поточні міжнародні рекомендації припускають, що доцільність баріатричної хірургії варто розглядати в осіб, які досягли статевого дозрівання і мають ІМТ $>40 \text{ кг/м}^2$ або ІМТ $>35 \text{ кг/м}^2$ і серйозні супутні захворювання і в яких виявилось неефективним дотримання офіційної програми корекції способу життя [4, 150-152]. Тенденція до збільшення кількості хірургічних втручань, імовірно, пояснюється очевидною ефективністю, описаною в численних систематичних оглядах; зменшення ІМТ через рік спостереження після баріатричної хірургії (кілька методів) становило $-13,5 \text{ кг/м}^2$ (95% ДІ від $-14,1$ до $-11,9$), а після бандажування шлунка $-12,7 \text{ кг/м}^2$ (95% ДІ $11,3$ - $14,2$) [153, 154]. Незважаючи на очевидну ефективність баріатричної хірургії і збільшення кількості пацієнтів, які проходять такі процедури, докази, що повністю підтверджують цей підхід, лишаються обмеженими. Дійсно, огляд Кокранівської бази даних підкреслює обмежену кількість доступних РКД, з одним дослідженням, включеним до огляду, з обмеженим довгостроковим спостереженням [154]. Дослідження, які підтверджують роль баріатричної хірургії, тривають, однак одним із найважливіших з них є підліткове дослідження LABS, яке показало, що після 3-річного спостереження середня вага знизилася на 27% (95% ДІ 25-29) у групі, пацієнти якої проходили втручання. Результати такого типу процедури показали зниження ваги на 28% (95% ДІ 25-30) серед учасників, які перенесли шлункове шунтування, і на 26% (95% ДІ 22-30) у тих, кому була проведена рукавна гастректомія [155]. Втрата ваги зберігалася впродовж 5 років спостереження [156]. Щодо вибору втручання, вертикальна рукавна гастректомія

в підлітків зараз застосовується набагато частіше, ніж шлункове шунтування Roux-en-Y, яке раніше було найпоширенішою процедурою [157]. До вибору рестриктивних операцій на шлунку (шлунковий рукав, бандаж) або нейрокогнітивних процедур (шунтування шлунка) необхідно підходити індивідуально, ураховуючи фактори з боку пацієнта як ключову частину прийняття рішення [153].

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

Однією з найбільших проблем баріатричної хірургії є відомі негайні негативні прояви і невідомі довгострокові ефекти. Сьогодні є одне повідомлення про смерть після шлункового шунтування в педіатричного пацієнта [163]. Значними побічними ефектами після хірургічного втручання є демпінг-синдром, тяжкий гастроєзофагеальний рефлюкс, жовчнокам'яна хвороба та хірургічні ускладнення (грижі, ранові інфекції, непрохідність тонкої кишки) [163-166]. Інші проблеми, пов'язані з довгостроковими результатами, зумовлені відносною нестачею скоординованих національних даних подальшого спостереження [153]. Єдиним винятком є дослідження AMOS шведської хірургії хворобливого ожиріння у підлітків (патологічне ожиріння в підлітків у Швеції), яке триває і фіксує дані 2-річного спостереження за великою когортою пацієнтів. Дослідження має на меті надати детальні дані щодо подальшого спостереження [167]. Ураховуючи нестачу даних довгострокового спостереження, дані щодо ефективності і безпеки баріатричної хірургії в довгостроковій перспективі є обмеженими.

Висновки

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

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

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

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

Підготувала **Дарина Павленко**

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

Зміна способу життя здатна знизити генетичний ризик розвитку раку щитоподібної залози

Згідно з дослідженням, яке ґрунтується на даних понад 260 тис осіб, здоровий спосіб життя зменшує вплив генетичних факторів на ризик розвитку раку щитоподібної залози (РЩЗ).

Частота виявлення РЩЗ останніми роками зростає і посідає 9-те місце серед 36 видів раку в усьому світі. Сюмін Фенг із Медичного університету Гуансі (м. Наннін, Гуансі, Китай) та його колеги пишуть, що це коштуватиме значних витрат для системи охорони здоров'я.

Генетика і спосіб життя пов'язані з розвитком РЩЗ; попередні дослідження свідчать про генетичну схильність до розвитку РЩЗ приблизно в 50% випадків, проте, за словами дослідників, дані про вплив модифікованих факторів, пов'язаних зі способом життя, обмежені.

У когортному дослідженні, опублікованому в JAMA Network Open, автори використовували дані з Біобанку Великої Британії і набирали дорослих віком 40-69 років протягом березня 2006 р. – жовтня 2010 р. Остаточна популяція дослідження становила 264 956 осіб європейського походження. Середній вік учасників становив 57 років, 52% були жінками.

Дані про спосіб життя збирали за допомогою інтерв'ю та анкет. Дослідники побудували загальну оцінку способу життя на основі 5 факторів: дієта, фізична активність, вага, куріння і вживання алкоголю. Кожному фактору було присвоєно оцінку 0 або 1, де 1 означало сприятливий спосіб життя. Спосіб життя за кількістю балів розділили на 3 категорії: несприятливий (оцінка 0-1), середній (оцінка 2) і сприятливий (оцінка 3-5). Показник полігенного ризику (PRS) кожної особи класифікували як низький, проміжний або високий на основі метагеномного дослідження асоціацій 3 категорій піддослідних. Головним результатом був розвиток РЩЗ.

Дослідники виявили 423 випадки РЩЗ протягом середнього періоду спостереження 11,1 року. Загалом, вищі показники PRS були достовірно пов'язані з розвитком РЩЗ (відношення ризиків (BP) 2,25; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,91-2,64; $p < 0,00001$), так само як і несприятливий спосіб життя (BP 1,93; 95% ДІ 1,50-2,49; $p < 0,001$).

Несприятливий спосіб життя був пов'язаний із розвитком РЩЗ у групі з найвищим показником PRS, а особи з високим показником PRS і несприятливим способом життя мали майже вп'ятеро вищий ризик розвитку РЩЗ (BP 4,89; 95% ДІ 3,03-7,91; $p < 0,001$).

Крім того, дослідники в своєму обговоренні пишуть, що дотримання здорового способу життя може знизити захворюваність на РЩЗ в осіб із вищим PRS.

Дослідники зазначали, що висновки обмежувалися кількома факторами, зокрема наявністю лише базових даних про спосіб життя, а також відсутністю даних про споживання їди, радіаційне опромінення, життєвий і сімейний анамнез. Іншими обмеженнями дослідження є відсутність можливості узагальнення даних для неєвропейських популяцій. Проте це перше дослідження, в якому вивчали зв'язок між способом життя, генетичними факторами і ризиком розвитку РЩЗ і яке було підкріплене великою кількістю досліджуваних, а його результати свідчать про те, що зміна способу життя може допомогти знизити ризик РЩЗ в осіб із генетичною схильністю.

Здоровий спосіб життя може змінити ситуацію

Захворюваність на РЩЗ щороку зростає, і вивчення можливих факторів ризику могло б йому запобігти. Про це заявив доктор філософії Сяобо Янг.

За його словами, попередні дослідження показали, що РЩЗ пов'язаний із генетикою і способом життя. Сяобо Янг зазначив, що вплив здорового способу життя на генетичні варіації РЩЗ залишається неоднозначним, тому вкрай важливо визначити зв'язок генетичних факторів і способу життя з розвитком РЩЗ.

Він також повідомив, що, на його подив, вони виявили, що дотримання здорового способу життя також може знизити ризик розвитку РЩЗ в людей із високою генетичною схильністю. Отримані дані підкреслюють потенційну роль змін способу життя в запобіганні РЩЗ, особливо в осіб із генетичним ризиком, оскільки спадковість у разі РЩЗ є дуже частим фактором, приблизно в 50% випадків. Сяобо Янг додав, що потрібно приділяти більше уваги здоровому способу життя для профілактики раку і що це є важливим повідомленням для клініцистів.

Взаємозв'язок між статевоспецифічними факторами способу життя, такими як куріння та вживання алкоголю, і РЩЗ залишається невизначеним і потребує додаткового дослідження. Також Янг додав, що необхідні додаткові дослідження для підтвердження складного зв'язку між способом життя й генетикою при РЩЗ.

Дослідження було підтримано Національною програмою ключових досліджень і розробок Китаю і Національним фондом природничих наук Китаю. Дослідники не мали жодних фінансових конфліктів після закінчення дослідження.

За матеріалами <https://www.medscape.com>

Не всі діти з діабетом 2 типу мають ожиріння

Як повідомляється в глобальному систематичному огляді і метааналізі, ожиріння не є універсальним фенотипом у дітей із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Насправді, як показало дослідження, кожна 4-та дитина з ЦД 2 типу не має ожиріння, а в деяких показники маси тіла перебувають у межах референтного діапазону.

Автори міжнародного аналізу дійшли висновку, що подальші дослідження мають розглянути інші механізми, крім ожиріння, у генезі дитячого ЦД.

Спеціаліст з ендокринології доктор медичних наук, магістр, доцент педіатрії в Макмастерському університеті в Гамільтоні (Канада) М. Костянтин Самаан сказав, що деякі діти й підлітки з ЦД 2 типу не мають ожиріння. Проте вони не знали масштабів ожиріння при ЦД 2 типу або що може впливати на розвиток ЦД в дітей. Таким чином, аналіз допоміг детальніше зрозуміти розподіл мас тіла в цій популяції.

Міжнародні дослідники включили в метааналіз 53 статті з 8942 учасниками з різних регіонів світу, рас та етнічних груп. Загальна поширеність ожиріння в пацієнтів дитячого віку з ЦД 2 типу становила 75,27% (95% ДІ 70,47-79,78). Поширеність ожиріння на момент встановлення діагнозу в 4688 учасників становила 77,24% (95% ДІ 70,55-83,34). В учасників чоловічої статі шанси мати ожиріння були вищими, ніж у жінок: відношення шансів 2,10 (95% ДІ 1,33-3,31), хоча дівчата, як правило, більш схильні до розвитку ЦД 2 типу. Найбільшу поширеність ожиріння спостерігали в осіб європейської раси – 89,86% (95% ДІ 71,50-99,74), тоді як найнижчою вона була серед азіатів – 64,50% (95% ДІ 53,28-74,99).

Автори зазначили, що дитяче ожиріння вражає приблизно 340 млн дітей в усьому світі і є основним фактором ризику розвитку ЦД 2 типу в дітей, агресивного захворювання з високою частотою поганого ефекту лікування. Розуміння ролі надлишкової маси тіла в розвитку інсулінорезистентності, порушення толерантності до глюкози та ЦД 2 типу із супутніми захворюваннями та ускладненнями, такими як неалкогольна жирова хвороба печінки, залишається вирішальним для розробки персоналізованого лікування.

Доктор Костянтин Самаан зазначив, що факторами ризику є взаємодія між генетикою і навколишнім середовищем, зокрема способом життя, що охоплює дієту і низьку фізичну активність; приналежність до певних етнічних груп, а також вплив діабету або ожиріння в матері під час внутрішньоутробного розвитку та багато інших поки не визначених факторів ризику.

За словами Тімоті Йооса, доктора медичних наук, педіатра зі Шведського медичного центру в Сіетлі (США), результати дослідження піднімають питання про те, скільки випадків ЦД 2 типу в дітей залишаються невиявленими через те, що вони не відповідають сучасним критеріям скринінгу. У дітей, хворих на ЦД 2 типу без ожиріння, генетика відіграє більшу роль.

Йоос зазначив, що було б цікаво подивитися, який відсоток пацієнтів із ЦД 2 типу без ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) <95 процентиля) відповідатиме критеріям надмірної ваги (ІМТ >85 процентиля), оскільки це є основним критерієм для скринінгу відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації.

Дослідницька група Самаана зазначає, що сучасні рекомендації щодо скринінгу зазвичай розглядають як показання надмірної маси тіла. Але, на думку дослідників, хоча такі фактори, як етнічна приналежність і внутрішньоутробний вплив діабету в матері в поєднанні з показниками ІМТ, уже використовують для обґрунтування скринінгу, для підтримання більш комплексного підходу до скринінгу необхідні досконаліші моделі прогнозування предіабету і діабету.

Тімоті Йоос сказав, що, оскільки надмірна вага є основним критерієм для діагностики ЦД 2 типу, дітей із декількома іншими критеріями не обстежують. Він погодився з тим, що необхідно провести додаткові дослідження, щоб з'ясувати інші фактори ризику розвитку ЦД 2 типу в дітей без ожиріння, щоб таких пацієнтів можна було виявити раніше.

Автори пишуть, що нові моделі скринінгу, можливо, мають охоплювати такі фактори, як спосіб життя, рівень гормонів, статеве дозрівання, ріст і стать. Для точнішої ідентифікації тих, кому треба пройти скринінг, необхідні маркери інсулінорезистентності, здатності до вироблення інсуліну та ін.

Група Самаана планує детальніше вивчити отримані результати для уточнення впливу маси тіла на супутні захворювання й ускладнення ЦД 2 типу в дітей.

На додаток до обмеження дослідження внаслідок значущої гетерогенності між дослідженнями автори зазначають різний ступінь глікемічного контролю і дисліпідемії в учасників. Спеціального фінансування для цього огляду і метааналізу надано не було. Автори не повідомляли про конфлікт інтересів. Йоос не розкрив жодних конкуруючих інтересів щодо своїх коментарів.

<https://www.medscape.com/viewarticle/985815>

Підготував **Олександр Пасічник**

Ph. Caron, S. Grunenwald, L. Persani, F. Borson-Chazot, R. Leroy, L. Duntas

Чинники, що впливають на дозування левотироксину в разі замісної гормональної терапії первинного гіпотиреозу в дорослих

Левотироксин (L-тироксин) вважають безпечним і ефективним препаратом для замісної гормональної терапії гіпотиреозу, спричиненого аутоімунним тиреоїдитом, частковою або тотальною тиреоїдектомією, лікуванням радіоактивним йодом або побічними діями препаратів [1-5]. Хронічний характер і висока поширеність гіпотиреозу (~4% дорослих у країнах Заходу), на додачу до незміненої тривалості життя пацієнтів, що пройшли лікування, пояснює, чому L-тироксин є одним із найчастіше призначуваних препаратів [6-9].

Ключові слова: L-тироксин, абсорбція, метаболізм, дейодинази, тест на абсорбцію L-тироксину, псевдомальабсорбція.

Клінічна ефективність будь-якого препарату залежить від фармацевтичних, патофізіологічних (внутрішніх) і поведінкових (зовнішніх) факторів. Більшість із цих факторів впливають на абсорбцію, розподіл, метаболізм та екскрецію (APME). Увесь цей процес наведено на рисунку 1.

Оральний прийнятий L-тироксин (зазвичай у вигляді натрієвої солі) розчиняється в шлунку за низького рН, але абсорбується переважно в тонкому кишечнику (порожній, клубовій кишці) впродовж 3 год травлення [14-15]. Біодоступність прийнятого натше L-тироксину в осіб з еутиреозом і гіпотиреозом становить 65-80% [16, 17].

Після всмоктування епітелієм кишечника і потрапляння в кровоносне русло препарат майже повністю (~99,9%) зв'язується з білками плазми крові (переважно з альбуміном, тироксин-зв'язувальним глобуліном (ТЗГ), транстиретином, ЛПВЩ).

Середній об'єм розподілу L-тироксину в пацієнтів з еутиреозом становить 11-12 л, у пацієнтів із гіпотиреозом — до 15 л (через затримку рідини) [18, 19]. Т4 метаболізується в деяких органах, залозах і ділянках мозку (переважно в печінці, а також у щитоподібній залозі (ЩЗ), передній частці гіпофіза і нирках) і в периферичних тканинах (наприклад, у м'язах) [20].

Приблизно 20% прийнятої дози L-тироксину виводиться з калом; сюди входять Т4 і Т3, що виділяються з жовчю після глюкуронізації або сульфатування в ході enteroгепатичного циклу [20]. Решта 80% виводиться із сечею [20]. Встановлено, що період напіврозпаду Т4 становить 6-7 днів у пацієнтів з еутиреозом і 7-8 днів у пацієнтів із гіпотиреозом [22]. Однак зв'язок між рівнями ТТГ, вільного Т4 і вільного Т3 у пацієнтів, які отримували L-тироксин, не є таким самим, як у здорових осіб з еутиреозом, а розподіл, метаболізм і екскреція екзогенного L-тироксину відрізняються від таких ендogenous Т4 [23].

Коли лікар стикається з проблемою недостатньої початкової ефективності L-тироксину або її втрати в раніше стабільних пацієнтів, він зазвичай розглядає можливість збільшення щоденної дози препарату. Однак у цій ситуації лікар має запитати себе, чи пов'язана недостатня ефективність L-тироксину з факторами, що впливають на APME препарату.

Проте потрібно завжди проводити диференційну діагностику між справжньою мальабсорбцією і псевдомальабсорбцією; остання зазвичай розвивається в результаті низького комплаєнсу (недотримання правил прийому L-тироксину). Тест на абсорбцію L-тироксину тривалістю 4-6 год (моніторинг рівнів Т4 в крові після контрольованого введення дози L-тироксину, підібраної з урахуванням ваги) є головним для диференціації [24]. Тест на абсорбцію парацетамолу використовують як контроль; враховуючи те, що парацетамол і L-тироксин мають різні фізико-хімічні властивості та механізми абсорбції, єдиною причиною мальабсорбції обох препаратів є тяжкі порушення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а порушення абсорбції L-тироксину в разі нормальної абсорбції парацетамолу вказує на недотримання правил прийому L-тироксину під час лікувального процесу [25].

Отже, **основною метою** цього огляду було скласти повний перелік фармацевтичних, патофізіологічних (внутрішніх) і поведінкових (зовнішніх) факторів, які впливають на APME L-тироксину і, зрештою, можуть визначати ефективність, безпеку та необхідну дозу препарату. Інша ціль полягала в наданні практичної підтримки під час прийняття рішень лікарями, які ведуть пацієнтів із «резистентним до лікування» гіпотиреозом, з несподівано низькою ефективністю L-тироксину або з підозрою на його мальабсорбцію.

Методи

Літературний пошук та аналіз

Було здійснено пошук у базі даних PubMed із 1 січня 2000 р. по 30 квітня 2021 р., з використанням логічних комбінацій термінів (лише англійською мовою).

Теми були перевірені на відповідність. У разі визнання анотації актуальною повний її зміст корегувався та рецензувався. Звіти про випадки, огляди та редакторські статті були виключені. Ми довільно класифікували фактори, що впливають на зв'язок між призначеною пероральною дозою L-тироксину і клінічною ефективністю препарату, на три великі категорії: фармацевтичні (режим дозування, час прийому препарату, шлях введення, фармацевтична форма), патофізіологічні (етіологія, тип гіпотиреозу, статус захворювання, супутні хвороби або коморбідні стани, антропометричні дані, генетична складова тощо) і поведінкові (супутнє лікування лікарськими засобами, продукти харчування, дотримання режиму, досвід лікаря, який призначає препарат тощо) (табл. 1).

Фактори, що перешкоджають абсорбції L-тироксину

Фактори, що знижують або уповільнюють абсорбцію L-тироксину, наведені в таблиці 2 і узагальнені на рисунку 2.



Рис. 1. Огляд процесів APME при пероральному прийомі L-тироксину пацієнтами з гіпотиреозом

Таблиця 1. Класифікація факторів, що впливають на ефективність L-тироксину: на вибір дози, необхідної для досягнення цільового рівня ТТГ у сироватці крові	
Тип фактора	Приклади
Фармацевтичні	• Фармацевтична форма (таблетка, капсула, рідка форма, допоміжні речовини, умови зберігання тощо). • Шлях введення (пероральний, внутрішньовенний або внутрішньом'язовий). • Режим дозування (частота і час прийому, до або після їди тощо). • Одночасний прийом інших гормонів ЩЗ (наприклад, комбінована терапія L-тироксином + L-трийотироніном)
Патофізіологічні (внутрішні)	• Захворювання ЩЗ (тип, ступінь і прогресування) та етіологія (аутоімунні захворювання, оперативні втручання на ЩЗ, радіоїодотерапія тощо). • Супутні захворювання (тип, ступінь і прогресування). • Вік, стать, ІМТ, вагітність тощо. • Генетична складова (наприклад, мутації генів, що кодують дейодинази, транспортери або рецептори ТГ) або можливі набуті мутації функції ТГ (у деяких пацієнтів із вродженим гіпотиреозом спостерігають складнощі в нормалізації рівня ТТГ). • Порушення абсорбції. • Зміни основної залишкової функції ЩЗ
Поведінкові (зовнішні)	• Одночасний прийом ліків, продуктів харчування та харчових добавок. • Недотримання правил прийому, псевдомальабсорбція та низька якість життя. • Характеристики лікаря, який призначає ліки (спеціальність, країна практики тощо)

Примітки. ІМТ – індекс маси тіла; ТГ – тиреоїдний гормон; ТТГ – тиреотропний гормон.

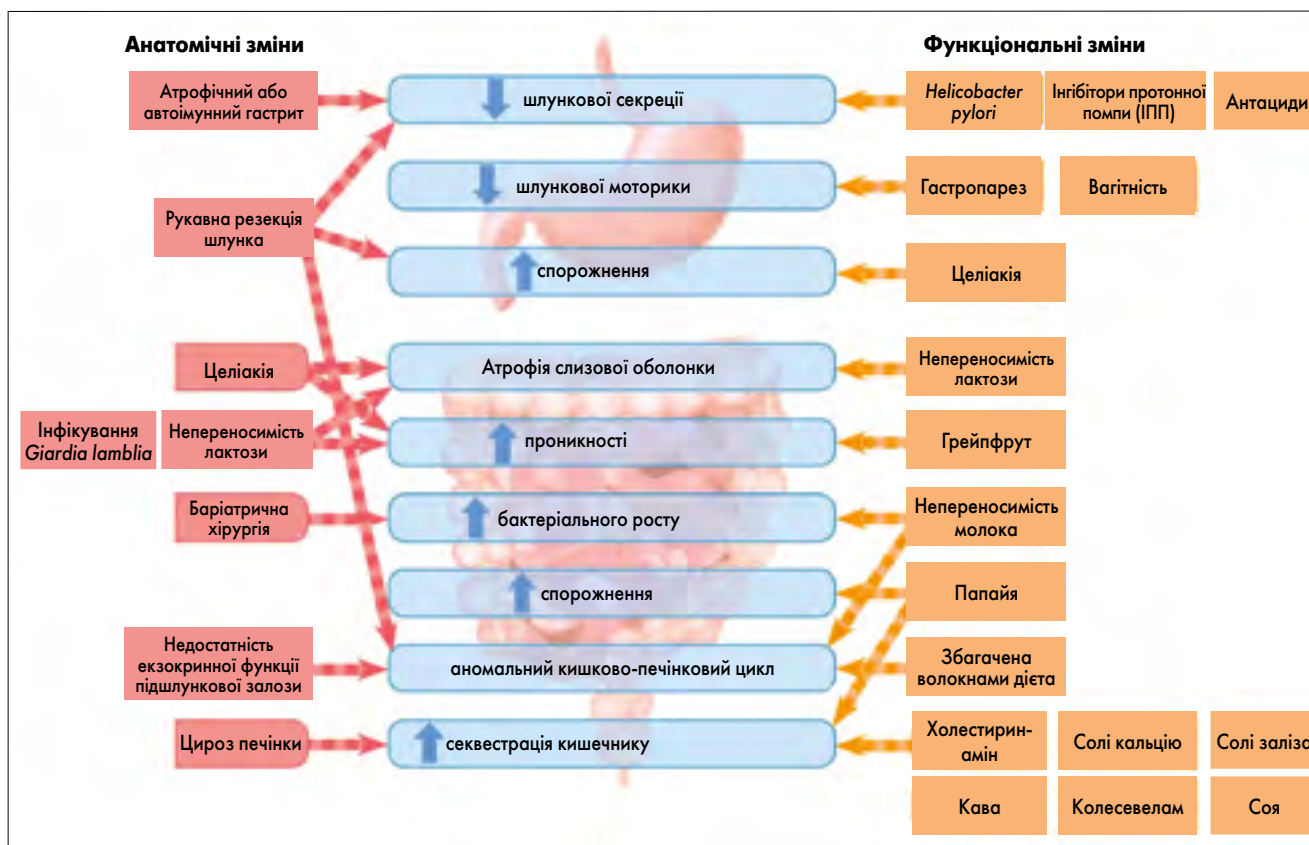


Рис. 2. Анатомічні і функціональні зміни, які можуть зменшувати або сповільнювати всмоктування L-тироксину в ШКТ

Продовження на стор. 26.

Чинники, що впливають на дозування левотироксину в разі замісної гормональної терапії первинного гіпотиреозу в дорослих

Продовження. Початок на стор. 25.

Таблиця 2. Фактори, що впливають на абсорбцію L-тироксину

Фактор	Категорія	Підкатегорія	Ефект	Рекомендовані клінічні стратегії	Посилання
Виразковий коліт	Патофізіологічна	патологічна	↑ дози L-тироксину, необхідної для досягнення цільового рівня ТТГ	Скринінг на виразковий коліт	[49]
Целиакія	Патофізіологічна	патологічна	↑ дози L-тироксину, необхідної для досягнення цільового рівня ТТГ	Обстеження на целиакію	[50]
Баріатрична хірургія	Патофізіологічна	патологічна	↓ ІМТ, ↓ дози L-тироксину, але ↓ абсорбції левотироксину, ↑ часу досягнення пікового сироваткового рівня Т4, ↑ середніх рівноважних рівнів ТТГ	Періодичний контроль рівнів ТТГ і тиреоїдних гормонів під час схуднення і корегування за необхідності	[56-60]
Автоімунний гастрит	Патофізіологічна	патологічна	↑ дози L-тироксину, необхідної для досягнення цільового рівня ТТГ	Скринінг сироваткових рівнів антитіл до парієтальних клітин	[53]
Інфекція <i>Helicobacter pylori</i>	Патофізіологічна	патологічна	↑ у дозі L-тироксину, необхідній для досягнення цільового рівня ТТГ	Скринінг на інфекцію <i>Helicobacter pylori</i> і його ерадикація в разі виявлення. Варіант переходу на рідкі форми L-тироксину	[43, 52, 73]
ІПП (наприклад, омепразол, лансопразол, езомепразол і пантопразол)	Поведінкова	препарати	Ефект, що підлягає дискусії: ↑ рівня ТТГ в дослідженнях омепразолу і лансопразолу, але без істотного ефекту, або ж не було прийнято спільного рішення стосовно езомепразолу і пантопразолу	Перевірка ефективності лікування ІПП, рівня ТТГ і збільшення дози L-тироксину, якщо рівень ТТГ підвищений	[72-76]
Інгібітори тирозинкінази (наприклад, іматиніб, сорафеніб)	Поведінкова	препарати	↑ на рівні ТТГ при прийомі іматинібу ↓ у сироватці вТ4 і вТ3 при прийомі сорафенібу, після корегування дози L-тироксину і маси тіла. ↓ Т3/Т4 і Т3/рТ3, можливо, через підвищення активності дейодинази 3 типу	Перевірка ефективності інгібіторів тирозинкінази; при позитивній відповіді збільшити дозу L-тироксину	[113, 115]
Алендронат	Поведінкова	препарати	↔ немає значущого ефекту або не було досягнуто консенсусу	Шипуча форма алендронату не стане на заваді супутньому лікуванню L-тироксином	[133]
Патіромер (смола, що зв'язує калій)	Поведінкова	препарати	↓ абсорбції L-тироксину	Відстрочення введення патіромеру на кілька годин у пацієнтів, які приймають L-тироксин	[69]
Ципрофлоксацин (антибіотик)	Поведінкова	препарати	↓ рівня Т4 у плазмі	Перевірка одночасного застосування ципрофлоксацину; при позитивній відповіді збільшити дозу L-тироксину	[71]
Рифампін (антибіотик)	Поведінкова	препарати	↑ рівня Т4 у плазмі	Перевірка одночасного застосування рифампіну; при позитивній відповіді зменшити дозу L-тироксину	[71, 117]
Симвастатин (статин)	Поведінкова	препарати	↔ немає значного ефекту або не було досягнуто консенсусу	Не потрібно вдаватися до жодних дій, оскільки взаємодія малоімовірна	[134]
Колесевелам HCl (секвестрант жовчних кислот)	Поведінкова	препарати	↓ рівня Т4 у сироватці крові	Перевірити на використання секвестранта жовчних кислот колесевелам; при позитивній відповіді збільшити дозу L-тироксину	[123]
Карбонат лантану (зв'язувач фосфату)	Поведінкова	препарати	↓ рівня Т4 у сироватці крові	Перевірка використання зв'язувачів фосфату; при позитивній відповіді збільшити дозу L-тироксину	[123]
Севеламера гідроклорид (зв'язувач фосфатних речовин)	Поведінкова	препарати	↓ рівня Т4 у сироватці крові	Перевірка використання зв'язувачів фосфату; при позитивній відповіді збільшити дозу L-тироксину	[70]
Флуоксетин і сертралін (інгібітори зворотного захоплення серотоніну, СІЗЗС)	Поведінкова	препарати	↓ рівня Т3 і Т4 у сироватці крові	Перевірити на використання СІЗЗС (незначний ефект); у разі позитивної відповіді збільшити дозу L-тироксину	[129]
Фамотидин (Н ₂ -антигістамінний засіб, антацид)	Поведінкова	препарати	↔ немає значного ефекту або не було досягнуто консенсусу	Не потрібно вдаватися до жодних дій, оскільки взаємодія малоімовірна	[76]
Пероральний гонадотропін (лікування безпліддя)	Поведінкова	препарати	↔ немає значного ефекту або не було досягнуто консенсусу	Не потрібно вдаватися до жодних дій, оскільки взаємодія малоімовірна	[139]
Добавки кальцію	Поведінкова	харчові добавки	↑ рівня ТТГ, ↓ абсорбції L-тироксину	Добавки карбонату кальцію потрібно приймати через 6-8 год після прийому L-тироксину. Варіант переходу на рідку форму L-тироксину в пацієнтів, які приймають карбонат кальцію	[64-67]
Добавки заліза	Поведінкова	харчові добавки	↑ рівня ТТГ, ↑ потреби в корегуванні дози L-тироксину, необхідної для досягнення цільового рівня ТТГ	Моніторинг використання заліза або мінерального кальцію	[39]
Прийом їжі (сніданок)	Поведінкова	харчові добавки	↔ немає значного негативного впливу або не було досягнуто консенсусу стосовно сніданку загалом при прийомі їжі деякі її компоненти (перераховані нижче, наприклад коров'яче молоко); виявляли свої ефекти	Переконайтеся, що L-тироксин приймається в той самий час, незалежно від того, чи до, чи під час сніданку. Частіше перевіряйте рівень ТТГ пацієнтів, які приймають L-тироксин з їжею	[27-31]
Грейпфрутовий сік	Поведінкова	харчові добавки	↓ піку Т4 та ППК. ↔ рівнів ТТГ	Моніторинг рівня ТТГ	[82]
Кава	Поведінкова	харчові добавки	↔ немає значного ефекту або не було досягнуто консенсусу	Розглянути можливість переходу на рідку форму пацієнт продовжує пити каву під час прийому L-тироксину	[77-79]
Коров'яче молоко	Поведінкова	харчові добавки	↓ абсорбції L-тироксину	Перевірити, чи пацієнт уникає коров'ячого молока та подібних речовин під час прийому L-тироксину	[80]
Соеве молоко (формула)	Поведінкова	харчові добавки	↑ рівня ТТГ і час до нормалізації його рівня	Переконайтеся, що пацієнт уникає молока та подібні речовини під час прийому L-тироксину	[81]
Харчові волокна (хліб цілнозерновий і збагачений клітковиною)	Поведінкова	харчові добавки	↑ рівня ТТГ і необхідної дози L-тироксину	Розгляньте можливість відмови від харчових волокон	[68]
Екстракт куркуміну	Поведінкова	харчові добавки	↔ немає значного ефекту або не було досягнуто консенсусу	Добавка куркуміну не стане на заваді лікуванню L-тироксином	[132]
Вітамін С	Поведінкова	харчові добавки	↓ рівня ТТГ і ↑ рівнів вТ4 і загального Т3	Розглянути доповнення до лікування вітаміном С у пацієнтів із мальабсорбцією	[141, 142]

Примітки. ↓ – зменшення; ↑ – збільшення; ↔ – без змін; Т4 – тироксин; вТ3 – вільний Т3; вТ4 – вільний Т4; рТ3 – реверсивний Т3; ППК – площа під кривою.

Фактори, що впливають на розподіл, метаболізм і екскрецію L-тироксину

Фактори, що модулюють розподіл, метаболізм і виведення L-тироксину, наведені в таблиці 3.

Фактори, що модулюють ефективність L-тироксину, проте з невивченими механізмами, наведені в таблиці 4 [124].

Обговорення

Проведений огляд літератури дав можливість скласти широкий перелік фармацевтичних, патофізіологічних і поведінкових факторів, які впливають на абсорбцію, розподіл, метаболізм і виведення L-тироксину. Переважна більшість цих факторів впливала на абсорбцію або (меншою мірою) на метаболізм (рис. 4). Якщо лікар стикається з аномально високим рівнем ТТГ у пацієнта, який приймає рекомендовану дозу L-тироксину з урахуванням ваги (>2 мкг/кг/добу або високі дози для досягнення та підтримання нормальної концентрації ТТГ), ми рекомендуємо розглянути аспекти, узагальнені на рисунку 4. Перш за все необхідно визначити рівень вТ4 у сироватці крові. Підвищений рівень вТ4 у сироватці може свідчити про нещодавнє відновлення (на попередньому тижні) лікування L-тироксином, збільшення його дози або введення Т4 за 60-90 хв до забору крові. Зазвичай лікар знає про вищесказане і тому перевірить рівні ТТГ і вТ4 пацієнта через 4-6 тижнів.

Синдроми резистентності до гормонів ЩЗ спостерігають рідко, але їх наявність можна запідозрити після детально задокументованого ендокринного профілю пацієнта для

отримання повнішої клінічної картини і виключення спадкових факторів. Можливо, варто визначити рівні ТТГ і вТ4 у членів родини пацієнта [143].

Також не варто забувати про автономну секрецію ТТГ ТТГ-секретувальною аденомою гіпофіза [144]. Наостанок, у пацієнтів із вродженим гіпотиреозом (через мутації GLIS3, наприклад) може розвинути резистентність до дії тиреоїдних гормонів [145]. Нормальний рівень вТ4 у сироватці крові має навести лікаря на думку про необхідність перевірки на наявність гострої надниркової недостатності (особливо в пацієнтів, які лікуються від хронічного та первинного захворювання надниркових залоз) або гетерофільних антитіл до ТТГ.

Зрештою, низький рівень вТ4 у сироватці крові може бути пов'язаний із помилкою у виборі дози, проблемою зберігання L-тироксину, мальабсорбцією L-тироксину або псевдомальабсорбцією (тобто недотримання правил прийому L-тироксину).

У пацієнтів із нормальним або низьким рівнем вТ4 у сироватці крові та підвищеним рівнем ТТГ наступним кроком є детальний збір анамнезу, під час якого пацієнта опитують про його та сімейну історію хвороби (наприклад, будь-які попередні хірургічні операції, пов'язані з травним трактом), вагітність і прийом медикаментів. Зокрема, пацієнтів треба опитувати як саме і коли він/вона приймає L-тироксин (час прийому, до/під час/після їди, з напоями, окрім води тощо) та будь-які інші варіабельні чинники. Огляд медикаментів (тобто систематична оцінка всіх аспектів лікування пацієнта лікарськими засобами з метою

оптимізації і досягнення кращих результатів) може бути корисним, особливо в людей похилого віку, які можуть не згадати повний список ліків під час збору анамнезу [146]. Варто також урахувати можливе зниження функції залишкової частини ЩЗ (у пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом).

Якщо під час опитування пацієнта не виявлено очевидного фактора нормальної або низької концентрації L-тироксину, можна призначити кілька лабораторних досліджень. Серед них скринінг на наявність антитіл проти компонентів шлунка (наприклад, циркулюючих IgG проти парієтальних клітин і кишкових антитіл проти ендомізіуму або тканинної трансглутаминази 2 як специфічного маркера целиакії) та на інфекцію *Helicobacter pylori* [54, 147]. Аномально високий рівень реверсивного Т3 (reverse T3, rT3) свідчить про те, що перетворення Т4 на rT3 за допомогою фермента дейодинази типу 3 є більш сприятливим у порівнянні з продукуванням Т3 у контексті набутого гіпотиреозу [148]. Для перевірки наявності стеатореї як ознаки захворювання тонкої кишки і можливого порушення всмоктування використовують для дослідження калові маси (рідко в пацієнтів із гіпотиреозом). Смужки для аналізу сечі можна використовувати для скринінгу нефротичного синдрому з протеїнурією.

Якщо клінічна проблема не була виявлена під час опитування пацієнта і/або проведення лабораторних досліджень, наступним кроком є проведення фармакодинамічного тесту на абсорбцію L-тироксину (LAT). Хоч і було використано багато різних протоколів, LAT зазвичай передбачає пероральний прийом (під наглядом лікаря) L-тироксину з водою

Таблиця 3. Фактори, що впливають на розподіл, метаболізм і виведення L-тироксину					
Фактор	Категорія	Підкатегорія	Спостереження / передбачуваний ефект	Рекомендовані клінічні стратегії	Посилання
Лікування естрогеном в постменопаузі	Поведінкова	препарати	↑ рівнів загального Т4, Т3Г і ТТГ у сироватці. ↓ рівня вТ4 у сироватці, імовірно, унаслідок підвищення сироваткового рівня Т3Г	Збільшити дозу L-тироксину, якщо починається терапія естрогенами	[89]
Активність транспортера ліків OATP2B1	Патофізіологічна	фізіологічна	↑ рівнів експресії гена OATP2B1 <i>in vitro</i> (дослідження на культурі клітин) під впливом гормонів ЩЗ	Систематичне генотипування OATP2B1 не рекомендується. Лікувати пацієнта на підставі інших даних	[85]
Метаболізм					
Дефіцит селену	Патофізіологічна	патологічна	↓ рівня вТ3, ↑ глутатіонпероксидази, яка конкурує з дейодиназою за селен	Скринінг на окислювальний стрес	[109]
Окислювальний стрес	Патофізіологічна	патологічна	↓ рівня малонового діальдегіду в сироватці після лікування L-тироксином	Скринінг на окислювальний стрес	[111]
Вагітність	Патофізіологічна	фізіологічна	фізіологічне ↑ рівня вТ4 під час вагітності в жінок із гіпотиреозом. Основними детермінантами рівня вТ4 були вага і вік	Відкорегувати дозу L-тироксину відповідно до змін маси тіла під час вагітності	[138]
Екскреція					
Нефротичний синдром	Патофізіологічна	патологічна	↑ протеїнурії та ниркової екскреції Т4, зв'язаного з транспортними білками	Скринінг на нефротичний синдром	[118, 119]
Секвестранти жовчних кислот (холестирамін, коlestипол і колесевелам)	Поведінкова	препарати	↑ кишково-печінкової циркуляції Т4	Скринінг на використання секвестрантів жовчних кислот	[120, 121]
Колесевелам	Поведінкова	препарати	Утворення комплексу колесевелам-Т4 у шлунку, ↑ виділення з калом	Скринінг на застосування колесевеламу	[122]
Фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін і рифампін	Поведінкова	препарати	↑ рівня ферменту, відповідального за глюкування L-тироксину	Моніторинг на застосування фенобарбіталу, фенітоїну, карбамазепіну і рифампіцину	[116, 117]
Примітка. OATP2B1 – органічний аніон, що транспортує поліпептид 2B1.					

Таблиця 4. Інші фактори, які модулюють ефективність L-тироксину (механізми невідомі)					
Фактор	Категорія	Підкатегорія	Спостереження / Передбачуваний ефект	Рекомендовані клінічні стратегії	Посилання
Жіноча стать	Патофізіологічна	фізіологічна	↑ рівня естрогену під час таких станів, як вагітність і менопауза, які можуть знижувати концентрацію вТ4 і таким чином зменшувати надходження гормонів ЩЗ в клітини	Контролювати підтримувальну дозу L-тироксину у пацієнтів жіночої статі, залежних від життєвих подій	[89-91]
Трансплантація нирки	Патофізіологічна	патологічна	Трансплантація нирки була пов'язана з помітним зниженням необхідної дози L-тироксину. Пацієнти, які згодом повернулися на діаліз, потребували збільшення дози L-тироксину	Зменшити дозу L-тироксину після трансплантації нирки	[124]
Харчові антигени	Патофізіологічна	харчові продукти	↑ перехресну імунну реактивність між ТГ/ферментами і сирими або вареними харчовими продуктами як можливий тригер захворювань ЩЗ	Розглянути можливість повторного аналізу на гормони ЩЗ за допомогою наборів/методик	[86]
Цинк	Патофізіологічна	харчові продукти	↑ рівня вТ3 у сироватці після додавання Zn (окремо або в поєднанні із Se)	Розглянути можливість прийому добавок цинку при надмірній вазі або ожирінні в пацієнтів із гіпотиреозом	[135]

Продовження на стор. 28.

Чинники, що впливають на дозування левотироксину в разі замісної гормональної терапії первинного гіпотиреозу в дорослих

Продовження. Початок на стор. 25.

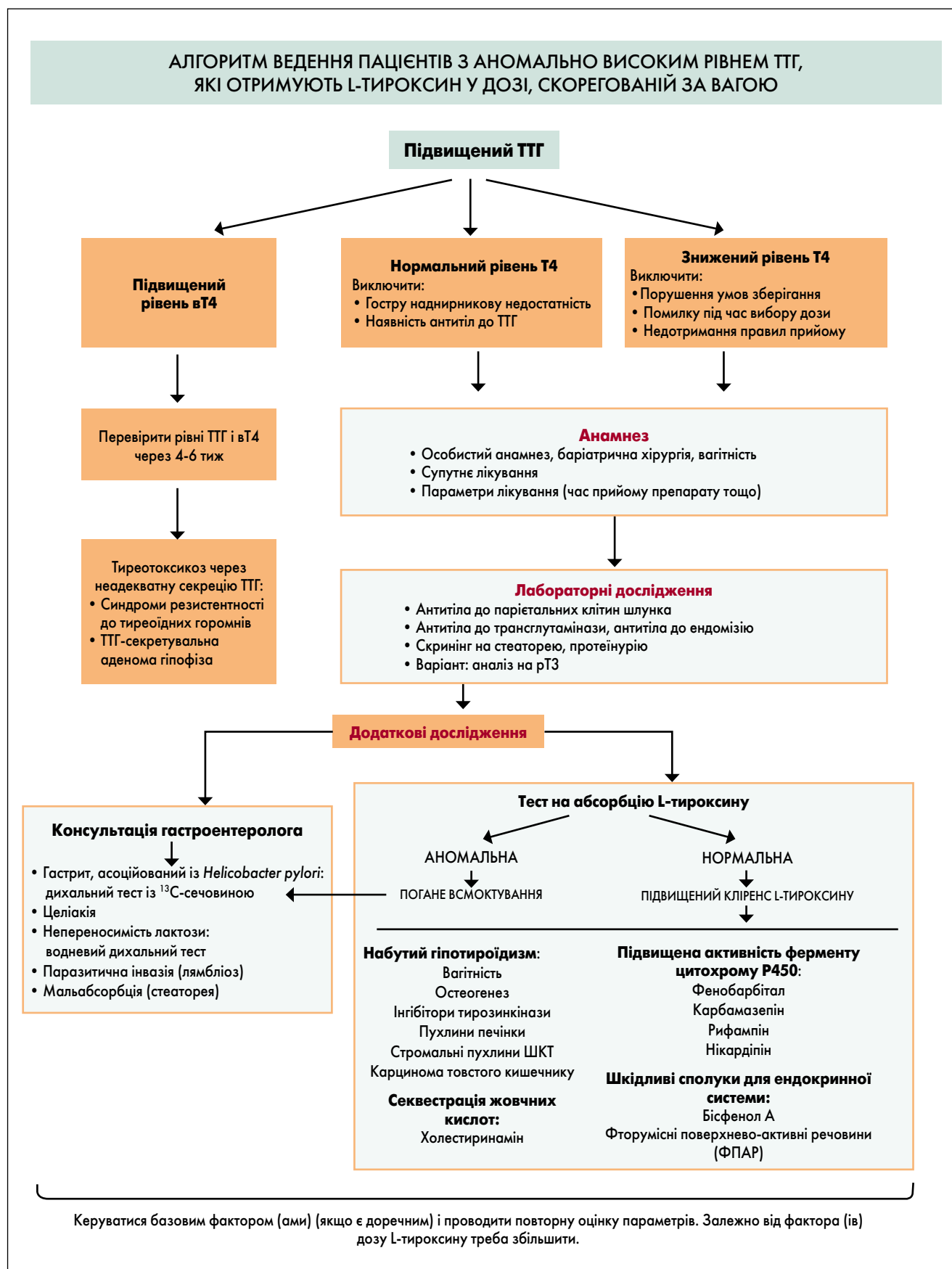


Рис. 4. Алгоритм ведення пацієнтів з аномально високим рівнем ТТГ, які отримують L-тироксин у дозі, скорегований за вагою

вранці через щонайменше 8 год після останнього прийому їжі. Зразки венозної крові беруть через 1; 2; 3; 4; 5 і 6 год після прийому L-тироксину і аналізують рівень Т4. Проте відсутність стандартизації означає, що параметри LAT в різних центрах відрізняються: гостра пероральна доза L-тироксину (фіксована доза 1000 мкг проти звичайної добової дози пацієнта), визначення рівня загального Т4 або вТ4, рівнів, що використовують для розрахунку абсорбції, порогу нормального результату (зазвичай 60% або 65% введеної дози через 3 год) і перелік протипоказань (переважно ішемічна хвороба серця) [24, 149-152].

Позитивний результат тесту на абсорбцію L-тироксину (тобто нормальне поглинання) свідчить про вищезгадані проблеми: неправильний вибір дози, порушення зберігання і/або недотримання режиму прийому препарату. Однак є й інші можливі пояснення

нормального результату тесту на абсорбцію L-тироксину:

- збільшення екскреції Т4 ШКТ унаслідок стимуляції кишково-печінкового циклу (наприклад, холестираміном);
- підвищення активності дейодинази типу 3;
- вплив ліків (таких як фенітоїн, фенобарбітал, рифампін і нікардіпін).

Можливі наслідки впливу на роботу ендокринної системи хімічних сполук (бісфенол А і пер/поліфторалкільні сполуки) [153]. До того ж хімічні сполуки, що негативно впливають на ендокринну систему, такі як бісфенол А та інші біосфеноли (наприклад, бісфенол В), схожі за структурою із Т4 і Т3 та призводять до серйозних наслідків у роботі ендокринної залози [154, 155]. На додачу до антагонізму ядерних рецепторів ЩЗ, а отже, і втручання в стимульовану гормонами транскрипційну активність,

бісфеноли безпосередньо впливають на експресію генів у ЩЗ та гіпофізі [156].

Більше того, da Silva та співавт. з'ясували, що бісфенол А інгібує активність у лабораторних умовах дейодинази типу 1 і типу 2 і (призначався перорально дорослим щурам Wistar чоловічої статі) це пов'язано з вираженим зниженням активності дейодинази типу 2 коричневої жирової тканини [157]. Рівні Т4 в сироватці крові щурів, яким призначали бісфенол А, були аномально високими, тоді як рівні Т3 залишалися незмінними [157].

Хоча гідроксильовані і галогенізовані бісфеноли конкурентно зв'язуються з білками-переносниками ТГ, такими як ТЗГ і транстиретин, слабкі контакти (подібні до Т3 і Т4) і низькі концентрації бісфенолу в живому організмі не чинять значного впливу на транспорт у пацієнтів, що лікуються L-тироксином [158, 159].

Аномально повільне або недостатнє підвищення рівнів Т4 у тесті на абсорбцію є приводом для консультації в гастроентеролога, який у зазначених випадках зазвичай проводить скринінг на гастрит, спричинений *H. pylori* (за допомогою дихального тесту з ¹³С-сечовиною), аутоімунний гастрит (тест на антитіла проти парієтальних клітин і гастроскопію для виявлення атрофії слизової оболонки шлунка), целиакію, непереносимість лактози (за допомогою водневого дихального тесту), паразитарні інфекції (лямбліоз) і стеаторею (підвищення виведення L-тироксину з калом).

Виключаючи справжню мальабсорбцію L-тироксину, лікар має припустити наявність псевдомальабсорбції. Її першопричиною вважають радше недотримання режиму прийому препарату або фізіологічні причини, аніж неналежне зберігання L-тироксину або неправильний вибір дозування.

Проте низький комплаєнс може не одразу визнаватися пацієнтом. Lips та співавт. запропонували чіткий і неконфронтаційний підхід до усунення такої проблеми, як псевдомальабсорбція [160]. Лікар має пояснити пацієнтові процес лікування гіпотиреозу, підкреслити переваги хорошого комплаєнсу і, навпаки, висвітлити несприятливі наслідки хронічного гіпотиреозу за низького комплаєнсу. Якщо такий підхід не вирішує проблему, варто вдатися до інших, зокрема до зміни лікарської форми для перорального прийому препарату, щотижневого прийому L-тироксину під наглядом медичного персоналу або, у виняткових випадках (бажано в спеціальному центрі), – до парентерального введення L-тироксину.

Літературний пошук не виявив публікацій щодо зв'язку між бактеріальними або вірусними інфекціями й ефективністю L-тироксину.

Початкові дані, зібрані впродовж пандемії коронавірусної хвороби 2019 року, свідчать, що вилікований гіпотиреоз не є чинником ризику розвитку чи тяжкого перебігу інфекції, спричиненої коронавірусом-2 (SARS-CoV-2) [161].

Проте потрібно брати до уваги той факт, що тиреоїдний статус необхідно оцінювати повторно в першому триместрі вагітності у вагітних жінок з еутиреозом, інфікованих SARS-CoV-2, особливо якщо вони мають високий ризик розвитку дисфункції ЩЗ або аутоімунні захворювання в анамнезі [162, 163].

Реферативний огляд статті Caron Ph. et al.
Factors influencing the levothyroxine dose in the hormone replacement therapy of primary hypothyroidism in adults.
Endocrine and Metabolic Disorders, 2022:23.

Підготувала Дарина Павленко

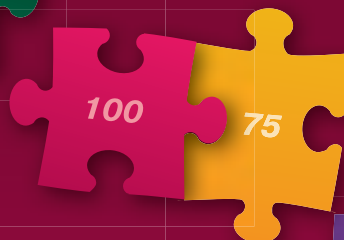
Повну версію дивіться:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11154-021-09691-9>

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



Стабільність дози⁵ проти гіпотиреозу¹⁻⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

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

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

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

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



Склад:

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

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Показання.

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

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

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020 № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/05 від 12.10.2020 № 2313, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

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

UA_THY_02-2022_V1_PRESS. Матеріал затверджено 04.02.2022.

Інформація про рецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

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

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

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



BERLIN-CHEMIE
MENARINI



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

Ми у соцмережах:



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



t.me/HealthUAcom



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

