



ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

№ 2 (38)
травень 2017 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37632

Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади



Член-корреспондент
НАМН України
Борис Маньковский

Новости 77-й ежегодной
конференции Американской
диабетической ассоциации

Читайте на сторінці **14**



Доктор
медицини наук
Олеся Зінич

Аміодарон-асоційована
дисфункція щитоподібної
залози: наукові дані
та клінічна практика

Читайте на сторінці **4**



Доктор
медицини наук
Олена Будрейко

Тиреотоксикоз
у дітей молодшого віку

Читайте на сторінці **33**



Доктор медицини наук,
професор
Євген Лучицький

Тестостеронова недостатність
у літніх чоловіків:
новий погляд
на стару проблему

Читайте на сторінці **40**



Доктор медицини наук,
професор
Володимир Боцюрко

Сімейна форма
феохромоміоцитомі

Читайте на сторінці **43**



L-ТИРОКСИН

50/75/100/125/150

БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ
лактози¹

Широкий вибір дози таблеток левотироксину без лактози¹



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 левотироксин натрію 50 мкг або 100 мкг;
1 таблетка 75 мкг містить левотироксин натрію 75 мкг;
1 таблетка 125 мкг містить левотироксин натрію 125 мкг;
1 таблетка 150 мкг містить левотироксин натрію 150 мкг;
допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгіколат (тип А), гліцериди додегалактової парциальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони, Код АТС H03A A01.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Неповноцінний гіпертиреоз будь-якого походження (наприклад, неповноцінний тиреотоксикоз). Неповноцінна недостатність кори надниркових залоз. Неповноцінна гіпофізарна недостатність. Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказано.

Побічні реакції. З боку нервової системи. Тремор, псевдопухлина головного мозку, відчуття внутрішнього нерухомості, безсоння, головний біль. З боку серця. Тахікардія, прискорене серцевиття, аритмія, розвиток стенокардії, миготлива аритмія, екстрасистолія. З боку травного тракту. Блювання, понос. З боку шкіри та підшкірної клітковини. Шкірні висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк. З боку репродуктивної системи. Порушення менструального циклу. Загальні порушення. Гіпергідроз, відчуття жару, підвищення температури тіла, втрата маси тіла, слабкість і судини м'язів. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування препарату.

Категорія відпуску. За рецептом.

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 в Україні — «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

Клінічні характеристики. Показання¹.

Назва препарату	L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ
Показання					
Лікування доброякісних захворювань щитовидної залози	так	так	ні	ні	ні
Профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреїдним станом функції щитовидної залози	так	так	так	так	так
Гіпотиреоз	так	так	так	так	так
Допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреїдного функціонального стану	так	так	так	ні	ні
Супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії	ні	так	так	так	так
Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії	ні	так	ні	ні	ні
Еутиреїдний зоб	ні	ні	так	так	так

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 09.04.2013 № 276, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/05 від 09.04.2013 № 282

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ/BERLIN-CHEMIE AG, Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Пакування, контроль та випуск серій: Глінікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина/Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, Germany.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 08.04.2013 № 276, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 09.04.2013 № 282, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 09.04.2013 № 282, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 09.04.2013 № 282.

UA_L-Thyro_01-2017_V1_Print. Затверджено до друку 25.01.2017.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



Генотропін®

соматропін

Як він змінить моє життя?

✓ Педіатричні показання та показання для дорослих¹

- Дефіцит гормону росту (ДГР)
- Малорослі діти, які народилися маленькими для свого гестаційного віку
- Порушення росту при:
 - Синдромі Тернера
 - Синдромі Прадера-Віллі
 - Хронічній нирковій недостатності
- Ідіопатична низькорослість (ІН)³

✓ Довготермінові дані щодо безпеки²

✓ Пристрій вибору, який відповідає потребам Ваших пацієнтів

Неперевершена підтримка як для пацієнтів, так і їх батьків!

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Генотропін. Затверджено наказом МОЗ України 16.04.15 №222. Реєстраційне посвідчення № UA/11798/01/01, UA/11798/01/02. **2.** Kaspers S, et al. Implications of a Data-Driven Approach to Treatment with Growth Hormone in Children with Growth Hormone Deficiency and Turner Syndrome. Appl Health Econ Health Policy 2013; DOI 10.1007/s40258-013-0030-4. **3.** Kerstin Albertsson-Wikland, A. Stefan Aronson, Jan Gustafsson, et al. Dose-Dependent Effect of Growth Hormone on Final Height in Children with Short Stature without Growth Hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(11):4342–4350.

ГЕНОТРОПІН® (соматропін) – порошок ліофілізований та розчинник для розчину для ін'єкцій у попередньо наповненій ручці, що містить 1 двокамерний картридж (передня камера з порошком та задня камера з розчинником) у картонній коробці.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання до застосування. *Діти.* Порушення росту через недостатню секрецію гормону росту, пов'язане із синдромом Тернера, хронічною нирковою недостатністю, порушення росту у дітей низького росту до досягнення ними 4 років і більше, синдром Прадера-Віллі. *Дорослі.* Замісна терапія при вираженому дефіциті гормону росту, у тому числі пов'язаного із множинним гормональним дефіцитом внаслідок відомої патології гіпоталамуса або гіпофіза, при дефіциті хоча б одного з гормонів гіпофіза, за винятком пролактину. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Не слід застосовувати для стимуляції росту дітям із закритими епіфізарними зонами росту. Генотропін® протипоказаний пацієнтам, які перебувають у гострому критичному стані внаслідок ускладнення операції на відкритому серці, на черевній порожнині, у результаті множинної травми, гострої дихальної недостатності або інших подібних станів, хворим на активну проліферативну або тяжку непроліферативну діабетичну ретинопатію, дітям із синдромом Прадера-Віллі, які страждають ожирінням тяжкого ступеня або мають тяжкі порушення з боку дихальних шляхів. **Спосіб застосування та дози.** Дозування та режим застосування слід підбирати індивідуально. Ін'єкцію слід виконувати підшкірно та змінювати місце введення для запобігання ліпоатрофії. *Затримка росту через недостатню секрецію гормону росту в дітей.* Зазвичай рекомендується доза 0,025-0,035 мг/кг маси тіла на добу або 0,7-1,0 мг/м² площі поверхні тіла на добу. При синдромі Прадера-Віллі зазвичай слід призначати по 0,035 мг/кг маси тіла на добу (1,0 мг/м² площі поверхні тіла на добу). При синдромі Тернера - 0,045-0,050 мг/кг маси тіла на добу або 1,4 мг/м² площі поверхні тіла на добу. *Порушення росту, що супроводжується хронічною нирковою недостатністю.* Рекомендована доза становить 0,045-0,050 мг/кг маси тіла на добу (1,4 мг/м² площі поверхні тіла на добу). *Порушення росту у дітей маленького зросту, які народилися з малою масою тіла для свого гестаційного віку.* Зазвичай рекомендується доза 0,035 мг/кг маси тіла на добу (1 мг/м² площі поверхні тіла на добу) до досягнення остаточного росту. Для пацієнтів, які продовжують терапію гормоном росту після виникнення дефіциту гормону росту в дитячому віці, рекомендована доза становить 0,2-0,5 мг на добу. **Побічні реакції.** Найбільш серйозні та/або найчастіші побічні реакції під час лікування соматропіном: внутрішньочерепні пухлини, зокрема менингіоми, у підлітків/молоді, які в дитинстві проходили курс лікування опроміненням злоякісних пухлин голови одночасно з терапією соматропіном; раптовий летальний наслідок у дітей з синдромом Прадера-Віллі з такими факторами ризику як ожиріння тяжкого ступеня, обструкція верхніх дихальних шляхів або апное уві сні та неідентифіковані респіраторні інфекції в анамнезі; порушення толерантності до глюкози, в тому числі гілікемія натще, а також явний цукровий діабет; виражена діабетична ретинопатія; прогресування сколіозу у дітей; виявлення латентного центрального гіпотиреозу; реакції у місці ін'єкції/висипання, ліпоатрофія (а також рідкі генералізовані реакції гіперчутливості); панкреатит. **Особливості застосування.** Ставити діагноз, розпочинати терапію препаратом Генотропін® і проводити подальший контроль мають кваліфіковані лікарі, досвідчені в діагностиці та лікуванні пацієнтів відповідно до показань для застосування. Клінічні дослідження щодо застосування препарату Генотропін® у період вагітності та годування груддю відсутні. Генотропін® не впливає на швидкість реакції під час керування автотранспортом або на роботу з іншими механізмами. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Одночасне застосування з глюкокортикоїдами може пригнічувати стимулюючий вплив препаратів соматропіну на швидкість росту. Соматропін може підвищувати кліренс сполук, які метаболізуються за допомогою ізоферментів цитохрому P450. **Фармакологічні властивості.** Соматропін – сильний метаболічний гормон, який відіграє важливу роль у метаболізмі ліпідів, вуглеводів і білків. У дітей з недостатністю ендогенного гормону росту соматропін прискорює лінійний ріст скелета та швидкість росту. Як у дорослих, так і в дітей соматропін підтримує нормальну будову тіла завдяки підвищенню засвоєння нітрогену, прискоренню росту скелетних м'язів і мобілізації жиру в організмі. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Реєстраційні посвідчення МОЗ України** № UA/11798/01/01, UA/11798/01/02 від 16.04.2015, зміни від 24.06.2016 Наказ МОЗ України № 623.



За додатковою інформацією звертайтеся
у Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні:
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

WUKGTR0317009

Влияние терапии гормоном роста на минеральную плотность костной ткани у взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью: результаты метаанализа

У людей с дефицитом гормона роста (ГР) наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) по сравнению со здоровыми лицами. В то же время проведенные исследования показали неоднозначные результаты в отношении влияния заместительной гормональной терапии на МПКТ у взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью. Целью данного метаанализа было установить, может ли лечение ГР повысить МПКТ у взрослых лиц с его дефицитом.

Главная роль ГР заключается в стимуляции линейного роста костей в детском возрасте, однако этот гормон также выполняет важные метаболические функции на протяжении всей жизни. Так, он оказывает влияние на процентное содержание жира в организме, минерализацию костной ткани и скорость ее ремоделирования, метаболизм липидов и глюкозы. Исследования *in vitro* показывают, что ГР и его главный эффектор — инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) — являются митогенами для остеобластов.

Соответственно, соматотропная недостаточность проявляется не только отставанием в росте в детском возрасте, но и рядом других клинических и биохимических нарушений, главным образом со стороны сердечно-сосудистой системы и костной ткани, липидного и минерального обмена. В частности, у взрослых пациентов с дефицитом гормона роста наблюдается снижение МПКТ и повышение риска переломов в 2,7-3 раза по сравнению со здоровыми сверстниками.

Многие исследования показали, что большинство отклонений у пациентов с соматотропной недостаточностью могут быть скорректированы заместительной терапией ГР, но в отношении некоторых нарушений данные несколько противоречивы. Так, ряд клинических испытаний показал повышение МПКТ при лечении ГР, в то время как другие не обнаружили достоверного влияния или даже показали снижение МПКТ. Предполагается, что на связь между лечением ГР и МПКТ могут влиять другие факторы, такие как пол, длительность и режим лечения, регион проживания пациента. Чтобы выяснить, существует ли связь между терапией ГР и МПКТ и влияют ли на нее другие факторы, был проведен метаанализ имеющихся исследований по данной проблеме.

Методы

Поиск релевантных исследований проводился в базах данных Medline, Embase и Cochrane Library до декабря 2012 года. В анализ включали клинические исследования, посвященные оценке влияния терапии ГР на МПКТ, независимо от размера выборки, но при условии соответствия таким критериям:

- МПКТ оценивалась как минимум в одной из трех локализаций (позвоночник, шейка бедренной кости, весь скелет);
- МПКТ измеряли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии;
- были представлены среднее значение (SMD) МПКТ и стандартные отклонения (SD) или стандартные ошибки (SE);
- принимали участие взрослые пациенты (>16 лет), получавшие лечение ГР.

Результаты

Критериям включения в метаанализ соответствовали 20 клинических испытаний с участием в общей сложности 936 пациентов. В 18 исследованиях оценивали МПКТ позвонков, в 16 — шейки бедренной кости, в 11 — всего скелета.

Связь между лечением ГР и МПКТ позвонков

В связи со значительной гетерогенностью результатов исследований ($I^2=82,9\%$) анализ был проведен с использованием модели случайных эффектов. Его результаты продемонстрировали достоверную связь между лечением ГР и увеличением МПКТ позвонков (SMD=0,540; 95% ДИ 0,272-0,808; $p<0,001$).

Анализ чувствительности показал, что наиболее отличающиеся результаты получены в исследовании F. Rota и соавт. (2008). Его исключение из анализа существенно уменьшило гетерогенность ($I^2=50,0\%$), но при этом по-прежнему очевидной оставалась значимая связь между терапией ГР и увеличением МПКТ позвонков (SMD=0,429; 95% ДИ 0,263-0,594; $p<0,001$, рис.).

Подгрупповой анализ, целью которого был дальнейший поиск источника гетерогенности, показал, что лечение ГР не приводило к достоверному увеличению МПКТ позвонков у американцев, в то время как во всех других подгруппах эффект был статистически значимым.

Связь между лечением ГР и МПКТ шейки бедренной кости

Как и в предыдущем случае, в связи со значительной гетерогенностью результатов исследований ($I^2=83,0\%$) метаанализ был проведен с использованием модели случайных эффектов. Его результаты свидетельствуют о значительной взаимосвязи между лечением ГР и увеличением МПКТ

шейки бедренной кости (SMD=0,476; 95% ДИ 0,190-0,761; $p=0,001$).

Благодаря исключению из анализа вышеупомянутого исследования гетерогенность была уменьшена ($I^2=67,8\%$), а связь между терапией ГР и повышением МПКТ шейки бедренной кости оставалась достоверной (SMD=0,377; 95% ДИ 0,158-0,595; $p=0,001$).

Подгрупповой анализ не обнаружил значимой взаимосвязи между лечением ГР и МПКТ шейки бедренной кости у пациентов, получавших ГР в течение ≤ 2 лет и американцев.

Связь между лечением ГР и МПКТ всего скелета

Метаанализ был проведен аналогичным образом — с использованием модели случайных эффектов. Он показал существенную связь между лечением ГР и увеличением МПКТ всего скелета (SMD=0,242; 95% ДИ 0,019-0,466; $p=0,034$; $I^2=69,6\%$).

Анализ чувствительности не обнаружил исследований, которые бы значительно отличались от других.

Анализ в подгруппах выявил отсутствие достоверной взаимосвязи между лечением ГР и МПКТ всего скелета у пациентов, получавших ГР в течение ≤ 2 лет или фиксированную дозу гормона, у лиц, у которых МПКТ измеряли денситометрами компаний Hologic Inc и GE-Lunar Inc, а также у европейцев, американцев и жителей Океании.

Обсуждение

В целом авторы обнаружили достоверную связь между лечением ГР и увеличением МПКТ позвонков, шейки бедренной кости и всего скелета. Каков же механизм влияния ГР на этот параметр?

Сегодня известно, что ГР может оказывать воздействие на костную ткань как напрямую через специфические рецепторы, так и посредством стимулирования секреции ИФР-1, который индуцирует дифференцировку, пролиферацию и активность преостеобластов, зрелых остеобластов и остеокластов. Эти клетки обеспечивают процессы ремоделирования костной ткани, поэтому уровень ИФР-1 коррелирует с МПКТ. Почти во всех включенных в этот метаанализ исследованиях было отмечено повышение уровней ИФР-1 в сыворотке крови взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью на фоне терапии ГР. Кроме того, ГР оказывает анаболический эффект на скелетные мышцы, а согласно существующей сегодня физиологической концепции масса и прочность кости во многом определяются динамическими нагрузками на нее со стороны скелетных мышц.

Следует отметить, что метаанализ показал значительную гетерогенность между включенными в него исследованиями. Ее источниками согласно анализу в подгруппах были длительность и режим лечения ГР, применявшиеся для оценки МПКТ аппараты и географическое местоположение пациентов.

Во-первых, не было обнаружено значительной взаимосвязи между лечением ГР и МПКТ шейки бедренной кости и всего скелета у пациентов с длительностью лечения ГР ≤ 2 лет. Вероятно, это обусловлено фазностью процесса ремоделирования костной ткани, который стимулируется ГР и ИФР-1. Вначале доминирует резорбция кости и только позже — ее образование. Этим также можно объяснить снижение МПКТ, обнаруженное в некоторых исследованиях.

Во-вторых, не выявлено достоверного эффекта фиксированной дозы ГР

(рассчитанной на основании массы или площади поверхности тела) на МПКТ всего скелета. Такая схема дозирования использовалась в более ранних исследованиях. Затем ей на смену пришел режим титрования дозы до нормализации уровня ИФР-1, который требует достаточно продолжительного времени для достижения оптимальной дозы и, соответственно, большей длительности исследования. Среди исследований, включенных в этот метаанализ, более длительными как раз были те, в которых использовали режим титрования. Вероятно, благодаря большей продолжительности они и показали более очевидный эффект терапии ГР на МПКТ.

В-третьих, не было обнаружено значительной взаимосвязи между лечением ГР и МПКТ всего скелета у пациентов, чья МПКТ была измерена с помощью денситометров отдельных производителей. Среди возможных причин такого явления авторы называют использование разных аппаратов или же разного программного обеспечения на отдельных этапах одного и того же исследования.

Еще одним вмешивающимся фактором было географическое местоположение пациентов. Хотя ГР является основным регулятором уровня ИФР-1, на него могут влиять и другие факторы, такие, например, как питание и концентрация инсулина в крови. В разных странах или географических регионах питание и концентрация инсулина у пациентов с соматотропной недостаточностью могут отличаться.

Помимо длительности лечения, дозы ГР, производителя денситометра и географического положения пациента могут быть и другие факторы, приводящие к гетерогенности. Например, проведенные ранее исследования показали, что на связь между лечением ГР и МПКТ может влиять пол (по некоторым данным, у мужчин наблюдается более выраженный ответ на терапию по сравнению с женщинами). Механизмы, лежащие в основе этих гендерных различий, до конца не изучены, но, вероятно, определенную роль в этом играют половые гормоны. К сожалению, слишком мало исследований анализировали результаты лечения ГР отдельно для мужчин и женщин, что сделало невозможным проведение подгруппового анализа, стратифицированного по полу.

В этом метаанализе главным образом исследовали влияние заместительной терапии ГР на МПКТ у взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью. Помимо благотворного воздействия на костную ткань лечение ГР также оказывает положительное влияние на другие аспекты физического и психического здоровья у взрослых людей с дефицитом гормона роста. У значительной части взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью отмечено серьезное ухудшение качества жизни, в то время как заместительная терапия ГР улучшает этот показатель (L.J. Woodhouse et al., 2006; A. Hazem et al., 2012; J.B. Deijen et al., 2005).

Вывод

В целом метаанализ показал, что лечение ГР оказывает благотворное влияние на МПКТ у взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью, хотя в некоторых подгруппах больший эффект не был очевидным.

По материалам P. Xue, Y. Wang, J. Yang, Y. Li. Effects of Growth Hormone Replacement Therapy on Bone Mineral Density in Growth Hormone Deficient Adults: A Meta-Analysis. International Journal of Endocrinology 2013; 216107.

Реферативный перевод с англ.
Натальи Мищенко

Опубликовано при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине

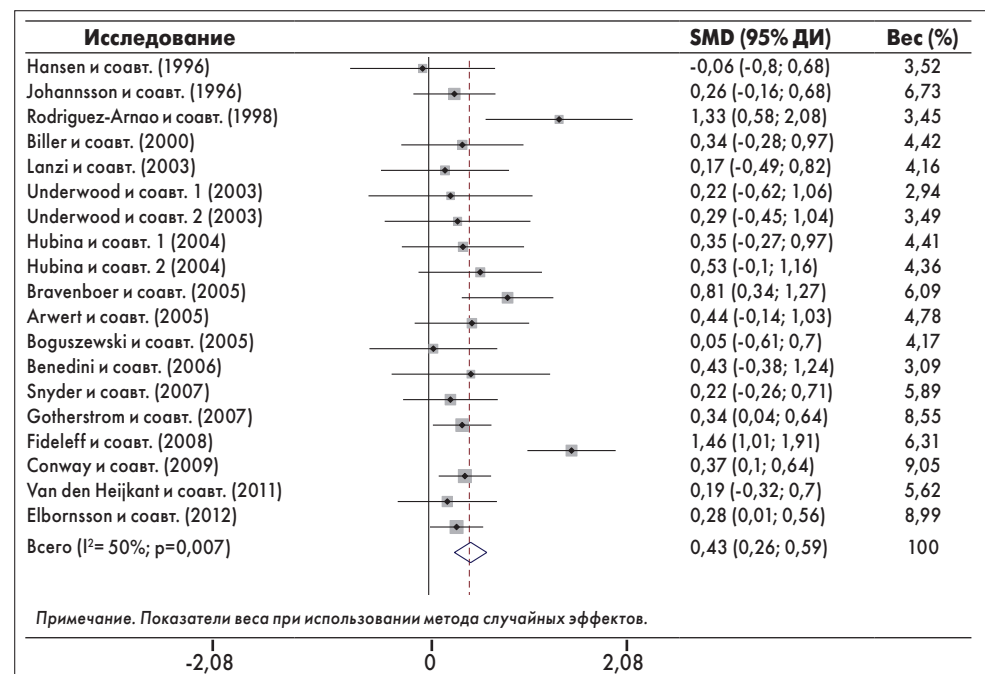


Рис. Влияние терапии ГР на МПКТ позвонков

Аміодарон-асоційована дисфункція щитоподібної залози: наукові дані та клінічна практика

Відомо, що найпоширенішою формою порушень серцевого ритму є фібриляція передсердь (ФП), частота якої становить 1-2% загальної популяції і охоплює близько 30% усіх госпіталізацій із приводу порушень ритму серця. ФП асоціюється з 3-5-кратним підвищенням ризику тромбоемболічних подій, дворазовим підвищенням ризику кардіальної смерті, призводить до розвитку серцевої недостатності (СН), знижує якість життя пацієнтів. У процесі багатьох досліджень продемонстровано, що за останні роки кількість госпіталізацій із приводу ФП збільшилася на 66% унаслідок комбінації низки чинників ризику, включаючи старіння населення, зростаючу поширеність хронічних захворювань серця, а також у зв'язку з кращим виявленням та реєстрацією ФП за допомогою амбулаторних ЕКГ-реєстраторів [8, 9, 25].

Згідно з клінічними настановами у більшості пацієнтів із ФП на початковому етапі лікування слід застосовувати бета-блокатори для контролю частоти серцевих скорочень. У разі неефективності або наявності серйозного органічного захворювання серця доцільно призначати аміодарон [15, 16], який в останніх рекомендаціях Європейської асоціації кардіологів з ведення пацієнтів із ФП віднесений до препаратів першого вибору при СН, а також до резервного антиаритмічного препарату (ААП) у хворих без органічної патології серця, з ішемічною хворобою серця (ІХС), артеріальною гіпертензією (АГ). З усіх ААП тільки аміодарон є досить безпечним для застосування у пацієнтів із ФП і СН, оскільки не чинить негативного інотропного ефекту на міокард [15, 16, 20, 22].

Аміодарон – потужний ААП, який от уже понад 50 років використовують у кардіології для лікування життєво загрозливих шлуночкових аритмій і ФП, резистентних до інших лікувальних засобів. Незважаючи на те що аміодарон добре вивчений у багатьох контрольованих клінічних дослідженнях, виникає необхідність оновлення інформації про можливості його застосування у зв'язку з публікацією нових рекомендацій міжнародних експертних асоціацій [13, 15, 16, 18, 21, 26].

Аміодарон належить до структурних аналогів тиреоїдних гормонів, є йодованим жиророзчинним похідним бензофурану, в якому 37% вмісту припадає на йод. У 200 мг аміодарону (одній таблетці) міститься 75 мг йоду, що становить 375 добових фізіологічних доз йоду (0,2 мг/добу). У хворих, що перебувають на тривалій терапії аміодароном, за підтримувальної дози 300 мг/добу у процесі метаболізму препарату щоденно вивільняється 9 мг йоду. При цьому вміст неорганічного йоду в плазмі та його екскреція із сечею збільшуються в 40 разів [12].

Встановлено, що «йодне перевантаження» іноді спричиняє розвиток аутоімунних змін у щитоподібній залозі (ЩЗ), які підтверджуються підвищенням рівнів антитиреоїдних антитіл у сироватці крові. Традиційними маркерами аутоімунних процесів вважаються антитіла до тиреоглобуліну й тиреопероксидази (ТПО) – білка,

зв'язаного з апікальною мембраною тиреоцитів, який бере участь у процесах окислення та організації йоду, синтезу Т3 і Т4. Слід зауважити, що токсичний ефект аміодарону може виникнути з моменту ініціації терапії, зумовлюючи вивільнення аутоантитілів із подальшою індукцією імунних реакцій, через що підвищення рівня зазначених антитіл реєструють як на початку, так і через 6-8 міс лікування.

Доведено також, що аміодарон і його активний метаболіт дизетиламіодарон чинять цитотоксичну дію на ЩЗ. Останній має вираженіший деструктивний вплив на клітини, а його інтратиреоїдна концентрація вища, ніж самого препарату. Ефект аміодарону щодо тиреоцитів *in vitro* виявлявся у гальмуванні клітинного росту, збільшенні апоптозу, морфологічних змінах (порушення ліпідного шару мембран у клітинах, дефрагментація ДНК). При цьому окислення іонів йоду ендокринними пероксидазами індукувало апоптоз у клітинах ЩЗ за допомогою механізму, який включає генерацію вільних радикалів і не залежить від процесів білкового синтезу [28].

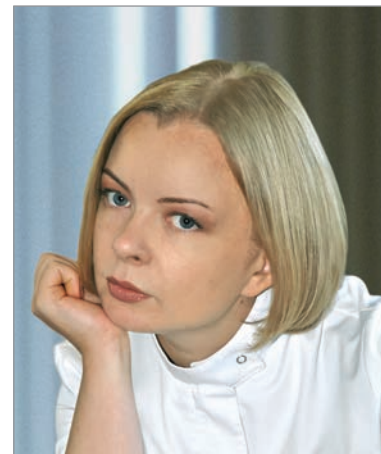
Відповідно до зазначених впливів у процесі тривалого лікування аміодароном в еутиреїдних хворих може спостерігатися підвищення концентрації загального та вільного тироксину (Т4), реверсивного (неактивного) трийодтироніну (rT3), зменшення вмісту Т3, рівень тиреотропного гормону (ТТГ) зазвичай у межах норми. Ці зміни відбуваються внаслідок інгібування 5'дейодинази І типу – селенопротеїнового ферменту, який дейдує та конвертує Т4 в Т3 у периферичних тканинах, переважно в печінці. Гальмування активності дейодинази нерідко зберігається протягом декількох місяців і після відміни препарату. Крім того, відбувається сповільнення проникнення тиреоїдних гормонів у клітини периферичних тканин [24]. Незважаючи на такі коливання у периферичному метаболізмі тиреоїдних гормонів, хворі продовжують перебувати у стані еутиреозу. Проте в деяких пацієнтів на тлі прийому аміодарону може маніфестувати гіпотиреоз або тиреотоксикоз. При цьому частота порушень функції ЩЗ, за даними зарубіжних авторів, коливається від 14 до 18% [27]. Тиреотоксикоз на тлі прийому аміодарону

спостерігається переважно в місцевостях із недостатнім надходженням йоду, тоді як гіпотиреоз найбільш поширений у регіонах із достатнім забезпеченням останнім [14, 29]. За даними С.Е. Сердюк і співавт. (2005), в осіб старшої вікової групи (середній вік 60 років), які проживають у районі легкого й помірного йодного дефіциту, найбільш часто на тлі прийому аміодарону виявлявся субклінічний гіпотиреоз (18%) і маніфестний тиреотоксикоз (15,8%), рідше – явний гіпотиреоз (1,5%) і субклінічний тиреотоксикоз (1,5%). У пацієнтів із вихідною супутньою патологією ЩЗ загальна частота тиреотоксикозу й гіпотиреозу, які розвинулися на тлі прийому аміодарону, була значно вищою (49%), аніж у пацієнтів без патології ЩЗ (25%).

Для своєчасного виявлення можливого негативного впливу аміодарону на ЩЗ, згідно з протоколом Американської тиреоїдної асоціації, хворим необхідно регулярно проводити моніторинг рівнів гормонів ЩЗ. Залежно від рівнів ТТГ, Т4, Т3 діагностують маніфестні або субклінічні форми тиреотоксикозу або гіпотиреозу (рис.).

Розглянемо більш докладно механізми розвитку й тактику ведення пацієнтів у випадку діагностування у них аміодарон-індукованого тиреотоксикозу або гіпотиреозу.

Індукований аміодароном тиреотоксикоз (ІАТ). Однією з найбільш ранніх ознак маніфестації аміодарон-асоційованого тиреотоксикозу є поява рефрактерності до антиаритмічної терапії, що виявляється рецидивом пароксизмальних порушень ритму серця, а у хворих із шлуночковими аритміями – збільшенням загальної кількості шлуночкових екстрасистол (ШЕ) на 61,7%, кількості парних ШЕ та нестійких епізодів шлуночкової тахікардії на 83,5 і 85% відповідно [5, 6]. Особливістю клінічної картини ІАТ є те, що класичні симптоми тиреотоксикозу – зоб, пітливість, тремор рук, втрата ваги – можуть бути виражені незначно або зовсім відсутні. Зазвичай домінують серцево-судинні розлади (прискорене серцебиття, перебої, задишка під час фізичного навантаження, втомлюваність). Отже, рецидив



О.В. Зінич

порушень ритму серця у пацієнтів, що приймають аміодарон, є показанням до обстеження функціонального стану ЩЗ з метою виключення тиреотоксикозу, єдиним проявом якого вони можуть бути [3, 4].

Залежно від етіопатогенезу виокремлюють два варіанти ІАТ.

ІАТ 1 типу (ІАТ-1) виникає переважно в осіб, що мають уже раніше діагностовану патологію ЩЗ (наприклад, вузловий або дифузний токсичний зоб). Механізм його розвитку зумовлений надлишком йоду, що потрапляє в організм (феномен «йод-Базедова»). Крім підвищення рівня вільних Т4 і Т3, зниження рівня ТТГ і підвищеного рівня антитіл до рецепторів ТТГ (у випадках маніфестації дифузного токсичного зоба), ІАТ-1 характеризується нормальним або підвищеним захопленням ⁹⁹mTc. При УЗД з доплерографією виявляють ознаки супутньої патології: вузловий зоб або зміни ехоструктури ЩЗ із нормальним або підвищеним кровотоком [19].

ІАТ 2 типу (ІАТ-2) – підгострий деструктивний тиреоїдит із вивільненням надлишку тиреоїдних гормонів. В основі його патогенезу є цитотоксична і тиротоксична дія аміодарону на фолікулярні клітини ЩЗ; може виникати на тлі інтактної ЩЗ. У разі розвитку цього варіанта спостерігаються тяжкий клінічний перебіг, патоморфологічні зміни в ЩЗ, підвищення концентрації ІЛ-6 у сироватці, зниження накопичення ⁹⁹mTc у залозі, відсутність або зниження кровотоку [17]. Рівень антитіл до рецепторів ТТГ не перевищує нормальних значень.

Тиреотоксикоз змішаного типу, що поєднує риси ІАТ-1 і ІАТ-2, як правило, діагностують ретроспективно, в ході дослідження післяопераційного матеріалу тканини ЩЗ або з огляду на клініку захворювання (тяжкість тиреотоксикозу,

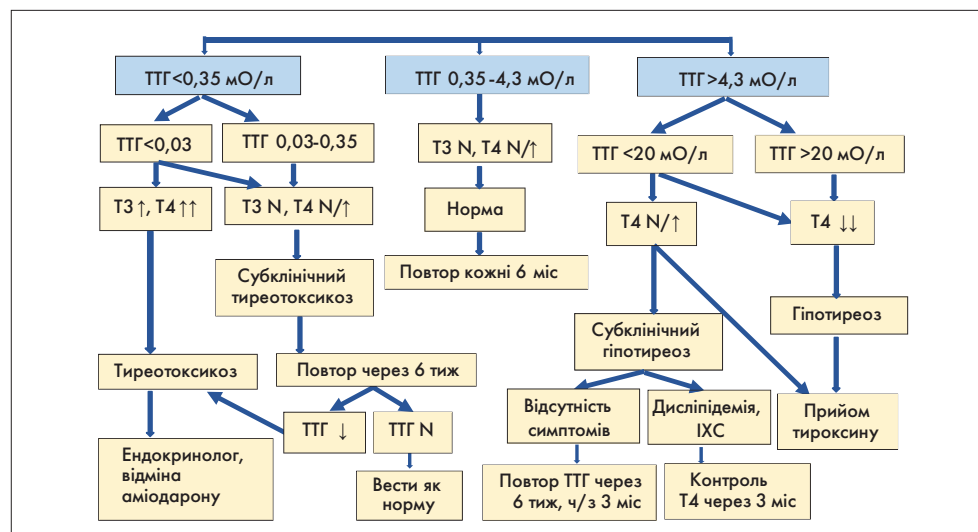


Рис. Тактика ведення пацієнтів із ФП залежно від рівня ТТГ [21]

Таблиця. Клініко-лабораторні особливості ІАТ 1 і 2 типу		
Вихідна патологія ЩЗ	ІАТ-1	ІАТ-2
	Є	Відсутня
Пальпація ЩЗ	Вузловий або дифузний зоб	Норма або невеликий зоб, чутливий при пальпації
Кольорове доплерівське картування при УЗД ЩЗ	Кровотік помірно виражений	Кровотік відсутній
Патогенетичний механізм	Йод, що вивільняється з препарату, призводить до надмірного синтезу та секреції тиреоїдних гормонів	Надмірне вивільнення тиреоїдних гормонів унаслідок деструкції тканини ЩЗ
Лабораторні показники	Виразне підвищення рівнів вільних Т4 і Т3, реєструють антитіла до рецепторів ТТГ при дифузному токсичному зобі	Переважає підвищення Т4
Накопичення радіоактивного йоду в ЩЗ	Визначаються ділянки підвищеного накопичення ізотопу	Накопичення ізотопу в залозі нормальне або знижене
Терапія	Тиреостатики	Глюкокортикоїди як монотерапія або в комбінації з тиреостатиками
Вплив надлишку йоду після тиреотоксичної фази	Вірогідний йод-індукований тиреотоксикоз	Вірогідний йодіндукований гіпотиреоз

відсутність ефекту від прийому тиреостатиків або преднізолону) [1].

Клінічна картина ІАТ, як вже зазначалося, має певні особливості: зокрема, іноді відсутні його класичні клінічні ознаки — пітливість, тремор кінцівок, що зумовлено антиадренергічною активністю аміодарону, а превалюють серцево-судинні та психічні розлади. В таблиці підсумовані основні характеристики двох форм ІАТ [4, 7].

Лікування обох варіантів тиреотоксикозу потребує, зазвичай, відміни прийому аміодарону. При ІАТ-1 для пригнічення синтезу тиреоїдних гормонів застосовують великі дози антигипертироїдних засобів. Проте якщо така терапія не супроводжується відповідним ефектом, необхідно додавати перхлорат калію або натрію в дозі 500-1000 мг/добу або 250 мг кожні 8 год, що спричинює блокаду поглинання йоду ЩЗ і зниження вмісту внутрішньотиреоїдального йоду. Застосування останніх понад 6 тиж не рекомендовано через ризик розвитку агранулоцитозу та їх токсичну дію на нирки. За встановлення ІАТ-2 застосовують глюкокортикостероїди, на тлі яких спостерігається швидкий терапевтичний ефект. Порівняно часто у хворих із деструктивним аміодароновим тиреотоксикозом пізніше може розвинути первинний гіпотиреоз як наслідок фіброзу тканин ЩЗ. У разі якщо проведення диференційної діагностики між ІАТ-1 і ІАТ-2 неможливе, рекомендовано розпочинати терапію з тіонамідів у комбінації з перхлоратом натрію і додаванням глюкокортикоїдів (преднізолону).

Оперативному втручання (контрольованій тиреоїдектомії) підлягають хворі, резистентні до медикаментозної терапії. У регіонах із помірним йодним дефіцитом пацієнтам з дифузним або вузловим зобом, які мають нормальний або підвищений рівень поглинання радіоізоотопу, за відсутності ефекту від консервативної терапії показано лікування радіоактивним йодом.

Відомо, що тиреотоксикоз може також маніфестувати і після відміни аміодарону, тому доцільно проводити моніторинг функції ЩЗ до та через 1 і 3 міс після початку терапії аміодароном, надалі — через 3-6 міс [11]. У контексті проблеми щодо застосування аміодарону наводимо клінічні випадки й тактику ведення пацієнтів, що консультувалися у відділі вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Клінічний випадок № 1

Пацієнт К., 64 роки, поступив в кардіологічне відділення районної лікарні з діагнозом ІХС: дифузний кардіосклероз. Персистоюча форма ФП, тахісistolічний варіант. Гіпертонічна хвороба II стадії, 2 ступеня, ризик 4. СН II стадії із збереженою (ФВ 65%) систолічною функцією лівого шлуночка (ЛШ). Пароксизм ФП розвинувся 2 дні тому. Розпочато внутрішньовенне введення аміодарону в дозі 1200 мг/добу з подальшим прийомом пероральної форми препарату в дозі 600 мг/добу після проведення кардіоверсії. На наступний день після початку терапії аміодароном проведено дослідження ТТГ — 1,1 мкОд/мл (норма 0,4-4,2 мкОд/мл), Т4 вільний — 1,44 нг/дл (норма 0,89-1,76 нг/дл), антитіла до тиреопероксидази (АТПО) 118 МО/мл (норма <34 МО/мл). Пацієнт постійно приймав 7,5 мг варфарину (показник міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) не перевищував значень 2,2-2,5). Через 4 тиж від початку терапії аміодароном протягом двох тижнів показник МНВ збільшився із 2,5 до 3,5, що стало причиною повторного дослідження рівня ТТГ, оскільки, згідно з даними літератури, тиреотоксикоз може спричиняти збільшення швидкості руйнування вітамін-К-залежних факторів згортання крові у пацієнтів, що отримують комбінацію варфарину з аміодароном. Слід зазначити, що в клінічному статусі пацієнта не спостерігалось змін, які дали б змогу запідозрити порушення функції ЩЗ.

Під час повторного дослідження встановлено: ТТГ — 0,1 мкОд/мл, Т4 вільний —

1,95 нг/дл, антитіла до рецептора ТТГ — негативні (АТ-рТТГ), АТПО — 260 МО/мл. Під час проведення УЗД ЩЗ визначено збільшення розмірів ЩЗ (сумарний об'єм 22,9 см³), кольорова доплерографія підтвердила підвищення кровотоку в ЩЗ, додаткових новоутворень не виявлено.

На підставі проведених досліджень з урахуванням виявлених ознак аутоімунного захворювання ЩЗ діагностовано ІАТ I типу. Проведено корекцію терапії — прийом аміодарону замінили пропанормом в адекватній дозі, призначено тіамазол 30 мг/добу. Еутиреоїдного стану вдалося досягти через 12 тиж. Загалом пацієнт приймав тіамазол протягом 5 міс, після чого його прийом був скасований. Рецидиву тиреотоксикозу упродовж 12 міс спостереження за пацієнтом не виникло.

Клінічний випадок № 2

Пацієнтка П., 58 років, госпіталізована до кардіологічного відділення з діагнозом ІХС: дифузний кардіосклероз. Пароксизм ФП, що виник уперше, тахісistolічний варіант. Гіпертонічна хвороба II стадії, 2 ступеня, ризик 4. СН II стадії із збереженою систолічною функцією ЛШ (ФВ 60%). Введення внутрішньовенно аміодарону в дозі 1200-1800 мг на добу тривало протягом трьох діб. Після проведення кардіоверсії пацієнтку переведено на прийом пероральної форми препарату в дозі 600 мг на добу. Через 4 тиж на тлі терапії аміодароном у хворої з'явилися тремор рук, пітливість, тахікардія, задишка під час фізичного навантаження, рецидив пароксизму порушення ритму. В анамнезі не було вказівок на захворювання ЩЗ. Проведено дослідження функції ЩЗ: ТТГ — 0,001 мкОд/мл (норма 0,4-4,2 мкОд/мл), Т4 вільний — 5,25 нг/дл (норма 0,89-1,76 нг/дл). Досліджено також антитіла: АТ-рТТГ — негативні, АТПО — 56 МО/мл (норма до 34 МО/мл). Проведення УЗД ЩЗ виявило збільшення розмірів ЩЗ (сумарний об'єм 19,3 см³), додаткових утворень не визначено. Кольорову доплерографію не проводили.

На підставі виконаних досліджень встановлено діагноз ІАТ. Прийом аміодарону замінили пропанормом у відповідній дозі, призначено тіамазол 30 мг на добу. Однак протягом трьох тижнів самопочуття пацієнтки не змінилося, рівень Т4 вільного залишався високий — 4,95 нг/дл. Ураховуючи відсутність захворювання ЩЗ в анамнезі, а також динаміки під час лікування тіонамідами, запідозрено ІАТ 2 типу, пов'язаний із прямим токсичним ефектом аміодарону, який спричинив підгострий деструктивний тиреоїдит і, як наслідок, вихід великої кількості синтезованих тиреоїдних гормонів у загальний кровотік. Пацієнтці призначено преднізолон у дозі 40 мг/добу. До кінця першого тижня лікування самопочуття хворої суттєво покращилося, через 2 тиж дозу преднізолону знижено на 5 мг і надалі протягом чотирьох місяців — скасовано. Рецидиву тиреотоксикозу в подальшому не спостерігалось.

Слід зазначити, що стан тиреотоксикозу, у свою чергу, може спричинити виникнення ФП, які, згідно з даними літератури, розвиваються у 10-25% хворих, переважно в чоловіків та осіб похилого віку [4-6, 23]. В цьому випадку основною метою лікування є відновлення функції ЩЗ, що може сприяти спонтанній нормалізації серцевого ритму. Особливості ведення таких пацієнтів містить Адаптована клінічна настанова «Фібриляція передсердь» (2016), яку розробила мультидисциплінарна робоча група Міністерства охорони здоров'я України. Цей документ укладено на основі оригінальної Клінічної настанови Європейської асоціації кардіологів «Guidelines for the management of atrial fibrillation» (2010) шляхом адаптації до реальних умов системи охорони здоров'я України вже існуючих клінічних настанов, розроблених на засадах доказової медицини у відомих світових центрах та попередньо оцінених групою експертів за допомогою опитувальника AGREE [10].

Документ містить такі рекомендації:

- пацієнтам з активним захворюванням ЩЗ рекомендовано антитромботичну терапію з урахуванням наявності інших факторів ризику інсульту;
- для контролю частоти шлуночкового ритму в пацієнтів із ФП на тлі тиреотоксикозу рекомендовано застосування бета-блокаторів за відсутності протипоказань;
- якщо застосування бета-блокатора неможливе, то для контролю ЧСС у пацієнтів із ФП і тиреотоксикозом рекомендовано призначати недигідропіридинний антагоніст кальцію (дилтіазем або верапаміл);
- якщо бажаного контролю ритму не досягнуто, то перед кардіоверсією необхідно нормалізувати функцію ЩЗ, інакше виникає велика ймовірність рецидиву;
- після нормалізації функції ЩЗ рекомендації з антитромботичної профілактики відповідають таким у пацієнтів без гіпертиреозу.

Індукований аміодароном гіпотиреоз. В осіб із супутнім хронічним аутоімунним тиреоїдом прийом аміодарону здатний прискорити розвиток гіпотиреозу. Його виникнення пояснюють тривалим блокуванням органіфікації йоду і порушенням синтезу тиреоїдних гормонів (ефект Вольфа-Чайкова). Розвиткові цього стану сприяє і інгібування тиреоїдних рецепторів у тканинах. Поширеність гіпотиреозу на тлі прийому аміодарону варіює від 6% у країнах із низьким споживанням йоду до 13% — з високим. Найчастіше гіпотиреоз зустрічається у літніх людей та жінок (жінок:чоловіки = 1,5:1) [6].

Діагностика цього стану ґрунтується на виявленні зниженого рівня Т4 вільного й підвищеного ТТГ. У клінічній картині фіксують класичні ознаки гіпотиреозу: зниження працездатності, сухість шкіри, мерзлякуватість, запори, сонливість, розлад уваги, брадикармії, набряки. Субклінічний варіант гіпотиреозу може перебігати безсимптомно, але супроводжуватися дисліпідемією (зниженням рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), підвищенням рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і, відповідно, підвищенням коефіцієнтів ЛПНЩ/ЛПВЩ і загальний холестерин / ЛПВЩ) і психічними розладами, переважно депресивного характеру. Після відміни аміодарону еутиреоз зазвичай відновлюється, утім, це може потребувати місяців у зв'язку з тривалим періодом напіввиведення препарату. У разі необхідності лікування аміодароном може бути продовжено, однак пацієнтам необхідно призначати замісну терапію левотироксином натрію. При субклінічному гіпотиреозі питання про проведення замісної терапії вирішують індивідуально [2].

Розвиток гіпотиреозу не супроводжується втратою антиаритмічної ефективності аміодарону і не є показанням до його скасування. Проведення замісної гормональної терапії левотироксином натрію не приводить до відновлення порушень ритму серця [5, 6].

Отже, підбіємо підсумки. На сьогодні аміодарон залишається «золотим стандартом» для лікування хворих із ФП на тлі СН, при АГ, із вираженою гіпертрофією ЛШ, а також у хворих на ІХС. Доведено, що він є найбільш ефективним серед усіх ААП щодо підтримки синусового ритму у хворих із пароксизмальною та персистуючою формою ФП. Проте аміодарон чинить низку несприятливих екстракардіальних ефектів, зокрема, на нервову, серцево-судинну, ди-хальну, травну та ендокринну системи. Найтяжчим побічним ефектом аміодарону є його вплив на функцію ЩЗ — від незначних змін до стану гіпотиреозу або тиреотоксикозу. Відповідно до міжнародних та вітчизняних рекомендацій терапію останніх у хворих із ФП призначають згідно з результатами клініко-лабораторного обстеження. При індукованому тиреотоксикозі у більшості випадків рекомендовано відмінити прийом аміодарону й застосовувати тиреостатики з проведенням заходів із контролю частоти шлуночкового ритму та використан-ням антитромботичних засобів. Розвиток

гіпотиреозу не супроводжується втратою антиаритмічної ефективності аміодарону і не є показанням до його відміни. Лікування аміодароном можна припинити (що може відновити стан еутиреозу), втім, у разі необхідності його дозволено продовжити, однак пацієнтам слід призначити замісну терапію левотироксином натрію.

Належний підхід до оцінки стану ЩЗ перед початком прийому аміодарону, а також подальший моніторинг її функції дасть змогу виявити пацієнтів підвищеного ризику й вчасно провести коригувальну терапію, нівелюючи негативні наслідки застосування препарату.

Література

1. Ігонин В.А., Проскурин В.М., Серебрянников В.Н. и др. Амiodaron-ассоциированный тиреотоксикоз: сложности диагностики и лечения // Клин. тиреоидол. — 2004. — Т. 2 (4). — С. 53-55.
2. Петунина Н.А. Особенности терапии заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией // Междунар. эндокр. журнал. — 2006. — Т. 1 (3).
3. Романова Е.Н., Сычев О.С. Фибрилляция предсердий и состояние щитовидной железы: взаимосвязь и последствия терапии // Здоровье Украины. — 2008. — № 5/1. — С. 16-17.
4. Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В., Голицин С.П., Бакалов С.А., Сердюк С.Е. Эндокринные аспекты применения амiodарона в клинической практике (Алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы) // Рос. кардиол. журн. — 2012. — Т. 2 (94).
5. Сердюк С.Е., Бакалов С.А., Голицин С.П. и др. Дисфункция щитовидной железы на фоне длительного приема амiodарона. Связь антиаритмической эффективности амiodарона с действием препарата на функцию щитовидной железы // Кардиология. — 2005. — Т. 45 (1). — С. 22-27.
6. Сердюк С.Е., Бакалов С.А., Голицин С.П. и др. Частота возникновения и предикторы развития амiodaron-ассоциированных дисфункций щитовидной железы // Тер. арх. — 2005. — № 10. — С. 33-38.
7. Сулимов В.А., Гиларов М.Ю. Амiodaron: особенности клинического применения // РМЖ. — 2008. — № 6. — С. 375.
8. Сычев О.С. Антиаритмическая терапия амiodароном: роль и место в современной клинической практике // Здоров'я України. Тематичний номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія». — 2015. — № 6 (43). — С. 12-13.
9. Сычев О.С., Фролов А.И., Лизогуб С.В. Фибрилляция предсердий и патология щитовидной железы: как назначать амiodaron? // Новости медицины и фармации. — 2010. — № 4 (309). — 9 с.
10. Фибрилляция предсердий. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. — Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України, Асоціація кардіологів України, Асоціація аритмологів України, Українська асоціація сімейної медицини. — Київ, 2016.
11. Bahn R., Burch H., Cooper D. et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism Management Guidelines // Endocr. Pract. — 2011. — V. 17 (3). — P. e1-e65.
12. Basaria S., Cooper D.S. Amiodarone and the thyroid // Am. J. Med. — 2005. — V. 118 (7). — P. 706.
13. Berkenboom G., Chapoutot L., Cifkova R. et al. Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA) // Eur. J. Anaesthesiol. — 2010. — V. 27. — P. 92-137.
14. Bogazzi F., Bartalena L., Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. — V. 95 (6). — P. 2529-2535.
15. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. — 2010. — V. 31. — P. 2369-2429.
16. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. Guidelines: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // Eur. Heart J. — 2012. — V. 33 (21). — P. 2719-2747.
17. Cardenas G.A., Cabral J.M., Leslie C.A. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Diagnostic and therapeutic strategies // Cleve. Clin. J. Med. — 2003. — 70. — 624-631.
18. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // Eur. Heart J. — 2008. — V. 29. — P. 2388-2442.
19. Eaton S.E., Euntion H.A., Newman C.M. et al. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2002. — V. 56 (1). — P. 33-38.
20. Fuster V., Ryden L., Cannom D. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — V. 48. — P. e149-e246.
21. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J. et al. American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement // Thyroid. — 2014. — V. 24 (12). — P. 1670-1751.
22. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Eur. Heart J. — 2016. — V. 37 (38). — P. 2893-2962.
23. Nabauer M., Gerth A., Limbourg T. et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management // Europace. — 2009. — V. 11. — P. 423-434.
24. Piga M., Serra A., Boi F., Tanda M.L., Martino E., Mariotti S. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. A review // Minerva Endocrinol. — 2008. — V. 33 (3). — P. 213-228.
25. Schnabel R., Sullivan L., Levy D. et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): A community-based cohort study // Lancet. — 2009. — V. 373. — P. 739-745.
26. Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E. et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. — 2008. — V. 133. — P. 546S-592S.
27. Ursella S., Testa A., Mazzone M. et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2005. — V. 10. — P. 269-278.
28. Vitale M., Di Matola T., D'Ascoli F. et al. Iodine excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53-independent mechanism involving oxidative stress // J. Endocrinol. — 2000. — V. 141 (2). — P. 598-605.
29. Zhong B., Wang Y., Zhang G., Wang Z. Environmental Iodine Content, Female Sex and Age Are Associated with New-Onset Amiodarone-Induced Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Adverse Reactions of Amiodarone on the Thyroid // Cardiology. — 2016. — V. 134 (3). — P. 366-371.

№1

ТОМУ
ЩО ДОВІРЯЮ



ІНСУЛІН № 1 у світі¹

ПОНАД 10 РОКІВ доведеної
ефективності та вивченої безпеки²⁻⁷

10 РОКІВ успішного застосування
В УКРАЇНІ⁸

КЛІНІЧНО ДОВЕДЕНО. ДЛЯ ВАС І ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ.

1. Дані IMS Q2 2014. 2. Gerstein H. C. et al. Diabet Med 2006; 23:736-42. 3. Rosenstock J. et al. Diabetes Care 2006; 29:554-9. 4. Aschner P. et al. Lancet 2012; 379:2262-9. 5. Yki-Jarvinen H. et al. Diabetologia 2006; 49:442-51. 6. Riddle M. C. et al. Diabetes Care 2003; 26:3080-6. 7. Schreiber S.A. et al. Diabetes Technol Ther 2008; 10:121-7. 8. Ларин А. С., Юзвенко Т. Ю., Клиническая эндокринология и эндокринная хирургия. — 2013, № 4. — С. 1-9.

Інструкція для медичного застосування препарату ЛАНТУС® СолоСтар® (LANTUS® SoloStar®). Наказ МОЗ України № 373 від 23.05.2012, зі змінами від 15.09.2016, наказ МОЗ України № 973 та змінами від 21.09.2016, наказ МОЗ України № 989. Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/8106/01/01. Зміни затверджені наказом МОЗ України № 396 від 18.05.2013. Вкладка до РП від 18.05.2013, наказ МОЗ України № 396. Вкладка до РП від 21.09.2016, наказ МОЗ України № 989.

Інформація про препарат Лантус® СолоСтар®.

Склад*. Активна речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину для ін'єкцій містить 3,6378 мг інсуліну гларгіну, що еквівалентно 100 Од. інсуліну гларгіну.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТС A10AE04.

Фармакологічні властивості*. Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну, у тому числі інсуліну людини, який має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгіну, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози у крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами та жировою тканиною, а також підсилюючи пригнічення утворення глюкози у печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протеоліз, одночасно посилюючи синтез білка.

Показання. Цукровий діабет, що потребує лікування інсуліном, у дорослих, підлітків і дітей, старших за два роки.

Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату.

Спосіб застосування та дози*. Препарат уводять 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. Лантус® СолоСтар® слід вводити підшкірно. Лантус® СолоСтар® не можна вводити внутрішньовенно. Сила дії виражається в одиницях, ці одиниці застосовуються винятково для препарату Лантус® СолоСтар® і відрізняються від МО чи одиниць, у яких виражається сила дії інших аналогів інсуліну.

Побічні реакції*. Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Метаболічні та аліментарні розлади. Дуже часто ($\geq 1/10$): гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин. Часто ($\geq 1/100$ — $< 1/10$): ліпогіпертрофія. Нечасто ($\geq 1/10\ 000$ — $< 1/1\ 000$): ліпоатрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення. Часто ($\geq 1/100$ — $< 1/10$): реакції у місці ін'єкційного введення препарату. Рідко ($\geq 1/10\ 000$ — $< 1/1\ 000$): набряк. Розлади з боку імунної системи. Рідко ($\geq 1/10\ 000$ — $< 1/1\ 000$): алергічні реакції. Розлади з боку органів зору. Рідко ($\geq 1/10\ 000$ — $< 1/1\ 000$): порушення зору. Ретинопатія.

Упаковка*. № 5: по 3 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку (без голки для ін'єкцій); по 5 шприц-ручок у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.



* Інформація подана у скороченому вигляді.

Перед застосуванням ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату. 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 виключно для фахівців охорони здоров'я.



Перший інсулін для Вашого пацієнта²

○ **Гарантія якості
Санофі⁵**

○ **Введення
точної дози³**

○ **Зручна та проста у вико-
ристанні шприц-ручка^{1, 4}**

ІНСУМАН^{*}
інсулін людський

+

ALLSTAR[®]
ШПРИЦ-РУЧКА

Флакони



ІНСУМАН БАЗАЛ[®] ІНСУМАН КОМБ 25[®] ІНСУМАН РАПІД[®]

100 МО/мл флакон 5 мл № 5

Картриджі



ІНСУМАН БАЗАЛ[®] ІНСУМАН КОМБ 25[®] ІНСУМАН РАПІД[®]

100 МО/мл картридж 3 мл № 5

Шприц-ручки



ALLSTAR[®]

Шприц-ручки багаторазового використання¹

* В Україні зареєстровані лікарські форми: Інсуман Базал[®], суспензія для ін'єкцій (РП № UA/9529/01/01. Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016), Інсуман Комб 25[®], суспензія для ін'єкцій (РП № UA/9530/01/01. Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016), Інсуман Рапід[®], розчин для ін'єкцій (РП № UA/9531/01/01. Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016).

** Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарати міститься в інструкціях з медичного застосування препаратів.

¹ Інструкція із застосування AllStar[®], шприц-ручка багаторазового використання. РП № 13679/2014. Наказ № 462 від 07.04.2014. Сертифікат відповідності № UA.TR.039.142-16 від 29.06.2016.

² Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 № 1118.

³ Kaiser P, et al. J Diabetes Sci Technol 2010;4(3):652-57.

⁴ B.Tschiedel, O. Almeida, J.Redfearn et al. Initial Experience and Evaluation of Reusable Insulin Pen Devices Among Patients with Diabetes in Emerging Countries. Diabetes Ther (2014) 5:545–555. DOI 10.1007/s13300-014-0081-z

⁵ ІНФОРМАЦІЯ ПРО ІНСУМАН БАЗАЛ[®], СУСПЕНЗІЯ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ.

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/9529/01/01 (Інсуман Базал[®]). Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016. **Склад**.** Активна речовина: інсулін людини; 1 мл суспензії містить 100 МО інсуліну людини. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні засоби. Інсуліни та аналоги середньої тривалості дії. Код A10AC01. **Показання.** Цукровий діабет, що потребує інсулінотерапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату. Інсуман Базал[®] забороняється вводити внутрішньовенно, а також за допомогою інфузійних насосів. Гіпоглікемія. **Побічні реакції**.** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішим побічним ефектом, що спостерігається під час інсулінотерапії. Тяжкі напади гіпоглікемії, особливо якщо вони виникають неодноразово, можуть стати причиною ураження нервової системи. Тривала або тяжка гіпоглікемія може становити загрозу для життя хворого.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ІНСУМАН КОМБ 25[®], СУСПЕНЗІЯ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ.

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/9530/01/01 (Інсуман Комб 25[®]). Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016. **Склад**.** Активна речовина: інсулін людини; 1 мл суспензії містить 100 МО інсуліну людини. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні засоби. Комбінація інсулінів короткої та середньої тривалості дії. Код A10AD01. **Показання.** Цукровий діабет, що потребує інсулінотерапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату. Інсуман Комб 25[®] забороняється вводити внутрішньовенно, а також за допомогою інфузійних насосів. Гіпоглікемія. **Побічні реакції**.** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішим побічним ефектом, що спостерігається під час інсулінотерапії. Тяжкі напади гіпоглікемії, особливо якщо вони виникають неодноразово, можуть стати причиною ураження нервової системи. Тривала або тяжка гіпоглікемія може становити загрозу для життя хворого.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ІНСУМАН РАПІД[®], РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ.

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/9531/01/01 (Інсуман Рапід[®]). Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016. **Склад**.** Активна речовина: інсулін людини; 1 мл суспензії містить 100 МО інсуліну людини. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні засоби. Інсуліни та аналоги короткої дії. Код A10AB01. **Показання.** Цукровий діабет, що потребує інсулінотерапії, гіперглікемічна кома та кетоацидоз, стабілізація стану хворого на цукровий діабет перед, під час та після проведення хірургічного втручання. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату. Інсуман Рапід 25[®] забороняється вводити внутрішньовенно, а також за допомогою інфузійних насосів. Гіпоглікемія. **Побічні реакції**.** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішим побічним ефектом, що спостерігається під час інсулінотерапії. Тяжкі напади гіпоглікемії, особливо якщо вони виникають неодноразово, можуть стати причиною ураження нервової системи. Тривала або тяжка гіпоглікемія може становити загрозу для життя хворого.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повними інструкціями з медичного застосування препаратів.

ТОВ «Фарма Лайф». Львів, 79040, вул. Данила Апостола, 2,
тел.: +380 (32) 297 16 88, факс: +380 (32) 297 16 29, www.phlife.com.ua

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилинська, 48-50а,
тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01, www.sanofi.ua

PharmaLife[®]
ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ

SANOFI

З М І С Т

ДІАБЕТОЛОГІЯ	
Своевременный старт инсулинотерапии – ключ к предотвращению осложнений при сахарном диабете 2 типа	
Известно, что СД 2 типа не является неким стабильным состоянием, напротив, представляет собой динамический процесс с присущими ему этапами развития. На разных стадиях формирования этой патологии преобладают те или иные патогенетические механизмы и гормонально-метаболические нарушения, которые закономерно усугубляются с течением времени и приводят к возникновению новых симптомов и осложнений. Основной лейтмотив данной статьи – переоценка роли инсулинотерапии при СД 2 типа с учетом современных представлений о патогенезе данного заболевания.	
О.В. Зинич.	12-13
Новости 77-й ежегодной конференции Американской диабетической ассоциации	
Ежегодная конференция Американской диабетической ассоциации (ADA) считается одним из наиболее масштабных и авторитетных международных форумов по изучению проблемы сахарного диабета. На этой конференции, как и на ежегодном конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), обычно представляют результаты крупных исследований, новые технологии, рекомендации и др. Рассказать нашим читателям о самых интересных новостях с конференции ADA-2017, состоявшейся 9-13 июня в г. Сан-Диего (США), мы попросили ведущего диабетолога нашей страны.	
Б.Н. Маньковский	14-15
До питання профілактики та лікування ускладнень цукрового діабету	
Цукровий діабет є основною причиною розвитку полінейропатії, зумовлюючи приблизно 1/3 всіх її випадків. Згідно з даними сучасної літератури ознаки діабетичної полінейропатії є в кожного другого хворого на ЦД 2 типу. Відповідно до метаболічної теорії патогенезу нейропатії головним фактором ураження нервової тканини при ЦД є гіперглікемія, яка призводить до значних патологічних змін у метаболізмі нервових клітин. Проте патогенез розвитку полінейропатії при ЦД є дуже складним та багатогранним. Саме тому корекції рівня глюкози крові зазвичай недостатньо для профілактики та лікування явищ нейропатії.	
М.В. Власенко	18-19
Инсулинотерапия: слагаемые успеха.	
Конспект эндокринолога	21-24
Диабет и беременность: что нового	
в систематических обзорах Кокрановского сотрудничества?	
Беременные с сахарным диабетом, будь-то уже имеющийся СД 1 или 2 типа либо гестационный диабет, представляют собой достаточно сложную категорию пациентов, поскольку на врача в этом случае возлагается двойная ответственность – за здоровье самой женщины и будущего ребенка. В этом выпуске мы решили проанализировать, что нового по данной теме появилось за последнее время в обзорах Кокрановского сотрудничества.	
	25
ТИРЕОІДОЛОГІЯ	
Аміодарон-асоційована дисфункція щитоподібної залози:	
наукові дані та клінічна практика	
Доведено, що аміодарон і його активний метаболіт дизетиламіодарон чинять цитотоксичну дію на щитоподібної залозу. Механізми розвитку й тактика ведення пацієнтів у випадку діагностування у них аміодарон-індукованого тиреотоксикозу або гіпотиреозу розглянуті в цій статті.	
О.В. Зінич, Н.М. Кушнарєва, П.П. Зінич та ін.	4-5
Сучасні підходи до діагностики та лікування патології щитоподібної залози	
Захворювання щитоподібної залози вважають найбільш поширеною ендокринною патологією після цукрового діабету, і їх рівень в Україні останнім часом продовжує зростати. З огляду на те, що ці захворювання різні за етіологією, морфологічними проявами, прогнозом та по-своєму впливають на функцію щитоподібної залози, вони потребують точної діагностики й чіткого визначення подальшої тактики лікування. Про особливості діагностики та підходи до консервативного лікування патології в рамках науково-освітнього проекту «Школа ендокринології» розповіла одна з провідних вітчизняних ендокринологів.	
М.В. Власенко	10-11
Тиреотоксикоз у дітей молодшого віку	
Гіпертиреоз у дітей молодшого віку – тяжке ендокринне захворювання, яке пов'язане переважно з розвитком дифузного токсичного зобу, а в окремих випадках – із трансплацентарною передачею антитиреоїдних антитіл від матері з хворобою Грейвса. Клінічна картина гіпертиреозу в дітей молодшого віку не завжди чітко окреслена, що призводить до пізньої діагностики хвороби, її ускладненого перебігу, неефективності консервативної терапії. Із сучасними підходами до ведення цієї категорії хворих можна ознайомитися в цій статті.	
О.А. Будрейко	33-34

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет

Г.М. Бутенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

Б.М. Венцківський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

Ф.С. Глумчер, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України

Ю.І. Губський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України

В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

В.Г. Майданик, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України

Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України

В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Н.В. Пасечнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

С.С. Страфун, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

П.Д. Фомін, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

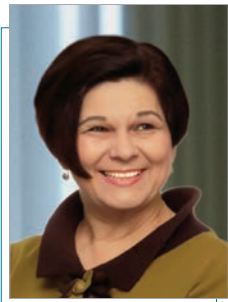
В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»		
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович		
Видавництво ТОВ «Тематичний проєкт «Здоров'я України 21 сторіччя»		
ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво КВ № 14878-3849P від 15.01.2009 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс 37632
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Наталія Міщенко	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції.
ВИПУСКОВИЙ РЕДАКТОР	Галина Сливінська	Рукописи не повертаються і не рецензуються.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ілона Дюдіна	
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Олена Северцева	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ДИЗАЙНЕРИ	Максим Маліков	Адреса для листів:
	Рена Горняк	вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
	Олександр Воробійов	E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
	Ірина Лесько	Контактні телефони:
	Наталія Дехтяр	Редакція 521-86-98, 521-86-97
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова	Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
	Інна Головка	Газету віддруковано в ДТОВ «Видавничий дім «АванпостПрим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
	Зоя Маймескул	Підписано до друку 29.05.2017
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	Замовлення № Наклад 15 000 прим.
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	Юридично підтверджений наклад.

Сучасні підходи до діагностики та лікування патології щитоподібної залози

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) вважають найбільш поширеною ендокринною патологією після цукрового діабету, і їх рівень в Україні останнім часом продовжує зростати. З огляду на те, що ці захворювання різні за етіологією, морфологічними проявами, прогнозом та по-своєму впливають на функцію ЩЗ, вони потребують точної діагностики й чіткого визначення подальшої тактики лікування. Про особливості діагностики та підходи до консервативного лікування патології в рамках науково-освітнього проекту «Школа ендокринології» розповіла завідувач кафедри ендокринології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Марина Володимирівна Власенко.



Доповідач нагадала, що основна функція ЩЗ полягає у синтезі тиреоїдних гормонів — тироксину (Т4) і трийодтироніну (Т3). Вихідними речовинами для їх утворення є амінокислота тирозин і йод. Близько 99,96% Т4 і 99,6% Т3 перебувають у зв'язаній із білками плазми формі, однак лише вільна фракція цих гормонів (0,04% Т4 і 0,4% Т3) зумовлює біологічну дію тиреоїдних гормонів. У нормі за добу утворюється 80–120 мкг Т4 і 4–6 мкг Т3. Завдяки зв'язуванню з білками відбувається депонування гормонів та запобігання надходженню у кров їх надлишку. Фізіологічну дію гормонів ЩЗ пов'язують переважно з Т3, який у 4–5 разів активніший, ніж Т4. Близько 20% Т3 утворюється в ЩЗ, решта 80% формується із Т4 унаслідок дейодування останнього під дією ферментів дейодинази.

Функція ЩЗ регулюється аденогіпофізом за принципом негативного зворотного зв'язку. Тиреотропний гормон (ТТГ) гіпофіза стимулює продукцію тиреоїдних гормонів, які при підвищенні їх концентрації пригнічують продукцію ТТГ аденогіпофізом. У свою чергу, продукцію ТТГ стимулює тиреоліберин, що секретується гіпоталамусом. На синтез тиреоліберину за принципом негативного зворотного зв'язку впливає вміст тиреоїдних гормонів у крові. При цьому слід ураховувати, що тиреоліберин стимулює не лише синтез ТТГ, а й пролактину. Тож якщо при гормональному дослідженні спостерігається підвищення рівня пролактину, завжди рекомендовано визначати вміст ТТГ.

Відомо, що ТТГ стимулює не лише синтез тиреоїдних гормонів, а й зростання фолікулів ЩЗ. Тому під час підвищення концентрації ТТГ відбувається збільшення розмірів ЩЗ та поява зоба.

Діагностика захворювань ЩЗ насамперед ґрунтується на виявленні клінічних симптомів гіпотиреозу чи тиреотоксикозу, оскільки порушення рівня гормонів ЩЗ може спостерігатись і при нетиреоїдній патології. Крім того, необхідно оцінити зміни розмірів та структуру ЩЗ, відсутність або наявність зоба (дифузний, вузловий, багатовузловий, змішаний), морфологічну структуру зоба чи вузла, виявити супутні тиреоїдній патології захворювання (наприклад, ендокринна офтальмопатія) та ускладнення самої патології ЩЗ, оскільки від цього залежатиме подальший вибір лікувальної тактики.

У разі підозри на **гіпотиреоз** спершу рекомендується визначити рівень ТТГ, а також концентрацію вільного Т4, що дасть змогу зробити висновок про явний або субклінічний гіпотиреоз.

Якщо його рівень перевищує 10 мМО/л (норма 0,4–4 мМО/л), то це свідчить про явний первинний гіпотиреоз. Якщо рівень ТТГ залишається в межах 4–10 мМО/л при нормальному рівні Т4, то йдеться про субклінічний гіпотиреоз, а при зниженому рівні — про явний первинний гіпотиреоз. У разі підозри на гіпотиреоз у дослідженні рівня Т3 немає необхідності.

При підозрі на **тиреотоксикоз** рекомендовано визначити відразу рівень трьох гормонів — ТТГ, вільних Т4 і Т3. Якщо на тлі зниженого рівня ТТГ визначаються нормальні концентрації Т4 і Т3, то ставлять діагноз субклінічного тиреотоксикозу. Первинний маніфестний тиреотоксикоз характеризується зниженням рівня ТТГ при підвищенні вмісту Т4 і Т3. Іноді зустрічається ізольована форма тиреотоксикозу, при якому спостерігається підвищення лише рівня Т3.

Це найбільш поширені гормональні порушення при патології ЩЗ. Проте трапляються і нестандартні клінічні ситуації, про які йтиметься нижче.

Коли спостерігається знижений рівень ТТГ, це наводить на думку про гіпертиреоз. Однак якщо при цьому і знижений рівень вільного тироксину, то це свідчить про вторинний або центральний гіпотиреоз. Якщо рівень тироксину нормальний, необхідно визначити рівень вільного Т3. Знижений рівень Т3 при нормальному рівні Т4 вказує на екстратиреоїдну патологію. Якщо рівень Т3 і Т4 нормальний при зниженому рівні ТТГ, то це свідчить про субклінічний гіпертиреоз, якщо ж рівень Т3 підвищений — про Т3-індукований гіпертиреоз.

При підвищеному рівні ТТГ слід запідозрити гіпотиреоз. Якщо при цьому рівень вільного Т4 знижений, це підтверджує наявність первинного маніфестного гіпотиреозу. Якщо ж рівень вільного Т4 перебуває в межах нормальних значень — це субклінічний гіпотиреоз. У разі підвищення рівнів ТТГ і вільного Т4 та наявності клінічних симптомів гіпертиреозу слід запідозрити наявність ТТГ-секретуючої аденоми гіпофізу або гіпофізарну резистентність до тиреоїдних гормонів. У разі клінічного гіпо- або еутиреозу при підвищенні рівнів ТТГ і вільного Т4 можна зробити висновок про наявність генералізованої резистентності до тиреоїдних гормонів.

Ще більш складною є ситуація, коли рівень ТТГ перебуває в межах норми. Якщо вільний Т4 знижений, а також наявні клінічні прояви гіпотиреозу, це свідчить про центральний гіпотиреоз. За відсутності відповідних симптомів (клінічний еутиреоз) необхідно проаналізувати показники вільного Т3. Якщо рівень Т3 знижений, це свідчить на користь нетиреоїдної патології. Якщо ж рівень Т3 при цьому підвищений, це вказує на нестачу йоду в організмі. За нормальних показників ТТГ і вільного Т4 лікар робить висновок, що функція ЩЗ не порушена.

При підвищеному рівні Т4 на тлі нормального рівня ТТГ знову потрібно звернути увагу на клінічний перебіг. У разі клінічного гіпотиреозу слід запідозрити ТТГ-секретуючу аденому гіпофізу або гіпофізарну резистентність до тиреоїдних гормонів, а за наявності гіпо- або еутиреозу — генералізовану резистентність до тиреоїдних гормонів чи спадкову дазальбумінемію з гіпертироксинемією.

Отже, аналіз клінічної симптоматики в ендокринології має бути невід'ємним доповненням лабораторних досліджень.

У діагностиці аутоімунних захворювань ЩЗ велике значення має визначення рівнів **антитіл до тиреопероксидази**, а також **антитіл до рецепторів ТТГ**. При цьому необхідно пам'ятати, що діагностичне значення має лише високий титр антитіл до тиреопероксидази (вище 250 МО/мл), оскільки її підвищені титри виявляють у 20% хворих з неімуногенними захворюваннями ЩЗ. Доповідач зазначила, що дослідження антитіл до тиреопероксидази має значення лише для діагностики аутоімунних захворювань, але не для оцінки перебігу захворювання та ефективності лікування. Тому ці показники визначають лише при первинному обстеженні. Під час використання досить чутливих методів антитіла до тиреопероксидази виявляють у 95% осіб з аутоімунним тиреоїдитом Хашимото і приблизно у 85% пацієнтів із хворобою Грейвса.

Рівень антитіл до тиреопероксидази доцільно визначати під час обстеження пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом, з метою діагностики аутоімунного тиреоїдиту, коли його підозрюють у пацієнтів із вузловим і багатовузловим зобом, при обстеженні жінок з безпліддям та звичним невиношуванням вагітності.

Зазвичай визначення рівня антитіл до рецепторів ТТГ використовують для диференційної діагностики хвороби Грейвса та різних варіантів деструктивного тиреотоксикозу, прогнозу рецидиву хвороби Грейвса після курсу тиреостатичної терапії. Проте це не всі показання для використання цього маркера. Виявлення антитіл до рецепторів ТТГ застосовують для диференційної діагностики тиреотоксикозу під час вагітності, спостереження за вагітними жінками із хворобою Грейвса в анамнезі, субклінічному тиреотоксикозі в поєднанні з дифузним зобом, багатовузловому токсичному зобі з наявністю «гарячих» вузлів, оцінки ендокринної або тиреотоксичної офтальмопатії, оцінки гіпотиреозу, коли підозрюють наявність блокуючих антитіл, оцінки пацієнтів із захворюваннями ЩЗ, у яких клінічна картина змінюється або є нетиповою.

Оцінка рівня антитіл до рецепторів ТТГ також має свої особливості. Якщо їх концентрація становить менше 1 МО/л, результат вважається негативним, 1–1,5 МО/л — сумнівним, >1,5 МО/л — позитивним.

Дослідження рівня **тиреоглобуліну** є важливим для динамічного спостереження за пацієнтами з видаленою з приводу раку ЩЗ. Наявність тиреоглобуліну через певний час після оперативного втручання вказує на збереження тканини ЩЗ, яка може містити клітини карциноми.

Кальцитонін доцільно визначати в усіх пацієнтів з метою скринінгу медулярного раку ЩЗ, який тривалий час клінічно ніяк себе не проявляє. Підвищений рівень кальцитоніну в сироватці крові є специфічним маркером медулярного раку ЩЗ, а у разі проведеного лікування вказує на його рецидив або метастазування. На доклінічних стадіях пухлини базальний рівень кальцитоніну може не виходити за межі норми або бути незначно підвищеним. У такому разі доцільно застосувати один із стимуляційних тестів: пентагастриновий (пентагастрин вводять внутрішньовенно з розрахунку 0,5 мкг/кг протягом 15 с, після чого через 2 та 5 хв визначають рівень кальцитоніну) чи кальцієвий (150 мг кальцію хлориду в 50 мл фізіологічного розчину вводять внутрішньовенно крапельно протягом 10 хв; рівень кальцитоніну визначають через 10, 20, 30 і 60 хв після введення). В нормі базальний рівень кальцитоніну має становити <28 пмоль/л, а після стимуляції — <156 пмоль/л.

За наявності сімейного анамнезу у разі підозри на медулярний рак або МЕН-2-синдром рівень кальцитоніну визначають обов'язково.

Консервативне лікування захворювань ЩЗ, що супроводжуються порушеннями секреції тиреоїдних гормонів, може мати замісний або блокуючий характер.

Замісну терапію проводять синтетичним лівообертаючим тироксином (L-тироксин), який на фармацевтичному ринку представлений доволі великою кількістю препаратів. І хоча всі препарати L-тироксину містять одну і ту саму речовину, вони істотно відрізняються допоміжними компонентами й деякими іншими характеристиками, що здатні впливати на ефективність і безпеку терапії. В останні роки дедалі більше занепокоєння викликає застосування лактози як допоміжної речовини в лікарських препаратах, що пов'язано з високою поширеністю непереносимості лактози серед населення, зумовленої недостатністю травного ферменту лактази. Основними клінічними проявами лактазної недостатності є діарея, метеоризм, абдомінальний больовий синдром, нудота у відповідь на прийом молока. Схожі симптоми можуть спостерігатись і під час використання лікарських засобів, що містять лактозу. З одного

боку, це знижує прихильність до терапії, з іншого — порушує всмоктування препарату в кишківнику. Гастроінтестинальні розлади, які супроводжують лактазну недостатність, можуть знижувати всмоктування L-тироксину, спотворювати терапевтичний ефект, відтак — негативно позначатися на контролі гіпотиреозу.

Для поліпшення переносимості й підвищення безпеки компанія «Берлін-Хемі» виключила лактозу зі складу L-тироксину Берлін-Хемі. Решта препаратів L-тироксину на українському ринку містять лактозу.

Ще однією перевагою L-тироксину Берлін-Хемі є його унікальне дозування, що дає змогу найбільш точно підібрати необхідну добову дозу препарату. Таблетки, що містять 50, 75, 100, 125 і 150 мкг L-тироксину, при поділі навпіл дають можливість отримати дозу 25, 37,5, 50 і 62,5 мкг відповідно.

Середня розрахункова доза L-тироксину для дорослих при маніфестному гіпотиреозі становить 1,6-1,8 мкг/кг/добу. При вираженому ожирінні обчислення проводять із розрахунку на 1 кг «ідеальної» маси тіла. Стартова доза препарату та інтервал досягнення повної замісної дози визначають індивідуально з урахуванням віку й маси тіла. У пацієнтів молодого та середнього віку вона становить 50 мкг/добу. Дозу збільшують кожні 3-4 дні до досягнення постійної підтримувальної дози за 3-4 тиж. Висновок про достатність дози роблять на підставі рівня ТТГ.

У пацієнтів із серцевою недостатністю або віком старше 65 років стандартна доза L-тироксину становить 0,9 мкг/кг/добу. Починають терапію з дози 12,5-25 мкг/добу (залежно від вираженості серцевої недостатності), яку збільшують кожні 2-3 тиж до досягнення постійної підтримувальної дози за 2-3 міс. В осіб похилого віку із супутньою кардіальною патологією цей період становить 3-4 міс.

Також має значення, із приводу якої патології ЩЗ був прооперований пацієнт. Якщо це був дифузний токсичний зоб, то замісну терапію можна призначати на третю добу після операції. За цей часовий проміжок метаболізуються тиреоїди гормони, надлишок яких був наявний до операції.

Якщо пацієнт був прооперований із приводу вузлового зоба, який при гістологічному дослідженні не мав ознак злоякісності, замісну гормональну терапію підбирають безпосередньо після хірургічного втручання. Як правило, стартова доза L-тироксину становить 100 мкг/кг/добу. Надалі проводять корекцію дози відповідно до показників ТТГ, цільовими значеннями яких є 0,45-4,12 мМО/л (оптимально 0,4-2,0 мМО/л).

Пацієнти, прооперовані із приводу раку ЩЗ, повинні отримувати супресивні дози L-тироксину від 2,2 до 2,5 мкг/кг/добу протягом 3-5 років. Показником адекватності замісної терапії є рівень ТТГ <0,1-0,001 мМО/л.

Цільовий рівень ТТГ у вагітних із гіпотиреозом відповідає триместр-специфічним діапазонам: I триместр — 2,5 мМО/л, II триместр — 3 мМО/л, III триместр — 3,5 мМО/л. При недотриманні зазначених цільових рівнів зростає ризик переривання вагітності.

У жінок із гіпотиреозом, які перебувають у постменопаузальному періоді й отримують замісну терапію естрогенами, дозу L-тироксину нерідко доводиться підвищувати під контролем ТТГ.

Консервативне лікування **дифузного токсичного зоба** (ДТЗ) слід проводити базовим тривалим курсом. Перед оперативним втручанням необхідно забезпечити досягнення еутиреозу. Це саме стосується і підготовки пацієнта до лікування радіоактивним йодом (І131).

При постановці діагнозу ДТЗ необхідно визначити ступінь зоба (за його розмірами — I або II) і ступінь тяжкості тиреотоксикозу (легкий, середній або тяжкий), від чого залежить початкова доза тиреостатиків. Найпростіше ступінь тяжкості тиреотоксикозу можна встановити за частотою пульсу. При легкій формі показник становитиме близько 81-100 уд/хв, при середній тяжкості — до 101-120 уд/хв, при тяжкій формі — >120 уд/хв. Тяжку форму відрізняє наявність ускладнень з боку серцево-судинної системи — миготлива аритмія, недостатність кровообігу незалежно від частоти серцевих скорочень.

З метою лікування тиреотоксикозу призначають препарати групи тирозолу (мерказоліл) або пропілтіоурацил. Немає значення, яким із препаратів

проводити терапію, проте слід ураховувати, що 1 мг мерказолілу відповідає 10 мг пропілтіоурацилу. При легкій формі тиреотоксикозу початкова доза мерказолілу має становити 20 мг, при середній тяжкості — 30-40 мг, при тяжкій формі — 40-50 мг на добу.

Приблизно через 3-4 тиж прийому початкової дози необхідно визначити рівень вільного Т4. Після досягнення еутиреозу можна розпочинати знижувати дозу мерказолілу на 5 мг кожні 10-14 діб до досягнення підтримувальної дози. У більшості випадків вона становить 5-10 мг. Починаючи від моменту нормалізації рівня Т4 або дещо пізніше, пацієнтові паралельно можна призначити левотироксин у дозі 25 мкг/добу. Така схема дістала назву «блокуй і замішуй», коли один із препаратів блокує функцію ЩЗ, а другий — заміщує дефіцит тиреоїдних гормонів, що розвивається при цьому. Однак ця схема підходить не всім пацієнтам. Її не рекомендують застосовувати вагітним, за наявності рецидиву, пацієнтам із клінічно значущими вузловими утвореннями.

Якщо немає показань до оперативного лікування і тиреостатики не застосовують з метою передопераційної підготовки, то тривалість курсу підтримувальної терапії має становити 12-18 міс. Після його завершення залежно від рівня антитіл до рецепторів ТТГ можна приймати рішення про відміну лікування. Якщо рівень антитіл до рецепторів ТТГ нормалізувався або знизився принаймні на понад 50%, то ризик рецидиву захворювання вважають незначним і терапію тиреостатиками можна припинити. Надалі за пацієнтом ретельно спостерігають щодо можливого розвитку рецидиву тиреотоксикозу. Коли такого зниження рівня антитіл не відбувається, пацієнтові необхідно рекомендувати оперативне лікування через високий ризик рецидиву тиреотоксикозу.

Побічним ефектом тиреостатиків є пригнічення функції кісткового мозку, що може призвести до розвитку лейкопенії та агранулоцитозу. У зв'язку з цим стартову терапію тиреостатиками можна призначати при кількості лейкоцитів >4×10⁹/л. Якщо кількість лейкоцитів становить 2,5-4×10⁹/л, тиреостатики застосовують у комбінації з глюкокортикоїдами, а у разі їх зниження до рівня <2,5×10⁹/л ці препарати слід відмінити. Саме лейкопенічні реакції змушують знизити початкову дозу тіамазолу до 15-20 мг/добу, а пропілтіоурацилу — до 150-200 мг/добу. При такій терапії еутиреоз досягається на 1-2 тиж пізніше, однак ризик виникнення побічних ефектів помітно зменшується.

На тлі лікування тиреостатиками також можуть виникати порушення функції печінки, тому перед початком тиреостатичної терапії необхідно виконати розгорнуту гемограму, а також визначити рівень білірубину і трансаміназ.

Контроль показників Т4 необхідно проводити 1 раз на місяць, контроль ТТГ — 1 раз на 3 міс високочутливим методом, ультрасонографію ЩЗ для оцінки динаміки її об'єму виконують 1 раз на 6 міс. Визначення рівня лейкоцитів і тромбоцитів крові рекомендовано проводити 1 раз на тиждень у перший місяць тиреостатичної терапії і 1 раз на місяць при переході на підтримувальні дози.

Типовими помилками, яких припускаються під час лікування тиреотоксикозу, є недостатня початкова доза тирозолу, передчасне зниження його дози, припинення лікування тиреостатиками при інфекційних захворюваннях, недостатня тривалість лікування, переривисті курси терапії, неадекватний контроль лікування, повторне призначення тривалої тиреостатичної терапії при рецидиві тиреотоксикозу після проведеного повноцінного курсу протягом 12-18 міс.

Якщо пацієнтові не можна призначити мерказоліл через зниження кількості лейкоцитів, то застосовують солі літію. Літій зменшує чутливість тиреоцитів до стимулюючого впливу ТТГ, а також тиреостимулюючих антитіл, інгібує секрецію тиреоїдних гормонів, впливає на їх периферійний обмін і чинить седативну дію. Потрібно пам'ятати, що ефект препаратів літію триває не більш як 4-6 міс, надалі ЩЗ втрачає до них чутливість. Ось чому солі літію не можна використовувати для тривалого лікування токсичного зоба. Водночас кількох тижнів терапії препаратами літію цілком достатньо, щоб відновити кількість лейкоцитів і повернутися до прийому тиреостатиків.

Основа лікування **ендокринної офтальмопатії** (ЕО) становить призначення глюкокортикоїдів. При ЕО середнього й важкого ступеня в активній фазі

терапією першої лінії є внутрішньовенне призначення високих доз кортикостероїдів. Для пацієнтів з ЕО середнього ступеня тяжкості, як правило, застосовують такий режим: 0,5 г метилпреднізолону щотижня протягом 6 тиж, тоді по 0,25 г щотижня протягом іще 6 тиж (сумарно 4,5 г). При більш тяжких формах показані більш високі дози — 0,75 г щотижня протягом 6 тиж, тоді 0,5 г щотижня протягом наступних 6 тиж (сумарно 7,5 г).

Наразі специфічного лікування **аутоімунного тиреоїдиту** не розроблено, оскільки відсутні ефективні й безпечні методи впливу на власне аутоімунний процес у ЩЗ. Відтак лікування аутоімунного тиреоїдиту передбачає терапію порушень функціонального стану ЩЗ. У гіпертиреоїдній фазі захворювання застосовують симптоматичну терапію (бета-адреноблокатори, седативні препарати, а у разі виражених клінічних проявів — мерказоліл у дозі 20-30 мг/добу, оскільки не виключена можливість короткочасної продукції тиреостимулюючих антитіл. У фазі гіпотиреозу показана терапія левотироксином у дозі 1,6-1,8 мкг на 1 кг маси тіла. Критерієм адекватності терапії левотироксином є досягнення нормального рівня ТТГ і стійке збереження його на оптимальних значеннях 0,5-2 мМО/л.

Для лікування **підгострого тиреоїдиту** застосовують преднізолон у дозі 30-40 мг на добу (при важкому перебігу — 40-60 мг/добу) до усунення болю в ділянці ЩЗ та нормалізації швидкості осідання еритроцитів. Через 2-3 тиж дозу преднізолону поступово зменшують на 5 мг кожні 5-7 днів до мінімальної підтримувальної (10 мг/добу), тоді додають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), а дозу преднізолону зменшують до півтаблетки 1 раз на три дні й тоді відмінюють.

При легкій формі підгострого тиреоїдиту й вираженому болю в ділянці ЩЗ лікування можна розпочати з НПЗП (індометацин по 0,025 г 3 р/добу, диклофенак по 0,05 г 3 р/добу). Для лікування підгострого тиреоїдиту у фазі гіпертиреозу призначають бета-блокатори й седативні препарати. Надалі за наявності клінічних проявів гіпотиреозу — левотироксин по 50-100 мкг/добу протягом 1-1,5 міс.

Критерієм, що підтверджує діагноз підгострого тиреоїдиту, є позитивний тест Крайля. Це клінічна ремісія (зменшення больових відчуттів в ділянці шиї, зниження температури тіла і ШОЕ в загальному аналізі крові через 24-72 год від початку прийому преднізолону в дозі 30-40 мг/добу).

Для профілактики та лікування багатьох захворювань ЩЗ надзвичайно важливим є забезпечення йодом. Епідеміологічні дослідження, проведені вітчизняними науковцями, вказують на те, що йодний дефіцит спостерігається в усіх без винятку регіонах України. Для запобігання несприятливим наслідкам йододефіциту населення має отримувати масову йодну профілактику шляхом постійного вживання йодованої солі та харчових продуктів, багатих на йод. Оскільки в Україні досі не налагоджено обов'язкове йодування солі, а споживання йодованої солі залишається на досить низькому рівні, дієвим методом подолання йодного дефіциту є групова та індивідуальна йодна профілактика, яка передбачає організований прийом препаратів, які містять калію йодид у відповідній дозі. Так, для дітей до 6 років доза калію йодиду становить 90 мкг 1 раз/добу, для дітей віком від 6 до 12 років — 120 мкг 1 р/добу, для дітей старше 12 років і дорослих — 150 мкг 1 р/добу, при вагітності й вигодовуванні — 200 мкг 1 р/добу.

Крім того, препарати калію йодиду показані з метою лікування дифузного нетоксичного зоба, профілактики рецидиву зоба після лікування тиреоїдними гормонами, профілактики рецидиву зоба після хірургічного лікування. Найбільш поширеним препаратом калію йодиду є таблетований препарат Йодомарин, що випускається у дозуванні 100 або 200 мкг. Такі дози калію йодиду повністю забезпечують добову потребу дитячого та дорослого організму в цьому мікроелементі. Йодомарин можуть приймати різні категорії населення як для групової, так і для індивідуальної йодної профілактики.

Слід ураховувати, що препарати йоду протипоказані при гіперфункції ЩЗ будь-якої етіології, у разі наявності автономно функціонуючого вузла ЩЗ («гарячий» вузол на скенограмі і/або зниження ТТГ <0,5 мМО/л) та підвищеній чутливості до йоду.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

Своевременный старт инсулинотерапии — ключ к предотвращению осложнений при сахарном диабете 2 типа

Известно, что сахарный диабет (СД) 2 типа не является неким стабильным состоянием, напротив, представляет собой динамический процесс с присущими ему этапами развития. На разных стадиях формирования данной патологии преобладают те или иные патогенетические механизмы и гормонально-метаболические нарушения, которые закономерно усугубляются с течением времени и приводят к возникновению новых симптомов и осложнений.

Так, на начальных стадиях (преддиабет) прогрессирующая инсулинорезистентность (ИР) периферических тканей преодолевается за счет компенсаторной гиперинсулинемии, позволяющей некоторое время сохранять нормогликемию, однако при этом происходит истощение инсулиносекреторных резервов β -клеток поджелудочной железы настолько, что их функция к моменту выявления заболевания уже снижена на 40-50% [4, 6, 8-10, 29]. После манифестации СД 2 типа, характеризующейся превышением физиологического уровня глюкозы в крови, проявляются цитотоксические эффекты гипергликемии, вызывая многообразные структурно-функциональные изменения на молекулярном, субклеточном и клеточном уровнях. Скорость прогрессирования дальнейших нарушений зависит как от внутренних (генетически запрограммированных) особенностей организма, так и от внешних условий — питания, физической активности, сопутствующих заболеваний, приема медицинских средств, психологических и социальных условий, стрессирующих воздействий окружающей среды.

Применение современных сахароснижающих препаратов позволяет определенное время поддерживать гормонально-метаболические показатели на надлежащем уровне. Однако вектор развития заболевания, к сожалению, таков, что в конечном итоге пероральная сахароснижающая терапия (нередко дорогостоящая ввиду назначения новейших средств) становится неэффективной.

Своевременное начало инсулинотерапии: эффективное противодействие глюкозотоксичности и апоптозу β -клеток

Установлено, что на ранних стадиях заболевания дисфункция β -клеток обратима. Так, в экспериментах *in vitro* было показано, что длительная гипергликемия приводит к снижению экспрессии гена инсулина в β -клетках, однако данный глюкозотоксический эффект нивелируется при достижении эугликемии, и чем менее длительно воздействие гипергликемии, тем больше степень восстановления β -клеток [19, 25].

Неоспоримым является тот факт, что среди всех доступных на сегодняшний день противодиабетических препаратов только инсулин обеспечивает быструю (в течение нескольких дней) и устойчивую нормализацию уровня глюкозы даже при выраженной декомпенсации ($HbA_{1c} > 10\%$) [20]. Данные ряда крупных исследований (UKPDS, DCCT и др.) подтвердили, что использование интенсивной терапии инсулином на ранних стадиях заболевания может иметь положительное клиническое воздействие и замедлять прогрессирование осложнений. Кроме того, при условии частичного сохранения чувствительности периферических тканей к инсулину у больных на ранних стадиях СД 2 типа введение дополнительного количества экзогенного инсулина может стимулировать эффекты, опосредованные инсулиновыми рецепторами, а именно: повысить поглощение мышечными клетками глюкозы, уменьшить глюконеогенез в печени, а также снизить липолиз и поступление в кровь свободных жирных кислот, корректируя проявления дислипидемии и снижая липотоксичность [27].

В дополнение к метаболическим эффектам установлено, что раннее назначение интенсивной инсулинотерапии у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа способствует снижению показателя маркера воспаления — фактора некроза опухоли альфа, улучшает функцию эндотелия, тромбоцитов и лейкоцитов. Влияние инсулина на дифференциацию Т-клеток способствует снижению интенсивности иммунного процесса, тем самым обуславливая дополнительные преимущества

инсулинотерапии, поскольку хроническое воспаление выступает важным патогенетическим звеном сердечно-сосудистых заболеваний и одной из причин апоптоза панкреатических β -клеток [31]. Эти данные позволили предположить, что противовоспалительный и антиапоптотический эффекты инсулина, помимо контроля гликемии и липидемии, создают предпосылки к предотвращению макрососудистых осложнений и повышению выживаемости β -клеток при СД 2 типа [13, 16, 30].

Таким образом, результаты целого ряда исследований и клинических наблюдений привели к переоценке роли инсулинотерапии при СД 2 типа.

Обновленные рекомендации ADA 2017 г. по инсулинотерапии

В январе нынешнего года стало доступным очередное обновленное клиническое руководство по диагностике и лечению СД Американской диабетической ассоциации (ADA) — «Стандарты оказания медицинской помощи при сахарном диабете — 2017», которые ежегодно пересматриваются на основе экспертного анализа результатов новейших научных и клинических исследований. Как и предыдущие рекомендации по коррекции гипергликемии у пациентов с СД 2 типа они базируются на принципе ориентации на пациента, то есть персонифицированном подходе к выбору терапии, а также максимальном привлечении больных к совместному принятию решений о лечении. При этом учитываются эффективность назначаемых средств, риск гипогликемии, влияние на массу тела, возможные побочные эффекты, стоимость лечения и предпочтения пациента [11].

В руководстве подчеркивается, что многие больные СД 2 типа в конечном итоге нуждаются в инсулинотерапии, в связи с чем им следует регулярно объяснять, что назначение последней объективно обусловлено прогрессирующим характером заболевания, а не является «наказанием» за неправильное лечение. Пациенты избегают назначения инсулина вследствие безосновательных опасений и сложившихся стереотипов относительно смысла инсулинотерапии, что приводит к длительному периоду декомпенсации и увеличению риска развития микрососудистых и макрососудистых осложнений. Кроме того, важным условием успешного начала инсулинотерапии является обучение пациентов алгоритмам самостоятельной титрации доз инсулина на основе самоконтроля уровня глюкозы в крови. Всестороннее образование в отношении самоконтроля гликемии, диеты, а также предотвращение и соответствующее лечение гипогликемии имеют решающее значение для любого пациента, использующего инсулин.

Согласно последнему варианту рекомендаций возможность начала терапии инсулином (в комбинации или без дополнительных пероральных препаратов) следует рассмотреть у пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа, которые имеют высокие показатели $HbA_{1c} (> 10\%)$ и/или глюкозы в крови ($> 16,7$ ммоль/л). А также, если с помощью таблетированной монотерапии в максимально переносимой дозе не удастся достигнуть или поддерживать целевой уровень HbA_{1c} в течение 3 мес, рекомендуется добавить второе пероральное средство, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) или базальный инсулин.

Следует отметить, что некоторым больным СД 2 типа показан временный перевод на инсулинотерапию. Абсолютными показаниями для временного назначения инсулина являются: крупные хирургические вмешательства, серьезные заболевания инфекционного и воспалительного характера, целый ряд острых состояний (инфаркт миокарда, острое нарушение



О.В. Зинич

мозгового кровообращения, тяжелые травмы и т.д.). Кратковременная инсулинотерапия используется при данных состояниях, так как в эти периоды потребность в экзогенном инсулине, как правило, связана с отменной пероральной сахароснижающих средств (ПСС). В острых ситуациях применение инсулина быстро устраняет симптомы гипергликемии и неблагоприятные последствия глюкозотоксичности. Временная долгосрочная инсулинотерапия (2-3 мес) назначается при наличии временных противопоказаний к приему ПСС, при гипергликемии во время длительных воспалительных заболеваний с целью восстановления секреторной функции β -клеток [7, 16].

На начальных этапах инсулинотерапии могут быть использованы препараты инсулинов с различной длительностью действия и их комбинации.

Базальный инсулин — базовый инсулин, который рекомендовано комбинировать с метформином и другими ПСС. Является наиболее удобным в контексте инициации инсулинотерапии в целом. Начальная доза — 10 единиц в день или 0,1-0,2 ЕД/кг/сут в зависимости от степени гипергликемии.

Болюсный инсулин. Во многих случаях больным с СД 2 типа может потребоваться болюсное введение инсулина во время приема пищи дополнительно к базальному инсулину. Рекомендуемая начальная доза приема болюсного инсулина составляет 4 единицы или 0,1 ЕД/кг или 10% от основной дозы. Если концентрация HbA_{1c} при назначении болюсного инсулина составляет 8%, то следует рассмотреть возможность уменьшения дозы базального инсулина.

Предварительно смешанный инсулин содержит как базальный, так и болюсный компонент (например, комбинированный инсулин 70/30 состоит из 70% инсулина средней продолжительности действия и 30% инсулина короткого действия), что позволяет эффективно контролировать как гликемию натощак, так и постпрандиальную гликемию с помощью двух инъекций утром и вечером.

Концентрированный инсулин. В настоящее время в Украине уже доступны препараты концентрированного инсулина (инсулин гларгин U-300, деглюдек U-200), особенностью которых является длительная продолжительность действия, а также подтвержденные результатами исследований меньший риск развития гипогликемий. Концентрированные препараты могут быть более удобными для пациента, а также, вероятнее всего, улучшат приверженность к лечению больных с выраженной резистентностью к инсулину, что, как известно, требует назначения больших доз последнего.

Комбинированная инъекционная терапия. В тех случаях, если путем титрования дозы базального инсулина у пациента достигнут приемлемый уровень глюкозы крови натощак (или если доза составляет 0,5 ЕД/кг/сут), однако HbA_{1c} сохраняется выше целевого уровня, рекомендовано перейти к комбинированной инъекционной терапии (рис.). При иницировании

последней лечение метформином следует продолжать, в то время как прием других ПСС (производных сульфонилмочевины, ингибиторов ДПП-4 и аГПП-1) может быть прекращен, чтобы избежать неоправданно сложных или дорогостоящих схем (то есть добавления четвертого гипогликемического агента).

В настоящее время на отечественном рынке представлен широкий ассортимент препаратов инсулина, особое место среди которых занимают высококачественные и доступные по цене препараты человеческого инсулина — Инсуман®. Их производство осуществляется в Германии (г. Франкфурт) на крупнейшем в мире заводе по производству инсулинов, а упаковка готовых флаконов и картриджей во вторичную упаковку производится в Украине в рамках партнерства ООО «Санofi-Авентис Украина» с ООО «Фарма Лайф», одним из ведущих производителей лекарственных препаратов в Украине. Инсуман® — это человеческий генно-инженерный инсулин, обеспечивающий постоянный и эффективный гликемический контроль у пациентов с СД 1 и 2 типа. Полный ассортимент препарата Инсуман®, который производится в Украине, включает: Инсуман® Базал (средней длительности действия), Инсуман® Комб 25 (25% инсулина короткого действия и 75% — продленного), Инсуман® Рапид короткого действия.

Представленные препараты инсулинов доступны в виде флаконов по 5 мл и картриджей, а для удобства пациентов представлена шприц-ручка многодозового использования AllStar®, безопасность, надежность и удобство которой позволяют повысить комплаенс при самостоятельном использовании пациентами. Следует упомянуть также, что в картридже препаратов Инсуман® Базал и Инсуман® Комб 25 имеется три тяжелых металлических шарика, которые эффективно ресуспендируют суспензию при меньшем количестве переворачиваний, обеспечивая точное дозирование вводимого препарата [3, 23].

Раннее применение инсулинотерапии: фокус на эффективность и безопасность в клинической практике

Большой интерес представляет изучение эффективности раннего назначения инсулина на начальных стадиях развития СД 2 типа. В Китайской Народной Республике проведено крупное мультицентровое рандомизированное

исследование в параллельных группах, в которое были включены 382 пациента с впервые выявленным СД 2 типа со средним начальным уровнем HbA_{1c} 9,7%. Рандомизированные группы пациентов, сопоставимые по своим клинико-демографическим характеристикам, в течение 12 мес получали инсулинотерапию или ПСС (контроль). Установлено, что группа пациентов, находившихся на ранней инсулинотерапии, характеризовалась значительно лучшим сохранением функции β -клеток, восстановлением первой фазы секреции инсулина и большей частотой достижения ремиссии в течение года по сравнению с контрольной группой (44,9 против 26,7%) [32].

В открытом мультицентровом проспективном observationalном исследовании EARLY продемонстрирована эффективность и безопасность раннего использования базального инсулина гларгин у 1438 больных СД 2 типа, плохо контролируемых с помощью максимально переносимых доз метформина ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$). Инсулин гларгин титровали до целевого уровня гликемии натошак $\leq 5,6$ ммоль/л, что привело к значительному снижению HbA_{1c} — с $8,69 \pm 1,25$ до $7,39 \pm 0,92\%$ через 6 мес ($p < 0,001$). Пациенты с более короткой продолжительностью диабета, более низким уровнем HbA_{1c} в начале исследования и более низким индексом массы тела чаще достигали целевого диапазона HbA_{1c} (< 7 или $< 6,5\%$). Масса тела уменьшилась в среднем на 1 кг. Данные, полученные в реальных условиях, подтвердили, что раннее назначение инсулина гларгин является рациональным и практичным вариантом, в том числе с точки зрения нивелирования рисков прогрессирования заболевания [21].

В 2016 г. был опубликован обзор результатов клинических исследований, в котором на основе проведенного анализа данных продемонстрировано положительное влияние раннего начала интенсивной инсулинотерапии на функцию β -клеток, обусловленное тем, что быстрое достижение контроля гликемии, обеспечивая временный «отдых» и уменьшая гипергликемический стресс для панкреатических β -клеток, в итоге способствует восстановлению их инсулиносекреторной функции. Однако автор подчеркивает, что решение о введении базального инсулина дополнительно к метформину тем не менее должно быть индивидуализировано и базироваться на основе проведенного анализа отношения польза/риск [20].

Таким образом, результаты многочисленных исследований относительно прогрессирующего характера гормонально-метаболических нарушений при СД 2 типа стали основой переоценки значения инсулинотерапии в целом: на сегодняшний день ее рассматривают не как «последнее средство», а как наиболее физиологичный подход к лечению, позволяющий предупредить или быстро устранить высокие уровни глюкозы в крови, тем самым обеспечить защиту β -клеток от эффектов глюкозотоксичности, ведущей к их дисфункции и апоптозу. Использование современных препаратов человеческого инсулина и индивидуально подобранных схем комбинированной инсулинотерапии делает максимально эффективным и безопасным этот метод лечения, позволяя добиться оптимального гликемического контроля, снизить риск развития осложнений, а также повысить качество жизни пациентов.

Литература

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Абуев С.А. и др. Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа (клинические рекомендации) // Сахарный диабет. — 2010. — № 5. — С. 9-16.
- Занозина О.В., Боровков Н.Н., Щербатюк Т.Г. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности // Соврем. технол. мед. — 2010. — № 3. — С. 104-112.
- Корпачева-Зинич О.В., Гурина Н.М., Корпачев В.В. Инсуман® базал, инсуман® комб, инсуман® рапид в одноразовых шприц-ручках соло-стар® — единственные в Украине человеческие инсулины в одноразовых шприц-ручках солостар® // Межд. Эндокр. Ж. — 2013. — № 2 (50).
- Корпачев В.В. Инсулин и инсулинотерапия. — К.: РИА «Триумф», 2001. — 454 с.
- Кушнарева Н.Н., Корпачев В.В., Ковальчук А.В. Опыт использования инсулина Инсуман® Базал и Инсуман® Комб 25 в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа // Международный эндокринологический журнал. — 2012. — Т. 7 (47).
- Маньковский Б.Н., Жердева Н.Н. Инсулинотерапия. Что нового? // МЭЖ. — 2013. — № 3 (51). — С. 43-46.
- Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В. Выбор режима инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа // Лечащий врач. — 2005. — № 5.
- Науменко В.Г. Инсулинотерапия в клинической практике // Межд. Эндокр. Ж. — 2012. — № 2 (42).
- Полторак В.В., Красова Н.С., Горшунская М.Ю. Апоптоз панкреатических бета-клеток как новая мишень для инсулинотерапии больных сахарным диабетом 1 и 2 типа // Пробл. эндокр. патол. — 2015. — № 1. — С. 89-103.
- Тронько М.Д. Основи клінічної фармакології цукрового діабету та його ускладнень: Посіб. для лікарів / М.Д. Тронько, В.В. Корпачев. — К.: Книга плюс, 2004. — 103 с.
- American Diabetes Association. Glycemic targets. Sec. 6. Standards of Medical Care in Diabetes; Sec. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment — Diabetes Care. — 2017. — V. 40 (Suppl. 1). — P. S4-6; S67-74.
- Bramlage P., Bluhmki T., Fleischmann H. Determinants of weight change in patients on basal insulin treatment: an analysis of the DIVE registry // BMJ Open Diab. Res. Care. — 2017. — V. 5. — P. e000301.
- Chen H., Ren A., Hu S., Mo W., Xin X., Jia W. The significance of tumor necrosis factor-alpha in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive treatment // Diab. Res. Clin. Pract. — 2007. — V. 75. — P. 327-332.
- Chon S., Oh S., Kim S. et al. The effect of early insulin therapy on pancreatic beta-cell function and long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients // Korean J. Intern. Med. — 2010. — V. 25. — P. 273-281.
- Dandona P., Aljada A., Mohanty P. The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm // Diabetologia. — 2002. — V. 45. — P. 924-930.
- Dandona P., Chaudhuri A., Ghanim H. et al. Use of Insulin to Improve Glycemic Control in Diabetes Mellitus // Cardiovasc. Drugs Ther. — 2008. — V. 22. — P. 241.
- Drzewoski J., Kasznicki J., Trojanowski Z. The role of «metabolic memory» in the natural history of diabetes mellitus // Pol. Arch. Med. Wewn. — 2009. — V. 119. — P. 493-500.
- Evans J.L., Goldfine I.D., Maddux B.A., Grodsky G.M. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes // Endocr. Rev. — 2002. — V. 23 (5). — P. 599-622.
- Gleason C.E., Gonzalez M., Harmon J.S., Robertson R.P. Determinants of glucose toxicity and its reversibility in the pancreatic islet beta-cell line, HIT-T15 // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2000. — V. 279. — P. E997-1002.
- Hanefeld M., Monnier L., Schnell O., Owens D. Early Treatment with Basal Insulin Glargine in People with Type 2 Diabetes: Lessons from ORIGIN and Other Cardiovascular Trials // Diabetes Ther. — 2016. — V. 7. — P. 187-201.
- Hanefeld M., Fleischmann H., Landgraf W., Pstrosch F. EARLY study: early basal insulin therapy under real-life conditions in type 2 diabetes // Diabetes Stoffw Herz. — 2012. — V. 21. — P. 91-97.
- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Neil H.A., Matthews D.R. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. — 2008. — V. 359. — № 15. — P. 1565-1576.
- Kaiser P., Maxeiner S. et al. Assessment of the Mixing Efficiency of Neutral Protamine Hagedorn Cartridges // J. Diab. Sci. Technol. — 2010. — Vol. 4. — P. 652-657.
- LeRoith D., Fonseca V., Vinik A. Metabolic memory in diabetes — focus on insulin // Diabetes Metab. Res. Rev. — 2005. — V. 21 (2). — P. 85-90.
- Monnier L., Colette C., Mas E. et al. Regulation of oxidative stress by glycaemic control: evidence for an independent inhibitory effect of insulin therapy // Diabetologia. — 2010. — V. 3. — P. 562-571.
- ORIGIN Trial Investigators., Gerstein H., Yusuf S., Riddle M.C., Ryden L., Bosch J. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) // Am. Heart J. — 2008. — V. 155 (1). — P. 26-32, 32. e1-6.
- Poitout V., Robertson R.P. Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction // Endocr. Rev. — 2008. — V. 29. — P. 351-366.
- Sheetz M.J., King G.L. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications // J. Amer. Med. Assoc. — 2002. — V. 288 (20). — P. 2579-2588.
- Stumvoll M., Goldstein B.J., van Haefen T.W. Pathogenesis of type 2 diabetes // Endocr. Res. — 2007. — V. 32 (1-2). — P. 19-37.
- Tian J., Wang J., Li Y. et al. Endothelial function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes receiving early intensive insulin therapy // Am. J. Hypertens. — 2012. — V. 25. — P. 1242-1248.
- Viardot A., Grey S., Mackay F., Chisholm D. Potential Antiinflammatory Role of Insulin via the Preferential Polarization of Effector T Cells toward a T Helper 2 Phenotype // Endocrinology. — 2007. — V. 148. — P. 346-353.
- Weng J., Li Y., Xu W. et al. Effect of intensive insulin therapy on cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial // Lancet. — 2008. — V. 371 (9626). — P. 1753-1760.

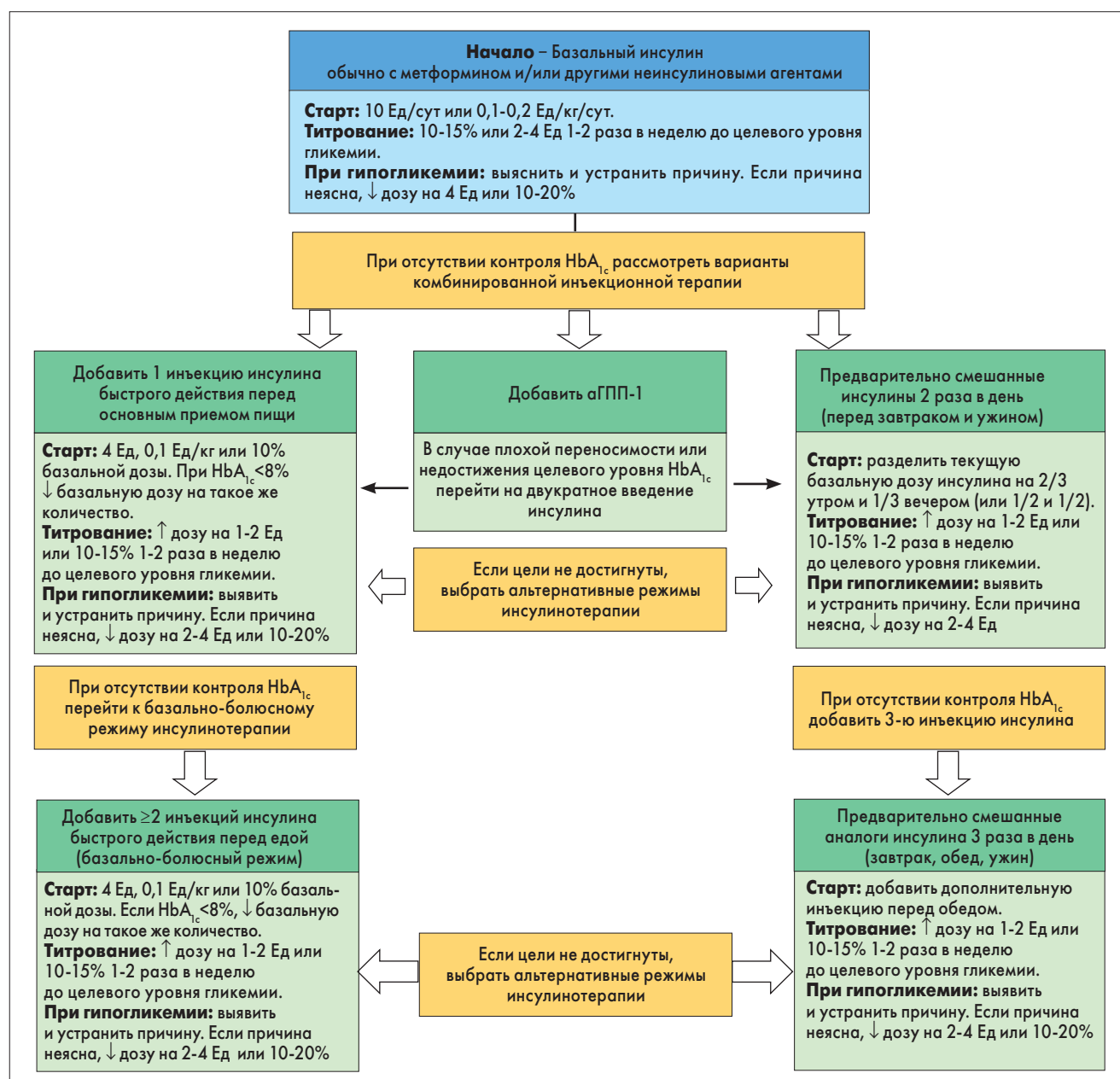


Рис. Схема комбинированной инъекционной терапии у больных СД 2 типа согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации 2017 г. [11]



EXPERIENCE
NEW HORIZONS
IN DIABETES

SAN DIEGO, CA
JUNE 9-13, 2017

Новости 77-й ежегодной конференции Американской диабетической ассоциации

9-13 июня 2017 года, г. Сан-Диего, США

Ежегодная конференция Американской диабетической ассоциации (ADA) считается одним из наиболее масштабных и авторитетных международных форумов по изучению проблемы сахарного диабета (СД). На этой конференции, как и на ежегодном конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), обычно представляют результаты крупных исследований, новые технологии, рекомендации и др. Рассказать нашим читателям о самых интересных новостях с конференции ADA-2017, состоявшейся 9-13 июня в г. Сан-Диего (США), мы попросили ведущего диабетолога нашей страны, главного внештатного специалиста МЗ Украины по специальности «Эндокринология», члена-корреспондента НАМН Украины, заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.

CANVAS: новые данные и новые дискуссии об эффективности и безопасности ингибиторов SGLT2

Первым масштабным рандомизированным контролируемым клиническим испытанием, убедительно показавшим кардиопротективный эффект сахароснижающей терапии, стало исследование EMPA-REG OUTCOME, результаты которого были представлены в 2015 году. В ходе этого исследования оценивали сердечно-сосудистую безопасность ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2) эмпаглифлозина у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа высокого сердечно-сосудистого риска. Согласно полученным данным препарат обеспечил снижение комбинированной первичной конечной точки (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и смерть) на 14% ($p=0,04$), а кардиоваскулярной и общей смертности — на беспрецедентные 38% ($p<0,0001$) и 32% ($p<0,0001$) соответственно. С момента публикации этих результатов клиницистов интересовал вопрос, является ли кардиопротективный эффект классовым или же уникальным для эмпаглифлозина. Получить ответ на него помогла программа клинических испытаний CANVAS, в рамках которой изучался еще один ингибитор SGLT2 — канаглифлозин. Ее результаты были представлены на конференции ADA-2017.

Программа CANVAS была проведена на базе 667 медицинских центров в 30 странах мира и включила 10 142 пациента с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском. Средний возраст участников составил 63 года, период наблюдения — 188 нед. В результате было показано, что у этой категории пациентов канаглифлозин снижает частоту первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт) на 14%. Кроме того, данный препарат обеспечил сокращение риска прогрессирования альбуминурии на 27% и уменьшения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 40%.



В то же время стоит отметить, что в отличие от эмпаглифлозина применение канаглифлозина не привело к достоверному снижению сердечно-сосудистой смертности, как, впрочем, и каждого компонента комбинированной первичной конечной точки в отдельности. Некоторые эксперты считают, что возможной причиной этого могут быть отличия в исследуемых популяциях, ведь в EMPA-REG принимали участие пациенты в среднем с более высоким кардиоваскулярным и почечным риском по сравнению с CANVAS. Так, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе были практически у всех участников EMPA-REG и только у 65,6% пациентов — в CANVAS.

Не обошлось и без неприятных сюрпризов. Прежде всего, в программе CANVAS было отмечено примерно двукратное повышение риска ампутации нижних конечностей в группе канаглифлозина (6,3 vs 3,4 случая на 1000 пациентов в год; относительный риск, ОР 1,97). Кроме того, в группе канаглифлозина наблюдался повышенный риск переломов (15,4 vs 11,9 случаев на 1000 пациентов в год; $p=0,02$). В EMPA-REG о подобном не сообщалось, хотя следует отметить, что в ходе этого исследования изначально и не планировалось отслеживать данные конечные точки.

Комментируя представленные результаты, некоторые эксперты на конференции ADA-2017 высказали предположение, что более высокая частота ампутаций в группе канаглифлозина могла быть следствием каких-либо сторонних факторов, поскольку, по их мнению, в молекуле канаглифлозина нет ничего, что могло бы способствовать повышению риска развития заболеваний периферических сосудов или некротических язв, приводящих к ампутации. Другие эксперты считают, что вероятной причиной повышения частоты ампутаций могла быть гиповолемия. У некоторых участников исследования CANVAS, принимавших канаглифлозин, снижение артериального давления (АД) достигало в среднем 7-8 мм рт. ст. Такое снижение могло усугублять нарушения микроциркуляции в коже и нервах. Переломы также могли быть связаны с развитием гиповолемии, которая приводила к головокружениям и падениям. В пользу этой гипотезы свидетельствует тот факт, что локализация переломов не была характерна для остеопороза.

В то же время в отношении такого нежелательного явления, как диабетический кетоацидоз, были получены обнадеживающие данные. В последнее время появлялись сообщения о том, что ингибиторы SGLT2 повышают риск развития кетоацидоза, однако в CANVAS в группе канаглифлозина его частота была очень низкой и существенно не отличалась от таковой в группе плацебо.

Таким образом, в настоящее время имеются некоторые основания, чтобы считать кардиопротективный эффект классовым для ингибиторов SGLT2. Однако говорить о взаимозаменяемости двух упомянутых препаратов этой группы в настоящее время еще рано. Пока не будут выяснены причины повышения риска ампутаций нижних



Б.Н. Маньковский

конечностей, применение канаглифлозина, вероятно, будет требовать большей осторожности, чем в случае эмпаглифлозина, по крайней мере, у пациентов с повышенным риском такого осложнения.

CVD REAL: эффективно ли применение ингибиторов SGLT2 с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД?

После получения результатов исследования EMPA-REG стал подниматься вопрос о том, что ингибиторы SGLT2 следует рассматривать как приоритетный вариант второй линии терапии СД 2 типа, поскольку они могут снижать риск кардиоваскулярных осложнений. В обсервационном исследовании CVD REAL, которое было проведено в пяти европейских странах (Дании, Швеции, Норвегии, Германии и Великобритании), а также в США, сравнивались сердечно-сосудистые исходы у примерно 300 тыс. пациентов с СД 2 типа, которым к метформину добавляли ингибитор SGLT2 или другой сахароснижающий препарат. Преобладающим ингибитором SGLT2 в Европе был дапаглифлозин (92%), в США — канаглифлозин (76%). Основные результаты этого исследования были опубликованы в марте 2017 года, а на конференции ADA-2017 его авторы представили данные нового субанализа, посвященного оценке эффективности лечения в зависимости от наличия у пациента сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе.

Как выяснилось, у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе (87% исследуемой популяции) начало лечения СД 2 типа с ингибитора SGLT2 уже через 8 мес привело к снижению общей смертности на 46% по сравнению с лицами, которым был назначен другой стартовый сахароснижающий препарат. У лиц с кардиоваскулярной патологией в анамнезе соответствующее снижение составило 53%. Кроме того, все пациенты, принимавшие ингибиторы SGLT2, значительно реже госпитализировались по причине сердечной недостаточности.

Несмотря на то что наблюдательный характер данного исследования, безусловно, требует осторожной интерпретации полученных результатов, уже сегодня можно обратить внимание на потенциальную эффективность этого класса сахароснижающих средств в качестве не только вторичной, но и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2 типа. Надеемся, что дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования подтвердят это наблюдение.

REMOVAL: какие возможности предоставляет метформин в лечении СД 1 типа?

Еще одним активно обсуждаемым на конференции ADA-2017 исследованием стало REMOVAL. Это многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое испытание было посвящено оценке кардиопротективного эффекта метформина у пациентов с СД 1 типа. В исследовании приняли участие 428 взрослых пациентов в возрасте от 40 лет и старше с СД 1 типа и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (по меньшей мере 3 из 10 факторов риска, включая индекс массы тела, $\text{IMT} \geq 27 \text{ кг/м}^2$, $\text{HbA}_{1c} > 8,0\%$, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, курение в настоящее время и др.). Средний возраст участников исследования составил 55,5 года, продолжительность диабета — 33,8 года, HbA_{1c} — 8,05%, IMT — 28,5 кг/м^2 , АД — 130/72 мм рт. ст., уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — 2,2 ммоль/л. Антигипертензивные препараты и статины получали 73 и 82% пациентов соответственно.

Участники исследования были рандомизированы в две группы для получения метформина 1000 мг 2 р/сут или плацебо в качестве дополнения к инсулину в течение 3 лет.

В качестве первичной конечной точки исследования было выбрано сокращение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (суррогатный маркер атеросклероза), но, к сожалению, такой эффект достигнут не был. Хотя одна из третичных конечных точек испытания — максимальная толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии — значительно снизилась в группе активного лечения (−0,013 мм в год; 95% доверительный интервал, ДИ от −0,024 до −0,003; $p=0,0093$).

Применение метформина немного уменьшило уровень HbA_{1c} через 3 года (−0,13%, $p=0,006$), однако этот результат был полностью обусловлен снижением показателя в течение первых 3 мес терапии (−0,24; $p<0,0001$), после чего такого эффекта не наблюдалось. Не было также отмечено достоверного снижения средней дозы инсулина в течение 3 лет (−0,005 ЕД/кг; $p=0,545$). В то же время лечение метформином способствовало уменьшению массы тела (−1,17 кг; $p<0,0001$) и уровня холестерина ЛПНП (−0,13 ммоль/л; $p=0,0117$). Также в группе метформина в первый месяц наблюдалось значительное повышение уровня СКФ, однако в дальнейшем существенных отличий в динамике этого показателя с группой плацебо не наблюдалось. Причина повышения уровня СКФ на начальном этапе исследования неясна и требует дальнейшего изучения, отмечают авторы исследования.

Частота досрочного прекращения лечения в группе метформина была выше в 2 раза по сравнению с плацебо (27 vs 12%; $p=0,0002$), а тот же показатель из-за побочных гастроинтестинальных эффектов — более чем в 5 раз (16 vs 3%). В то же время частота развития серьезных нежелательных явлений не отличалась между группами (16 vs 15%; $p=0,8418$). Очень важно, что не наблюдалось различий между группами по частоте гипогликемии. Также не было зафиксировано ни одного случая лактацидоза. Дефицит витамина B_{12} , по данным лабораторного анализа, чаще встречался в группе метформина (12 vs 5%; $p=0,0094$). В группах метформина и плацебо зафиксировано 5 и 2 случая летального исхода соответственно, но ни один из них не был расценен как связанный с лечением.

Таким образом, согласно полученным данным метформин не имеет смысла использовать для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД 1 типа, однако он может быть рассмотрен у лиц с СД 1 типа и ожирением для снижения веса и улучшения липидного

профиля. Вопрос о способности метформина снижать кардиоваскулярный риск при СД 1 типа все еще остается открытым.

inTandem1: ингибитор SGLT1/2 улучшает гликемический контроль при СД 1 типа

Из пероральных сахароснижающих средств более перспективно при СД 1 типа выглядят ингибиторы SGLT. На конференции ADA-2017 были представлены результаты исследования inTandem1, в ходе которого изучался новый и первый в своей группе препарат сотаглифлозин. Это пероральный двойной ингибитор натрийзависимых переносчиков глюкозы 1 и 2 типа (SGLT1 и SGLT2), разработанный для лечения СД 1 типа в дополнение к инсулину. Напомним, что SGLT1 отвечает за абсорбцию глюкозы в желудочно-кишечном тракте, а SGLT2 — за реабсорбцию глюкозы в почках.

Исследование inTandem1 показало, что 24-недельное применение сотаглифлозина у пациентов с недостаточным контролем гликемии на фоне инсулинотерапии уменьшает HbA_{1c} примерно на 0,5%, а также снижает АД и вызывает некоторую потерю веса. Среди негативных результатов следует отметить тот факт, что у 1,1% пациентов, принимавших сотаглифлозин в дозе 200 мг, и у 3,3% из тех, кто принимал препарат в дозе 400 мг, развивался диабетический кетоацидоз.

Тем не менее, результаты этого исследования являются обнадеживающими, ведь в настоящее время инсулинотерапия является безальтернативным методом лечения СД 1 типа, однако не всегда позволяет добиться хорошего контроля гликемии. Поэтому появление в арсенале врачей новых препаратов для улучшения контроля СД 1 типа будет способствовать повышению эффективности его лечения и еще большему снижению риска развития осложнений. Чтобы в полной мере использовать эти преимущества сотаглифлозина, необходимо минимизировать риск развития диабетического кетоацидоза. А помогут в этом — аккуратный отбор пациентов для назначения этого препарата, осторожное титрование дозы и тщательный мониторинг уровня кетонов.

Антагонисты глюкагоноподобного пептида-1 — еще одно перспективное направление в лечении СД 1 типа

СД 2 типа давно считается многофакторным заболеванием, при котором не только нарушается секреция инсулина и чувствительность тканей к нему, но и задействованы многие другие патофизиологические механизмы. Однако не все знают, что и при СД 1 типа наблюдаются другие гормональные нарушения, помимо снижения секреции инсулина. Так, при данном заболевании существенно нарушается секреция контринсулярного гормона глюкагона, который стимулирует неоглюкогенез в печени. У пациентов с СД 1 типа секреция глюкагона усиливается в ответ не столько на гипогликемию, сколько на гипергликемию, что еще больше усугубляет нарушения углеводного обмена.

В связи с этим глюкагон был признан потенциальной терапевтической мишенью при СД 1 типа и был разработан его антагонист — препарат REMD-477, основанный на моноклональных антителах к рецепторам глюкагона. Он подавляет неоглюкогенез, тем самым способствуя снижению уровня глюкозы в крови независимо от инсулина.

На конференции ADA-2017 были представлены результаты пилотного исследования, изучавшего эффективность подкожного введения 70 мг REMD-477 у больных СД 1 типа. В нем принял участие 21 пациент, средний возраст которых составил 42 года, IMT — 26 кг/м^2 , длительность диабета — 22 года, HbA_{1c} — 7,3%. Участники исследования были разделены на две группы, одна из которых получала REMD-477, а вторая — плацебо.

Как показали полученные результаты, ежедневное потребление инсулина увеличилось на 12% в группе плацебо и на 14% уменьшилось в группе REMD-477 ($p<0,05$). Снижение потребности в инсулине было не только статистически, но и клинически значимым. Кроме того, в группе REMD-477 уровень глюкозы крови находился в целевом диапазоне на 15% дольше, чем в группе плацебо, без повышения риска гипогликемии.

Это исследование является предварительным, но, несомненно, обнадеживающим. Производитель планирует в ближайшем будущем начать более масштабное и более продолжительное исследование данного препарата.

DEVOTE: инсулин деглюдек показал высокую кардиоваскулярную безопасность

На проведении исследования DEVOTE, посвященного оценке кардиоваскулярной безопасности инсулина деглюдек, в свое время настаивало Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных

средств США (FDA), несмотря на то что препарат уже применялся в Европейском Союзе. В ноябре 2015 года на основании промежуточных данных DEVOTE FDA одобрило деглюдек для клинического применения в США, а полные результаты исследования были представлены на конференции ADA-2017.

В ходе этого двойного слепого клинического испытания 7637 пациентов с СД 2 типа были рандомизированы для применения инсулинов деглюдек или гларгин 100 ЕД/мл 1 р/сут между ужином и сном. Инсулин гларгин был выбран в качестве препарата сравнения в связи с тем, что ранее он уже продемонстрировал свою безопасность в исследовании ORIGIN. У 85,2% участников исследования DEVOTE были сердечно-сосудистые и/или почечные заболевания в анамнезе. Средний возраст пациентов составил 65 лет, продолжительность СД — 16,4 года, исходный уровень HbA_{1c} — 8,4%.



Первичная комбинированная конечная точка (нефатальный инфаркт миокарда или инсульт, сердечно-сосудистая смерть) составила 8,5% в группе инсулина деглюдек и 9,3% в группе инсулина гларгин (ОР 0,91; 95% ДИ 0,78–1,06; $p<0,001$ — для отсутствия превосходства активного компаратора над исследуемым препаратом).

Через 2 года наблюдения среднее значение HbA_{1c} составляло 7,5% в каждой группе, хотя средний уровень глюкозы в плазме крови натощак был ниже в группе инсулина деглюдек по сравнению с группой инсулина гларгин (128 vs 136 мг/дл; $p<0,001$). Частота тяжелой гипогликемии составила 4,9 и 6,6% соответственно (ОР 0,60; $p<0,001$). Частота развития других побочных эффектов не различалась между этими двумя группами.

Таким образом, в этом исследовании инсулин деглюдек показал высокую кардиоваскулярную безопасность и эффективность, сравнимые с инсулином гларгин, при меньшей частоте гипогликемии.

DELIVER: еще больше доказательств того, что новый инсулин гларгин 300 Ед/мл снижает риск гипогликемии

Производитель инсулина гларгин также предлагает клиницистам новое, более безопасное с точки зрения гипогликемии решение. Речь идет об инновационном концентрированном инсулине гларгин 300 ЕД/мл с усовершенствованными фармакокинетическими характеристиками и, соответственно, лучшим фармакодинамическим профилем. На конференции ADA-2017 были представлены результаты масштабного обсервационного исследования DELIVER3, проведенного в условиях реальной клинической практики для оценки безопасности инсулина гларгин 300 ЕД/мл.

В исследовании DELIVER3 сравнивали частоту документированной гипогликемии в двух группах пожилых пациентов (в возрасте ≥ 65 лет) с СД 2 типа, которых переводили на инсулин гларгин 300 ЕД/мл или же другой базальный инсулин (инсулин гларгин 100 ЕД/мл, инсулин детемир, инсулин деглюдек). За 6 мес наблюдения риск гипогликемии в группе инсулина гларгин 300 ЕД/мл был на 57% ниже, чем в группе сравнения (ОР 0,432; 95% ДИ 0,307 до 0,607; $p<0,0001$) при сопоставимом гликемическом контроле ($p=0,24$).

Важно понимать, что снижение риска гипогликемии у пациентов, получающих инсулинотерапию, обеспечивает как лучшие клинические исходы, так и значительное сокращение затрат на ведение таких больных.

DUAL VII: комбинированная инъекционная терапия — еще один способ снижения риска гипогликемии при необходимости инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа

Многоцентровое открытое 26-недельное исследование DUAL VII было посвящено сравнению эффективности и безопасности двух инъекционных режимов терапии СД



Продолжение на стр. 16.

Новости 77-й ежегодной конференции Американской диабетической ассоциации

9-13 июня 2017 года, г. Сан-Диего, США

Продолжение. Начало на стр. 14.

2 типа — базально-болюсной инсулинотерапии и фиксированной комбинации базального инсулина деглюдек с агонистом глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) лираглутидом, которая вводится 1 р/сут. DUAL VII проводилось в 12 странах мира с участием 506 пациентов с СД 2 типа, которым не удавалось полностью контролировать свое заболевание с помощью метформина и базального инсулина (HbA_{1c} от 7 до 10%). Участники были рандомизированы в две группы, в одной из которых к инсулину гларгин добавляли до 4 инъекций инсулина аспарт перед едой, а во второй — заменяли инсулин гларгин на фиксированную комбинацию инсулина деглюдек и лираглутида.

Как показали результаты исследования, комбинация инсулина деглюдек и лираглутида обеспечила такое же снижение уровня HbA_{1c}, как и базально-болюсная инсулинотерапия (1,48 vs 1,46% соответственно, р для отсутствия превосходства активного компаратора над исследуемым препаратом <0,0001). В то же время в группе фиксированной комбинации частота гипогликемии была значительно меньше по сравнению с группой сравнения (19,8 vs 52,6%; p<0,0001). И наконец, пациенты, получавшие комбинацию инсулина деглюдек и лираглутида, потеряли в среднем 0,93 кг за 26 нед, в то время как участники группы сравнения прибавили 2,64 кг (p<0,0001).

Важно также отметить, что дополнительным преимуществом комбинации базального инсулина и агониста ГПП-1 является большее удобство для пациента, поскольку она позволяет отказаться от многократных инъекций в течение дня, частого самоконтроля уровня глюкозы в крови, подсчета хлебных единиц и расчета дозы болюсного инсулина.

SUSTAIN-6: новые данные помогают объяснить ухудшение течения ретинопатии на фоне терапии семаглутидом

В прошлом году вниманию медицинской общественности были представлены результаты масштабного рандомизированного контролируемого исследования SUSTAIN-6, посвященного оценке сердечно-сосудистых и других долгосрочных исходов лечения агонистом ГПП-1 семаглутидом у пациентов с СД 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском. Исследование показало 26% снижение комбинированной первичной конечной точки (нефатальные инфаркт миокарда и инсульт, сердечно-сосудистая смерть) по сравнению с плацебо. Однако наряду с этим в группе семаглутида было отмечено повышение риска осложнений ретинопатии (кровоизлияние в стекловидное тело, слепота и др.) на 76% (p=0,02), что вызвало обеспокоенность клиницистов.

Новый анализ данных исследования SUSTAIN-6, представленный на конференции ADA-2017, проливает свет на причины этого явления. Так, ухудшение течения ретинопатии наблюдалось у пациентов с более быстрым снижением гликемии и, предсказуемо, только у лиц с исходным наличием ранних стадий ретинопатии. Когда авторы исключили из анализа данные 79 пациентов с подтвержденной ретинопатией к началу исследования, частота осложнений ретинопатии стала сопоставимой в группах семаглутида и плацебо. Еще одно интересное наблюдение заключается в том, что частота осложнений ретинопатии была значительно

выше как при снижении уровня HbA_{1c} >1,5%, так и <0,5% и в группе семаглутида, и в группе плацебо.

На основании представленных данных можно сделать вывод, что более осторожный подход к применению этого препарата у лиц из группы риска, то есть начало лечения с меньшей дозы и более медленное титрование, скорее всего, позволит избежать негативных последствий.

ODYSSEY DM: алирокумаб показал способность улучшать липидный профиль у пациентов с СД

Алирокумаб — гипополипидемический препарат на основе моноклональных антител к пропротеинового конвертазе субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Этот фермент играет важную регуляторную роль в гомеостазе холестерина. Связывание PCSK9 с рецепторами ЛПНП приводит к их деградации, а снижение экспрессии этих рецепторов гепатоцитами, в свою очередь, уменьшает клиренс ЛПНП и может способствовать повышению их сывороточного уровня. Ингибируя PCSK9, алирокумаб увеличивает число ЛПНП-рецепторов, тем самым повышая клиренс ЛПНП. Этот препарат одобрен FDA и ЕМА для снижения уровня холестерина ЛПНП у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, а также у лиц с атеросклеротическим поражением сердечно-сосудистой системы при недостаточной эффективности или непереносимости статинов.

На конференции ADA-2017 были представлены результаты двух исследований алирокумаба — ODYSSEY DM-Insulin и ODYSSEY DM-Dyslipidemia. В этих клинических испытаниях было показано, что данный препарат, назначаемый в дополнение к максимально переносимой дозе статинов или других липидоснижающих препаратов, способен безопасно снижать уровень холестерина ЛПНП у пациентов с СД 2 типа.

Так, в исследовании ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA участвовали 413 пациентов с СД 2 типа, высоким сердечно-сосудистым риском и дислипидемией, которую не удавалось адекватно контролировать с помощью максимальной переносимой дозы статинов. Участники были рандомизированы в две группы для применения алирокумаба или стандартной липидснижающей терапии (статины, эзетимиб, фенофибрат и др.) в течение 24 нед. В итоге в группе алирокумаба было достигнуто снижение уровня холестерина без учета ЛПВП на 37,3% по сравнению с 4,7% в группе плацебо при средней разнице между группами 32,5% (p<0,0001). Снижение уровня холестерина ЛПНП в группе алирокумаба составило 43,3% по сравнению с 0,3% в группе контроля (p<0,0001). В целом 64% больных в группе алирокумаба достигли целевого уровня холестерина ЛПНП.

Во втором исследовании ODYSSEY DM-INSULIN приняли участие 517 пациентов с СД 1 и 2 типа, гиперхолестеринемией и высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Все участники исследования получали инсулинотерапию и статины, которые, однако, не обеспечивали хороший контроль липидного профиля. Через 24 нед после добавления к указанному лечению алирокумаба у больных СД 2 типа (n=441) удалось добиться снижения уровня холестерина ЛПНП на 48,2% относительно исходного уровня по сравнению с 0,8% в группе плацебо при средней разнице между группами 49% (p<0,0001). В целом около 80% пациентов в группе алирокумаба достигли целевого уровня холестерина ЛПНП. Алирокумаб не влиял на уровень HbA_{1c} и не показал никаких нежелательных взаимодействий с инсулинотерапией.

Пока эти исследования показали влияние нового препарата только на суррогатные конечные точки, но будем надеяться, что последующие, более продолжительные клинические испытания смогут продемонстрировать и снижение риска неблагоприятных кардиоваскулярных исходов на фоне применения алирокумаба у пациентов с СД.

Регулярный самоконтроль уровня глюкозы крови у пациентов с СД 2 типа, не получающих инсулинотерапию, не является обязательным

Необходимость рутинного самоконтроля гликемии при проведении инсулинотерапии сегодня не вызывает сомнений. Однако насколько он важен у пациентов с СД 2 типа, получающим пероральную сахароснижающую терапию?

К. Donahue и соавт. рандомизировали 450 пациентов с СД 2 типа, которые не получают инсулин, в одну из групп — без домашнего контроля уровня глюкозы крови или с однократным контролем в сутки. Через год авторы не обнаружили значимой разницы в контроле гликемии между исследуемыми группами (p=0,74). Аналогичным образом не было выявлено различий в отношении качества жизни, связанного со здоровьем.



Авторы этого исследования заключают, что рутинный мониторинг уровня глюкозы крови не является обязательным для пациентов с СД 2 типа, не получающим инсулин. В большинстве случаев расходы явно перевешивают преимущества такого контроля. В то же время следует помнить, что самоконтроль глюкозы важен в определенных клинических ситуациях, например, при назначении нового сахароснижающего препарата или изменении дозы.

Может ли профилактика развития СД 1 типа стать реальностью?

На конференции ADA-2017 активно обсуждался вопрос профилактики развития СД 1 типа у лиц из группы риска, а также было представлено несколько соответствующих исследований.

Неутешительные результаты получены в небольшом шведском исследовании DIAPREV-IT, изучавшем эффективность одной из так называемых «вакцин» против СД 1 типа — рекомбинантной глутаматдекарбоксилазы. В этом испытании приняли участие 50 детей из группы риска (наличие антител к глутаматдекарбоксилазе и другим антигенам островков Лангерганса с или без нарушения толерантности к глюкозе) в возрасте от 4 до 18 лет. Они были рандомизированы в группы применения рекомбинантной глутаматдекарбоксилазы 20 мкг или плацебо (две инъекции с интервалом в 30 дней). К сожалению, применение этой «вакцины» не препятствовало развитию СД 1 типа и даже не задерживало его по сравнению с группой плацебо. Но поскольку данное вмешательство показало очень высокий профиль безопасности, авторы исследования хотят продолжить его изучение — в других дозах либо в сочетании с другими препаратами. Например, одним из вариантов может быть постепенное увеличение дозы, как это принято в аллергенспецифической иммунотерапии аллергических заболеваний.

В еще одном исследовании изучали профилактическую эффективность перорального приема инсулина у детей из группы риска развития СД 1 типа. С 2007 по 2015 год исследователи проверили около 140 тыс. детей, у которых был близкий родственник с СД 1 типа, и отобрали 560 человек с нормальным уровнем глюкозы в крови и наличием двух и более аутоантител к островковым антигенам. Испытуемые были рандомизированы для получения перорального инсулина 7,5 мг/сут или плацебо. В общей популяции исследования результаты оказались неутешительными: применение перорального инсулина достоверно не предотвращало и не замедляло развитие СД 1 типа. Так, в течение 8-летнего периода наблюдения СД 1 типа развился у 8,8% пациентов, получавших пероральный инсулин, и у 10,2% пациентов, получавших плацебо (ОР 0,87; p=0,42). В то же время в одной из подгрупп (с наличием ряда аутоантител и низкой секрецией инсулина), такое вмешательство все-таки оказалось эффективно и задержало развитие СД 1 типа в среднем на 2,5 года по сравнению с группой плацебо. «Это не победа, на которую мы надеялись, но, безусловно, некоторый прогресс», — подчеркивают авторы исследования. Они считают, что необходимо больше исследований, чтобы выяснить, почему некоторые дети отвечают на пероральный инсулин, а другие — нет.

Подготовила Наталья Мищенко



Возможна ли медикаментозная профилактика аденом гипофиза?

Преимущества и риски назначения пациентам медикаментозной терапии после хирургического лечения для предотвращения рецидива гормонально неактивных аденом гипофиза (ГНАГ) стали первой темой для обсуждения в серии дебатов, проходивших на Европейском конгрессе эндокринологов (ECE) 21 мая в г. Лиссабоне (Португалия). По итогам окончательного голосования мнения экспертов разделились поровну.

ГНАГ являются вторым по распространенности типом гипофизарной опухоли (после пролактиномы). У пациентов с ГНАГ наблюдается множество симптомов, вызванных ростом опухоли и ее давлением на окружающие ткани (рис.), включая головную боль и нарушения зрения. Стандартом лечения при данной патологии является хирургическое вмешательство; дискуссия была сосредоточена на том, что делать дальше.

Лучевая терапия может быть эффективной в предупреждении роста опухоли, но используется ограниченно из-за серьезных побочных эффектов, таких как головная боль, тошнота, поражение гипофиза и зрительного нерва. А так как у 50% пациентов наблюдается повторный рост новообразования, то требуется повторная операция и лучевая терапия.

В качестве варианта изменения текущего стандарта медицинской помощи пациенту — лучевой терапии или повторного хирургического лечения при рецидиве опухоли — предложено использование агониста дофаминовых (D2) рецепторов каберголина сразу после операции. Данные ретроспективного анализа, опубликованные в 2016 г., свидетельствуют о значительном преимуществе этого нового подхода (Eur J Endocrinol, 2017, 175, 63-72).

Можно ли предсказать, какие опухоли будут прогрессировать?

В поддержку медикаментозной терапии выступила доктор Yona Greenman из медицинского центра «Тель-Авив Сураски» (Израиль), которая была ведущим автором этого исследования в 2016 г.

«Использование каберголина предотвращает необходимость инвазивных вмешательств, приводящих к гораздо более серьезным побочным эффектам и осложнениям, чем пероральная терапия», — настаивала она.

И хотя доктор признала, что при профилактическом назначении каберголина еще не было известно, у каких пациентов заболевание будет прогрессировать после хирургического вмешательства, она отметила, что число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) каберголином, чтобы предотвратить рост одной опухоли, составляет всего 2,5. Этот же показатель для предотвращения дополнительного хирургического вмешательства или лучевой терапии составляет 3,3.

Для сравнения: показатель ЧБНЛ для профилактической терапии статинами с целью предотвращения одного нефатального инфаркта миокарда у пациента, который уже перенес его ранее, составляет около 40.

Против такого подхода выступил доктор медицинских наук Stylianos Tsagarakis (Генеральный госпиталь Evangelismos, г. Афины, Греция), который вместо профилактического медикаментозного лечения при резидуальной опухолевой болезни предпочитает использовать лучевую терапию уже после роста опухоли.

«Мое главное возражение против медикаментозной терапии заключается в том, что невозможно предсказать, у каких именно пациентов разовьется рецидив», — сказал доктор S. Tsagarakis. — «Если опухоль является агрессивной, пациенты должны немедленно получить хирургическое лечение и лучевую терапию. Если отмечается индолентный рост опухоли, нужно выждать и провести исследование на предмет повторного роста, а при необходимости применить лучевую терапию как более эффективный подход. Дозы облучения, используемые в случаях повторного роста опухоли, являются низкими и представляют минимальный риск отрицательного воздействия на пациента. Немаловажно, что только у 40-50% больных развивается рецидив.

Эти опухоли медленно растут, и многие из них будут спонтанно уменьшаться в размерах. Если широко применять медикаментозную терапию после хирургического

вмешательства, то многие пациенты будут получать потенциально ненужное лечение, причем на протяжении многих лет», — аргументировал доктор S. Tsagarakis.

Терапия агонистом дофаминовых рецепторов уменьшает размер опухоли

Обсуждая данные ретроспективного анализа, доктор Y. Greenman объяснила, что в исследование включали пациентов, которые подверглись хирургическому вмешательству по поводу ГНАГ и имели остаточную опухоль, обнаруженную при проведении МРТ после операции.

Одна группа участников исследования получала профилактическую послеоперационную медикаментозную терапию каберголином (n=55, группа профилактического лечения). Во вторую группу были включены пациенты, которые получали каберголин после выявления рецидива опухоли в период наблюдения (группа коррекционного лечения, n=24). Участники контрольной группы после хирургического вмешательства находились под наблюдением без лечения (n=60).

По результатам исследования у 38% пациентов в группе профилактического лечения масса опухоли достоверно уменьшилась, тогда как этого не наблюдалось ни у одного участника контрольной группы. Кроме того, в этих группах соответственно отмечалась стабилизация заболевания (у 49% по сравнению с 53%) и его прогрессирование (у 13% по сравнению с 47%). Таким образом, в группе профилактической терапии уменьшение размера опухоли или стабилизация заболевания были достигнуты у 58% пациентов (p<0,0001).

Необходимы дополнительные исследования

Эксперты согласились с тем, что необходимы дополнительные исследования, оптимально — рандомизированные контролируемые испытания, но в настоящее время их финансирование не ожидается. «Нам также необходимо продолжительное наблюдение за результатами лечения с рецидивированием в качестве первичной конечной точки, что может занять много лет», — подчеркнул доктор S. Tsagarakis.

Доктор Y. Greenman отметила, что в настоящее время общепринятой практикой является отсутствие профилактического лечения, то есть пациентам исходно не предоставляется возможность получения медикаментозной терапии, поскольку врачи по-прежнему настроены скептически. Трудно изменить текущую практику, которая соблюдалась в течение многих лет.

Что касается побочных эффектов профилактического лечения, доктор S. Tsagarakis напомнил: агонисты дофаминовых рецепторов используются при болезни Паркинсона, но в очень высокой дозе (3 мг/сут), тогда как при лечении ГНАГ доза каберголина составляла 2 мг/неделю, что существенно ниже. Он указал, что существуют доказательные данные о наличии риска нарушения работы сердечных клапанов при использовании каберголина для лечения болезни Паркинсона.

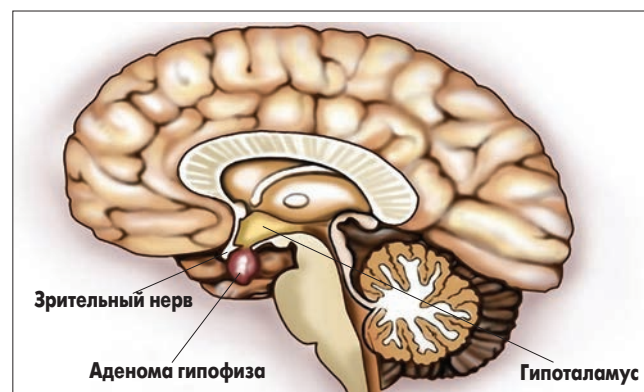


Рис. Схема расположения аденомы гипофиза и близлежащих структур

Однако риск остается неизвестным в отношении случаев, когда препарат используется в более низких дозах при лечении опухолей.

По данным Y. Greenman, с профилактическим приемом каберголина в низких дозах не было связано никаких отклонений в работе сердечных клапанов, несмотря на беспокойство по этому поводу. Она также отметила, что каберголин был и остается препаратом выбора для лечения пролактиномы, самой распространенной опухоли гипофиза, и показатели безопасности надежны — на основании десятилетия опыта лечения тысяч пациентов.

«Я считаю, что пациенты, прооперированные по поводу ГНАГ, должны, по крайней мере, иметь выбор и возможность его сделать вместо пассивного ожидания — вырастет опухоль или не вырастет», — подчеркнула доктор Y. Greenman.

В начале дискуссии 56% делегатов высказались за медикаментозную терапию и 44% — против. После дебатов результаты голосования разделились поровну для обоих мнений.

Для справки

Гормонально неактивные аденомы представляют собой доброкачественные опухоли гипофиза, не проявляющиеся клинической картиной эндокринных расстройств (последствий гиперсекреции гипофизарных гормонов). Гормонально неактивные аденомы наиболее распространены, на их долю приходится до 30% всех случаев аденом гипофиза. Объединение отличающихся по этиологии опухолевых процессов в одно понятие продиктовано тем, что они вызывают сходные клинические проявления и синдромы. В зависимости от размеров различают микроаденому, макроаденому и гигантскую аденому. Характер роста гормонально неактивных аденом гипофиза варьирует от медленного (индолентного), с замиранием на стадии микроаденомы, вплоть до бурного, с быстрым прогрессированием гипофизарной недостаточности и развитием неврологической симптоматики.

Как правило, ГНАГ диагностируются поздно, на стадии появления симптомов экстракраниального распространения опухоли. Во многих случаях ГНАГ выявляются случайно, когда пациенту проводят МРТ по другим причинам. Поскольку гипофиз регулирует работу всей эндокринной системы, наличие новообразования в нем может негативно отражаться на состоянии всего организма.

Патогенез гормонально неактивных аденом гипофиза и инфильтративной патологии гипоталамо-гипофизарной области определяется скоростью и распространенностью деструктивного процесса, а также возрастом, в котором возникает то или иное заболевание. При этом в результате роста опухоли и деструкции гипоталамо-гипофизарных структур могут развиваться несколько типичных синдромов (аденогипофизарная недостаточность, гиперпролактинемия, сахарный диабет, хиазмальный синдром), выраженность и набор которых у отдельных пациентов значительно варьирует.

Таким образом, каберголин обладает несомненным потенциалом для эффективного предотвращения повторных хирургических вмешательств у пациентов с ГНАГ. Повторное хирургическое лечение приводит к намного более серьезным побочным эффектам и осложнениям, чем пероральная терапия. В то же время необходимы дальнейшие исследования. Этот метод лечения не встретит возражений, если удастся определить прогностические факторы прогрессирования заболевания после первичной операции.

www.medscape.com

Перевела с англ. Катерина Котенко



**Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укрити»!
За передплатними індексами:**

Здоров'я України

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»

86683

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день

До питання профілактики та лікування ускладнень цукрового діабету

Цукровий діабет (ЦД) є основною причиною розвитку полінейропатії, зумовлюючи приблизно 1/3 всіх її випадків (О.С. Левин, 2011). Згідно з даними сучасної літератури ознаки діабетичної полінейропатії є в кожного другого хворого на ЦД 2 типу (D. Quan, 2016; Л.В. Недосугова, 2013). Відповідно до метаболічної теорії патогенезу нейропатії головним фактором ураження нервової тканини при ЦД є гіперглікемія, яка призводить до значних патологічних змін у метаболізмі нервових клітин. Проте патогенез розвитку полінейропатії при ЦД є дуже складним та багатогранним. Саме тому корекції рівня глюкози крові зазвичай недостатньо для профілактики та лікування явищ нейропатії.

Наразі додатковими клінічно значущими заходами з корекції полінейропатичних змін при ЦД вважаються модифікація факторів ризику (куріння, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, ожиріння) та використання засобів патогенетичного лікування. Значне місце серед останніх посідають препарати вітамінів групи В. Про їх роль у лікуванні хворих на ЦД, особливості дозування та власний досвід використання розповіла завідувач



кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Марина Володимирівна Власенко.

? Що входить у поняття «глікемічна пам'ять»? Які прояви цього феномена?

— Попередження або сповільнення прогресування нейропатичних змін та судинних ускладнень є одним з головних завдань лікування ЦД. На жаль, навіть успішний глікемічний контроль повною мірою не гарантує досягнення цієї мети. Багато великих рандомізованих клінічних досліджень показали, що ранній інтенсивний глікемічний контроль знижує ризик розвитку ускладнень ЦД. Однак існують інші дані, що демонструють довгостроковий вплив раннього глікемічного контролю на клінічні результати захворювання. З огляду на це була висунута концепція т. зв. глікемічної, або метаболічної, пам'яті (Ihnat et al., 2007). Про роль глікемічної пам'яті свідчать результати рандомізованих контрольованих досліджень Diabetes Control and Complications Trial (DCCT, 1993) та Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC; JAMA, 2002). У цих випробуваннях брали участь пацієнти (n=1441) з ЦД 1 типу у віці 13–39 років, які отримували традиційну та інтенсивну інсулінотерапію. Після закінчення періоду подальшого спостереження (у середньому – 6,5 року) було виявлено прогресування діабетичних нейропатії та ретинопатії в обох групах, однак крива залежності була більш крутою в пацієнтів, які отримували традиційну терапію. Ця різниця значною мірою співвідносилася з рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}): при традиційній

інсулінотерапії він становив 9,1%, при інтенсивній – 7,3%.

Пацієнти, які застосовували інтенсивну інсулінотерапію, після завершення рандомізованої контрольованої фази дослідження DCCT продовжили участь у ньому, а хворим, які отримували традиційну терапію, було рекомендовано перейти на інтенсивну. Це призвело до підвищення рівня HbA_{1c} у 1-й групі з 7,3 до 7,9% і до його зниження з 9,1 до 8,3% у 2-й групі. Значення HbA_{1c} в обох групах стали майже ідентичними і не змінювалися протягом усього дослідження EDIC. Криві прогресування нейропатії залишалися незмінними в обох групах, відмінність між групами була достовірною протягом 15-річного спостереження за пацієнтами. Представлені результати свідчать про те, що попередні високі показники рівня глюкози можуть впливати на ризик майбутніх ускладнень ЦД. Навіть тривале підтримання задовільного рівня глюкози може не знижувати швидкість розвитку ускладнень ЦД. Цей феномен також спостерігається у хворих на ЦД 2 типу, і для них роль глікемічної пам'яті може бути більш актуальною з урахуванням відтермінованого встановлення діагнозу (EDIC: The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial, 2002).

? Який патогенетичний механізм розвитку глікемічної пам'яті і яку роль у ньому відіграє бенфотіамін? Як реалізуються ефекти молекули бенфотіаміну?

— Патогенез розвитку глікемічної пам'яті наразі вивчений не до кінця. Можливі патогенетичні механізми цього феномена були досліджені на ендотеліальних клітинах людини, а також на моделі гризунів без ЦД (El-Osta et al., 2008). Як в умовах in vitro, так і в умовах in vivo минула гіперглікемія викликала довгострокові активуючі зміни в структурі білків теплового шоку (X. Yang et al., 2008). Останні спостерігалися й протягом наступних 6 днів на тлі нормального рівня глюкози в крові. Примітно, що цим змінам можна було запобігти шляхом зменшення утворення активних форм кисню або метилглюксалою (B.M. Turner, 2007). Існування феномена т. зв. глікемічної пам'яті свідчить про необхідність раннього адекватного й тривалого глікемічного контролю та використання препаратів для скорочення кількості внутрішньоклітинних активних форм кисню для зменшення швидкості розвитку або усунення наслідків ускладнень ЦД

(Ihnat et al., 2007). Розглянуті патогенетичні механізми гіперглікемії дозволяють обґрунтувати застосування активаторів транскетолази й антиоксидантів. У дослідженнях, проведених Thornalley і співавт. (2007, 2008), визначали переваги активатора транскетолази – бенфотіаміну – при лікуванні ускладнень ЦД. Транскетолаза – тіамінзалежний фермент, який є лімітуючим компонентом неокислювального етапу пентозофосфатного шляху, під час якого утворюються кінцеві продукти глікування. Збільшення кількості останніх в умовах глікемії призводить до їх накопичення в периферичних нервах пацієнтів, які страждають на ЦД. Саме утворенню цих метаболітів перешкоджає транскетолаза, а її активатор – бенфотіамін. Його введення дозволяє значно збільшити активність транскетолази і спрямувати глюкозу пентозофосфатним шляхом, у такий спосіб запобігти її альтернативному метаболізму, а отже, уникнути ураження нейронів.

? **Яке місце бенфотіаміну на сьогодні в лікуванні і профілактиці всіх ускладнень ЦД? Чи є доказова база щодо бенфотіаміну?**

– Бенфотіамін – речовина, яка добре відома сучасним ендокринологом та неврологом, а доказова база стосовно її ефективності в лікуванні/профілактиці діабетичної нейропатії зростає з кожним роком. Hammes et al. (2003) в експериментах на ендотеліальних клітинах аорти і в тривалих дослідженнях на моделях діабетичної ретинопатії у тварин продемонстрували, що бенфотіамін пригнічує розвиток гіперглікемічних ушкоджень, опосередкованих дією метаболітів пентозофосфатного шляху. За даними авторів, введення бенфотіаміну також запобігало розвитку діабетичної ретинопатії в експерименті на тваринах. З метою підтвердження зазначеного було проведено клінічне дослідження (X. Du, D. Edelstein, M. Brownlee, 2008) за участю хворих на ЦД 1 типу (9 пацієнтів з тривалістю захворювання від 0 до 15 років) без мікро- або макросудинних ускладнень. Пацієнти отримували перорально комбінацію бенфотіаміну 300 мг (2 р/добу) і α -ліпоевої кислоти 600 мг (2 р/добу) протягом 4 тиж. У цьому дослідженні терапія бенфотіаміном і α -ліпоевою кислотою забезпечувала нормалізацію рівня маркера утворення ангіопостину-2 та призводила до зниження на 40% рівня модифікованих білків у моноцитах крові. Активність простатичної клінісинтази, яка у хворих на ЦД 1 типу часто значно знижена, практично нормалізувалася після 4-тижневого прийому бенфотіаміну та α -ліпоевої кислоти, при цьому не спостерігалось зниження рівня глюкози в крові, фруктозаміну і HbA_{1c} . Ефективність бенфотіаміну при діабетичній полінейропатії підтверджена також у декількох плацебо-контрольованих подвійних дослідженнях. У роботі Ledermann (2008) 20 пацієнтів з діабетичною полінейропатією отримували бенфотіамін у щоденній дозі 320 мг (у поєднанні з вітамінами B_6 і B_{12}) або плацебо. Досліджувалися такі суб'єктивні критерії, як показник нейропатії (Katzenwadel), та об'єктивні величини (вимір вібраційного порога за допомогою каліброваного камертона). Через 3 тиж прийому препарату спостерігалось покращення показників полінейропатії ($p < 0,01$) та вібраційних відчуттів ($p < 0,01$), а також зменшення больового синдрому ($p < 0,01$) й розладів чутливості ($p < 0,05$).

У дослідженні Stracke (2009) ефективність бенфотіаміну також була підтверджена за допомогою оцінки об'єктивного параметра – швидкості проведення нервового імпульсу. 24 хворим на ЦД 1 і 2 типу з діабетичною полінейропатією був призначений прийом бенфотіаміну протягом 3 чи більше місяців. Упродовж перших 2 тиж пацієнти отримували 320 мг бенфотіаміну на добу, а потім щодня по 120 мг до 12-го тижня. Через 3 міс терапії в групі, що вживала бенфотіамін, швидкість проведення по нерву (n. peroneus) достовірно покращилася ($p < 0,006$), а в групі, що отримувала плацебо, – погіршилася. Відзначалося також покращення вібраційного порога на 30%, у групі плацебо – погіршення на 32%. Через 12 міс з початку прийому препарату швидкість проведення імпульсу по n. peroneus ще більше зросла ($p < 0,005$).

Під час прийому препарату протягом усього періоду дослідження небажаних явищ не спостерігалось.

? **Бенфогама® 300 – єдиний препарат, що містить 300 мг бенфотіаміну. Чи можна вважати таке дозування оптимальним? Маєте Ви особистий досвід застосування Бенфогами 300? Чи вдалося досягти бажаних результатів при використанні вказаного препарату?**

– Так, 300 мг бенфотіаміну – це оптимальна доза, адже саме такі концентрації речовини використовувалися під час досліджень, що формують сучасну доказову базу бенфотіаміну. Мені доводилося застосовувати у своїй практиці препарат Бенфогама® 300 як патогенетичну терапію пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу. Використання Бенфогами 300 дозволяє значно покращити суб'єктивний стан хворих,

а також зменшити ознаки діабетичної нейро- та ангіопатії. На фоні терапії бенфотіаміном хворі з діагностованою нейропатією констатують суттєве зменшення больового синдрому, а також покращення чутливості. Рекомендований режим застосування Бенфогами 300 – лише 1 таблетка в день, що сприяє підвищенню комплаєнсу. Курс терапії становить 3 та більше тижнів, тривалість лікування залежить від мети призначення (профілактика чи лікування нейропатії), стану хворого та динаміки його покращення.

ЦД є багатогранною хворобою, для якої характерні численні системні ураження. Важливо усвідомлювати, що глікемічний контроль – це основна, проте не єдина мета лікування хворих на ЦД.

Підготувала **Олександра Меркулова**



БЕНФОГАМА® 300

ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ^{1,2}



МІНІМАЛЬНИЙ КУРС
ТЕРАПІЇ – 30 ДНІВ^{3,4}

1. P. Kempler Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy. 2002. 2. Подачина С.В. «От классической терапии диабетической нейропатии к решению проблемы гипергликемической памяти» ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Эндокринология» №1/2012. 3. Вейн А.М. «Лечение диабетической полинейропатии препаратом Мильгамма» // Журнал неврологии и психиатрии. 1998. №9. С. 30–32. 4. Строков И.А. «Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний»/РМЖ №11 от 12.05.2009.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату БЕНФОГАМА®. Фармакотерапевтична група. Прості препарати вітаміну В₁. Код АТХ А11D А03. **Склад:** 1 таблетка містить бенфотіаміну 300 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Лікування полінейропатії та кардіоваскулярних порушень, спричинених дефіцитом вітаміну В₁. Клінічно підтверджена недостатність вітаміну В₁ або незбалансоване харчування (наприклад, бері-бері), парентеральне живлення упродовж тривалого періоду часу, «нульова» дієта, гемодіаліз, порушення всмоктування поживних речовин, підвищена потреба у вітаміні В₁ (наприклад, у період вагітності або годування груддю). Хронічний алкоголізм (алкогольна кардіоміопатія, енцефалопатія Верніке, синдром Корсакова). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Прийом протипоказаний при алергічних реакціях на вітамін В₁. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати внутрішньо, таблетку приймати цілою, запиваючи достатньою кількістю рідини. Для лікування недостатності вітаміну В₁ приймають по 1 таблетці на добу. При лікуванні полінейропатії рекомендована доза становить 1 таблетку на добу протягом 3 тижнів. Подальше лікування лікар призначає відповідно до отриманого терапевтичного ефекту. **Побічні реакції.** Частота виникнення побічних реакцій: дуже часто (> 1/10), часто (> 1/100, <1/10), нечасто (> 1/1000, <1/100), рідко (>1/10000, <1/1000), дуже рідко (<1/10000), включаючи окремі повідомлення. З боку імунної системи: дуже рідко – реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, алергічні реакції (кропив'янка, екзантема); свербіж, почервоніння. З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, біль у животі, діарея. Інші: запаморочення, головний біль, тахікардія. Р.п. МОЗ України № UA/11334/01/01. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

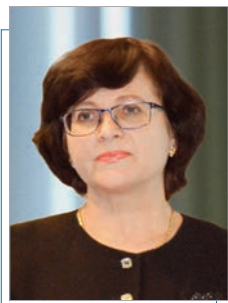
Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для працівників охорони здоров'я. Перед використанням препаратів обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування.



Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко. КГ», Німеччина: 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62,
e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua

Гормоны и боль

В последние годы исследователи уделяют немало внимания вопросу половых различий в восприятии боли. На сегодняшний день имеются данные, позволяющие утверждать о способности половых гормонов изменять степень восприятия боли у мужчин и женщин. Например, известно, что половые гормоны могут воздействовать на обработку ноцицептивного сигнала как на центральном, так и на периферическом уровнях нервной системы человека. С колебанием уровня гормонов яичников в течение менструального цикла связывают более высокую распространенность хронических болевых синдромов (фибромиалгия, мигренозная боль, хроническая тазовая боль и др.) у женщин. Кроме того, в процессе генерации боли в ее передаче и модуляции принимают участие ряд других гормонов, включая аденокортикотропный гормон (АКТГ), гормоны щитовидной железы (ЩЖ), мелатонин, кальцитонин, соматомедин, вазопрессин. Они могут быть использованы в качестве терапевтических агентов в борьбе с болью. О влиянии гормонов на восприятие боли рассказала в рамках научно-практической конференции «Школа по изучению боли» кандидат медицинских наук Ирина Юрьевна Романенко.



— Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP) боль — это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением или

описываемое в терминах такого повреждения. Восприятие и передачу болевых сигналов осуществляет ноцицептивная система. В нормальных условиях ей противодействует антиноцицептивная система, ограничивающая поток болевой импульсации и снижающая восприятие боли.

Традиционно считается, что именно сила воздействия стимула ассоциируется со степенью восприятия боли, однако это не совсем так. Данные литературы указывают на существование значимых индивидуальных различий в восприятии и терпимости боли.

В настоящее время известно, что восприимчивость и терпимость к боли определяются полом, гормональными факторами, расовой/этнической принадлежностью, наследственностью, влиянием факторов окружающей среды.

Например, известно, что у афро- и латиноамериканцев чаще, чем у людей с белой кожей, встречаются состояния и заболевания, сопровождающиеся длительным болевым синдромом. Кроме того, для них характерна более высокая восприимчивость к боли (J.C. Ballantyne, 2009).

Гендерспецифические особенности боли

В ходе исследований R.B. Filligim (2003) были идентифицированы ранее неизвестные полонезависимые генетические ассоциации, такие как ген рецептора меланокортина-1 (MC1R), который обуславливает развитие анальгетического ответа в ответ на введение агониста каппа-опиоидных рецепторов только у мышей-самок в отличие от самцов.

Несмотря на то что опиоидные рецепторы локализованы в одной и той же области головного мозга как у мужчин, так и у женщин, именно для лиц мужского пола характерна более высокая степень устойчивости к боли.

Морфин по-разному действует на головной и спинной мозг у мужчин и женщин. Эксперименты на животных показали, что для облегчения боли самкам по сравнению с самцами требуется в два раза большая доза морфина (при одинаковом воздействии болевого агента).

Центр восприятия боли у лиц женского пола характеризуется более высокой активностью. В связи с этим интенсивность боли как в момент воздействия болевого раздражителя, так и по окончании его воздействия у женщин выше, чем у мужчин. Интересно, что во время подготовки к воздействию болевого агента в эксперименте у женщин в большей степени активировались области мозга, отвечающие за подготовку и планирование действий, направленных на избежание боли. У мужчин, в свою очередь, преобладал страх (D.V. Esseri et al., 2007).

При воздействии болевого агента у мужчин в большей степени активируется правая часть миндалевидного тела, которая соотносится с участками мозга, с внешней средой, у женщин — преимущественно левая часть миндалевидного тела, связанная с областями мозга, ассоциированными с регуляцией внутренних функций.

На восприимчивость женщин к боли влияют гормональные колебания в течение менструального цикла, а также психологические факторы, обусловленные воздействием генетических, социальных и гормональных особенностей.

Генерация боли, ее передача и модуляция непосредственно связаны с эндокринной системой, включая продукцию проопиомеланокортина, аденокортикотропного гормона, эндорфинов, гормонов ЩЖ, пролактина, мелатонина и др. Гормоны могут быть использованы в качестве важных биомаркеров хронических болевых синдромов, планируется их использование в качестве терапевтической составляющей болевых синдромов.

Гормоны ЩЖ регулируют восприятие боли путем модулирования функции гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которая играет важную роль в ноцицептивной обработке сигналов в центральной нервной системе (ЦНС). На сегодняшний день доказана связь между дисфункцией ЩЖ и хронической болью (головная боль, артралгия, фибромиалгия, миопатия). Любой болевой синдром при гипофункции ЩЖ будет иметь более выраженную окраску. У многих пациентов с гипотиреозом встречается сочетание нескольких болевых синдромов.

Половые гормоны (эстрогены, тестостерон, прогестерон)

Хорошо известно, что у женщин с регулярным менструальным циклом интенсивность боли выше в перименструальную фазу (с наиболее низкими порогами и наибольшей чувствительностью) по сравнению со серединой менструального цикла и овуляторной фазой. Это связано со снижением уровня эстрогенов накануне и во время менструации. Нарушение баланса половых гормонов способствует возникновению проноцицептивных эффектов.

Эстроген- и андрогенрецепторы были обнаружены в периферической и ЦНС. В связи с этим стероидные гормоны способны модулировать процессы нейротрансмиссии на различных уровнях нервной организации. Они обеспечивают анальгетическое действие прежде всего за счет модуляции серотонинергической и опиоидергической активности нейронов в ЦНС. Прогестерон модулирует ГАМК-ергические системы, оказывая антиноцицептивное и нейропротекторное действие. Было показано, что андрогенная терапия приводит к уменьшению уровня провоспалительных факторов и увеличению антиноцицептивной активности. Некоторые исследователи предлагают использовать тестостерон в качестве адъювантной терапии хронических болевых синдромов, а также в комбинации с опиоидной анальгезией, что позволяет снижать суммарные дозы опиатов.

Повышение уровней эстрогенов и прогестерона во время беременности регулирует естественную способность подавлять боль. Именно с этими гормонами связана индуцированная беременностью анальгезия. Показано, что хронические болевые синдромы, имевшие место до беременности, во время беременности самостоятельно проходят либо характеризуются более легким течением. В частности, индуцированная беременностью анальгезия оказывает благоприятное воздействие на течение мигрени, артрита.

Пролактин является гормоном, принимающим участие в реализации стрессовых реакций. Он имеет рецепторную представленность практически во всех органах и системах человеческого организма. На сегодняшний день участие пролактина в болевой перцепции продолжает изучаться, однако его четкой связи с серотонинергической и дофаминергической системами не обнаружено. В то же время имеются данные о том, что аномальные концентрации пролактина наблюдаются при кластерных головных болях, мигрени, аутоиммунных заболеваниях. Изучается влияние пролактина в комбинации с релаксином на развитие болезненных состояний во время беременности.

Окситоцин известен как «гормон любви» и связан с положительными эмоциями. Кроме того, он имеет выраженный антиноцицептивный эффект за счет модуляции серотонинергической, дофаминергической и опиоидергической активности нейронов в ЦНС. Во время родов окситоцин повышает болевой порог и помогает женщине легче переносить боль, а после них — полностью забыть о болевых ощущениях.

Хорионический гонадотропин человека оказывает выраженный антиноцицептивный эффект, обеспечивая как краткосрочное, так и долгосрочное уменьшение боли. Согласно данным некоторых клиницистов для купирования боли во время беременности требуются меньшие дозы опиоидов. Этот эффект связывают прежде всего с хорионическим гонадотропином. Показано, что после однократной инъекции хорионического гонадотропина человека многие пациенты сообщают об облегчении боли в течение нескольких часов, а системное его применение в качестве противоболевого агента способно обеспечить снижение выраженности боли в продолжение нескольких недель. Хорионический гонадотропин практически полностью лишен побочных эффектов и является достойным терапевтическим предложением для купирования боли. Этот гормон вместе с тестостероном даже представлен в некоторых рекомендациях в качестве адъювантного средства для лечения хронических болевых синдромов, особенно у онкологических пациентов.

Мелатонин широко представлен в ЦНС и различных тканях. Данный гормон оказывает мощный и продолжительный антиноцицептивный эффект, снижает центральную сенситизацию к боли. Его обезболивающее действие связано с опиоидной (стимулирует высвобождение β-эндорфина), ГАМК-ергической системами и активацией кальциевых

каналов. Мелатонин имеет высокий профиль безопасности. В настоящее время изучается возможность его применения в качестве анальгетика наряду с нестероидными противовоспалительными препаратами и опиоидами.

Кальцитонин оказывает свое первичное анальгетическое действие за счет модуляции серотонинергической активности нейронов в ЦНС, увеличивает высвобождение β-эндорфина. Кроме того, он ингибирует синтез некоторых болевых факторов (простагландины и цитокины), что обеспечивает периферический механизм обезболивающего действия. Ранее кальцитонин широко применяли в качестве анальгетика при остеопорозе, фантомных болях в конечностях, диабетической нейропатии, мигрени, комплексном регионарном болевом синдроме, однако сейчас его используют более осторожно. Рассматривается возможность совместного использования мелатонина с нестероидными противовоспалительными препаратами и опиоидами.

Инсулин и инсулиноподобный фактор роста необходимы для обеспечения жизненно важных нейрональных функций. Было показано, что острая боль, боль при мигрени, периферической диабетической нейропатии, патологии опорно-двигательного аппарата способствуют развитию инсулинорезистентности. Поддержание нормального метаболизма глюкозы может обеспечить облегчение острой боли и уменьшить вероятность ее хронизации.

Соматотропин. Имеются данные об использовании этого гормона в качестве адъювантной терапии у пациентов с миалгией с пролонгированным действием.

Концентрация многих гормонов существенно изменяется при наличии интенсивной и длительной болевой стимуляции. Поэтому сывороточные уровни гипофизарных, надпочечниковых и половых гормонов (кортизол, АКТГ, дегидроэпиандростерон, прогестерон, тестостерон, эстрогены, гормоны ЩЖ) считаются наиболее объективными биомаркерами контроля боли.

Большинство хронических болевых синдромов (скелетно-мышечная боль, мигрень, боль при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава и хроническая тазовая боль) имеют сходную модель гормональных нарушений (дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (С.С. Palmeira, 2011). Дисфункция дофаминергической нейротрансмиссии может способствовать проявлению клинической симптоматики фибромиалгии, которая в большей степени характерна для женщин.

Одним из факторов, усугубляющих боль и способствующих хронизации болевого синдрома, является ожирение. Связь между болью и ожирением реализуется за счет влияния последнего на секрецию половых гормонов. Хорошо известно, что ожирение приводит к существенному снижению уровня циркулирующего тестостерона, способствует повышенному образованию цитокинов и медиаторов воспаления, играющих важную роль в развитии гипералгезии.

В клинической практике важно уделять больше внимания выявлению гипогонадизма среди пациентов обоих полов, включая лабораторное определение уровней тестостерона, прогестерона и эстрадиола. Доказано, что ранняя коррекция уровня половых гормонов повышает эффективность терапии болевого синдрома и сокращает длительность лечения (J.K. Anderson et al., 2010).

Таким образом, дифференцированный подход к пациенту с учетом пола, гормональных факторов, наследственности, влияния окружающей среды несомненно позволит достичь более адекватного контроля над болью.

Подготовил Вячеслав Килимчук

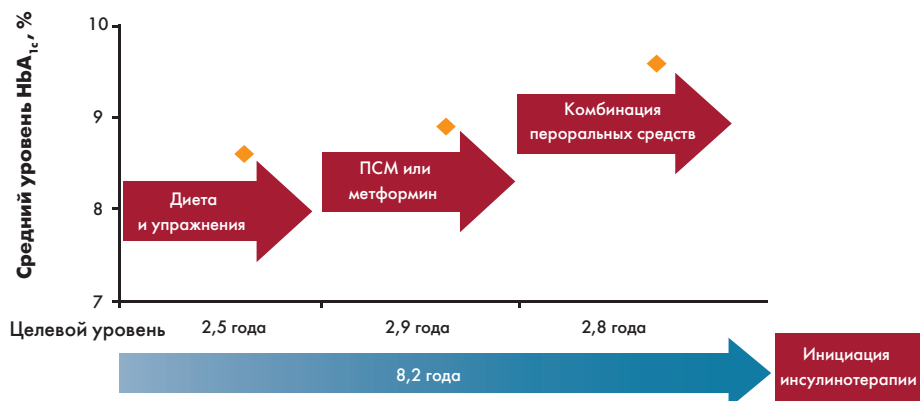


Инсулинотерапия: слагаемые успеха

№ 1. Своевременность назначения

Реальная ситуация с лечением СД 2 типа

NB! К сожалению, инсулинотерапию при СД 2 типа начинают очень поздно, когда у пациента уже наблюдается выраженная декомпенсация углеводного обмена и хронические осложнения



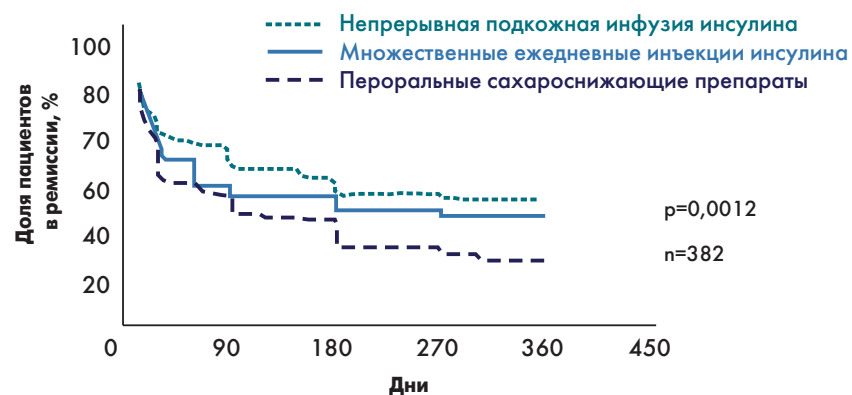
* ПСМ — производные сульфонилмочевины

Клиническая инерция в лечении СД 2 типа
(адаптировано из J.B. Brown и соавт., 2004)

Преимущества раннего начала инсулинотерапии

Инсулинотерапия обеспечивает и другие преимущества помимо контроля гликемии:

- улучшение функции β -клеток (уменьшение глюкозо- и липотоксичности)
- благоприятное влияние на липидный профиль
- уменьшение инсулинорезистентности
- улучшение качества жизни



Ранняя инсулинотерапия замедляет потерю функции β -клеток поджелудочной железы
(J. Weng и соавт., 2008)

Место инсулинотерапии в современных рекомендациях по лечению СД 2 типа (ADA-2017)

NB! Инсулин является терапией выбора на втором, третьем и четвертом шагах алгоритма сахароснижающей терапии СД 2 типа, а также может быть использован в качестве стартового лечения при исходно выраженной декомпенсации заболевания

Старт с монотерапии за исключением:

$HbA_{1c} \geq 9\%$ — рассмотрите **двойную терапию**;

$HbA_{1c} \geq 10\%$, уровень глюкозы крови $\geq 16,7$ ммоль/л или выраженные симптомы — рассмотрите **комбинированную инъекционную терапию**.

Монотерапия

Метформин

Модификация образа жизни

Если в течение примерно 3 мес монотерапии не удастся достичь целевых значений HbA_{1c} , следует перейти к комбинации двух препаратов (порядок препаратов не указывает на их предпочтительность; выбор препарата зависит от различных факторов, связанных с пациентом и заболеванием).

Двойная терапия Метформин +

Модификация образа жизни

ПСМ ТЗД И-ДПП-4 И-НЗКТГ-2 АР-ГПП-1 Инсулин (базальный)

Если в течение примерно 3 мес двойной терапии не удастся достичь целевых значений HbA_{1c} , следует перейти к комбинации трех препаратов (порядок препаратов не указывает на их предпочтительность; выбор препарата зависит от различных факторов, связанных с пациентом и заболеванием).

Тройная терапия Метформин +

Модификация образа жизни

ПСМ +	ТЗД +	И-ДПП-4 +	И-НЗКТГ-2	АР-ГПП-1 +	Инсулин (базальный) +
ТЗД	ПСМ	ПСМ	ПСМ	ПСМ	ТЗД
или И-ДПП-4	или И-ДПП-4	или ТЗД	или ТЗД	или ТЗД	или И-ДПП-4
или И-НЗКТГ-2	или И-НЗКТГ-2	или И-НЗКТГ-2	или И-ДПП-4	или И-НЗКТГ-2	или И-НЗКТГ-2
или АР-ГПП-1	или АР-ГПП-1	или Инсулин [§]	или АР-ГПП-1	или Инсулин [§]	или АР-ГПП-1
или Инсулин [§]	или Инсулин [§]	или Инсулин [§]	или Инсулин [§]	или Инсулин [§]	или Инсулин [§]

Если в течение примерно 3 мес тройной терапии не удастся достичь целевых значений HbA_{1c} и:

1) пациент получает пероральную комбинацию, следует перейти на базальный инсулин или АР-ГПП-1;

2) пациент получает АР-ГПП-1, следует добавить базальный инсулин;

3) пациент получает базальный инсулин в адекватной дозе, следует добавить АР-ГПП-1 или болюсный инсулин.

Терапию метформином при этом следует продолжить, в то время как другие пероральные препараты могут быть отменены на усмотрение лечащего врача во избежание неоправданно сложных и дорогих режимов лечения (4 и больше препаратов).

Комбинированная инъекционная терапия

Примечания.

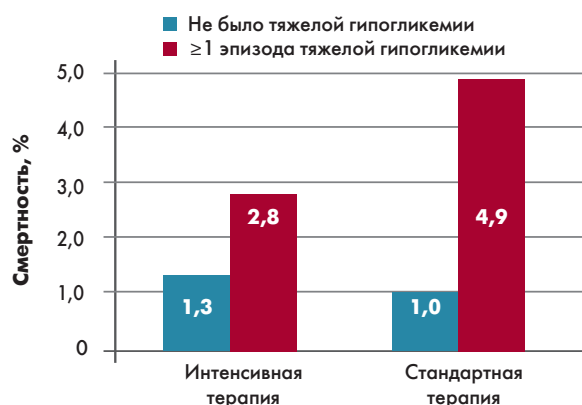
ПСМ — препарат сульфонилмочевины; ТЗД — тиазолидинионы; И-ДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4;

И-НЗКТГ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера; § — обычно базальный инсулин (НПХ, гларгин, детемир, деглюдек).

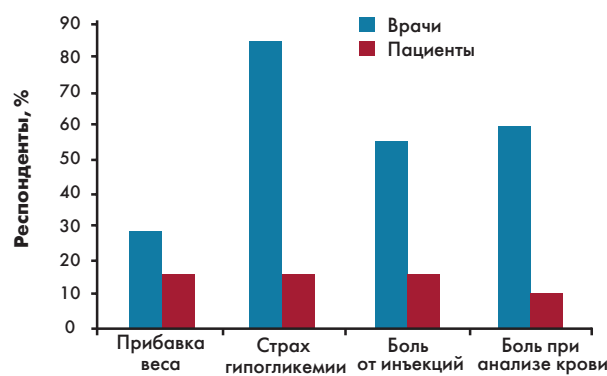
№ 2. Выбор препарата с оптимальным соотношением эффективности и безопасности

Гипогликемия — основной лимитирующий фактор при инсулинотерапии

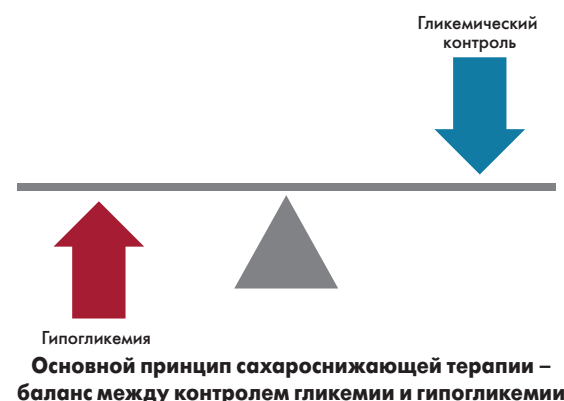
NB! Ключевым барьером на пути к интенсификации сахароснижающей терапии и основной причиной несвоевременного назначения инсулина при СД 2 типа является гипогликемия



Тяжелая гипогликемия существенно повышает риск смерти
(данные исследования ACCORD)



Причины отказа от инсулинотерапии (S. Nakag и соавт., 2007)



Аналоги инсулина

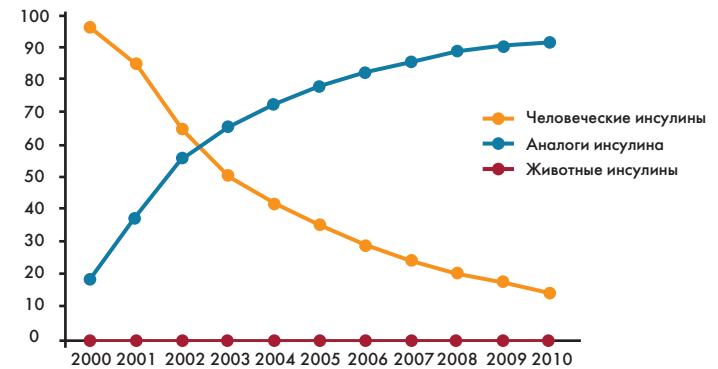
NB! Аналоги инсулина характеризуются профилем действия, более приближенным к физиологическому паттерну секреции инсулина, в связи с чем обеспечивают улучшение контроля гликемии и снижение риска гипогликемии

Эти преимущества особенно ценны для таких категорий больных:

- при лабильном течении диабета;
- при невозможности достижения гликемического контроля с помощью НПХ-инсулина;
- при наличии частых гипогликемий в анамнезе.



Фармакодинамический профиль базального аналога инсулина и НПХ-инсулина



Частота использования разных видов инсулина в США при СД 2 типа в 2000-х годах (K.J. Lipska и соавт., 2010)

Тожео СолоСтар – инсулин нового поколения

NB! Тожео СолоСтар является уникальной разработкой компании Санофи, позволившей улучшить фармакологический и клинический профиль гларгина – самого популярного инсулина в мире.

Инсулин гларгин 300 Ед/мл (Тожео) характеризуется еще более пологим и более длительным профилем действия, чем инсулин гларгин 100 Ед/мл (Лантус). Увеличение концентрации инсулина позволило уменьшить объем инъекции и площадь поверхности формирующегося в жировой ткани депо. Это в свою очередь обеспечило более медленное и более равномерное всасывание инсулина в кровоток с удлинением периода полувыведения до 18-19 ч по сравнению с 12 ч у инсулина гларгин 100 Ед/мл.

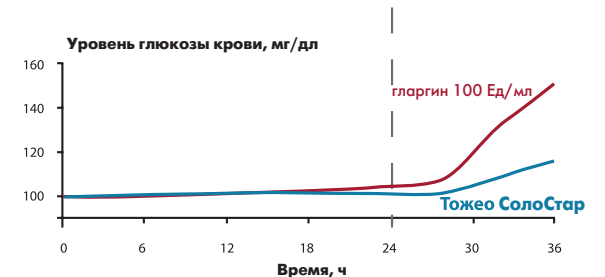
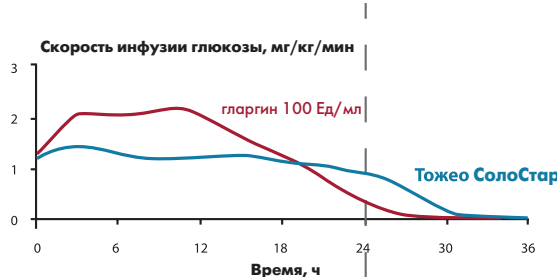
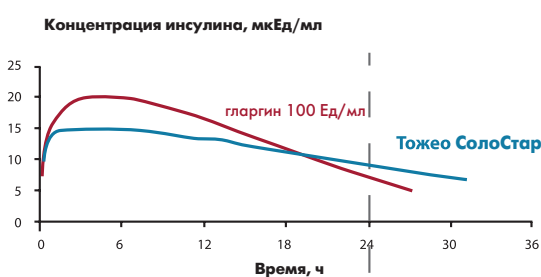
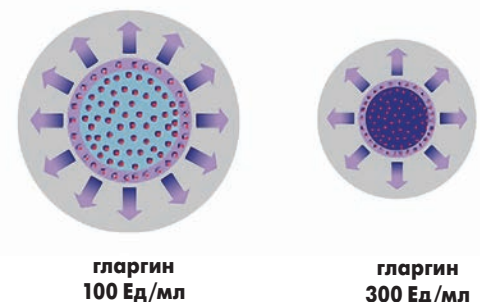
Усовершенствование фармакокинетических характеристик способствовало изменению фармакодинамического профиля этого инсулина. В результате Тожео СолоСтар обеспечивает:

- сопоставимое с инсулином гларгин 100 Ед/мл снижение уровня HbA_{1c};
- более низкий риск подтвержденной / тяжелой гипогликемии, особенно в ночное время, даже во время инициального периода лечения при СД 1 и 2 типа;
- гибкость, в случае необходимости, в выборе времени введения дозы (в пределах ± 3 ч);
- снижение или нейтральное влияние на массу тела;
- сравнимую безопасность и хорошую переносимость в целом.

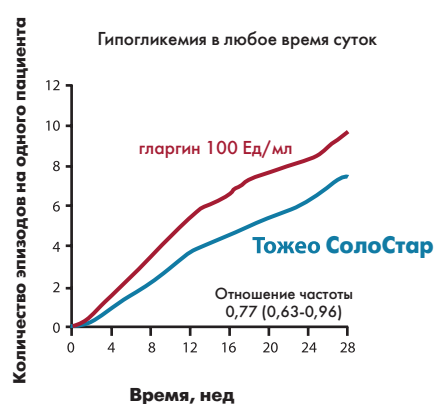
По 1 Ед инсулинов Лантус и Тожео СолоСтар: уменьшение объема в 3 раза!



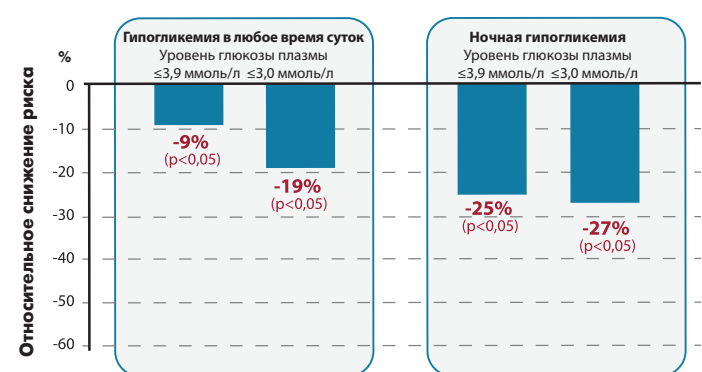
Уменьшение площади поверхности депо инсулина в 2 раза!



Фармакокинетический и фармакодинамический профили Тожео СолоСтар в сравнении с препаратом Лантус



Частота подтвержденной и/или тяжелой гипогликемии на фоне лечения препаратами Лантус и Тожео СолоСтар по данным исследования EDITION-2



Снижение риска гипогликемии при СД 2 типа на фоне лечения Тожео СолоСтар по сравнению с препаратом Лантус при применении различных критериев гипогликемии по данным объединенного анализа результатов исследований EDITION-1, -2, -3

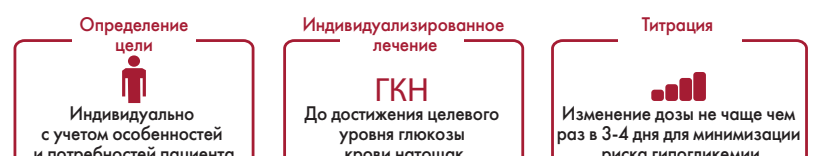
№ 3. Адекватный режим инсулинотерапии

Стартовая доза и титрация инсулина Тожео СолоСтар

1
СТАРТ

	Пациенты, не получавшие инсулин	Перевод с базального инсулина 1 раз в день	Перевод с базального инсулина 2 раза в день
СД 1 типа	От 1/3 до 1/2 общей суточной дозы инсулина из расчета на массу тела	1:1	80%  от дозы инсулина НПХ
СД 2 типа	0,2 Ед/кг		
Как правило, для пациентов с СД 1 типа общую стартовую суточную дозу инсулина назначают из расчета от 0,2 до 0,4 Ед/кг			

2
ТИТРАЦИЯ



№ 4. Выбор оптимального метода введения инсулина

**Шприц**

- + низкая стоимость
- более трудоемкая процедура введения
- сложности с введением в общественных местах
- страх инъекций

**Шприц-ручка**

- + удобство применения
- + менее трудоемкая процедура введения по сравнению со шприцами
- + инъекция может быть осуществлена практически в любое время и в любом месте
- + уменьшает страх инъекций
- ! соблюдение ряда правил для правильного выполнения инъекции
- более высокая стоимость по сравнению со шприцами

Средства введения инсулина**Инсулиновая помпа**

- + нет необходимости в многократных инъекциях
- + имитирует физиологическую секрецию гормона
- + может способствовать улучшению гликемического контроля и снижению риска гипогликемии
- + разрешает пациенту более свободный режим питания и физической активности
- ! требует определенных знаний и навыков и, следовательно, тщательного обучения пациента или его родителей
- очень высокая стоимость, из-за чего рекомендованы определенным, наиболее уязвимым категориям пациентов (дети, подростки в период пубертата, беременные женщины, пациенты с лабильным и трудно контролируемым СД, лица с частыми и тяжелыми гипогликемическими состояниями)

**ШПРИЦ VS. ШПРИЦ-РУЧКА**

Случайное попадание в мышцу при применении **ШПРИЦА** происходит намного чаще, чем при использовании **ШПРИЦ-РУЧКИ**

Подготовка к инъекции требует меньше времени

42%

180 104

секунд

секунды

55%

3.1%

38%

1.1%

63%

4.7%

Игла шприц-ручки короче, чем игла шприца, что повышает комфорт процедуры для пациента

Шприц используется **однократно**, а шприц-ручка – **многократно**

33%

Применение шприц-ручек сокращает количество медицинских отходов

NB! Шприц-ручки незаменимы для слабовидящих и слепых людей, а также для тех, кто много путешествует или часто бывает в командировках

Шприц-ручка Тожео СолоСтар

- СолоСтар – высокоточная, простая и эргономичная одноразовая шприц-ручка.
- СолоСтар уменьшает усилие, затрачиваемое больным для введения инъекций, на 30% и даже больше по сравнению с другими известными одноразовыми шприц-ручками. Это ощутимое преимущество для многих пациентов с диабетом, в частности, для ослабленных больных, людей пожилого возраста и больных с ограниченной подвижностью суставов руки.
- СолоСтар имеет самый широкий диапазон дозирования среди всех одноразовых шприц-ручек – до 80 Ед на одно введение, что очень удобно в случае использования высокой дозы инсулина.
- СолоСтар имеет шаг в 1 Ед, благодаря чему легко установить, титровать и адаптировать дозу.
- Большое окно индикатора дозы и звуковой эффект при наборе дозы (щелчки) минимизируют риск ошибки при применении пациентами с нарушениями зрения.
- СолоСтар – шприц-ручка с разными цветами корпуса для каждого инсулина, что позволяет легко идентифицировать препарат.

Для препарата Тожео ручка СолоСтар была усовершенствована:

- еще меньшее усилие для введения;
- меньшее время удержания кнопки введения;
- меньший объем инъекции и большее количество Ед в одной шприц-ручке (450 Ед по сравнению с 300 Ед в Лантус СолоСтар).

В то же время она легка в использовании, не требует пересчета дозы (1 щелчок переключателя дозы = 1 Ед инсулина гларгин 300 Ед/мл), поэтому нет необходимости в дополнительном обучении при переводе с препарата Лантус на Тожео СолоСтар.

NB! Удобство и легкость применения шприц-ручки СолоСтар позволяют повысить качество жизни пациентов и их приверженность к лечению



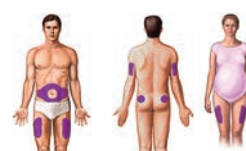
№ 5. Соблюдение правил хранения и введения инсулина

Основные правила хранения инсулина

- ✓ Закрытые флаконы с инсулином следует хранить в холодильнике при температуре 4-8 °С.
- ✓ Флаконы или шприц-ручки, которые используются для ежедневных инъекций, могут храниться при комнатной температуре, но в затемненном месте.
- ✗ Инсулин нельзя замораживать, а также подвергать воздействию прямого солнечного света или высоких температур.
- ✓ После открытия инсулин можно использовать в течение 3 мес при условии хранения при температуре 2-8 °С или 2-4 нед при условии хранения при комнатной температуре.
- ✗ Нельзя использовать препарат при истекшем сроке годности и при изменении его внешних характеристик (изменение цвета, появление осадка и др.).
- ✓ Инсулин короткого действия должен быть прозрачным, без осадка, а продленный после перемешивания – равномерно мутным, без хлопьев.

**Основные правила введения инсулина**

- ✓ Перед введением инсулин должен иметь комнатную температуру.
- ✓ НПХ-инсулин и предварительно смешанные инсулины перед введением следует перемешать путем осторожного встряхивания или переворачивания флакона или шприц-ручки (ресуспендирование).
- ✗ Если пациент забывает перемешать НПХ-инсулин или предварительно смешанный инсулин, он может каждый раз вводить разную дозу инсулина, что, безусловно, окажет негативное влияние на гликемический контроль.
- ✗ Слишком энергичное встряхивание приводит к образованию пены и тоже может быть причиной введения некорректной дозы.
- ✗ Аналоги инсулина и человеческий инсулин короткого действия не требуют перемешивания.
- ✓ Некоторые препараты человеческого инсулина продленного действия можно перед инъекцией набирать в один шприц с инсулином короткого действия.
- ✗ Не следует смешивать в одном шприце инсулины разных торговых марок.
- ✗ Нельзя смешивать инсулины короткого действия с базальными аналогами инсулинов.



- ✓ Инъекции инсулинов короткого действия рекомендуется делать в подкожную клетчатку живота (не ближе 3 см от пупка), инсулина средней продолжительности и длительного действия – бедер или ягодиц.



- ✗ Нельзя вводить один вид инсулина в разные области, например, в один день в подкожную клетчатку живота, а в другой – бедра, так как из-за разной скорости всасывания в этих зонах может наблюдаться повышение variability гликемии.



- ✗ Нельзя вводить инсулин все время в одно и то же место (кучно), места инъекций следует ежедневно менять в пределах одной области для предупреждения развития липодистрофии (расстояние между инъекциями не менее 3 см).

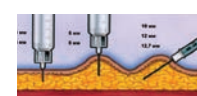


- ✗ Нельзя протирать кожу перед инъекцией спиртом, так как он разрушает инсулин.



- ✓ Иглу перед инъекцией следует проверить на проходимость, выпустив каплю раствора.

- ✓ Инъекцию выполняют в широкую складку кожи под углом 45° или, если толщина подкожно-жирового слоя превышает длину иглы, – под углом 90°.



- ✗ Если не взять перед инъекцией кожу пальцами в складку, то при небольшой толщине подкожной жировой клетчатки инсулин может быть введен в мышцу, что приведет к изменению скорости всасывания и повышению variability гликемии.

- ✗ Нельзя сразу же вынимать иглу из подкожно-жировой клетчатки (нужно удерживать в течение 7-15 с), так как раствор при этом может вытекать наружу и введенная доза окажется меньше требуемой.

- ✓ При необходимости применения за один раз более 50 Ед инсулина эту дозу необходимо ввести двумя инъекциями в разные места.



- ✗ Нельзя использовать многократно иглы для шприц-ручек, так как они могут забиваться. Это чревато пропуском дозы инсулина, который пациент может даже не заметить.



- ✓ Пациенту, использующему шприц-ручку, желательно иметь при себе обычный инсулиновый шприц на случай непредвиденных обстоятельств.



ВІДТЕПЕР В УКРАЇНІ

Для людей, які живуть з цукровим діабетом**

Ультра сучасний ІНСУЛІН^{1, 2}

Для впевненості
у майбутньому вже сьогодні³⁻⁵



Стабільний контроль глікемії
24 години на добу і довше⁷⁻⁸



Більш низький ризик гіпоглікемії
порівняно з інсуліном
гларгін 100 ОД/мл^{6, 8, 9}



**Впевненість у тривалій
кардіоваскулярній безпеці^{8, 9}**

**БАЗАЛЬНИЙ ІНСУЛІН
НОВОГО ПОКОЛІННЯ**

**ВІД ТВОРЦІВ
ІНСУЛІНУ ЛАНТУС®**

ІНСУЛІН ГЛАРГІН 100 ОД/мл

* В Україні зареєстрований як Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®).

** Лікування цукрового діабету у дорослих.

1. Тожео зареєстрований у США 25 лютого 2015. <http://www.fda.gov/>

2. Тожео зареєстрований у ЄС 28 квітня 2015. <http://www.ema.europa.eu/ema/>

3. Yki-Jarvinen H, et al. (Poster #946) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

Available from: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/19180>. Date accessed: April 2015.

4. Riddle MC, et al. Diabetes Obes Metab. DOI: 10.1111/dom.12472. epub 2015.

5. Bergenstal R, et al. (Poster #949) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

Available from: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/18574>. Date accessed: April 2015.

6. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235-3243.

7. Becker RH, et al. Diabetes Care 2015;38(4): 637-643.

8. Ritzel R et al. (Poster #963) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

Available from: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/18928>. Date accessed: April 2015.

9. Gerstein HC, et al. New Eng J Med 2012; 367: 319-328.

Інформація про препарат Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®). Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/14720/01/01 (Тожео СолоСтар), наказ МОЗ України № 724 від 04.11.2015.

Склад*.** Діюча речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину містить інсуліну гларгіну 10,91 мг, що еквівалентно 300 ОД інсуліну гларгіну; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 450 ОД інсуліну гларгіну. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ A10A E04. **Фармакологічні властивості***.** Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, що має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчинний у кислому середовищі (pH = 4) розчину препарату. Після введення у підшкірні тканини кислий розчин нейтралізується, що призводить до виникнення преципітату, з якого постійно вивільняється невелика кількість інсуліну гларгіну. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгіну, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами і жировою тканиною, а також пригнічення утворення глюкози у печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протеоліз, одночасно посилюючи синтез білка. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози***.** Препарат Тожео СолоСтар є базальним препаратом інсуліну для введення один раз на добу у будь-який час доби, але бажано кожен день в один і той самий час. Схему введення препарату (дозу і час введення) слід підбирати згідно з індивідуальною відповіддю хворого на лікування. За необхідності пацієнти можуть вводити препарат Тожео СолоСтар в інтервалі до 3 годин до або після їхнього звичайного часу введення препарату. **Побічні реакції***.** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введенного інсуліну перевищує в ньому потребу. Метаболічні та аліментарні розлади — дуже часто (1/10): гіпоглікемія. Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини — часто (1/100 — <1/10): ліполіпертрофія; нечасто (1/1 000 — <1/100): ліпоатрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення — часто (1/100 — <1/10): реакції у місці ін'єкційного введення препарату; рідко (1/10 000 до <1/1 000): набряк. **Упаковка***.** № 1, № 3: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку; по 1, 3 шприц-ручок у картонній коробці. Голки в упаковку не включені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

*** Інформація подано скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції з медичного застосування лікарського засобу, затвердженій наказом МОЗ України № 724 від 04.11.2015. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений тільки для фахівців охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією з медичного застосування препарату.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилинська, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01, www.sanofi.ua



Тожео*

інсулін гларгін 300 ОД/мл

ДОЛАЮЧИ БАР'ЄРИ КОНТРОЛЮ³⁻⁸



Диабет и беременность: что нового в систематических обзорах Кокрановского сотрудничества?

Беременные с сахарным диабетом (СД), будь-то уже имеющийся СД 1 или 2 типа либо гестационный диабет, представляют собой достаточно сложную категорию пациентов, поскольку на врача в этом случае возлагается двойная ответственность – за здоровье самой женщины и будущего ребенка. В этом выпуске мы решили проанализировать, что нового по данной теме появилось за последнее время в обзорах Кокрановского сотрудничества.

Различная интенсивность гликемического контроля у беременных с ранее существовавшим СД

Между гипергликемией и неблагоприятными исходами беременности установлена четкая связь, однако целевые уровни гликемического контроля у беременных по-прежнему являются предметом дискуссии. Целью данного обзора была оценка эффективности и безопасности гликемического контроля различной интенсивности у беременных с ранее существовавшим СД 1 или 2 типа.

В обзор было включено 3 рандомизированных контролируемых испытания, участницами которых были женщины с СД 1 типа, предшествовавшим беременности. Все эти исследования характеризовались достаточно высоким риском систематической ошибки из-за небольших выборок, отсутствия ослепления, нечетких методов рандомизации и избирательной отчетности о результатах.

В двух исследованиях сравнивали очень жесткий (до достижения целевого уровня глюкозы в крови натощак – 3,33–5,0 ммоль/л) и умеренно-жесткий гликемический контроль (до 4,45–6,38 ммоль/л). В одном из них не сообщалось ни об одном случае перинатальной смерти или серьезной патологии. В другом исследовании в группе очень жесткого контроля отмечено два случая врожденных аномалий при отсутствии таковых в группе умеренно-жесткого контроля. Частота кесарева сечения между группами была сопоставима (ОР 0,92; 95% ДИ от 0,49 до 1,73). Что интересно, к третьему триместру беременности в обеих группах были достигнуты примерно одинаковые показатели гликемии, но при этом, по данным одного исследования, в группе умеренно-жесткого контроля была значительно более низкой частота гипогликемии.

В третьем исследовании сравнивали жесткий (до достижения целевого уровня глюкозы в крови натощак – $\leq 5,6$ ммоль/л), умеренный (до 5,6–6,7 ммоль/л) и слабый гликемический контроль (до 6,7–8,9 ммоль/л). В группе слабого контроля было два неонатальных летальных случая, тогда как в двух других группах таковые отсутствовали. Кроме того, в группе умеренного контроля зафиксировано значительно меньшее количество случаев преэклампсии, кесарева сечения и макросомии по сравнению с группой слабого контроля.

Таким образом, в настоящее время практически не обнаружено отличий между жестким и умеренно-жестким контролем гликемии у беременных пациенток с ранее существовавшим СД 1 типа в отношении влияния на неонатальные и акушерские исходы. В то же время есть данные о вреде слишком слабого контроля гликемии у этой категории больных. Необходимы дальнейшие исследования более высокого качества, посвященные данной проблеме, особенно с участием беременных пациенток с СД 2 типа.

Различная интенсивность гликемического контроля у беременных с гестационным диабетом

Еще один обзор был посвящен оценке эффективности и безопасности гликемического контроля различной интенсивности у женщин с гестационным СД.

Авторы нашли только одно рандомизированное контролируемое исследование, посвященное данной проблеме, с участием 180 женщин с гестационным СД. Они были разделены на две группы – с жестким и умеренным гликемическим контролем. В первой группе целевой уровень глюкозы крови натощак составлял менее 5,0 ммоль/л, целевой поспрандиальный уровень (через 1 ч после приема пищи) – менее 6,7 ммоль/л). Во второй группе эти показатели были менее 5,8 и 7,8 ммоль/л соответственно.

В группе жесткого гликемического контроля достоверно чаще использовался инсулин (39 vs 21%, ОР 1,85; 95% ДИ от 1,14 до 3,03). В то же время не было обнаружено достоверной разницы между группами по частоте кесарева сечения (33 vs 24%; ОР 1,35; 95% ДИ 0,83 до 2,18), макросомии (ОР 1,35; 95% ДИ от 0,31 до 5,85) и другим перинатальным исходам.

В заключение авторы отмечают, что имеющаяся доказательная база недостаточна для надежных выводов и каких-либо практических рекомендаций, поскольку она основана только на одном исследовании с плохой отчетностью и непонятным риском систематической ошибки.

Martis R. et al. Different intensities of glycaemic control for women with gestational diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 7; 4: CD011624.

Применение различных типов инсулинов и режимов инсулинотерапии у беременных с ранее существовавшим СД

Этот обзор был посвящен оценке влияния различных типов инсулина и различных режимов инсулинотерапии у беременных с ранее существовавшим СД 1 или 2 типа.

Критериям включения соответствовали 5 исследований с участием в общей сложности 554 женщин и младенцев. Объединенный анализ данных был невозможен, поскольку каждое исследование сравнивало разные виды инсулинотерапии.

В одном исследовании (n=33) сравнивали инсулины лизпро и регулар и не обнаружили достоверной разницы между группами по частоте преэклампсии (ОР 0,68; 95% ДИ от 0,35 до 1,30), кесарева сечения (ОР 0,59; 95% ДИ от 0,25 до 1,39) и врожденных аномалий плода (ОР 0,35; 95% ДИ от 0,02 до 8,08).

Следующее исследование (n=42) было посвящено сравнению применения человеческого и животного инсулина и не обнаружило статистически значимой разницы между группами по частоте макросомии (ОР 0,22; 95% ДИ от 0,01 до 4,30).

Третье клиническое испытание (n=93), в котором сравнивали предварительно смешанный инсулин (70/30) и самостоятельно смешиваемые инсулины, также не обнаружило достоверной разницы между группами по частоте макросомии (ОР 0,49; 95% ДИ от 0,09 до 2,54) и кесарева сечения (ОР 0,57; 95% ДИ от 0,25 до 1,32).

В этом же исследовании не было обнаружено статистически значимых различий между введением инсулина с помощью шприц-ручки и обычного инсулинового шприца по частоте макросомии (ОР 0,21; 95% ДИ от 0,03 до 1,76). А вот риск кесарева сечения в группе шприц-ручки был достоверно ниже (ОР 0,38; 95% ДИ от 0,15 до 0,97).

В четвертом исследовании (n=223), в котором сравнивали инсулин аспарт с человеческим инсулином, вообще не сообщалось ни о каких первичных конечных точках.

Пятое исследование (n=162) было посвящено сравнению инсулина детемир с инсулином НПХ. Не было обнаружено статистически значимой разницы между группами по частоте врожденных аномалий плода (ОР 3,15; 95% ДИ от 0,33 до 29,67).

Авторы обзора подчеркивают недостаточность доказательной базы по рассматриваемому вопросу и невозможность сделать надежные выводы о преимуществах каких-либо типов инсулина или режимов инсулинотерапии у беременных женщин с ранее существовавшим СД 1 или 2 типа.

O'Neill S.M. et al. Different insulin types and regimens for pregnant women with pre-existing diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Feb 3; 2: CD011880.

Непрерывное подкожное введение инсулина по сравнению с режимом многократных ежедневных инъекций инсулина у беременных с СД

Для сравнения режимов непрерывного подкожного введения инсулина и многократных ежедневных инъекций инсулина беременным с ранее существовавшим и гестационным СД было отобрано 5 одноцентровых исследований. Все они были проведены в Италии и включили в общей сложности 153 пациентки (154 беременности).

Не было обнаружено статистически значимых различий между группами по таким первичным конечным точкам, как частота кесарева сечения (ОР 1,09; 95% ДИ от 0,66 до 1,77), макросомия (ОР 4,15; 95% ДИ от 0,49 до 34,95) и перинатальная смертность (ОР 2,33; 95% ДИ от 0,38 до 14,32). Не было явных различий и по материнским исходам: увеличению массы тела женщины во время беременности, среднему уровню глюкозы в крови и HbA_{1c} в каждом триместре, частоте гипогликемии.

Таким образом, на сегодняшний день нет доказательств относительно преимуществ какого-либо из исследованных режимов инсулинотерапии у беременных с СД.

Farrar D. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jun 7; (6): CD005542.

Пероральные сахароснижающие препараты для лечения женщин с гестационным диабетом

Целью данного обзора была оценка эффективности и безопасности пероральной сахароснижающей терапии у женщин с гестационным СД.

Было найдено 11 исследований, соответствующих критериям включения, в которых приняли участие в общей сложности 1487 женщин и детей. Подходящими для мета-анализа были 8 исследований, качество которых варьировало от умеренного до очень низкого.

Не было обнаружено достоверной разницы по частоте макросомии между группами лечения глибенкламидом и плацебо (ОР 0,89; 95% ДИ от 0,51 до 1,58).

Между метформином и глибенкламидом не обнаружено различий по частоте макросомии (ОР 0,67; 95% ДИ от 0,24 до 1,83), неонатальной гипогликемии (ОР 0,86; 95% ДИ от 0,42 до 1,77) и перинатальной смертности (ОР 0,92; 95% ДИ от 0,06 до 14,55). В то же время метформин ассоциировался с уменьшением неонатальной смертности и тяжелой заболеваемости по сравнению с глибенкламидом (ОР 0,54; 95% ДИ от 0,31 до 0,94).

Сравнение глибенкламида с акарбозой не показало достоверной разницы между препаратами по всем материнским или неонатальным первичным конечным точкам, в том числе по частоте кесарева сечения (ОР 0,95; 95% ДИ от 0,53 до 1,70), макросомии (ОР 2,38; 95% ДИ от 0,54 до 10,46), неонатальной гипогликемии (ОР 6,33; 95% ДИ от 0,87 до 46,32).

И снова авторы обзора делают вывод о недостаточной доказательной базе для того, чтобы дать какие-либо практические рекомендации относительно целесообразности применения пероральной сахароснижающей терапии при гестационном СД и преимуществ какого-либо конкретного препарата. При выборе схемы лечения пациенток с гестационным СД врачам следует ориентироваться на национальные рекомендации, свой клинический опыт и доступность тех или иных лекарственных средств.

Brown J. Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 25; 1: CD011967.

Подготовила **Наталья Мищенко**



Влияние L-аргинина на уровень артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты двойного слепого рандомизированного клинического исследования

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа примерно в 2 раза выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. Это исследование было спланировано для оценки влияния L-аргинина на уровень артериального давления (АД) у пациентов с СД 2 типа.

СД и АГ являются одними из ключевых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Распространенность АГ у пациентов с СД 2 типа достигает 71%, что в 2 раза выше, чем в общей популяции (Unit, 2005). В то же время известно, что нормализация АД снижает заболеваемость и смертность (Chen и Reaven, 1997). В исследовании, проведенном Adler и соавт. (2000), было показано, что снижение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. приводит к уменьшению риска развития любых осложнений СД на 12% и риска смерти от диабета на 15%.

Несмотря на наличие большого количества антигипертензивных препаратов, большинство пациентов с АГ не в состоянии контролировать уровень АД, поэтому вопрос оптимизации лечения этой патологии остается открытым.

L-аргинин — аминокислота, необходимая для многочисленных физиологических процессов в организме человека. Она считается незаменимой для детей и условно незаменимой для взрослых. Одна из функций L-аргинина заключается в том, что он является донатором оксида азота (NO), который высвобождается при помощи фермента NO-синтазы (NOS). NO в свою очередь также считается важной биологически активной молекулой: в кровеносных сосудах он индуцирует эндотелий-зависимую дилатацию в ответ на стимуляцию инсулином (Steinberg et al., 1994), ацетилхолином (Amescua et al., 1988; Rees et al., 1989) и брадикинином (Palmer et al., 1987; Radomski et al., 1987), а в центральной нервной системе и периферических нервах действует как нейротрансмиттер (Garthwaite и Boulton, 1995; Garthwaite et al., 1988; Vincent, 1994).

Экспериментальные и клинические данные о влиянии L-аргинина на АД неоднозначны (Ast et al., 2011; Kelly et al., 2001; Martina et al., 2008; Mirfattahi et al., 2012; Rytlewski et al., 2005). Поскольку до недавнего времени не проводились исследования по оценке влияния средних доз L-аргинина на уровень АД, авторы данной работы решили оценить эффективность 3-месячного курса приема L-аргинина в дозах 3 и 6 г/сут в отношении снижения АД у пациентов с СД 2 типа.

Материалы и методы

Это двойное слепое рандомизированное клиническое исследование было проведено с участием 75 пациентов с СД 2 типа.

Критериями включения были: длительность СД 2 типа от 4 до 10 лет; уровень глюкозы крови натощак 160–400 мг/дл; возраст от 40 до 60 лет.

Критериями исключения были: почечные, печеночные или желудочно-кишечные заболевания, беременность, лактация, использование инсулина, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) >7%.

Наличие АГ диагностировали при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.

Участники были рандомизированы в три группы по 25 человек для приема таблеток L-аргинина (1000 мг) в дозе 3 или 6 г/сут либо плацебо. Пациентов, которые не приняли более 20% от общей курсовой дозы, исключали из анализа.

Все пациенты в ходе исследования продолжали лечение, назначенное эндокринологом. Их попросили не изменять образ жизни (диета, уровень активности, курение), тип и дозу лекарств до конца исследования. Если возникала необходимость в изменении схемы лечения, пациентов исключали из анализа.

В начале и в конце исследования измеряли массу тела, рост, индекс массы тела, окружность талии, уровень АД.

Результаты

Из 75 пациентов, принимавших участие в исследовании, в анализ не были включены 7 человек (из-за необходимости назначения инсулинотерапии, изменения режима приема других лекарственных средств или недостаточной приверженности к лечению). Таким образом, 68 пациентов завершили исследование (23, 25 и 20 пациентов в группах L-аргинина 3 и 6 г/сут и плацебо соответственно).

Между тремя исследуемыми группами не было существенной разницы по возрасту и антропометрическим характеристикам, рациону питания, приему лекарств и длительности СД ($p > 0,05$).

Что касается уровня АД, то в группе приема L-аргинина 6 г/сут в конце исследования была отмечена значительная разница по сравнению с исходным уровнем как для систолического ($p = 0,025$), так и для диастолического АД ($p = 0,031$). Кроме того, достоверной была разница и по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). В группе пациентов, получавших L-аргинин 3 г/сут, разница между исходным АД и его показателем к концу исследования не достигла статистической достоверности ($p > 0,05$), однако анализ в подгруппах выявил достоверное снижение систолического ($p = 0,036$) и диастолического ($p = 0,027$) АД у пациентов с АГ.

Обсуждение

Аминокислота L-аргинин необходима для многочисленных физиологических процессов в организме человека. Она используется для синтеза белков, играет важную роль в продукции NO, мочевины, полиаминов и агматина (Burke et al., 1999). NO, для образования которого нужен L-аргинин, также вовлечен в широкий спектр физиологических процессов в человеческом организме (Chan и Vallance, 2002). В сосудистой системе NO регулирует сосудистый тонус и кровоток, активируя гуанилатциклазу в гладких мышцах сосудов. В эндотелии есть рецепторы для ряда сосудосуживающих агентов, таких как серотонин, норадреналин и эндотелиальный вазопрессин (Cocks и Angus, 1983; Katusic et al., 1984). Когда эндотелиальные рецепторы заняты этими агонистами, NO высвобождается, ослабляя вазоконстрикцию. Кроме того, он оказывает влияние на адгезию лейкоцитов и агрегацию тромбоцитов, контролирует потребление кислорода митохондриями путем ингибирования оксидазы цитохрома C. Нарушение образования NO вызывает эндотелиальную дисфункцию и способствует развитию и прогрессированию таких патологических состояний, как АГ и атеросклероз (Luiking et al., 2010).

Evans и соавт. (2004) изучали реакцию 12 здоровых добровольцев на разные дозы L-аргинина (3; 9; 21 и 30 г/сут) в течение одной недели и пришли к выводу, что дозы 9 г/сут достаточно для повышения концентрации этой аминокислоты в крови с минимальными побочными эффектами.

Исследования, в которых изучали эффективность внутривенного введения L-аргинина, показали его способность нормализовать АД (Bode-Boger et al., 1994; Bode-Boger et al., 1996; Boger et al., 1997; Giugliano et al., 1997a; Giugliano et al., 1997b; Marietta et al., 1997; Mimran et al., 1995). Результаты оценки влияния перорального приема L-аргинина на АД были неоднозначными. Так, в целом ряде исследований ежедневный прием L-аргинина в дозах от 1 до 30 г/сут в течение от 2 дней до 3 месяцев обеспечил существенное снижение систолического и диастолического АД у пациентов с различными заболеваниями и патологическими состояниями: сердечная недостаточность (Rector et al., 1996), гиперхолестеринемия (West et al., 2005), СД 2 типа (Facchinetti et al., 2007; Huynh и Tayek, 2002; Martina et al., 2008),

преэклампсия (Rytlewski et al., 2005), хроническая почечная недостаточность (Kelly et al., 2001) и предиабет (Mirfattahi et al., 2012). Но были и другие исследования, которые не продемонстрировали достоверного влияния на АД (Adams et al., 1995; Adams et al., 1997; Ast et al., 2011; Chin-Dusting et al., 1996a; Chin-Dusting et al., 1996b; Evans et al., 2004; Lerman et al., 1998; Zhang et al., 2001). Противоречивые результаты могут быть связаны с различиями в исследуемых популяциях, размере выборок, продолжительности лечения и др. Стоит также отметить, что в большинстве исследований были изучены очень высокие или очень низкие дозы L-аргинина.

Целью данного исследования была оценка влияния средних доз L-аргинина (3 или 6 г/сут) на уровень АД у пациентов с СД 2 типа. Согласно полученным данным прием L-аргинина 3 г/сут не влиял на АД в общей группе, но снижал его у пациентов с АГ. Различный эффект L-аргинина у пациентов с АГ и нормальным АД может быть объяснен тем, что продукция NO у лиц с АГ исходно снижена. Таким образом, доза L-аргинина 3 г/сут способна компенсировать этот дефицит и влиять на АД. В то же время применение L-аргинина в дозе 6 г/сут достоверно снижало систолическое и диастолическое АД как у пациентов с АГ, так и в общей группе.

Вывод

Ежедневное употребление L-аргинина в дозе 6 г/сут в течение 3 месяцев может обеспечить снижение АД у пациентов с СД 2 типа. У лиц с СД 2 типа и АГ уменьшение уровня АД отмечается и при приеме L-аргинина в дозе 3 г/сут.

По материалам: The Effect of L-arginine Supplementation on Blood Pressure in Patients with Type 2 Diabetes: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. S. Asadi, H. Mozaffari-Khosravi, M.M. Naghizade, A. Nadjarzadeh. JNFS. 2016; 1 (1): 17-27.

Перевод с англ. Наталья Мищенко



Справка ЗУ

Первым препаратом L-аргинина на украинском фармацевтическом рынке был Тивортин®. Многолетний опыт применения с убедительной эффективностью и высочайшей безопасностью обеспечил ему высокую популярность у отечественных врачей и пациентов.

Тивортин® выпускается в лекарственной форме для парентерального применения (раствор для инфузий) и в форме раствора для перорального применения Тивортин® аспарат с удобным дозированием (1 мерная ложка – 1 г препарата). Это позволяет применять Тивортин® в комплексном лечении пациентов как на этапе стационарного лечения, так и в амбулаторной практике.

Эффективность препарата Тивортин® была неоднократно подтверждена в клинических исследованиях. Что касается обсуждаемой в этой публикации темы, то влияние Тивортина на АД было изучено в исследовании В.Ю. Лишневской и Е.И. Парасюк (2011). В него включили 75 больных пожилого возраста с гипертонической болезнью II стадии I и 2 степени АГ. Данная группа пациентов длительное время в качестве терапии получала периндоприл в суточной дозе 10 мг. К периндоприлу был добавлен препарат Тивортин® в дозе 1,5 г перорально на 14 дней. Как показал анализ полученных результатов, добавление L-аргинина к стандартной антигипертензивной терапии у больных пожилого возраста улучшает функциональное состояние эндотелия из-за усиления его NO-продуцирующей способности и уменьшает выраженность эндотелиальной дисфункции.

Еще одно интересное исследование было проведено профессором Б.Н. Маньковским и коллегами. Они оценили влияние L-аргинина на показатели мозгового кровотока у 40 больных СД 2 типа с клиническими проявлениями хронической цереброваскулярной недостаточности. Внутривенное введение препарата Тивортин® этим пациентам обеспечило достоверное улучшение скорости мозгового кровотока, что подтверждает вазодилатирующие свойства L-аргинина.

Таким образом, включение препарата Тивортин® в схему лечения пациентов с СД и АГ, а также другими сопутствующими сосудистыми нарушениями, является научно обоснованным и имеет соответствующую доказательную базу.

ТИВОРТИН®

Незаменимый
донатор оксида азота



У Вас **нет**
времени
болеть



www.tivortin.com

 **ЮРІЯ·ФАРМ**

www.uf.ua

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Современные подходы к ведению больных с диабетическим гастропарезом

Гастропарез – синдром, характеризующийся замедлением скорости опорожнения желудка (от твердой и/или жидкой пищи) при отсутствии признаков его механической обструкции. Ключевыми симптомами гастропареза являются постпрандиальное чувство переполнения в эпигастрии (чувство раннего насыщения), тошнота, рвота, вздутие живота и эпигастральная боль/дискомфорт, наблюдающиеся в течение 3 мес и более [11, 12, 41].

Большую часть пациентов с гастропарезом составляют женщины, которые в одном большом исследовании составили 87% всех больных. Установлено, что скорость опорожнения желудка у женщин меньше, чем у мужчин, особенно в позднюю фазу менструального цикла, что обусловлено ингибирующим действием прогестерона на сократимость желудка [31].

Этиология и классификация гастропареза

Подавляющее большинство всех случаев гастропареза приходится на 3 основных этиологических типа – идиопатический (~36%), диабетический (~29%) и постхирургический (~13%) [11, 12]. Причина идиопатического гастропареза до конца неясна, хотя в большинстве случаев предполагается вирусный генез (вирусы Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирусы герпеса). При сахарном диабете (СД) гастропарез возникает вследствие плохо контролируемой гликемии, развития автономной и энтерической нейропатии, уменьшения числа интерстициальных клеток Cajal (ICC) [14, 19, 20, 42]. Постхирургический гастропарез чаще всего развивается после проведения ваготомий, фундопликации по Ниссену и бариатрических операций на желудке. Более редкие причины гастропареза включают другие эндокринные (гипотиреоз, гипо- и гиперпаратиреоз) и неврологические (паркинсонизм) расстройства, заболевания соединительной ткани (склеродермия), хроническую почечную недостаточность, паранеопластические заболевания. Нередко причиной преходящего ятрогенного гастропареза могут быть лекарственные средства, такие как опиоиды, трициклические антидепрессанты, блокаторы кальциевых каналов, холинолитики, некоторые противодиабетические средства (аналоги GLP-1), допамин агонисты, прогестерон содержащие средства, циклоспорин, клонидин, препараты лития, никотин и др. [41]. Все установленные этиологические факторы гастропареза приведены в таблице 1.

В зависимости от выраженности симптоматики гастропарез делят на 3 степени тяжести [12,47]. При легкой гастропарезе (1 степень) симптомы относительно легко контролируются, потери веса при обычной или слегка модифицированной диете нет. Гастропарез средней степени тяжести является компенсированным, характеризуется умеренно выраженными симптомами, частично контролируемые при помощи фармакотерапии, модификации питания и стиля жизни. Наконец, тяжелый гастропарез характеризуется рефрактерностью симптомов и декомпенсацией функции желудка, несмотря на фармакотерапию, частыми обращениями к врачу и госпитализациями, невозможностью поддерживать достаточный уровень питания при пероральном приеме пищи. Такие пациенты, кроме медикаментозной комбинированной терапии, нередко требуют проведения энтерального или парентерального питания, эндоскопического или хирургического лечения.

Эпидемиология гастропареза

Точную распространенность и социально-экономическое значение гастропареза оценить довольно тяжело ввиду неполной корреляции симптоматики гастропареза со скоростью опорожнения желудка и значительно более высоким уровнем диагностики гастропареза в академических медицинских центрах, чем на этапе первичной медицинской помощи. Тем не менее, считается, что гастропарезом, выраженным в той или иной степени, может страдать до 4% всей взрослой популяции [11]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в США, распространенность гастропареза составила 24,2 на 100 тыс. населения, причем

для мужчин – 9,6, для женщин – 37,8 на 100 тыс. населения. Уровень заболеваемости гастропарезом в США в 1996–2006 гг. составил 2,4 для мужчин и 9,8 для женщин [12, 50]. По данным эпидемиологического исследования в Olmsted County (Миннесота, США), кумулятивный уровень заболеваемости гастропарезом составил 4,8% для пациентов с СД 1 типа, 1% для больных СД 2 типа и 0,1% для пациентов без диабета [16, 31]. С возрастом уровень заболеваемости возрастает.

Установлено, что диабетический гастропарез в типичных случаях развивается при существовании СД более 10 лет, чаще – у пациентов с СД 1 типа, имеющих триопатию: нейропатию, нефропатию и ретинопатию. Хотя гастропарез чаще встречается при СД 1 типа, число больных с гастропарезом, ассоциирующимся с СД 2 типа, значительно больше, поскольку распространенность этого типа СД существенно выше. Дополнительным фактором риска

развития гастропареза у больных СД 2 типа является терапия инкретинами (аналоги GLP-1) [10, 23]. По данным некоторых исследований, проведенных в специализированных медицинских центрах, гастропарез, задокументированный при сцинтиграфии как снижение скорости опорожнения желудка, имел место в среднем у 40% (25–55%) больных СД 1 типа и у 30% больных СД 2 типа [5].

Симптоматика и естественное течение гастропареза

При детальном обследовании 146 больных с гастропарезом тошнота имела место у 92%, рвота – у 84%, вздутие живота – у 75% и чувство раннего насыщения – у 60% больных [12, 13, 24]. Абдоминальная боль или дискомфорт отмечаются у 49–89% больных с гастропарезом, хотя обычно и не являются доминирующими симптомами. Симптомы гастропареза неспецифичны и могут имитировать структурную патологию ЖКТ, такую как пептическая язвенная болезнь, частичная желудочная или тонкокишечная непроходимость, рак желудка или панкреатобилиарные расстройства. Кроме того, нередко имеется перекрест (оверлэп) симптомов гастропареза и функциональной диспепсии, при которой у большей части больных (при постпрандиальном дистресс-синдроме) также имеется замедление скорости опорожнения желудка. Среди осложнений гастропареза рассматриваются развитие рефлюкс-эзофагитов, синдрома Мэллори-Вейса и формирование bezoаров желудка [11,41].

Как правило, диабетический гастропарез склонен к персистенции симптоматики, даже несмотря на адекватный гликемический контроль. Он существенно снижает качество жизни практически во всех сферах (физической, психоэмоциональной, ментальной, социальной и др.) независимо от наличия других коморбидных факторов, таких как возраст, курение, алкоголь или тип СД [33,48].

По данным одного из исследований, из 86 пациентов с СД, наблюдавшихся не менее 9 лет, гастропарез после учета других осложнений не ассоциировался с повышенной смертностью. Главными причинами смерти (в среднем через 6 лет) были кардиоваскулярные и почечные осложнения. Из 62 оставшихся в живых пациентов снижение скорости опорожнения желудка от твердой пищи было зафиксировано у 32 (52%) пациентов, от жидкой пищи – у 18 (29%), а эзофагеальный транзит был нарушен у 17 больных (27%). Из числа умерших длительность СД ($p=0,048$) и степень тяжести нейропатии ($p=0,046$), ретинопатии ($p=0,017$) и нарушение эзофагеального транзита ($p=0,017$) были достоверно выше, чем у оставшихся в живых пациентов [8, 33]. В то же время другие исследователи (Jung et al.) предоставили убедительные доказательства того, что наличие гастропареза ассоциируется с повышенной заболеваемостью и смертностью, повышением числа госпитализаций, в том числе скоромощных, и увеличением объема медицинской помощи [31]. У пациентов с СД 1 и 2 типа и задокументированным гастропарезом достоверно чаще отмечали гипертензию и другие кардиоваскулярные осложнения, а также ретинопатию, связанную с развитием микро- и макроангиопатий и неадекватным гликемическим контролем [49].

Механизмы развития диабетического гастропареза (ДГ)

Опорожнение желудка зависит от тонуса фундального отдела желудка и фазовых сокращений его антрального отдела параллельно с торможением пилорической и дуоденальной сократимости. Оно требует четкого взаимодействия между гладкомышечной мускулатурой, энтерической и автономной нервной



С.М. Ткач

Таблица 1. Этиологические факторы развития гастропареза (необструктивного замедления опорожнения желудка)		
Идиопатический гастропарез		
Сахарный диабет		
Постхирургический гастропарез	Ваготомия	
	Частичная резекция желудка	
	После бариатрических операций	
	После фундопликации по Ниссену	
Гастроинтестинальные расстройства, ассоциирующиеся с замедлением опорожнения желудка	После трансплантации легких, комплекса сердце-легкие	
	Хроническая интестинальная псевдообструкция	
	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	
	Ахалазия	
	Язвы желудка	
	Атрофический гастрит	
	Функциональная диспепсия	
	Гипертрофический пилоростеноз	
Негастроинтестинальные расстройства, ассоциирующиеся с замедлением опорожнения желудка	Целиакия	
	Анорексия	
	Неврологические расстройства	Опухоли ЦНС
		Паркинсонизм
	Коллагеновые болезни	Склеродермия
		Системная красная волчанка
		Амилоидоз
	Эндокринные и метаболические расстройства	Дисфункция щитовидной и паращитовидных желез
		Хроническая почечная недостаточность
	Желудочные инфекции	
	Хроническая мезентериальная ишемия	
	Опухоль-ассоциированный (паранеопластический) гастропарез	
	Медикаментозно-ассоциированный гастропарез	

системой, специализированными клетками – водителями желудочного ритма ИСС. При СД имеется целый ряд отклонений, потенциально способствующих развитию моторной дисфункции желудка, таких как автономная нейропатия, энтерическая нейропатия, вовлекающая как стимулирующие, так и ингибирующие нервы, аномалии со стороны ИСС, острые колебания гликемического профиля, применение препаратов-инкретинов для лечения СД, психосоматические факторы и др. [10, 25, 39].

Гипергликемия сама по себе способна обратимо ухудшать моторику желудка и снижать эффективность прокинетики. Также она снижает сократимость антрального отдела желудка и угнетает 3-ю антральную фазу мигрирующего моторного комплекса, способствует релаксации фундального отдела желудка, повышает сократимость его пилорического отдела, вызывает желудочную дисритмию (преимущественно, тахикастрию), вследствие чего скорость опорожнения желудка существенно замедляется [5, 7, 27, 30]. Нормализация уровня сывороточной глюкозы у пациентов с СД стабилизирует миоэлектрическую активность желудка и ускоряет опорожнение желудка.

Автономная нейропатия при диабетическом гастропарезе наблюдается очень часто. Исследование эффектов, опосредованных блуждающим нервом, продемонстрировало угнетение при ДГ панкреатической и желудочной секреции. Считается, что дисфункция блуждающего нерва обуславливает некоторые острые эффекты гипергликемии, поскольку схожие эффекты получаются при проведении поддиафрагмальной ваготомии. В некоторых морфологических исследованиях обнаруживали демиелинизацию блуждающего нерва. Схожие изменения описаны также в аксонах и дендритах превертебральных симпатических ганглиев, что подтверждает повреждение при ДГ как парасимпатического, так и симпатического компонента автономной нервной системы. При восстановлении нормального гликемического контроля после трансплантации клеток поджелудочной железы диабетическая автономная нейропатия, по крайней мере, частично обратима, что сопровождается улучшением функции желудка [25, 39, 42, 44].

Экспериментальный ДГ развивается в результате повышения уровня оксидативного стресса, вызванного снижением уровня гемоксигеназы-1 – важной цитопротективной молекулы, препятствующей оксидативному повреждению. Усиление экспрессии гемоксигеназы-1 предохраняет от развития ДГ и восстанавливает опорожнение желудка у экспериментальных мышей и крыс. Исследование на лабораторных животных и добровольцах также показали, что наиболее характерным желудочным клеточным дефектом при ДГ является потеря экспрессии нейронального оксида азота (nNOS), не связанная со снижением числа самих нейронов. Это предполагает, что восстановление экспрессии nNOS может быть привлекательной терапевтической целью при ДГ [4, 15, 22, 32].

Важным механизмом развития ДГ также является потеря числа ИСС. Этот феномен является наиболее характерной нейропатологической аномалией как при диабетическом, так и при идиопатическом гастропарезе. В ЖКТ ИСС выполняют множественные функции, в том числе генерируют медленные волны, контролирующие сократимость гладких мышц, участвуют в нейротрансмиссии и нейротрансдукции, а также в формировании

мембранного градиента гладкомышечных клеток. При ДГ возникает дисбаланс между процессами повреждения и восстановления ИСС, чему способствует инсулинопения, недостаток инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и оксидативный стресс. Поскольку инсулин и IGF-1 способствуют выработке фактора стволовых клеток, приводящего к росту гладкомышечных клеток, они рассматриваются как важные факторы выживания ИСС, а их недостаток для ИСС крайне опасен [20, 26, 28, 34]. Воздействие на резидуальные стволовые клетки или их трансплантация в настоящее время рассматривается как новая перспективная терапевтическая стратегия при ДГ.

Диагностика гастропареза

Гастропарез диагностируется в случае замедления опорожнения желудка у пациентов, имеющих характерные симптомы, после исключения других потенциальных причин симптомов и обструкции при проведении верхней эндоскопии или рентгенологического обследования желудка. Косвенным методом диагностики неэффективного опорожнения желудка и гастропареза является наличие в желудке остатков съеденной накануне пищи при проведении утренней эндоскопии при отсутствии структурных изменений. В тех случаях, когда симптоматика отсутствует, вместо термина «гастропарез» следует использовать термин «замедление опорожнения желудка».

Документация замедленного желудочного опорожнения включает в себя скинтиграфическую оценку скорости опорожнения желудка от твердой пищи. Американское Общество Нейрогастроэнтерологии и Моторики (ANMS) вместе с Обществом Ядерной Медицины утвердили скинтиграфию с тестовым завтраком (меченным низкомолекулярным жиром яичного белка с тостом и джемом) и сканированием через 1, 2 и 4 ч после приема пищи как стандартизированный протокол диагностики гастропареза [2]. Легкая задержка опорожнения желудка составляет 11-15%, умеренная – 16-35% и тяжелая – >35% за 4 ч.

В качестве альтернативных методов оценки скорости опорожнения желудка разработаны так называемые офисные тесты, такие как электрогастрография, ¹³C-октановый дыхательный тест и капсула SmartPill [12, 40].

При дыхательном тесте ¹³C-октановая кислота, растворенная в яичнице-болтунье, эвакуируясь из желудка, попадает в тонкую кишку, где абсорбируется и метаболизируется с выделением ¹³CO₂, уровень которого в дальнейшем регистрируется инфракрасным анализатором стабильных изотопов. Данный тест дает возможность количественного определения скорости опорожнения желудка (в норме время полувыведения <75 мин, коэффициент опорожнения >3,1), при этом отсутствует лучевая нагрузка, его можно проводить детям, беременным, послеоперационным больным, данные легко воспроизводимы, тест может проводиться многократно [11, 12].

Другой тест – это сравнительно недавно разработанная инновационная методика с помощью одноразовой капсулы SmartPill (SmartPill Corp., Buffalo, Нью-Йорк), позволяющей одновременно измерять pH, давление и температуру на протяжении всего ЖКТ. Полученные данные передаются по беспроводной технологии и регистрируются принимающим устройством, которое пациент носит с собой на поясе. Эти физиологические измерения по изменению pH и других показателей

позволяют точно определить время опорожнения желудка, а также общее и тонко-толстокишечное время транзита.

Современные подходы к ведению больных с гастропарезом

В основе лечения тошноты и рвоты при гастропарезе лежит выявление главного заболевания и устранение возможных причин. В соответствии с принципом доказательности, основные принципы лечения больных с гастропарезом включают: 1) коррекцию водного баланса, электролитов и недостаточности питания; 2) выявление и лечение основных причин данной патологии; 3) уменьшение или устранение симптомов, в первую очередь – тошноты и рвоты [1, 12, 23, 41].

В таблице 2 представлены различные варианты лечения, которые в настоящее время применяются в клинике. Лечение рекомендуется выполнять в соответствии с тяжестью симптомов по принципу «шаг за шагом» [12].

Диета и контроль гликемии. Модификация диеты является основой лечения гастропареза. Желательно обеспечить прием пищи часто и небольшими порциями. Бывает очень полезной замена твердой пищи на жидкую или полужидкую. Выбор жидкой пищи обусловлен тем, что жидкости движутся в кишечнике под действием силы тяжести и градиента гастродуоденального давления и не зависят от работы пилорического сфинктера, функция которого у пациентов с тяжелой задержкой опорожнения желудка может быть нарушена. Белки и жиры замедляют опорожнение желудка, поэтому продукты с этими пищевыми компонентами также должны быть исключены. Другие питательные вещества, способствующие замедлению скорости опорожнения желудка, такие как высшие жирные кислоты, могут применяться только в жидком виде. Незаменимые жирные кислоты, аминокислоты и витамины в жидкой форме также обычно хорошо переносятся. Пациентам с тяжелым гастропарезом, которые не в состоянии переносить модифицированное пероральное питание, может потребоваться зондовое питание или даже выполнение еюностомии. Переход на парентеральное питание проводят только на короткий срок, поскольку это может привести к таким осложнениям как тромбозы и/или инфекция [23].

Гипергликемия также провоцирует задержку опорожнения желудка. Исследования показали, что у пациентов с диабетом контроль уровня сахара в крови может улучшить опорожнение желудка и уменьшить симптомы, характерные для гастропареза, но эта гипотеза требует детального изучения [5]. Во всех случаях у больных СД с гастропарезом необходимо измерение 2-часового постпрандиального уровня глюкозы в крови. Неконтролируемое опорожнение желудка в сочетании с экзогенным введением инсулина может привести к гипогликемии, поэтому частый контроль сахара в крови является обязательным. Показатели уровня глюкозы в крови можно скорректировать с помощью диеты и употребления медикаментов. В дополнение к принятому утром инсулину длительного действия для предотвращения глубокой постпрандиальной гипергликемии сразу после приема пищи должны применяться короткодействующие препараты инсулина [11].

Лечение. Медикаментозную терапию гастропареза можно разделить на прокинетику и противорвотную терапию. Пациентам с постоянным наличием симптомов рекомендована комбинация из этих препаратов.

Противорвотные средства. Использование препаратов типа прохлорперазина, прометазина и триметобензамида обычно останавливает тошноту в типичных случаях. Исследования по сравнению эффективности этих препаратов пока отсутствуют. Ондансетрон является более дорогим препаратом и, как правило, применяется в последнюю очередь [23]. Он доступен в форме таблеток внутрь, а также в виде растворимых таблеток, принимаемых сублингвально, и в жидкой форме для внутривенного введения. У пациентов с рвотой употреблении 8 мг препарата сублингвальным путем имеет преимущества над пероральным, при необходимости используется до 3 р/день. Чаше применяется у госпитализированных пациентов с непрерывной рвотой или невосприимчивых к пероральной форме препарата. Лучшим является использование максимальных доз во время обострения симптомов и соответствующее постепенное уменьшение доз при ремиссии. Новые противорвотные средства, такие как антагонисты рецепторов нейрокинина (например, апрепитант), которые предназначены для вызванной химиотерапией тошноты, для использования в лечении гастропареза пока не изучались [17].

Продолжение на стр. 31.

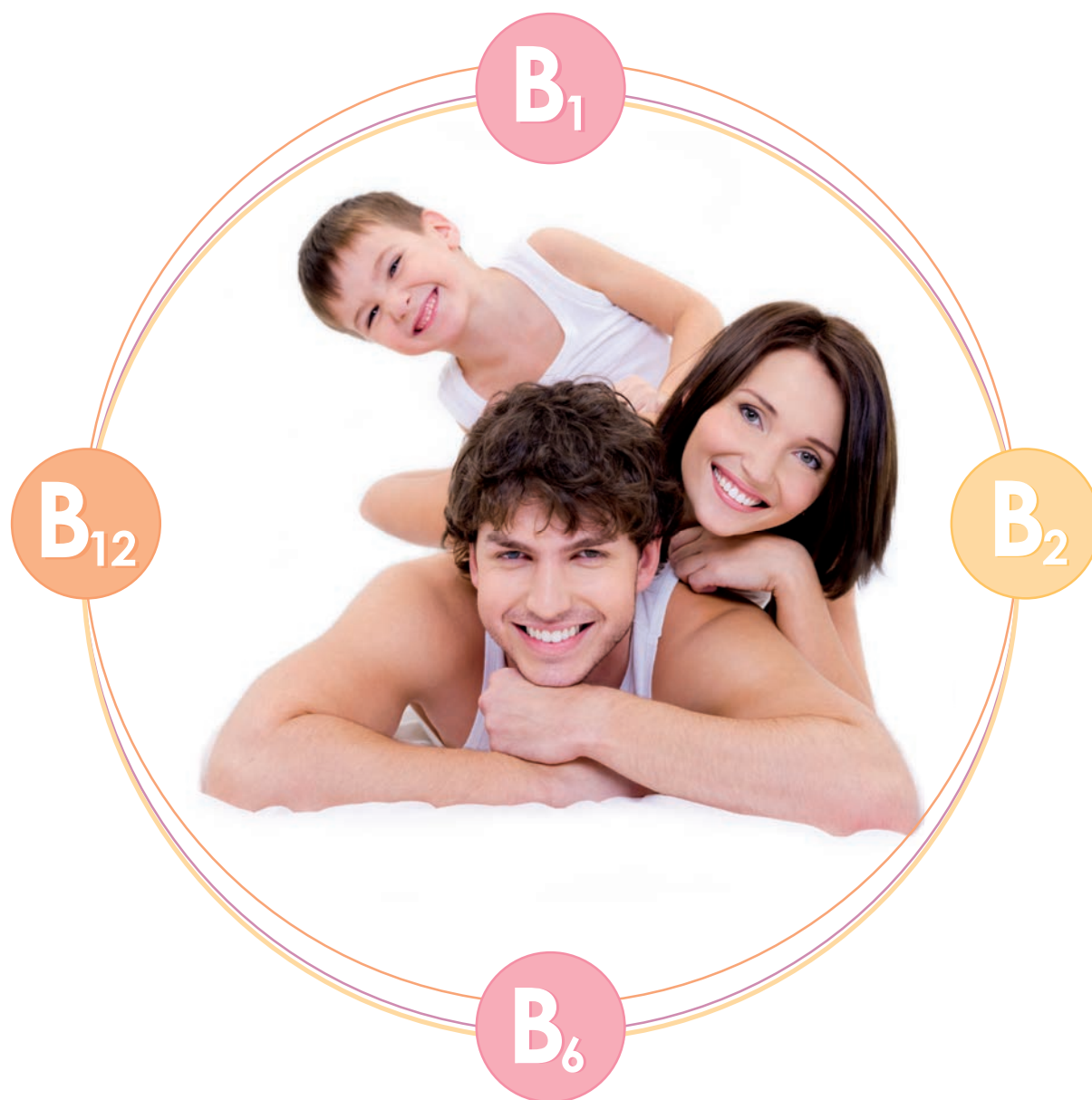
Таблица 2. Современные рекомендации по лечению гастропареза по принципу «шаг за шагом»					
Психологические методики	Контроль гликемии	Диета	Прокинетики	Противорвотные средства	Контроль боли
Эмпатия и образование	Комбинация инсулинов длительного и короткого действия	Прием пищи маленькими порциями, с низким содержанием волокон/жира	Метоклопрамид или эритромицин	Фенотиазин или антагонист допаминовых рецепторов	Ацетаминофен или НПВП
Группы поддержки пациентов	Инсулиновая помпа	Преобладание жидкой пищи	Метоклопрамид или эритромицин	Антагонисты мускариновых рецепторов либо 5HT3-антагонисты	Трамадол или проксифен
Стимулирующая или расслабляющая терапия	Трансплантация поджелудочной железы	Питание через зонд	Домперидон	ТЦА	ТЦА
Гипноз		Кратковременное парентеральное питание; еюностомия	Инъекция ботулотоксина в область привратника	Тетрагидроканнабиол, лоразепам или альтернативная терапия; электростимуляция желудка	Новые ТЦА или СИОЗС; фентанил или метадон; проводниковая анестезия

Примечание: ТЦА – трициклические антидепрессанты; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.



НЕЙРОВІТАН®

Вітаміни спеціально для нервів



- Ефективна терапія та профілактика неврологічних розладів при цукровому діабеті та дисфункції щитоподібної залози¹
- Еволюційно обґрунтований шлях надходження вітамінів в організм пацієнта на відміну від ін'єкційного введення²

Для Вашого пацієнта з полінейропатією



4 таблетки на добу протягом 4 тижнів 2 рази на рік

1 - Кравчук Н.А., Землянична О.В., Козаков А.В. Применение препарата Нейровитан для лечения полинейропатий при эндокринных заболеваниях. Методические рекомендации. – Киев – Харьков, 2004.

2 - Виниук С.М., Уніч П.П., Ілляш Т.І., Рогоза С.В. Вертеброгенні больові синдроми попереково-крижового відділу хребта та їх лікування з використанням вітамінів групи В // Новости медицины и фармации. — 2008. — №16. — С. 18–20.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Нейровітан.

Склад: 1 таблетка містить октотіаміну 25 мг, рибофлавіну 2,5 мг, піридоксину гідро хлориду 40 мг, ціанокобаламіну 0,25 мг. Фармакотерапевтична група. Комплекси вітамінів групи В без добавок. Код АТС А11Е А. Показання для застосування. Лікування захворювань нервової системи: неврити, поліневрити, діабетичні неврити, невралгія, ішіалгія, міжреберна невралгія, невралгія трійчастого нерва, парестезія, периферичні нейропаралічі, параліч лицьового нерва, люмбаго, артралгія та міалгія. Спосіб застосування та дози. Застосовують внутрішньо дорослим і дітям старше 3 років. Дорослим та дітям старше 14 років призначають від 1 до 4 таблеток на добу. Дітям віком 3 - 7 років призначають 1 таблетку на добу, віком 8 - 14 років - від 1 до 3 таблеток на добу. Вагітним призначають 1 таблетку на добу. В післяпологовий період, період годування груддю - від 1 до 2 таблеток на добу. Курс лікування - 2 - 4 тижні. Побічні ефекти. Дуже рідко. Загальні розлади: слабкість, підвищення температури, підвищена пітливість. Кардіальні порушення: тахікардія. Судинні розлади: артеріальна гіпотензія/гіпертензія, відчуття жару. З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, анафілаксія, шкірні прояви, у тому числі свербіж, висип, кропив'янка, гіперемія, печіння. Шлунково-кишкові розлади: диспептичні розлади (біль в епігастральній ділянці, підвищення кислотності шлункового соку, печія, нудота, блювання, відрижка, відчуття переповнення шлунка, здуття, метеоризм, діарея), сухість у роті. Порушення з боку органів зору: відчуття свербежу і печіння в очах. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Вітамін В1 протипоказано застосовувати при алергічних захворюваннях. Вітамін В6 протипоказано застосовувати при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку). Вітамін В12 протипоказано застосовувати при еритремії, еритроцитозі, тромбоемболії.

Р.п.: №UA/7433/01/01 від 18.01.2013.



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

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Современные подходы к ведению больных с диабетическим гастропарезом

Продолжение. Начало на стр. 28.

Прокинетики средства, такие как метоклопрамид, могут быть использованы в виде монотерапии или в комбинации с противорвотными препаратами. К сожалению, метоклопрамид в связи с наличием большой частоты побочных эффектов, применяется все реже и реже. Если метоклопрамид все-таки применяется, с пациентом должны обсуждаться его центральные кратко- и долгосрочные побочные эффекты, связанные с так называемой тардивной дискинезией [45]. Также могут быть использованы низкие дозы эритромицина (125 мг внутрь 2-3 р/день), поскольку он активизирует мотилиновые рецепторы, стимулирует сокращения антрального отдела и улучшает моторику желудка. Лечение эритромицином также может быть ограничено в связи с развитием побочных эффектов при использовании его в высоких дозах, таких как тошнота, рвота и развитие тахифилаксии (как правило, после месяца ежедневного использования). Лучшие результаты можно получить при применении другого макролида — азитромицина [37].

В последнее время из прокинетиков наиболее часто применяется домперидон, хотя его использование в США полностью не одобрено FDA. Лечение этим препаратом не покрывается страховкой, поэтому за рубежом пациентам приходится дополнительно платить за него 50-100 долларов США в месяц. Домперидон, как и метоклопрамид, блокирует дофаминовые рецепторы 2-го типа в хеморецепторной триггерной зоне и в дополнение к периферическому прокинетику действию имеет противорвотный эффект [43, 46]. В последнее время все чаще применяются более современные и безопасные прокинетики, такие как итоприд и пруклоприд [6, 9]. Среди новых изучаемых в настоящее время препаратов следует отметить агонисты рецепторов грелина, которые показали способность ускорять опорожнение желудка у больных с диабетическим гастропарезом, а также лечение стволовыми клетками [18].

Пока нет препаратов, которые были бы в равной степени эффективны для лечения абдоминальной боли, ассоциированной с замедленным опорожнением желудка. Механизм абдоминальной боли в таких случаях неизвестен, однако предполагается, что она может быть следствием перерастяжения желудка и/или висцеральной гиперчувствительности. Для ее коррекции всегда пробуют применять комбинацию ингибиторов протонной помпы и прокинетиков, однако результаты лечения не всегда бывают удовлетворительными. Во всех случаях необходимо избегать применения наркотических веществ, поскольку они усугубляют замедленное опорожнение желудка и вызывают сильную зависимость, следует отдавать предпочтение НПВП [12].

Психотропные вещества, такие как ТЦА, могут способствовать уменьшению выраженности таких симптомов как тошнота, рвота и/или абдоминальная боль, вызванная парезом желудка. Вероятным механизмом такого влияния могло бы быть угнетение передачи импульсов в ЦНС, способствующих развитию упомянутых симптомов, однако пока отсутствуют подтверждающие это данные. Используемые дозы ТЦА всегда меньше, чем для лечения классических депрессий. Рекомендуемая доза amitriptyline — 10-25 мг перед сном. Если через 4 недели улучшения не наступает, доза может быть постепенно увеличена до 50-75 мг перед сном. Побочные эффекты типичны и приводят к отмене и замене препарата у 25% пациентов. К сожалению, amitriptyline обладает антихолинергическим действием и сам по себе может замедлять эвакуацию из желудка [1, 23]. Вторичные амины, такие как нортриптилин и дезипрамин, имеют меньше побочных эффектов и менее выраженные антихолинергические свойства. Кроме ТЦА могут применяться и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), однако достоверных данных в отношении их эффективности при гастропарезе пока недостаточно [35].

Среди альтернативных методов лечения поначалу с энтузиазмом был встречен метод лечения пареза желудка **инъекцией ботулинового токсина А в область**

пилорического отдела желудка. Поскольку ботулотоксин уменьшает холинергическую передачу, его инъекция в область пилорического отдела желудка предположительно уменьшает тонус пилорического сфинктера, что может способствовать ускорению замедленной эвакуации пищи из желудка. Опубликованные результаты небольших открытых клинических исследований свидетельствовали об улучшении опорожнения желудка и уменьшении симптомов, хотя и на относительно короткий период (около 3 мес). Однако результаты больших контролируемых исследований оказались разочаровывающими — улучшение, вызванное инъекцией ботулотоксина, через 1 мес после инъекции не отличалось от плацебо. Поэтому этот метод терапии не может широко применяться в связи с высокой стоимостью и не установленной до конца эффективностью действия, по крайней мере, до тех пор, пока контролируемые исследования не дадут более удовлетворительных результатов [3, 21]. Продолжаются исследования для определения эффективности этого метода у пациентов с СД и после ваготомии, у которых с высокой степенью вероятности имеется пилороспазм.

Для коррекции замедленного опорожнения желудка применяется его электростимуляция, хотя полной уверенности в эффективности этой методики также нет. Рекомендованный в последнее время гастростимулятор (Enterra; Medtronic, Inc., Minneapolis, MN) использует для стимуляции желудка электрические импульсы высокой частоты и низкой интенсивности. Такая высокочастотная и низкоамплитудная стимуляция приводит к улучшению только у части пациентов. Также считается, что гастростимуляция может улучшать усвоение пищи в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и изменять афферентную ноцицептивную стимуляцию из желудка [38]. Пациенты с диабетическим парезом желудка, испытывающие тошноту и рвоту, лучше отвечают на этот метод лечения, чем пациенты с идиопатическим парезом желудка и болью в эпигастрии, особенно регулярно получающие медикаментозную терапию [36]. Необходимы дополнительные контролируемые исследования до того, как эта терапия сможет быть включена в рекомендации. По мере того, как развивается метод электростимуляции желудка, необходимы дальнейшие уточнения по ее общей эффективности, установлению групп пациентов, для которых этот метод наиболее адекватен, наиболее оптимальному размещению электродов и параметрам электростимуляции.

В наиболее тяжелых случаях прибегают к хирургическим вмешательствам, начиная от наложения питающей гастростомии и вплоть до гастрэктомии.

Литература

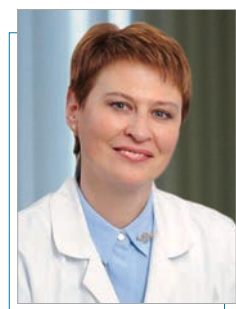
- Abell T.L., Bernstein R.K., Cutts T. et al. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 263-283.
- Abell T.L., Camilleri M., Donohue K., Hasler W.L., Lin H.C., McCallum R.W., Nowak T., Nysynowitz M.L., Parkman H.P., Shreve P., Szarka L.A., Snape W.J. Jr., Ziessman H.A. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy. A Joint Report of the Society of Nuclear Medicine and the American Neurogastroenterology and Motility Society. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 753-763.
- Arts J., Holvoet L., Caenepeel P., Bisschops R., Sifrim D., Verbeke K., Janssens J., Tack J. Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1251-1258.
- Bharucha A.E., Kulkarni A., Choi K.M., Camilleri M., Lempke M., Brunn G.J., Gibbons S.J., Zinsmeister A.R., Farrugia G. First-in-human study demonstrating pharmacological activation of heme oxygenase-1 in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 187-190.
- Bharucha A.E., Camilleri M., Forstrom L., Zinsmeister A.R. Relationship between clinical features and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2008; 70: 415-420.
- Bouras E.P., Camilleri M., Burton D.D. et al. Prucalopride accelerates gastrointestinal and colonic transit in patients with constipation without a rectal evacuation disorder. *Gastroenterology* 2001; 120: 354-360.
- Bredenoord A.J., Chial H.J., Camilleri M., Mullan B.P., Murray J.A. Gastric accommodation and emptying in evaluation of patients with upper gastrointestinal symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 264-272.
- Bytzer P., Talley N.J., Leemon M., Young L.J., Jones M.P., Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1989-1996.
- Camilleri M., Vazquez-Roque M.I., Burton D., Ford T., McKinzie S., Zinsmeister A.R., Drugala P. Pharmacodynamic effects of a novel prokinetic 5-HT receptor agonist, ATI-7505, in humans. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 30-38.
- Camilleri M. The stomach in diabetes: from villain to ally. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 285-287.
- Camilleri M., Bharucha A.E., Farrugia G. Epidemiology, Mechanisms, and Management of Diabetic Gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 5-12.
- Camilleri M., Parkman H.P., Shafi M.A., Abell T.L., Gerson L. Clinical

- Guideline: Management of Gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 18-37.
- Cherian D., Sachdeva P., Fisher R.S., Parkman H.P. Abdominal pain is a frequent symptom of gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 676-681.
- Choi K.M., Gibbons S.J., Nguyen T.V., Stoltz G.J., Lurken M.S., Ordog T., Szurszewski J.H., Farrugia G. Heme oxygenase-1 protects interstitial cells of Cajal from oxidative stress and reverses diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2008; 135: 2055-2064.
- Choi K.M., Kashyap P.C., Dutta N., Stoltz G.J., Ordog T., Shea Donohue T., Bauer A.J., Linden D.R., Szurszewski J.H., Gibbons S.J., Farrugia G. CD206-positive M2 macrophages that express heme oxygenase-1 protect against diabetic gastroparesis in mice. *Gastroenterology* 2010; 138: 2399-2409.
- Choung R.S., Locke G.R., Schleck C., Zinsmeister A., Talley N.J. Cumulative incidence of gastroparesis in people with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (Suppl): S309.
- Curran M.P., Robinson D.M. Aprepitant: a review of its use in the prevention of nausea and vomiting. *Drugs* 2009; 69: 1853-1878.
- Ejskjaer N., Vestergaard E.T., Hellstrom P.M., Gormsen L.C., Madsbad S., Madsen J.L., Jensen T.A., Pezzullo J.C., Christiansen J.S., Shaughnessy L., Kosutic G. Ghrelin receptor agonist (TZP-101) accelerates gastric emptying in adults with diabetes and symptomatic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1179-1187.
- Farrugia G. Interstitial cells of Cajal in health and disease. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 54-63.
- Forster J., Damjanov I., Lin Z., Sarosiek I., Wetzel P., McCallum R.W. Absence of the interstitial cells of Cajal in patients with gastroparesis and correlation with clinical findings. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 102-108.
- Friedenberg F.K., Palit A., Parkman H.P., Hanlon A., Nelson D.B. Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 416-423.
- Gangula P.R., Mukhopadhyay S., Ravella K., Cai S., Channon K.M., Garfield R.E., Pasricha P.J. Tetrahydrobiopterin (BH4), a cofactor for nNOS, restores gastric emptying and nNOS expression in female diabetic rats. *Am J Physiol* 2010; 298: G692-G699.
- Gumaste V., Baum J. Treatment of Gastroparesis: An Update. *Digestion* 2008; 78: 173-179.
- Hasler W.L., Wilson L., Parkman H.P., Koch K.L., Abell T.L., Pasricha P.J., Nguyen L., Snape W.J., Farrugia G., Tonascia J., Unal-Arida A., Lee L.A., Hamilton F.A. Importance of abdominal pain as a symptom in gastroparesis: relation to clinical factors, disease severity, quality of life, gastric retention, and medication use. *Gastroenterology* 2010; 138 (Supplement 1): S461.
- Harberson J., Thomas R.M., Harbison S.P., Parkman H.P. Gastric neuromuscular pathology in gastroparesis: analysis of full-thickness antral biopsies. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 359-370.
- He C.L., Soffer E.E., Ferris C.D., Walsh R.M., Szurszewski J.H., Farrugia G. Loss of interstitial cells of Cajal and inhibitory innervation in insulin-dependent diabetes. *Gastroenterology* 2001; 121: 427-434.
- Hyett B., Martinez F.J., Gill B.M., Mehra S., Lembo A., Kelly C.P., Leffler D.A. Delayed radionuclide gastric emptying studies predict morbidity in diabetics with symptoms of gastroparesis. *Gastroenterology* 2009; 137: 445-452.
- Horvath V.J., Vittal H., Lörincz A., Chen H., Almeida-Porada G., Redelman D., Ördög T. Reduced stem cell factor links smooth myopathy and loss of interstitial cells of Cajal in murine diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2006; 130: 759-770.
- Ilitz J.L., Baker D.E., Setter S.M., Keith Campbell R. Exenatide: an incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2006; 28: 652-665.
- Jones K.L., Russo A., Berry M.K., Stevens J.E., Wishart J.M., Horowitz M. A longitudinal study of gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 2002; 113: 449-455.
- Jung H.K., Choung R.S., Locke G.R. 3rd, Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Szarka L.A., Mullan B., Talley N.J. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology* 2009; 136: 1225-1233.
- Kashyap P.C., Choi K.M., Dutta N., Linden D.R., Szurszewski J.H., Gibbons S.J., Farrugia G. Carbon monoxide reverses diabetic gastroparesis in NOD mice. *Am J Physiol* 2010; 298: G1013-G1019.
- Kong M.F., Horowitz M., Jones K.L., Wishart J.M., Harding P.E. Natural history of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1999; 22: 503-507.
- Lurken M.S., Parkman H.P., Abell T.L., Snape W.J., Nyugen L.A., Hasler W.L., Koch K., Pasricha P.J., Tonascia J., James S.P., Hamilton F.A., Lee L.A., Farrugia G. Histological changes in idiopathic and diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 74.
- Manini M.L., Camilleri M., Goldberg M., Sweetser S., McKinzie S., Burton D., Wong S., Kitt M.M., Li Y-P., Zinsmeister A.R. Effects of velusetrag (TD-5108) on gastrointestinal transit and bowel function in health and pharmacokinetics in health and constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 42-49, e7-8.
- McCallum R.W., Dusing R.W., Sarosiek I., Cocjin J., Forster J., Lin Z. Mechanisms of symptomatic improvement after gastric electrical stimulation in gastroparetic patients. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 161-167.
- Moshiree B., McDonald R., Hou W., Toskes P.P. Comparison of the effect of azithromycin versus erythromycin on antroduodenal pressure profiles of patients with chronic functional gastrointestinal pain and gastroparesis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 675-683.
- O'Grady G., Egbuji J.U., Du P., Cheng L.K., Pullan A.J., Windsor J.A. High-frequency gastric electrical stimulation for the treatment of gastroparesis: a meta-analysis. *World J Surg* 2009; 33: 1693-1701.
- Ördög T., Hayashi Y., Gibbons S.J. Cellular pathogenesis of diabetic gastroenteropathy. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2009; 55: 315-343.
- Parkman H.P., Hasler W.L., Barnett J.L., Eaker E.Y., American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force. Electrogastrography: a document prepared by the gastric section of the American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 89-102.
- Parkman H.P., Hasler W.L., Fisher R.S. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004; 127: 1592-1622.
- Pasricha P.J., Pehlivanov N.D., Gomez G., Vittal H., Lurken M.S., Farrugia G. Changes in the gastric enteric nervous system and muscle: a case report on two patients with diabetic gastroparesis. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 2-21.
- Patterson D., Abell T., Rothstein R., Koch K., Barnett J. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1230-1234.
- Punkkinen J., Färkkilä M., Mätzke S., Korppi-Tommola T., Sane T., Piirilä P., Koskenpato J. Upper abdominal symptoms in patients with Type 1 diabetes: unrelated to impairment in gastric emptying caused by autonomic neuropathy. *Diabet Med* 2008; 25: 570-577.
- Rao A.S., Camilleri M. Review article: Metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 11-19.
- Reddymasu S.C., Soykan I., McCallum R.W. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2036-2045.
- Reddymasu S.C., Sarosiek I., McCallum R.W. Severe gastroparesis: medical therapy or gastric electrical stimulation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 117-124.
- Talley N.J., Young L., Bytzer P., Hammer J., Leemon M., Jones M., Horowitz M. Impact of chronic gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 71-76.
- Uppalapati S.S., Ramzan Z., Fisher R.S., Parkman H.P. Factors contributing to hospitalization for gastroparesis exacerbations. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2404-9.
- Wang Y.R., Fisher R.S., Parkman H.P. Gastroparesis-related hospitalizations in the United States: trends, characteristics, and outcomes, 1995-2004. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 313-322.

Эндокринная офтальмопатия: как повысить качество жизни пациента?

Эндокринная офтальмопатия (ЭО) – это аутоиммунное поражение тканей глаза и орбиты, ассоциированное с дисфункцией щитовидной железы (как правило, с тиреотоксикозом). Данное патологическое состояние существенно нарушает качество жизни больных и трудно поддается лечению. Какими возможностями обладает современная медицина для помощи таким пациентам? С этим вопросом мы обратились к заведующей кафедрой глазных болезней ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины», доктору медицинских наук, профессору Нине Степановне Луценко.

Нина Степановна, насколько распространенной является ЭО и чем обусловлена ее актуальность?



— Согласно эпидемиологическим данным ЭО ежегодно выявляют примерно у 1 из 10 тыс. людей. У женщин эта патология встречается в несколько раз чаще, чем у мужчин. Если же говорить не об общей популяции, а о пациентах с диффузным токсическим зобом, то частота ЭО в данной группе достигает 20%, в том числе примерно в 5-6% случаев болезни Грейвса наблюдаются тяжелые и среднетяжелые формы ЭО.

Следует также отметить, что ЭО может наблюдаться не только при гипертиреозе, но и иногда при гипо- и эутиреозе, о чем должны быть осведомлены эндокринологи и при наличии подозрительных симптомов своевременно направлять пациентов к офтальмологам.

Что касается актуальности проблемы, то ЭО обычно не угрожает жизни человека, однако существенно снижает ее качество. Такое негативное воздействие обусловлено сразу тремя клиническими проявлениями ЭО: экзофтальмом, являющимся косметическим дефектом, синдромом сухого глаза и на более поздних стадиях — нарушениями зрения (вплоть до полной его потери), обусловленными оптической нейропатией, кератопатией и/или миопатией. По степени влияния на психологическое состояние больных ЭО многие авторы сравнивают с сахарным диабетом и даже раком.

Как развивается это патологическое состояние и как оно связано с диффузным токсическим зобом?

— Связь между диффузным токсическим зобом и ЭО не вызывает сомнений, а вот ее механизмы по-прежнему остаются предметом дискуссии. Оба патологических состояния являются аутоиммунными, и, по мнению ряда авторов, антигены орбитальных тканей обладают общими эпитопами с тиреоидными антигенами. Под воздействием различных триггеров (инфекция, курение, стресс и т.д.) у генетически предрасположенных лиц запускаются аутоиммунные реакции как против аутоантигенов щитовидной железы, так и мягких тканей орбиты (ретробульбарной клетчатки, глазодвигательных мышц). Аутоиммунное воспаление в мягких тканях орбиты в свою очередь стимулирует пролиферацию фибробластов, выработку коллагена и гликозаминогликанов, отек, адипогенез и фиброзирование.

Риск развития и тяжесть ЭО значительно повышается у курящих больных. Предполагается, что это связано с прямым повреждающим воздействием табачного дыма на глазное яблоко и гипоксическим эффектом.

Как диагностируется ЭО?

— Чаще всего ЭО выявляют на основании таких характерных клинических проявлений, как ретракция век, экзофтальм, гиперемия конъюнктивы, ограничение подвижности глазного яблока, двоение в глазах, синдром сухого глаза и на поздних стадиях — ухудшение зрения. При подозрении на ЭО план обследования будет включать: оценку полей и остроты зрения, офтальмоскопию, определение объема движений глаз, экзофтальмометрию, измерение глазной щели, величины ретракции век, тонометрию.

Важно отметить, что ЭО можно выявить и на субклинической стадии, когда терапевтическое вмешательство будет значительно более эффективным. Для этого требуется регулярное направление всех пациентов с аутоиммунными

заболеваниями щитовидной железы на осмотр к офтальмологу. Для ранней диагностики ЭО могут быть использованы такие методы, как ультразвуковое исследование орбиты, компьютерная томография, магнитнорезонансная томография. Большое практическое значение имеет определение тяжести и активности заболевания, поскольку от этого зависит тактика лечения.

Какие методы лечения ЭО есть сегодня в арсенале врачей?

— Современный план лечения пациентов ЭО обязательно включает контроль факторов риска (тиреотоксикоз, курение), симптоматические средства и мероприятия для коррекции синдрома сухого глаза. В зависимости от степени тяжести и активности ЭО их дополняют иммуносупрессивной терапией, кортикостероидами, другими медикаментозными средствами патогенетической терапии, лучевой терапией или хирургическими вмешательствами.

Тесная взаимосвязь между болезнью Грейвса и ЭО позволяет предположить, что лечение тиреотоксикоза может повлиять на течение ЭО. И действительно, согласно результатам исследований и клиническим наблюдениям терапия тиреотоксикоза ассоциируется с уменьшением выраженности проявлений ЭО. При этом отмечено, что эффект зависит не от метода лечения болезни Грейвса (медикаментозные средства, радиоiod-терапия, хирургическое лечение), а от достижения состояния эутиреоза. Усугублять течение ЭО может не только тиреотоксикоз, но и гипотиреоз, поэтому у таких пациентов необходим достаточно частый контроль функции щитовидной железы.

Отдельное внимание следует уделить применению радиоiod-терапии, которая может способствовать прогрессированию ЭО, особенно у курильщиков с тяжелым тиреотоксикозом и высокими уровнями антител к рецепторам тиреотропного гормона. Такой нежелательный эффект можно предотвратить с помощью профилактического приема преднизолона в дозе 0,3-0,5 мг/кг в течение 2-3 мес.

Как уже было отмечено, существенным фактором риска развития и прогрессирования ЭО является курение, поэтому отказ от него строго рекомендован пациентам с болезнью Грейвса и ЭО.

Патогенетическая консервативная терапия оправдана только при активном течении ЭО. При ее легкой форме кортикостероиды обычно не показаны из-за не очень выгодного соотношения пользы и рисков (за исключением отдельных случаев, когда заболевание значительно нарушает качество жизни больного). В то же время у этих пациентов может быть эффективным 6-месячный курс селеносодержащих препаратов. В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном EUGOGO (Европейская группа по изучению офтальмопатии Грейвса), селен доказал свою эффективность в отношении уменьшения выраженности глазных симптомов и улучшения качества жизни пациентов, а также предупреждения прогрессирования ЭО до более тяжелых форм.

Хочу обратить внимание читателей на офтальмологический комплекс НУТРОФ® ТОТАЛ, который среди многочисленных компонентов, необходимых для здоровья органа зрения, содержит в том числе и селен. Кроме того, он содержит ряд мощных антиоксидантов (лютеин и зеаксантин, ресвератрол, витамины С и Е, цинк, медь). Это важный момент, поскольку в патогенезе ЭО, как и при других воспалительных процессах, определенную роль играет окислительный стресс. Также в составе НУТРОФ® ТОТАЛ есть незаменимые омега-3 жирные кислоты, которые принимают участие в регуляции синтеза простагландинов и могут оказывать противовоспалительный эффект. Противовоспалительными свойствами обладает и ресвератрол. Как правило, рекомендуем принимать по 1 капсуле в день в течение 3 мес.

При ЭО среднетяжелой и тяжелой степени в активной фазе терапией первой линии является внутривенная терапия высокими дозами кортикостероидов. Ее необходимо проводить в специализированных учреждениях, где может быть оказана необходимая помощь в случае возникновения побочных эффектов. Для пациентов с ЭО средней степени тяжести оптимальным считается такой режим: 0,5 г метилпреднизолона ежедневно в течение 6 нед, а затем по 0,25 г еженедельно в течение еще 6 нед (суммарно 4,5 г). При более тяжелых формах показаны более высокие дозы — 0,75 г еженедельно в течение 6 нед и затем 0,5 г еженедельно в течение последующих 6 нед (суммарно 7,5 г). Пациентам с вирусным гепатитом, выраженным нарушением функции печени, тяжелой сердечно-сосудистой патологией

и психическими заболеваниями кортикостероидная терапия в высоких дозах противопоказана. Пациенты с сахарным диабетом и артериальной гипертензией должны быть хорошо компенсированы перед началом лечения, и необходим тщательный контроль за общим состоянием во время лечения.

Терапия кортикостероидами приводит к улучшению состояния у большинства пациентов, но в случае ее недостаточной эффективности, при наличии противопоказаний или отказе пациента можно рассмотреть альтернативные методы лечения с несколько меньшей доказательной базой. К ним относятся рентгенотерапия орбиты, циклоспорины, ритуксимаб, периокулярные и субконъюнктивальные инъекции триамцинолона ацетата. Для коррекции ретракции верхнего века и лагофтальма можно рассмотреть применение ботулотоксина.

Какие симптоматические средства и мероприятия показаны при ЭО?

— Как я уже отмечала ранее, одной из основных причин снижения качества жизни больных с ЭО является синдром сухого глаза. Особенно высок его вклад в ухудшение самочувствия пациентов при легких формах патологии, хотя коррекция, безусловно, необходима на всех стадиях заболевания.

К развитию синдрома сухого глаза при ЭО приводит экзофтальм с увеличением ширины глазной щели, ретракция и отставание век, лагофтальм, более редкое моргание и уменьшение секреции слезы.

Всем пациентам с ЭО на весь период заболевания с профилактической целью следует назначать топические лубриканты — препараты искусственной слезы с осмопротективными свойствами. Они применяются несколько раз в день, а в ночное время используются в форме гелей или мазей. Учитывая необходимость длительного приема таких препаратов, целесообразно рекомендовать продукты без консервантов.

Недавно появился принципиально новый продукт, в состав которого входит трегалоза. Ее молекула имеет отличный от всех известных ранее механизм действия. Тregarloza выполняет цитопротекторную функцию, сохраняя жизнеспособность клеток в условиях недостатка влаги. Встраиваясь между полярными группами фосфолипидов, этот природный дисахарид стабилизирует клеточные мембраны, обеспечивая сохранение влаги внутри клеток, предотвращая денатурацию белков и деградацию жиров. В экспериментальных работах высушивания эпителия после обработки его трегалозой позволяло сохранить жизнеспособными около 80% клеток. Благодаря трегалозе высушенная иерихонская роза, помещенная в вазу с водой, расцветает вновь, а муха, уснувшая на зиму, дождавшись благоприятных условий, снова оживает. За изучение механизма аутофагии (баланс между деструкцией и обновлением клеток), которым обладает трегалоза, была присуждена Нобелевская премия профессору Yoshinori Ohsumi (Ешинори Усуми), Токио.

Если говорить о клинической практике, то уникальное сочетание трегалозы и натрия гиалуроната в офтальмологическом растворе Теалоз® Duo обеспечивает долговременную защиту и максимальный комфорт для глаз, а отсутствие в нем консервантов и фосфатов благодаря инновационному флакону АВАК® с фильтрующей мембраной — высокую безопасность применения. Флакон Теалоз® Duo можно использовать в течение 3 мес после первого вскрытия. Обычно раствор закапывают несколько раз в день, по необходимости.

С учетом того, что гормоны щитовидной железы принимают активное участие в регуляции липидного обмена, у этой группы пациентов очень часто нарушается функция мейбомиевых желез, расположенных в толще век, что приводит к нарушению выработки липидного компонента слезной пленки, усугубляет развитие синдрома сухого глаза, существенно увеличивая риск развития инфекционных осложнений передней отрезка глаза, что требует проведения ежедневной гигиены век.

С этой целью оптимально использовать продукты для гигиены век и нормализации функции мейбомиевых желез. Такими свойствами обладают гигиенические салфетки БЛЕФАКЛИН®, увлажненные специальным многокомпонентным лосьоном. Они мягко очищают, увлажняют и нормализуют регенерацию эпидермиса и работу сальных желез.

Когда необходимо хирургическое лечение и какие операции проводятся при ЭО?

— Хирургические вмешательства при ЭО можно разделить на две группы: неотложные и реабилитационные.

Активная форма тяжелой ЭОП, не поддающаяся терапии глюкокортикоидами, является показанием для неотложной хирургической декомпрессии орбиты. Пациенты с орбитопатией в неактивной фазе (не менее 6 мес) со значительными нарушениями зрительных функций или существенным снижением качества жизни нуждаются в хирургической реабилитации: декомпрессии орбиты для устранения сдавления зрительного нерва, корригирующих операциях на глазодвигательных мышцах при диплопии и косоглазии, операциях на веках при их ретракции или поражении роговицы, кератопластике при тяжелых поражениях роговицы.

Подготовила **Наталья Мищенко**



О.А. Будрейко, д. мед. н., ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Київ

Тиреотоксикоз у дітей молодшого віку

Синдром тиреотоксикозу характеризується надлишковою продукцією тиреоїдних гормонів (ТГ) – тетрайодтироніну (тироксину) та трийодтироніну (Т4 і Т3 відповідно) з проявами їх впливу на органи-мішені.

Код МКХ-10 – E05 Тиреотоксикоз (гіпертиреоз)

E05.0 – Тиреотоксикоз із дифузним зобом.

E05.1 – Тиреотоксикоз із токсичним одновузловим зобом.

E05.2 – Тиреотоксикоз із токсичним багатовузловим зобом.

E05.3 – Тиреотоксикоз із ектопією тиреоїдної тканини.

E05.4 – Тиреотоксикоз штучний.

E05.5 – Тиреоїдний криз або кома.

E05.8 – Інші форми тиреотоксикозу.

E05.9 – Тиреотоксикоз неуточнений.

Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) в більшості випадків тиреотоксикоз може бути пов'язаний:

- із підвищеною активністю фолікулярних клітин у тканині самої щитоподібної залози (ЩЗ), в результаті чого синтезується та виділяється у кров надлишкова кількість ТГ (Т3 і Т4);

- руйнуванням клітин ЩЗ із виділенням в кров'яне русло накопичених у тканині ЩЗ гормонів;

- прийманням надлишку препаратів йоду або синтетичних гормонів ЩЗ у процесі лікування різних захворювань, у тому числі тиреопатій.

У медичній літературі серед перших згадувань тиреотоксикозу в дітей зустрічаємо опис випадку дифузного токсичного зобу (ДТЗ) у дитини віком 5 років визначним клініцистом М.Ф. Філатовим у 1902 р.

ДТЗ (хвороба Грейвса, хвороба Базедова) – органоспецифічне аутоімунне захворювання, що характеризується стійкою підвищеною секрецією ТГ, зазвичай дифузним збільшенням ЩЗ, у 50-70% випадків супроводжується ендокринною офтальмопатією.

За літературними даними, на дитячий вік припадає 1-6% усіх випадків ДТЗ, на підлітковий – 24% випадків, тобто в 2 рази частіше, ніж в осіб віком 19-25 років, та в 3-4 рази частіше, ніж у дітей молодшого віку. Захворювання в 6-8 разів частіше трапляється у дівчат, ніж у юнаків.

Етіологія. Патогенез

У дітей молодшого віку у понад 90% випадків причиною гіпертиреозу є ДТЗ, або хвороба Грейвса. Факторами ризику розвитку захворювання є спадкова схильність, тривалі психічні травми, гострі й хронічні інфекції (тонзиліт, грип, скарлатина, ревматизм тощо), вплив токсичних речовин.

За етіологією ДТЗ є органоспецифічним аутоімунним захворюванням з чіткою сімейною спадковістю та полігенним наслідуванням за участю генів головної системи гістосумісності (HLA). Про генетичну схильність до ДТЗ свідчить більш широка поширеність алелей HLA-B8 і BW-35 у хворих дітей. Аналогічні гаплотипи зустрічаються при захворюваннях, з якими поєднується ДТЗ: хронічний аутоімунний тиреоїдит, синдром Дауна, первинна хронічна надниркова недостатність, колагенози, міастенія, аутоімунний гастрит, імунна тромбоцитопенічна пурпура.

Ключовою патогенетичною ланкою у розвитку хвороби є розвиток аутоалергії, спрямованої проти антигенів ЩЗ та інших органів і тканин. Основні ефектори – тиреоїдстимулюючі антитіла, які належать до IgG. Мішенню антитіл є гангліозидна частина рецептора тиреотропного гормону (ТТГ). Тиреоїдстимулюючі антитіла діють подібно до ТТГ. Під їх впливом активізується захоплення йоду, функція пероксидази тироцитів, йодування тироглобуліну,

вивільнення ТГ у кров. Поряд з тиреоїдстимулюючими антитілами у хворих визначають антитіла, які стимулюють ріст ЩЗ (проліферацію тироцитів).

У результаті порушення імунологічної толерантності аутореактивні лімфоцити (CD4+, CD8+, Т-лімфоцити, В-лімфоцити) інфільтрують паренхіму ЩЗ, де розпізнають низку антигенів, які презентуються дендритними клітинами, макрофагами, В-лімфоцитами. Ініціюється антигенспецифічна стимуляція В-лімфоцитів, результатом якої є продукція стимулюючих антитіл до рецепторів ТТГ (АТ-рТТГ), які розташовані на мембрані тироцитів. Унаслідок взаємодії з антитілом рецептор запускає каскад синтезу ТГ (тиреотоксикоз), стимулює гіпертрофію тироцитів (зоб). На відміну від більшості аутоімунних захворювань відбувається не деструкція, а стимуляція органа-мішені. Сенсибілізовані до антигенів ЩЗ Т-лімфоцити здатні інфільтрувати низку інших структур, таких як ретробульбарна клітковина (ендокринна офтальмопатія) й викликати в них імунне запалення. Мішенню дії антитіл при цьому, очевидно, можуть бути рецептори ТТГ ретроорбітальних ліпоцитів. Відбувається стимуляція синтезу глікозаміногліканів орбітальними фібробластами і цитотоксична дія антитіл на клітини очних м'язів.

У літературі обговорюється питання участі в патогенезі ДТЗ не лише тиреоїдстимулюючих, а й тиреоблокуючих антитіл (тих, що блокують рецептор ТТГ), причому відзначається, що клінічна картина гіпертиреозу в дітей може залежати від співвідношення між антитілами обох видів.

Одним з особливих випадків тиреотоксикозу є гіпертиреоз новонароджених. Він зазвичай пов'язаний із перенесенням тиреоїдстимулюючих антитіл через плаценту від матері до дитини. Якщо в жінки під час вагітності виявляли гіпертиреоз або підвищений рівень тиреостимулюючих імуноглобулінів (антитіл до рецептора з ТТГ), це з високою імовірністю призводило до розвитку в її немовляти гіпертиреозу – транзиторної неонатальної хвороби Грейвса. Цей стан розвивається внаслідок трансплацентарного переходу тиреоїдстимулюючих антитіл від матері до плода. Зазвичай цей стан транзиторний, тобто швидко минає в міру зниження імуноглобулінів з крові дитини протягом приблизно трьох місяців. Зрідка цей стан може тривати до кількох років, хворіють однаково часто хлопчики й дівчатка.

Дуже рідко в новонароджених трапляється стійкий вроджений неаутоімунний гіпертиреоз, зумовлений мутацією рецепторів ТТГ, а також синдром вродженої резистентності гіпофіза до ТГ, що передається за аутомомно-домінантним типом успадкування.

Патогенез змін з боку органів та систем, що розвиваються за надлишку продукції ТГ, полягає в значному підвищенні основного обміну, що згодом призводить до дистрофічних змін в усіх органах-мішенях.

Роль тиреоїдних гормонів:

- підвищують чутливість рецепторів, збільшуючи частоту серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск (АТ);

- на внутрішньоутробному етапі сприяють диференціюванню тканин (нервової, серцево-судинної, опорно-рухової систем), в періоди дитинства – становленню психічної діяльності;

- підвищують споживання кисню і рівень основного обміну;

- активуючи синтез білків (у тому числі ферментів);

- збільшуючи захоплення іонів кальцію з крові;
- активуючи процеси глікогенолізу, ліполізу, протеолізу;
- сприяючи транспорту глюкози й амінокислот у клітину;
- збільшуючи теплопродукцію.

Найбільш характерними патогенетичними складовими стану гіпертиреозу є збільшення теплопродукції, підвищення швидкості утилізації глюкози, споживання кисню, посилення ліполізу та глюконеогенезу. Найбільш чутливими, з високою щільністю рецепторів до ТГ структурами є серцево-судинна та нервова системи.

Значна частина симптомів тиреотоксикозу в дітей зумовлена збільшенням активності симпатичної нервової системи.

Клініка

Широкий спектр метаболічних та регуляторних впливів, притаманний ТГ, є причиною того, що патофізіологія ДТЗ багатогранна, реалізується полісистемними порушеннями. Цим пояснюється яскравість та різноманітність клініко-лабораторних проявів хвороби. Основні скарги хворого пов'язані із серцево-судинною системою, катаболічним синдромом та ендокринною офтальмопатією, але найбільш вираженими проявами є **класична тріада симптомів** – зоб значних розмірів, екзофтальм, тахікардія («мерзевурзька тріада» за Карлом фон Базедовим, який жив і працював у Мерзевурзі).

Ураження серцево-судинної системи при ДТЗ зумовлені як підвищеною чутливістю до катехоламінів, так і прямим впливом надлишку тироксину на міокард. Відзначають серцебиття, кардіалгії. ЧСС – від 90 уд/хв. Тахікардія стійка (зберігається в спокої, під час сну), підсилюється при фізичному навантаженні. Хворі можуть відчувати пульсацію в ділянці шиї, голови, живота. АТ при легкій формі нормальний, у подальшому відмічається підвищення систолічного та зниження діастолічного тиску. Підвищення систолічного тиску пов'язане зі значним зростанням ударного вмісту серця та хвилинного вмісту крові. Зниження діастолічного тиску зумовлено змінами мікроциркуляторного русла під впливом ТГ. При легкій формі межі серця залишаються в нормі, у подальшому розширюється ліва межа серця через розширення порожнини лівого шлуночка. При аускультатії тони дзвінкі, один тон може бути підсилений на верхівці. На верхівці може фіксуватися функціональний систолічний шум. Можливе виникнення екстрасистолії. На електрокардіограмі визначають високі зубці R, P, T, скорочення інтервалу P-Q. При тяжкому перебігу висота зубців зменшується. Зубець T стає двофазним та негативним. З'являється депресія сегмента S-T відносно ізолінії. Може спостерігатися сповільнення інтрапередсердної та передсердно-шлуночкової провідності (зниження, розширення, розщеплення зубця P, подовження інтервалу P-Q).

Катаболічний синдром. Виражене схуднення на тлі зростаючої слабкості та підвищеного апетиту. Шкіра гаряча, може бути виражений гіпергідроз. Характерним є відчуття жару, пацієнти не переносять високу температуру навколишнього середовища, не мерзнуть за досить низьких температур.

Продовження на стор. 34.



О.А. Будрейко

Тиреотоксикоз у дітей молодшого віку

Продовження. Початок на стор. 33.

Зміни нервово-м'язової системи. Дратівливість, плаксивість, зміна настрою, схильність до агресії, втомлюваність, головний біль, зниження пам'яті, погіршення навчання, зниження концентрації уваги та шкільної успішності. Відзначають тремор кінцівок, язика та всього тіла. Може з'являтися м'язова слабкість. Трофічні розлади: випадіння волосся, потоншені та ламкі нігті.

Система травлення. Зміни: при легких та середньотяжких формах апетит підвищений, при тяжких — знижений; можливе прогресуюче схуднення при збереженому або навіть підвищеному апетиті. Через підсилену перистальтику шлунково-кишкового тракту виникає пронос. Може бути гепатомегалія, жовтяниця.

Характерні **очні симптоми** при тиреотоксикозі пов'язані з порушенням вегетативної іннервації очорухових м'язів:

- широке розкриття очних щілин (симптом Дальримпля);
- періодичне швидкоплинне розширення очних щілин при фіксації погляду;
- «гнівний погляд»;
- збільшення ретракції верхньої повіки при швидкій зміні напрямку погляду;
- запізнювання нижньої повіки при погляді вниз (симптом Грефе);
- відсутність звуження очних щілин під час сміху;
- недостатність примружування;
- утруднення вивертання верхньої повіки;
- тремтіння повік при змиканні (симптом Розенбаха);
- рідкісне й неповне мигання (симптом Штельвага);
- посилені пігментація повік (симптом Еллінека);
- подушкоподібна припухлість повік;
- посилений блиск очей (симптом Краузе), гіперемія кон'юнктиви;
- недостатня конвергенція (симптом Мебіуса);
- нерівномірне розширення зіниць;
- парез погляду догори, відсутність зморщок на лобі при погляді вгору (симптом Жоффруа).

Під час огляду очного дна спостерігаються розширення і пульсація судин сітківки.

Ендокринна офтальмопатія (ЕОП) — аутоімунне захворювання, зумовлене утворенням специфічних Ig. Проявляється набряком періорбітальних тканин, порушенням функцій м'язів, які рухають око, трофічними розладами та розвитком екзофтальму у вигляді «гнівного погляду». Відзначають симптоми Краузе, Грефе, Мебіуса, Штельвага.

З боку ендокринних органів, особливо при тяжких формах захворювання, можуть виникати прояви надниркової недостатності, які клінічно характеризуються гіперпігментацією шкіри, зниженням рівня АТ. На цьому тлі спостерігається гіперплазія виловкової залози, лімфатичних вузлів, селезінки. ДТЗ може супроводжуватися порушенням толерантності до глюкози і навіть розвитком цукрового діабету. У процесі тривалого тиреотоксикозу в дітей із початком пубертатного віку можуть виникати порушення статевого розвитку.

У дітей препубертатного віку через можливе не своєчасне встановлення діагнозу часто виявляється випередження кісткового віку, прискорення росту на тлі недостатнього збільшення або навіть зниження маси тіла.

Клінічні прояви неонатального гіпертиреозу. У плода реєструють підвищену рухову активність і тахікардію (>160 уд/хв), які можуть бути виявлені ще в II триместрі вагітності. Такі діти, як правило, народжуються передчасно. Зріст і маса тіла при народженні у них знижені стосовно гестації, що характеризує внутрішньоутробну затримку фізичного розвитку. Якщо фетальний тиреотоксикоз не було виявлено до неонатального періоду, дитина може серйозно постраждати;

можливі прояви включають краніосиностоз (передчасне злиття черепних швів), у подальшому — порушення інтелекту, затримку росту і низькорослість. Смертність може досягати 10-15%.

У новонароджених клінічні симптоми проявляються більшою, ніж фізіологічна, втратою маси тіла після народження, прогресуючим схудненням, незважаючи на гарний апетит і достатню кількість молока в матері.

Явними клінічними ознаками гіпертиреозу в новонароджених є тахікардія, підвищена пітливість, загальне психомоторне збудження, гіпертермія, гіперкінезія, генералізована лімфаденопатія, гепатоспленомегалія. У них рано виявляють розширення меж відносної серцевої тупості, акцентуовані тони, тахіаритмії, передсердні екстрасистолі. Розвиваються такі психоневрологічні симптоми, як тремор, судоми, напади асфіксії. Можливий розвиток тиреотоксичного кризу, гострої серцевої та надниркової недостатності, що можуть призвести до несприятливих наслідків у дитини. Зоб і екзофтальм спостерігаються у рідкісних випадках, хоча іноді можуть фіксуватися вже при народженні. Класичні прояви хвороби помітні, як правило, одразу після народження, але можуть виявлятися лише на 3-7-й день (при трансплацентарному переході тиреоїдстимулюючих антитіл від матері до плода) або на 4-6-му тижні після народження.

У дітей грудного віку симптоми і ознаки ДТЗ включають дратівливість, проблеми з годуванням, гіпертонію, тахікардію, екзофтальм, зоб, лобові горби, що виступають, і мікроцефалію. До інших ранніх симптомів належать порушення розвитку, блювота і діарея. Хворі діти майже завжди одужують протягом 6 міс; рідко — довше. Початок і тяжкість симптомів також залежать від того, чи приймає мати антигіреїдні препарати. Якщо мати не приймає ліків, у немовлят розвивається гіпертиреоз при народженні; якщо мати приймає ліки, у немовлят не розвивається гіпертиреоз, поки препарати не метаболізуються (приблизно через 3-7 днів).

Діагностика

- Наявність клінічних ознак тиреотоксикозу.
- Функціональні тести ЩЗ: зниження рівня ТТГ при збільшенні рівнів тиреоїдних гормонів (вільних Т3 і Т4), підвищення рівня антитіл до рецептора ТТГ.
- УЗД ЩЗ або в окремих випадках — її радіонуклідне сканування.
- При підозрі на недостатність надниркових залоз проводять дослідження рівня вільного кортизолу (вранці) у добовій сечі та вмісту електролітів у крові; при ендокринній офтальмопатії — ознаки потовщення ретробульбарних м'язів за даними ультразвукового дослідження, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії орбіт.

Діагноз підозрюють у немовлят, чиї матері мають або мали в минулому хворобу Грейвса і високі титри тиреоїдстимулюючих антитіл (антитіла до рецепторів ТТГ), що підтверджується рівнями Т4, Т3 і ТТГ.

Діагностика у дітей молодшого віку подібна до такої у дорослих і також передбачає дослідження функції ЩЗ. Визначення рівня вільного Т3 допомагає виявити ізольований Т3-токсикоз.

Ступені тяжкості тиреотоксикозу:

- субклінічний — відсутність клінічних проявів, знижений або подавлений рівень ТТГ при нормальних рівнях ТГ;
 - маніфестний — явна клінічна симптоматика, зниження рівня ТТГ у поєднанні з підвищенням рівня Т4 і/або Т3;
 - ускладнений — фібриляція передсердь, серцева недостатність, тирогенна відносна недостатність надниркових залоз, дистрофічні зміни паренхіматозних органів, психоз, різкий дефіцит маси тіла.
- За відсутності значного збільшення ЩЗ, офтальмопатії та наявності переважно симптомів серцево-судинної системи виникає необхідність

диференційної діагностики з кардитом, вадами серця, туберкульозною інтоксикацією.

Лікування

У період маніфестації та рецидиву хвороби необхідно забезпечити пацієнту максимальний спокій та напівпостільний режим. Заборонено вживати збуджувальні продукти (каву, гострі, пряні страви), слід обмежити продукти, багаті на йод (морську капусту тощо) і тиронін (сир, шоколад). Для зниження функції ЩЗ використовують медикаментозну терапію тиреостатичними препаратами — тіонамідами (тіамазол) у початковій дозі 0,3-0,5 мг/кг/добу, розподіленій на 2-3 прийоми. При клінічному покращенні стану (нормальний пульс, відсутність клінічних проявів тиреотоксикозу) — в середньому через 14-21 день — надалі кожні 10-16 днів дозу знижують на 2,5-5 мг до підтримувальної (2,5-7,5 мг/добу — приблизно 50% від початкової).

Лікування антигіреїдними препаратами поєднують із β-адреноблокаторами, які гальмують підвищену активність катехоламінів, знижують чутливість β-адренорецепторів та підвищують ефективність антигіреїдних препаратів. β-адреноблокатори призначають при стійкій, резистентній до терапії тахікардії, екстрасистолії. У разі передчасного переривання лікування виникає рецидив тиреотоксикозу.

Немовлятам призначають антигіреїдні препарати, як правило, тіамазол 0,17-0,33 мг/кг перорально 3 рази на день, іноді з β-блокатором (наприклад, пропранололом 0,8 мг/кг перорально 3 рази на день, атенололом 0,5-1,2 мг/кг перорально 1 або 2 рази на день) для зняття симптомів. Пропілтіоурацил через повідомлення про його можливий негативний вплив на стан гепатобіліарної системи не використовують як препарат першої лінії у дітей, але його можна застосовувати в особливих випадках, як-от тиреотоксичний криз.

Радикальна терапія може бути необхідна для пацієнтів, у яких не настає ремісія після 18-24 міс антигіреїдної терапії, спостерігається побічна дія ліків або які не прихильні до антигіреїдної терапії. Характеристика, які вказують на більш низьку ймовірність ремісії, включають ранній початок хвороби (наприклад, у молодшому та препубертатному віці), більш високі рівні гормонів ЩЗ у початковій стадії, збільшення ЩЗ (>2,5 рази від вікової норми) і стійке підвищення титру АТ-рТТГ. Застосування радіоактивного йоду та хірургічна операція є ефективними методами радикальної терапії для ліквідації тиреотоксикозу. Однак радіоактивний йод, як правило, не застосовують у дітей молодше 10 років, він часто виявляється неефективним, якщо ЩЗ велика. Отже, операція залишається єдиним методом радикальної терапії дітей молодшого віку з груп ризику щодо неефективності консервативного лікування.

Гіпертиреоз у дітей молодшого віку — тяжке ендокринне захворювання, яке пов'язане переважно з розвитком ДТЗ, а в окремих випадках із трансплацентарною передачею АТ-рТТГ від матері з хворобою Грейвса. Клінічна картина гіпертиреозу в дітей молодшого віку не завжди чітко окреслена, що призводить до пізньої діагностики хвороби, її ускладненого перебігу, неефективності консервативної терапії. Усе це з урахуванням високої активності патологічного процесу, схильності до рецидивування хвороби зумовлює необхідність радикального лікування у значній кількості хворих, у яких ДТЗ виник у молодшому віці.

Література

1. Лавин Н. Эндокринология: Изд-во «Практика», 1999.
2. Фадеев В.В. Диагностика и лечение токсического зоба // Русский медицинский журнал. http://www.rusmedserv.com/thyronet/th_spec/thyr-4-02-5.html.
3. Бровкина А.Ф., Павлова Т.Л. Эндокринная офтальмопатия с позиций офтальмолога и эндокринолога // Приложение «Русского медицинского журнала» «Клиническая офтальмология» от 08 января 2000 г. Том 1. № 1.
4. Кэттайл У.М., Арки Р.А. Патология физиологии эндокринной системы. Пер. с англ., под ред. Н.А. Смирнова. — М.: Binom publisher, С.-Пб.: Невский диалект, 2001.
5. Смирнов В.В., Мавричева И.С. Диффузный токсический зоб в детском возрасте. <https://www.lvrach.ru/2007/02/4534800>.
6. Calabria A. Гипертиреоз у детей грудного и младшего возраста. <http://www.merckmanuals.com/ru>.



Цефасель

Cefasel

Антиоксидантний щит щитоподібної залози



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.

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

А.С. Ларин, д. мед. н., профессор, директор Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины; **С.М. Ткач**, д. мед. н., профессор, главный научный сотрудник; **А.В. Пидяев**, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Медикаментозное лечение ожирения: прошлое, настоящее и будущее

Катастрофический рост распространенности ожирения в обществе свидетельствует о том, что с начала 80-х годов оно начало приобретать характер глобальной эпидемии. По оценкам специалистов, в настоящее время во всем мире около 1,6 млрд жителей имеют избыточную массу тела (индекс массы тела – ИМТ >25 кг/м²). За последние 40 лет (1975-2014) количество людей, страдающих ожирением, выросло со 105 до 641 млн человек, причем доля тучных мужчин за это время утроилась, а женщин – удвоилась. Согласно выводам исследователей число людей в мире, страдающих от ожирения, превысило число жителей планеты, которые имеют недостаток массы тела. Стоимость расходов на ожирение и связанные с ним проблемы очень велики. В настоящее время только прямые расходы на ожирение в США превышают 100 млрд долларов. К сожалению, прогнозы на будущее пока неутешительны. Если сейчас в целом по всему миру около 36% людей имеют избыточную массу тела, а 23% населения нашей планеты страдают от ожирения, то ожидается, что в ближайшие два десятилетия число больных с избыточной массой тела увеличится еще в 2 раза. Согласно эпидемиологическим прогнозам к 2025 г. избыточной массой тела и ожирением будут страдать 40% мужчин и 50% женщин. В связи с такими неутешительными данными ожирение признано ВОЗ новой неинфекционной пандемией XXI века [19, 22].

У миллионов людей ожирение повышает риск серьезных медицинских проблем, таких как сахарный диабет (СД) 2 типа, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), мышечно-скелетные расстройства, расстройства сна (синдром апноэ во сне), некоторые формы рака. Ожирение четко ассоциируется с повышением риска общей смертности (вследствие всех причин) [25].

На сегодняшний день лечение ожирения включает несколько методов, объем которых зависит от выраженности избыточной массы тела: диетотерапию, режим физической активности, поведенческую терапию, назначение фармакологических препаратов (анорексигенного действия, блокаторы гидролиза и всасывания жиров и др.) и хирургические методы лечения. Вне зависимости от того, какой способ лечения выбран, все они направлены на то, чтобы помочь пациенту потреблять меньше калорий и увеличить его физическую активность с целью достижения оптимального состояния сердечно-сосудистой системы и контроля массы тела на протяжении длительного времени. Фармакотерапия рекомендована людям с ИМТ ≥ 30 (или при ИМТ = 27 с осложнениями), которые не в состоянии уменьшить массу тела только с помощью изменения образа жизни [5, 25].

Ниже в историческом плане рассмотрены основные медикаменты, которые в разное время применялись для лечения ожирения. Условно выделено 5 основных этапов применения различных препаратов: период до 1892 г., когда для лечения ожирения впервые были использованы тиреоидные гормоны; период с 1892 по 1940 г., когда были завершены клинические исследования амфетамина; период с 1940 по 1973 г., когда FDA впервые был утвержден фенфлурамин; период с 1973 по 1996 г., когда был открыт лептин и фенфлурамин был отозван с фармацевтического рынка; и, наконец, период с 1996 г. по настоящее время.

Препараты, применявшиеся до 1892 г.

Ожирение известно с древних времен, а монографии, в которых оно описано более подробно, берут начало, начиная с 18-го столетия. Использование медикаментов для лечения ожирения также имеет долгую историю, которая включает в себя использование «слабительных» и рвотных средств для увеличения потери «продуктов питания» через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). В один из наиболее широко применяемых медицинских трактатов 17-18 столетий входили такие средства для лечения ожирения, как табак, уксус, алоэ, корица, микстура из ревеня, слабительные микстуры, включавшие в разных сочетаниях тартар, корицу, имбирь, чеснок, лук-порей, семена руты и сахар [5].

Препараты, применявшиеся в период с 1892 по 1940 г.

В этот период применялись три основные группы препаратов – тиреоидные гормоны, динитрофенол и амфетамин.

Тиреоидные гормоны. У пациентов с гипотиреозом наблюдался набор массы тела по эндокринному типу, который хорошо поддавался лечению с помощью тиреоидного экстракта. Этот клинический эффект дал повод использовать тиреоидный экстракт для лечения ожирения у пациентов без гипотиреоза (впервые применено в 1892 г.). Хотя этот гормональный препарат

имел последующие взлеты и падения в плане назначений, но до настоящего времени продолжает служить моделью препарата, который повышает метаболизм и расход энергии. Клиническое применение трийодтиронина, тироксина и тиреоидного экстракта было популярно, потому что провоцировало быструю потерю массы тела. К сожалению, этот эффект наблюдался в основном за счет снижения объема мышечной ткани, а не жировой [5].

Динитрофенол некоторое время использовался в лечении ожирения после того, как была отмечена потеря массы тела у работников заводов, на которых производился этот продукт, хотя это официально не было исследовано и ранее нигде не упоминалось [7].

Амфетамин был синтезирован в 1887 г. Поскольку препарат стимулировал бодрствование, эта его способность использовалась в лечении нарколепсии – состоянии повышенной сонливости. В 1937 г. в работах Nathanson было отмечено, что у 10 из 40 пациентов с нарколепсией отмечалось значительное снижение аппетита и потеря массы тела (на 3,2-9 кг) [24]. Одними из первых клинических исследований амфетамина как препарата, снижающего массу тела, были работы Lesses и Myerson. В исследовании принимали участие 17 пациентов с ожирением, которые находились на гипокалорийной диете (1400 кКал/сут) и принимали препарат в течение 2 недель. На протяжении времени, пока формировалась амфетаминовая зависимость, пациенты теряли в среднем 0,66 кг/неделю [23]. Было установлено, что амфетамин увеличивает концентрацию норэпинефрина и допамина в головном мозгу, причем норэпинефрин снижал аппетит, а допамин ассоциировался с развитием наркотической зависимости.

Препараты, применявшиеся между 1940 и 1973 гг.

К сожалению, после 2-й Мировой войны амфетамин и его производное метамфетамин из-за развития наркотической зависимости стали уличными наркотиками, что привело к поискам более безопасных альтернативных средств, которые подавляли голод, но не имели таких побочных эффектов. Для этого химиками-органиками были синтезированы три различные группы новых химических соединений.

Первая группа – подобные амфетамину симпатомиметики, которые уменьшали потребление пищи, но имели меньший или значительно меньший потенциал в плане развития зависимости, возможно, из-за преимущественного выделения норэпинефрина, а не допамина в головном мозге.

Вторая группа веществ – трициклические ингибиторы обратного захвата норэпинефрина, которые стали важной группой препаратов для лечения депрессии, но одновременно вызывали и снижение аппетита.

Третью группу препаратов представил **фенфлурамин**, способствующий высвобождению серотонина и частично блокирующий его обратный захват в нервных окончаниях. По своему действию фенфлурамин был схож с амфетамин, но не вызывал лекарственной зависимости. Синтез фенфлурамина дал абсолютно новый виток в развитии серотонинергических веществ как препаратов для лечения ожирения, хотя это и было ассоциировано с редкими случаями первичной легочной гипертензии [5, 25].



А.С. Ларин

С.М. Ткач



А.В. Пидяев



Препараты, применявшиеся между 1973 и 1996 гг.

В этот период были синтезированы дексфенфлурамин и эфедрин. **Дексфенфлурамин** – правовращающий изомер фенфлурамина, который также способен снижать аппетит и способствовать похудению. Двойное слепое рандомизированное мультицентрическое клиническое исследование Guy-Grand и соавт. в 1989 г., которое длилось в течение года, показало эффективность дексфенфлурамина в лечении ожирения, вследствие чего его применение было утверждено в 1996 г. FDA США [8]. К сожалению, в дальнейшем выяснилось, что этот препарат был кардиотоксичным и повышал риск развития первичной легочной гипертензии, вследствие чего он был отозван с рынка в сентябре 1997 г. и запрещен для клинического применения [14].

Эфедрин – симпатомиметик, который использовался для лечения бронхальной астмы, но также повышал термогенез и снижал аппетит в клинических исследованиях. Самостоятельно этот препарат имел слабовыраженное действие, а в сочетании с кофеином представлял собой эффективную комбинацию для снижения массы тела [3].

Комбинированная терапия. В клиническом исследовании комбинированной терапии для лечения ожирения Weintraub и соавт. показали, что комбинация серотонинергического препарата (**фенфлурамин**) с адренергическим препаратом (**фентермин**) показала лучшую динамику в снижении массы тела с меньшими побочными эффектами, чем при лечении каждым препаратом отдельно. Кроме того, при наблюдении за больными более 3 лет во многих случаях отмечалось более длительное сохранение эффекта снижения массы тела. Информация о существенной потере массы тела в результате комбинации двух одобренных FDA препаратов – фентермина и фенфлурамина, получивших название Fen/Phen, быстро распространилась по всей стране и стала чрезвычайно популярной, хотя данная комбинация еще не была утверждена FDA США. Впервые тучные американцы стали выигрывать борьбу с лишней массой, что ранее случалось крайне редко. К сожалению, последующие длительные наблюдения выявили непредвиденные неблагоприятные последствия комбинации фенфлурамина с фентермином. В июле 1997 г. у пациентов, принимающих Fen/Phen, были задокументированы первые случаи клапанной болезни сердца [8]. После срочного повторного обсуждения эффектов указанной комбинации FDA заявила, что более чем у 30% пациентов, принимающих Fen/Phen, развивались клапанные пороки сердца. В связи с этим 15 сентября 1997 г. комбинация фенфлурамина и фентермина (но не фентермин) была изъята из продаж во всем мире и запрещена для клинического применения [5, 14].

Комбинации эфедрина с кофеином или растительным кофеином стали второй эффективной и популярной комбинацией препаратов для снижения массы тела [3, 5]. В клинических исследованиях Astrup и соавт. была показана эффективность сочетания эфедрина и кофеина, а общественный энтузиазм в лечении растительными комбинациями, которые были доступны без рецепта, привел к их широкому распространению. В последующем

появились сообщения, свидетельствующие о повышении риска смерти при их применении, что привело к большому общественному скандалу и прекращению использования эфедрина для снижения массы тела. Эти два примера отзыва ранее зарегистрированных препаратов явились не первыми и не последними случаями, которые привели к запрещению препаратов для лечения ожирения после их длительного изучения (табл. 1).

Препараты, исследовавшиеся и/или применяющиеся после 1996 г.

Начиная с 1996 г. начался самый плодотворный период в исследовании препаратов для лечения ожирения. Сначала для клинического применения был утвержден дексфенфлурамин, а двумя годами позже в исследованиях на мышах с генетическим ожирением был идентифицирован лептин.

Лептин. Было установлено, что у животных и людей с ожирением, у которых отмечался недостаток этой молекулы, при лечении лептином наблюдалась реверсия ожирения. Механизм действия синтезирующегося в жировой ткани лептина заключается в передаче сигналов в ЦНС, контролирующей потребление пищи через рецепторы меланокортина, которые модулируются нейропептидом-У, меланоцитстимулирующим гормоном и меланин-концентрирующим гормоном [18].

К сожалению, препараты, которые были синтезированы на основе этих знаний, до сих пор не оправдали своих ожиданий. Так, в проведенных клинических исследованиях введение лептина людям с ожирением оказывало только незначительные эффекты на массу тела. Такой побочный эффект, как локальное раздражение в местах инъекций, ограничил использование препарата. В настоящее время лептин утвержден FDA США для лечения липодистрофий.

После 1996 г. при ожирении также изучалась эффективность нескольких препаратов — аналогов нейропептидов, но они, к сожалению, до конца не оправдали тех надежд, которые на них возлагали.

Антагонисты рецепторов нейропептида-У. Нейропептид-У — широко распространенный нейропептид, который действует на 5 рецепторов — У-1, У-2, У-4, У-5 и У-6. Он стимулирует аппетит, снижает расход энергии и повышает массу тела путем активации У-1 и У-5 рецепторов в гипоталамусе. Было проведено несколько клинических исследований селективного антагониста рецептора У-5. В одном из исследований наблюдалась существенная потеря массы тела, что доказало влияние антагониста рецептора У на регуляцию массы. К сожалению, второе исследование показало незначительный эффект, который был не достаточен для продолжения последующих исследований [10].

Аксоскин — модифицированная форма реснитчатого нейтрофильного фактора, которая действует посредством янус-киназной сигнальной системы, используя билептин. Он снижал аппетит у животных с недостатком лептина или лептиновых рецепторов, а в дозозависимом исследовании показал существенный клинический ответ со снижением массы тела на 3-5%. К сожалению, у 70% принимавших этот препарат, развивался иммунный ответ с высоким титром антител к препарату, что резко снижало его эффективность [5].

Холецистокинин (ХЦК) — пептид, который может оказывать влияние на ЖКТ и ЦНС. ХЦК снижает аппетит как у людей, так и у животных. Были разработаны и протестированы аналоги пептида, но никаких клинических данных опубликовано не было [16].

Пептид YY (РYY3-36) — другой кишечный пептид, который вырабатывается L-клетками. При его интраназальном применении потребление калорий во время приема пищи снижалось на 30% у 12 субъектов с ожирением и на 29% — у худых пациентов. В клинике пока не применяется [5].

Оксинтомодулин — кишечный пептид, схожий с РYY и ХЦК, вырабатывается в ЖКТ и может снижать аппетит. В исследовании здоровых волонтеров с ожирением и повышенной массой тела оксинтомодулин, который вводился подкожно, снижал массу тела на $2,3 \pm 0,4$ кг в сравнении с $0,5 \pm 0,5$ кг в контрольной группе в финале исследования. В клинике пока не применяется [25].

Антагонисты грелина. Грелин — гастроинтестинальный пептид, который стимулирует аппетит. В настоящее время проводятся исследования по изучению его эффективности при ожирении, однако клинических данных пока нет.

Таким образом, представленные выше нейропептиды продемонстрировали весьма скромные результаты, а физиологически важные пути контроля потребления пищи оказались далекими от реальной клинической практики и утверждения на их основе новых методов терапии ожирения.

Тем не менее в этот период было разработано и протестировано много других препаратов, в первую очередь, центрального действия, воздействующих на обмен серотонина и допамина, хотя только некоторые из них были утверждены для лечения ожирения.

Сибутрамин (Меридия) — центральный высокоселективный ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина, и в меньшей степени допамина, приводящий к подавлению аппетита. Он снижает аппетит на 23% в течение 1-й недели, и на 26% — после двух недель применения, стимулируя тем самым потерю массы тела [15]. Сибутрамин также эффективен в предупреждении рецидива набора массы тела, как было показано в клиническом исследовании STORM (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance), которое длилось 2 года [20]. Сибутрамин был одобрен FDA еще в 1997 г. и широко применялся во всем мире для лечения ожирения. Применение сибутрамина ограничивали его частые побочные эффекты, такие как сухость во рту, головная боль, запоры и инсомния. Кроме того, сибутрамин приводил к тахикардии и повышению АД, а также нес в себе риск серотонинового синдрома, если применялся вместе с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), триптанами и опиоидами. В качестве противопоказаний к применению сибутрамина рассматривались плохо контролируемая гипертензия, ишемическая болезнь сердца, аритмии, сердечная недостаточность, инсульт, эпилепсия, тяжелые заболевания почек и печени, применение ингибиторов МАО. Учитывая такой неблагоприятный спектр побочных эффектов и противопоказаний, а также данные последних исследований, свидетельствующих о том, что его применение повышает кардиоваскулярный риск, в частности, риск возникновения инфарктов миокарда и инсультов, FDA потребовала прекратить маркетинг сибутрамина [21]. Поэтому в октябре 2010 г. компания-производитель сибутрамина объявила о добровольном изъятии этого препарата с рынка США и в настоящее время по клиническим показаниям для лечения ожирения он больше не применяется. Ранее сибутрамин уже был отозван с рынков Европы и Канады.

Еще один препарат с таким же механизмом действия (тезофензин) принимал участие в 6-месячном

исследовании, также вызывал побочные действия на сердечно-сосудистую систему и поэтому не был рекомендован для клинического применения [15].

Флюоксетин — селективный ингибитор обратного захвата серотонина, был исследован для лечения ожирения, но рецидив набора массы тела на протяжении второго полугодия привел к прекращению дальнейшего тестирования препарата по этим показаниям [11]. В настоящее время широко применяется как антидепрессант.

Бупропион, другой антидепрессант и ингибитор обратного захвата норадреналина и допамина, в клинических исследованиях в дозах 300 и 400 мг/сут снижал массу тела на 6,2 и 7,2% соответственно [2]. В настоящее время входит в состав комбинированного препарата Contrave® (налтрексон/бупропион) для лечения ожирения.

Экопирам — антагонист первого и пятого допаминовых рецепторов, изучался для лечения кокаиновой зависимости. Он также находился в разработке в качестве препарата для лечения ожирения, но исследование было прекращено [5].

Топирамат — противосудорожный препарат, при назначении которого отмечалась потеря массы тела на 3,9-7,3%. В 6-месячном плацебо-контролируемом дозозависимом исследовании наблюдались 385 человек, разделенных на 5 групп по дозировкам препарата — 64 мг/сут, 94 мг/сут, 192 мг/сут, 384 мг/сут и плацебо, при этом отмечалась дозозависимая потеря массы тела, хотя были и побочные эффекты в виде парестезий, сонливости, ухудшения концентрации внимания и памяти [5, 25]. В настоящее время применяется для лечения ожирения в виде комбинации фентермин/топирамат (Qsymia®).

Римонабант блокирует каннабиноидные рецепторы 1 типа, находящиеся почти во всех тканях организма, включая участки мозга, отвечающие за насыщение, адипоциты и ЖКТ. Каннабиноидные рецепторы начали исследовать после того, как было замечено, что марихуана и гашиш, содержащие тетрагидроканнабинол (основное психотропное вещество), повышают аппетит, особенно в отношении сладкого. Исследования показали, что римонабант, разработанный как блокатор этих рецепторов, уменьшал аппетит. На периферии он тормозил отложение жира и увеличивал выделение адипонектина, чем уменьшал проявления инсулинорезистентности. Эффективность римонабанта была достаточно высока — потеря массы тела на 8,6-8,8 кг по сравнению с плацебо (2,2-2,6 кг) по результатам трех масштабных исследований, проведенных в Европе [9]. К сожалению, в связи с тем, что он воздействует на центр удовольствия, то при приеме римонабанта наблюдались нарушения настроения, в частности, депрессия и склонность к суицидам, нервозность, бессонница. В связи с этим в 2008-2009 гг. римонабант был запрещен к применению и изъят из продаж.

Современные препараты, утвержденные для лечения ожирения

Согласно существующим рекомендациям FDA США, прием всех новых лекарств для лечения ожирения в течение года должен обеспечивать потерю массы тела на 5% больше по сравнению с плацебо или обеспечивать >5% потери массы тела не менее чем у 35% пациентов. При этом очень желателен благоприятный метаболический профиль и низкая частота побочных эффектов. FDA очень тщательно отслеживает безопасность всех новых препаратов, поскольку их в течение продолжительного времени будет принимать большое количество людей. Так как связанные собственно с ожирением риски реализуются в течение длительного времени, стандартом безопасности для всех новых лекарств становится соотношение риск/польза.

Все утвержденные FDA США препараты для лечения ожирения (табл. 2) можно разделить на 2 группы [5]. Первая группа — препараты, утвержденные для долгосрочной терапии ожирения, включают в себя орлистат, лоркасерин, комбинации фентермин/топирамат (Qsymia®) и налтрексон/бупропион (Contrave®), а также лираглутид. Как показала большая часть долговременных клинических испытаний, эти лекарства значительно увеличивают потерю массы тела по сравнению с плацебо, причем максимальная потеря массы достигается в период между 20-28 неделями применения и в среднем составляет 8-10% (с плацебо — 4-6%). Снижение массы тела наблюдается до тех пор, пока используется препарат. Вторая группа — симпатомиметики, утвержденные FDA США для краткосрочной терапии (обычно <12 недель), включают диэтилпропион, фентермин, бензфетамин и фендиметразин.

Продолжение на стр. 38.

Год	Препарат	Токсические эффекты
1892	Тиреоидный экстракт	Тиреотоксикоз
1932	Динитрофенол	Катаракта, нейропатия
1937	Амфетамин	Наркозависимость
1968	Радужные таблетки (разные пропорции дигиталиса, тиреоидного экстракта и амфетамина)	Смерть вследствие аритмий
1971	Аминорекс	Легочная гипертензия
1997	Фентермин/фенфлурамин	Клапанные пороки сердца
1998	Фенилпропаноламин	Инсульты
2003	Ma Huang (растительный экстракт изомеров эфедрина)	Инфаркт/инсульт/внезапная смерть
2007	Экопирам	Депрессии
2009	Римонабант	Повышение риска суицида
2011	Сибутрамин	Кардиоваскулярный риск

А.С. Ларин, д. мед. н., профессор, директор Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины; **С.М. Ткач**, д. мед. н., профессор, главный научный сотрудник; **А.В. Пиддеев**, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Медикаментозное лечение ожирения: прошлое, настоящее и будущее

Продолжение. Начало на стр. 36.

Препараты, утвержденные для длительного лечения ожирения

Орлистат (Ксеникал) — препарат периферического действия, не обладающий системными эффектами. Фармакологическое действие препарата обусловлено его способностью инактивировать липазу ЖКТ, что препятствует расщеплению и последующему всасыванию около 30% жиров. В результате возникает хронический дефицит энергии, что способствует снижению массы тела. Чтобы орлистат оказывал свое действие, диета должна состоять из жиров не менее чем на 30%. Также следует учитывать, что при низкожировой диете орлистат практически не работает. Он назначается по 120 мг 3 р/день во время или в течение часа после еды при условии наличия жиров в пище [6].

Данный препарат был зарегистрирован в США в 1999 г. и доказал свою эффективность по сравнению с плацебо. По данным различных исследований, потеря массы тела при приеме орлистата составила от 8,8 кг (плацебо — 5,8 кг) до 3,3 кг (плацебо — 1,3 кг). Что касается побочных эффектов, то системных зарегистрировано почти не было, поскольку препарат работает только в просвете кишечника. Основными побочными эффектами являются симптомы отсутствия всасывания жира, который проходит транзитом и попадает из тонкой кишки в толстую, где его в норме не должно быть совсем, что вызывает нарушения пищеварения в виде так называемого жирного кала, вплоть до его недержания, а также сильное газообразование в кишечнике. Это налагает определенные ограничения на пациентов, особенно в плане отдыха, выхода на улицу и т.д. Также в некоторых случаях были замечены нарушения всасывания жирорастворимых витаминов (А, Е и К), поэтому, чтобы не было необходимости следить за витаминным балансом всех пациентов, рекомендуется назначать поливитамины на фоне приема орлистата.

В комбинации с умеренно гипокалорийной диетой препарат значительно уменьшает массу тела, препятствует повторной прибавке массы, улучшает течение сопутствующих заболеваний и повышает качество жизни. Орлистат рекомендован для длительного контроля массы тела у больных ожирением. Противопоказаниями к назначению являются: синдром мальабсорбции, гиперчувствительность к препарату или его компонентам.

Лоркасерин (Белвик) — агонист серотониновых 2С-рецепторов. Серотониновые рецепторы являются хорошо известной мишенью для уменьшения приема пищи (по крайней мере, в исследованиях на животных) и усиления расхода энергии. На них было направлено действие фенфлурамина, который был отозван с рынка в 1997 г. из-за его способности вызывать вальвулопатию (с последней ассоциируется серотониновый рецептор 2В).

Принцип действия лоркасерина заключается в активации серотониновых рецепторов головного мозга типа 2С, что способствует более быстрому насыщению даже при небольшом количестве принятой пищи. Препарат блокирует чувство голода и это позволяет пациенту потерять в среднем 5% массы тела. Результат довольно-таки скромный, однако эксперты FDA отметили, что применение Белвика не вызывает серьезных побочных эффектов в отличие от других препаратов. Потеря массы тела при приеме лоркасерина в двух больших плацебо-контролируемых исследованиях была умеренной и составила 4,8 и 4%, что приближается к требованиям FDA [26].

Лоркасерин хорошо переносится. Наиболее распространенные побочные действия — головная боль, тошнота, головокружение, слабость, сухость во рту, запоры — выражены слабо и проходят довольно быстро. Препарат нельзя принимать вместе с ингибиторами обратного захвата серотонина и ингибиторами MAO из-за риска развития серотонинового синдрома.

Фентермин/топирамат продленного действия (Ксимиа) — комбинация двух известных препаратов. Первый относится к группе симпатомиметиков — стимуляторов ЦНС (его механизм сходен с сибутрамином) и применяется для снижения массы тела, второй — для лечения эпилепсии и мигрени. Данная комбинация изучалась в 3 дозовых режимах, в каждом из которых дозы препаратов были ниже стандартных, применяемых при монотерапии. Степень потери массы тела при приеме данной комбинации в течение года была наиболее высокой и оказалась на 12% выше чем плацебо. Поскольку топирамат является ингибитором карбоангидразы, возникали побочные эффекты — нарушение вкуса и чувствительности, а также покалывание в руках и вокруг рта. Кроме того, отмечены сухость во рту, запоры, инсомния и нарушения зрения при применении высоких доз. Несмотря на отсутствие серьезных побочных эффектов, отчет при комбинации фентермин/топирамат FDA на своем заседании в октябре 2010 г. не утвердил. Однако завершившееся в 2011 г. рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование показало хорошие результаты, в связи с чем в 2012 г. эта комбинация была утверждена для длительного лечения ожирения. Фентермин снижает аппетит путем повышения норэпинефрина в гипоталамусе, а топирамат снижает аппетит, влияя на GABA-рецепторы [1].

Бупропион/налтрексон (Контрэйв) — комбинация препаратов, каждый из которых известен своей эффективностью в снижении массы тела. Антагонист опиоидных рецепторов налтрексон применяется для лечения опиатной и алкогольной зависимостей, а схожий по структуре с психостимулятором катиноном антидепрессант бупропион применяется также для терапии депрессии и облегчения отказа от курения. Концепция данной комбинации заключается в том, что количественно регулируемая супрессия эндорфинов под влиянием бупропиона

может быть ингибирована налтрексоном. Для исследования эффективности и безопасности препарата Контрэйв было привлечено порядка 4,5 тыс. пациентов, имеющих лишнюю массу тела. Часть из них получала лекарственное средство, остальные принимали плацебо. Также участники должны были вести здоровый образ жизни, подразумевающий соблюдение низкокалорийной диеты и физическую активность. Оказалось, что из числа пациентов, принимавших экспериментальный препарат и не страдающих СД, 42% удалось уменьшить массу тела минимум на 5%, при этом в контрольной группе их было 17%. Из числа участников, которые страдали СД 2 типа, 36% пациентов смогли потерять минимум 5% своей массы, в группе плацебо — 18%. Профиль побочных эффектов включал тошноту, рвоту, головную боль, кожный зуд, запор и диарею [13].

Препарат Контрэйв одобрен для использования взрослыми пациентами с ИМТ >30 в качестве средства для лечения ожирения, а также для пациентов с ИМТ >27 в качестве средства для терапии избыточной массы тела. Основным условием для назначения препарата является наличие у пациентов хотя бы одного заболевания, связанного с лишней массой тела — гипертензии, СД 2 типа или повышенного уровня холестерина.

Лираглутид (Саксенда, Виктоза) — представляет собой аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*, имеющий 97% гомологичности аминокислотной последовательности эндогенному человеческому ГПП-1. Лираглутид связывается и активирует рецептор ГПП-1 (ГПП-1R), устойчив к метаболическому распаду, период его полувыведения из плазмы после подкожного введения составляет 13 ч. Лираглутид уменьшает массу тела у человека преимущественно посредством уменьшения массы жировой ткани. Он не увеличивает 24-часовой расход энергии, а уменьшение массы тела происходит за счет уменьшения потребления пищи. Препарат регулирует аппетит с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи. Лираглутид также стимулирует секрецию инсулина и уменьшает неоправданно высокую секрецию глюкагона глюкозозависимым образом, а также улучшает функцию β-клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению концентрации глюкозы натощак и после приема пищи. Мультицентровое европейское исследование ежедневных инъекций лираглутида (1,2, 1,8, 2,4 или 3 мг) показало снижение массы тела на 4,8, 5,5, 6,3 и 7,2 кг соответственно в сравнении с потерей на 2,8 кг в группе плацебо и 4,1 кг у пациентов при лечении орлистатом [4]. Ранее лираглутид был утвержден FDA и European Medicines Agency в качестве сахароснижающего препарата в дозе 1,8 мг/сут, а в 2015 г. он получил одобрение FDA в качестве средства для лечения ожирения у взрослых пациентов с минимум одним сопутствующим заболеванием, например, СД 2 типа либо сердечно-сосудистыми нарушениями. Препарат должен приниматься в сочетании с низкокалорийной диетой и физическими упражнениями. Лираглутид не рекомендуется использовать пациентам с личной либо семейной историей медуллярной карциномы щитовидной железы или с синдромом эндокринной неоплазии второго типа.

Препараты, утвержденные для кратковременного лечения ожирения

Симпатомиметики, такие как диэтилпропион, фентермин, бензфетамин и фендиметразин объединены в одну группу, потому что действуют как норэпинефрин и были протестированы до 1973 г. Согласно классификации U.S. Drug Enforcement Agency диэтилпропион и фентермин отнесены к препаратам IV класса, а бензфетамин и фендиметразин — к препаратам III класса, которые считаются потенциально вызывающими зависимость, хотя эта вероятность достаточно мала. Тем не менее все эти препараты утверждены для краткосрочного приема (<12 недель) [5, 25].

Фентермин. Хотя этот препарат был утвержден FDA еще в 1959 г., он остается наиболее часто назначаемым для снижения массы тела в США. Так как фентермин используется только в качестве краткосрочного препарата, информации о его долгосрочном применении в виде монотерапии нет. По данным корейского исследования, 12-недельный прием фентермина в дозе 30 мг/сут привел к потере массы тела на 8,1±3,9 кг (в группе плацебо — 1,7±2,9 кг) [1, 8]. Следует помнить, что все симпатомиметики провоцируют центральное

Таблица 2. Препараты, утвержденные FDA для лечения ожирения

Препарат (год утверждения)	Торговое название	Дозировка
Препараты для длительного применения		
Ингибиторы панкреатической липазы Орлистат (1999)	Ксеникал	По 120 мг 3 р/день до еды
Агонисты 2С-рецепторов серотонина Лоркасерин (2012)	Белвик	10 мг 2 р/день
Комбинация фентермин/топирамат (2012)	Ксимиа	3,75/23-15/92 мг 1 р/день
Комбинация налтрексон/бупропион (2014)	Контрэйв	8/90 мг 1 р/день
Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) Лираглутид (2015)	Саксенда, Виктоза	0,6-3 мг строго п/к 1 р/день
Препараты для краткосрочного (<12 недель) применения		
Диэтилпропион (1959)	Тенуат	25 мг 3 р/день
Фентермин (1959)	Адипекс	15-30 мг в день
Бензфетамин (1960)	Дидрекс	25-50 мг 3 р/день
Фендиметразин (1959)	Бонтрил	17,5-70 мг 3 р/день

возбуждение, манифестирующее в качестве инсомнии, нервозности и сухости во рту. Этот эффект более явный в начале приема препарата и постепенно уменьшается при продолжении приема. Симпатомиметики также могут провоцировать тахикардию и артериальную гипертензию, в связи с чем, они с осторожностью назначаются пациентам из группы риска сердечно-сосудистых заболеваний и не рекомендуются пациентам с ИБС в анамнезе.

Препараты для лечения других заболеваний, способствующие потере массы тела

Как известно, побочным эффектом многих препаратов является либо набор, либо потеря массы тела. Поэтому рациональным выбором для лечения пациента с ожирением и сопутствующим заболеванием, например, СД 2 типа или депрессией, является назначение сахароснижающего препарата или антидепрессанта, способствующего потере массы тела [12]. В таблице 3 перечислены препараты для лечения СД, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии и психотических расстройств, которые способны приводить к потере или набору массы тела.

Говоря о лечении ожирения с сопутствующим СД, следует иметь в виду, что инсулин способствует набору массы тела от 1,8 до 6,6 кг. Два наиболее широко применяемых препарата сульфонилмочевины (глипизид и глибенкламид) также стимулировали набор массы тела в большинстве исследований в диапазоне 0,3-4 кг. Препараты тиазолидиндионов, такие как розиглитазон и пиоглитазон способствовали набору массы тела в диапазоне 0,18-1,5 кг и более. Остальные препараты нейтральны по отношению к массе тела или способствуют ее снижению [5, 12].

Большой интерес с точки зрения возможного применения для терапии ожирения, особенно при наличии нарушений углеводного обмена, представляет метформин, повышающий печеночную и периферическую чувствительность к эндогенному инсулину, не действуя на его секрецию. Препарат замедляет всасывание углеводов в ЖКТ, а также снижает аппетит. В связи с этим терапия метформином сопровождается уменьшением или стабилизацией массы тела, а также снижением отложения висцерального жира. Метформин также снижает или предотвращает набор массы тела во время лечения антипсихотиками. Важно заметить, что метформин обладает кардиоваскулярным протективным эффектом, связанным с гиполипидемическим и антиатерогенным действием препарата, его благоприятным влиянием на липидный обмен (снижает на 10-30% окисление свободных жирных кислот), эндотелиальную функцию, сосудистую реактивность, систему гемостаза и реологию крови, в частности за счет уменьшения гиперкоагуляции и гиперактивности тромбоцитов. Лечение препаратом начинают с дозы 500-850 мг, принимаемой во время ужина или на ночь. В дальнейшем суточная доза препарата увеличивается на 500-850 мг каждые 1-2 недели. Максимальная рекомендованная доза для больных с ожирением составляет 1500-1700 мг/сут в режиме 2-3 приема [5].

Прамлинитид – модифицированная форма амилина – пептида, секретируемого совместно с инсулином β-клетками поджелудочной железы. Прамлинитид утвержден FDA для лечения диабета, но он также снижает и массу тела [5, 25].

Экзенатид – пептид, продуцируемый слюнными железами ящериц, на 53% сходный с GLP-1, но имеющий более продолжительный период полураспада. Препарат

был утвержден в качестве лечения СД 2 типа, который не контролировался приемом метформина и препаратов сульфонилмочевины. Экзенатид снижает уровни глюкозы натощак и через 2 ч после еды, замедляет опустошение желудка и снижает аппетит, благодаря чему умеренно снижается масса тела. Побочные эффекты – головная боль, тошнота и рвота, которые уменьшаются после снижения дозы. Потеря массы тела на экзенатиде наблюдалась без модификации образа жизни – диеты и физических нагрузок [5, 25].

При наличии у пациентов с избыточной массой тела депрессии препаратами выбора могут быть бупропион и флюоксетин. Бупропион может также использоваться с целью сокращения или предупреждения увеличения массы тела у людей, пытающихся бросить курить [2, 11].

Будущее в развитии фармакотерапии ожирения

К сожалению, достигнув больших успехов в понимании механизмов развития ожирения и кратковременного контроля за аппетитом, у нас до сих пор нет принципиально новых эффективных препаратов. Провал клинических применений лептина, агониста нейропептида-Y и агониста меланокортинового рецептора произошел вследствие нежелательных побочных эффектов или недостаточной эффективности. Тем не менее все-таки некоторые механизмы действия препаратов для лечения ожирения в перспективе кажутся многообещающими [5].

Первый механизм – действие препаратов на ЖКТ. В дополнение к достаточно хорошо изученной энтеро-эндокринной системе мы знаем, что в ЖКТ имеются вкусовые и нюхательные рецепторы, которые потенциально могут стать терапевтической мишенью в контроле за аппетитом.

Второй механизм – воздействие сразу на несколько мишеней. Здесь можно провести аналогию между ожирением и гипертензией. Известно, что лечение гипертензии имеет целый арсенал надежных препаратов, которые работают посредством различных механизмов. Тем не менее монотерапия гипертензии очень часто неэффективна, поэтому в настоящее время почти повсеместно используются комбинации препаратов. Эта стратегия начала использоваться и в лечении ожирения, в частности она уже нашла свое выражение в утверждении комбинаций фентермин/топирамат и бупропион/налтрексон [17].

Еще один механизм связан с повышением АД при приеме некоторых эффективных в лечении ожирения препаратов. Как уже указывалось выше, сибутрамин, ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина, был изъят из обращения вследствие повышения кардиоваскулярных рисков и АД. Другой препарат – тетрофензин, который показал снижение массы тела более чем на 10% в клинических исследованиях, также повышал АД. Поэтому понимание тесной взаимосвязи АД и снижения массы тела может в дальнейшем помочь в разработках новых видов лечения.

Наконец, согласно экспериментальным данным лептин все-таки способствует полной реверсии ожирения, поэтому изучение эффектов и терапевтического применения лептина или его аналогов будет разрабатываться и в дальнейшем. Так, уже начал изучаться новый препарат – белоранид, снижающий у пациентов с редкой формой ожирения – синдромом Прадер-Вилли, количество жировой ткани на 8,1% в сравнении с контролем [5, 25].

Выводы

Текущий подход к фармакотерапии пациентов с ожирением очень часто подразумевает отсроченное назначение препаратов до развития сопутствующей патологии и лечение уже развившихся осложнений, хотя потеря массы тела сама по себе может смягчить многие из этих сопутствующих заболеваний или осложнений. На сегодняшний день основной целью фармакотерапии ожирения является изменение поведенческих привычек, которые в дальнейшем приведут к изменению стиля жизни. Для этого применяются утвержденные FDA и рассмотренные выше препараты, предназначенные для долгосрочного применения и снижения массы тела. В настоящее время сохраняются надежды на возможность эффективного лечения ожирения до развития осложнений. В качестве будущих стратегий рассматривается более широкое применение комбинаций препаратов для коррекции массы тела и сахароснижающих препаратов с эффектами снижения массы тела.

Безусловно, следует учитывать уроки прошлого. Во-первых, к ожирению следует относиться как к хроническому заболеванию, поэтому препараты должны назначаться с долгосрочной перспективой, до появления стабильного эффекта. Во-вторых, важно до конца понять механизмы, посредством которых препараты снижают массу тела, при этом сами медикаменты должны назначаться в составе комплексной терапии, включая модификацию диеты и физической активности. В-третьих, поскольку мы уже имеем печальный опыт в развитии непредвиденных неблагоприятных отдаленных последствий некоторых препаратов, ключевыми факторами уже известных и новых разрабатываемых лекарственных средств должны быть их безопасность и переносимость. Поскольку отдаленные последствия фармакотерапии в будущем предугадать и предупредить достаточно сложно, преимущество в фармакотерапии ожирения должны иметь пациенты с патологическим ожирением, которые будут получать от этого наибольшую пользу. Назначение лекарственной терапии для снижения массы тела с косметической целью требует более высокого уровня безопасности по сравнению с тем, который есть на сегодняшний день.

Литература

1. Allison D., Gadde K., Garwey W. Controlled-release phentermine/topiramate in severe obese adult. Obesity Silver Spring 2012; 20 (2): 330-42.
2. Anderson J., Greenway F., Fujioka K. Bupropion SR enhanced weight loss: 40-week double-blind, placebo-controlled trial. Obese Res 2002; 10 (7): 633-41.
3. Astrup A., Breum L., Toubro S. The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compare to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet. Int J Obes Relat Metab Disord 1992; 16 (4): 269-77.
4. Astrup A., Rossner S., Van Gaal. Effects of liraglutide in the treatment of obesity. Lancet 2009; 374: 1606-16.
5. Bray G.A. Medical treatment of obesity: the past, present and the future. Clinical gastroenterology 2014; 28 (4): 665-684.
6. Chanoine J., Hampl S., Bodrin M. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents. J Av Med Assoc 2005; 293 (23): 2873-83.
7. Colman E. Dinitrophenol and obesity: an early twentieth-century regulatory dilemma. Regul Toxicol Pharmacol 2007; 48 (2): 115-7.
8. Connolly H., Cray J., McGoon M. Valvular heart disease associated with fenfluramine/phentermine. New Engl J Med 1997; 337 (9): 581-8.
9. Despres J., Golay A., Sostrom L. Effect of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. N Engl J Med 2005; 353 (20): 2121-34.
10. Erundu N., Gantz I., Musser B. Neuropeptide Y5 receptor antagonist does not induce clinically meaningful weight loss in overweight and obese adults. Cell Metab 2006; 4 (4): 275-82.
11. Goldstein D., Rampey J., Roback H. Efficacy and safety of long-term fluoxetine treatment of obesity-maximizing effect. Obese Res 1995; 3 (4): 481-90.
12. Greenway F., Whitehouse M., Guttadauria M. Rational design of combination medication for the treatment of obesity. Obesity Silver Spring 2009; 17 (1): 30-9.
13. Greenway F., Fujioka K., Plodkovski R. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults. Lancet 2010; 376: 595-605.
14. Guy-Grand B., Apfelbaum M., Crepaldi G. International trial of long-term dexfenfluramine in obesity. Lancet 1989; 2 (8672): 1142-5.
15. Halford J., Harrold J., Boiland I. Serotonergic drugs: effect on appetite expression and use for the treatment of obesity. Drugs 2007; 67 (1): 27-55.
16. Heil G., Ross S. Chemical agents affecting appetite/ In Bray G., editor. Obesity in perspective. Fogarty International Center Series on Preventive Med; 1976: p. 429-40.
17. Hendricks E., Rothman R., Greenway F. How physician obesity specialists use drugs to treat obesity. Obesity Silver Spring 2009; 17: 1730-5.
18. Heymsfield S., Greenberg A., Fujioka R. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults. J Am Med Assoc 1999; 282 (16): 1568-75.
19. Hill J.O., Wyatt H.R., Reed G.W., Peters J.C. Obesity and the environment: where do we go from here? Science 2003; 299 (5608): 853-5.
20. James W., Astrup A., Finer N. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized study. STORM study group. Lancet 2000; 356 (9248): 219-25.
21. James W., Caterson I., Coutinho W. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. N Engl J Med 2010; 263 (10): 905-17.
22. Kumanyika S.K., Obarzanek E. Pathways to obesity prevention. Report of a National Institutes of Health Workshop. Obese Res 2003;11 (10):1263-74.
23. Lesses M., Myerson A. Human autonomic pharmacology. N Engl J Med 1938; 218 (3): 119-24.
24. Nathanson M. The central action of betaaminopropylbenzene. J Am Mad Assoc 1937; 108 (7): 528-31.
25. Rucker D., Padwal R., Curioni S., Lau D. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. BMJ 2007; 335 (7631): 1194-9.
26. Smith S., Wessman N., Anderson C. Multicenter placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. N Engl J Med 2010; 363 (3): 2450-56.

Статья впервые опубликована в журнале
«Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія»,
№ 1, 2017 г.



Тестостеронова недостатність у літніх чоловіків: новий погляд на стару проблему

Старіння у здорових чоловіків традиційно асоціюється зі зниженням продукції та секреції тестостерону статевими залозами. Вікозалежне зменшення рівня тестостерону зумовлене низкою чинників: первинним ураженням тестостерон-продукуючих клітин яєчок унаслідок погіршення їхнього кровопостачання, зменшення кількості рецепторів на поверхні цих клітин і підвищення їхньої резистентності до лютропину; дисфункціональними порушеннями в системі гіпоталамус – гіпофіз – статеві залози; підвищенням рівнів глобуліну, що зв'язує статеві гормони й, відповідно, кількості зв'язаного з ним тестостерону, що призводить до зменшення рівня біологічно активного тестостерону; порушенням співвідношення тестостерон/естрогени та розвитком відносної гіперестрогенії, що зумовлено підвищеною ароматизацією андрогенів. Естрогени, пригнічуючи секрецію гонадотропінів, додатково до інших чинників зменшують синтез тестостерону в яєчках.

Максимальна концентрація тестостерону в крові здорових чоловіків спостерігається у віці 25-30 років і починає повільно знижуватися із 35-40 років приблизно на 1-2% на рік. Однак загалом рівні тестостерону в крові тривалий час залишаються в межах нормальних коливань референтних значень, прийнятих для чоловіків молодого віку. Вікозалежне зниження рівнів тестостерону має велику індивідуальну варіабельність: у близько 20% чоловіків у віці старше 60 років рівень загального тестостерону в крові є вищим за рівень верхньої межі нормальних його коливань у молодих чоловіків. Іще один чинник вікозалежних змін рівнів тестостерону в крові пов'язаний із наявністю коморбідних станів, надлишковою вагою/ожирінням і погіршенням загального здоров'я через розвиток хронічних захворювань. Існує тісний взаємозв'язок між старінням чоловічого організму й такими захворюваннями, як серцево-судинні хвороби (в тому числі артеріальна гіпертензія), цукровий діабет (ЦД) 2 типу, онкозахворювання, ожиріння.

Частота тестостерон-дефіцитних станів у чоловіків, за різними даними, становить від 7 до 30%. У Массачусетському дослідженні старіння чоловіків (MMAS) показник гіпогонадних рівнів тестостерону в крові становив ~20% у чоловіків у віці старше 60 років, 30% – старше 70 років і 50% – старше 80 років, а поширеність низьких рівнів вільного тестостерону була ще вищою, що зумовлено зростанням рівнів глобуліну, який зв'язує стероїдні гормони. Підвищений ризик розвитку андрогенодефіциту спостерігається у чоловіків з еректильною дисфункцією, пониженим лібідо, системними захворюваннями, метаболічним синдромом (МС) та його складовими, а також на тлі лікування деякими препаратами (глюкокортикоїдами, антигіпертензивними, психотропними засобами).

Вікозалежне зниження секреції тестостерону не завжди супроводжується клінічними проявами. Однак у частини чоловіків, які старіють, зазвичай розвивається помірна або виражена недостатність тестостерону, яка проявляється симптомокомплексом патологічних станів, що характерні для класичного гіпогонадізму в молодих чоловіків: сексуальна дисфункція, м'язова слабкість, ожиріння, остеопороз, безсоння, втома, депресія, порушення когнітивних функцій. Клінічні симптоми – неспецифічні й можуть змінюватися залежно від віку пацієнта, наявності та вираженості коморбідних станів, тривалості й тяжкості тестостеронової недостатності.

Донедавна комбінацію низьких рівнів тестостерону в крові і вищеперелічених симптомів називали по-різному: чоловічий клімакс, андропауза, синдром часткової андрогенної недостатності літніх чоловіків, синдром часткового падіння андрогенів у літніх чоловіків. У 2002 році було запропоновано визначення «пізній гіпогонадізм» (late onset hypogonadism) – біохімічний синдром, пов'язаний із віком, який характеризується дефіцитом продукції андрогенів зі зменшенням чутливості рецепторів до андрогенів або без нього, що супроводжується суттєвими змінами якості життя і несприятливим впливом на функцію багатьох органів та систем організму. Це визначення відображало точку зору низки дослідників про те, що у чоловіків середнього віку (~50-65 років) і старших чоловіків (>65 років) вікозалежне падіння рівня тестостерону

асоційоване із кластером симптомів та ознак, схожих до тих, які спостерігаються у чоловіків із класичною андрогенною недостатністю. Прогресуюче й залежне від віку зниження рівня концентрації тестостерону спричиняє виражене зниження енергії, погіршення самопочуття, порушення статевої функції, ендокринні та метаболічні зміни. Тестостероновий дефіцит може призводити до вираженого погіршення якості життя та дисгармонії у стосунках між партнерами.

Вікові зміни функціональної активності залоз внутрішньої секреції супроводжуються зниженням продукції та секреції низки гормонів, змінами метаболізму в органах-мішенях (табл.).

Звертає на себе увагу той факт, що продукція анаболічних гормонів при старінні знижується, а продукція катаболічних – не змінюється. Деякі дослідники вважають, що така ситуація є однією з причин розвитку МС у чоловіків, які старіють.

Прояви старіння чоловічого організму в цілому визначають вікові зміни в гіпоталамічних структурах центральної нервової системи, які призводять до розвитку порушення психіки й емоційної сфери, зниження репродуктивної та сексуальної здатності, розумової і фізичної працездатності, рухливості, порушення регуляції гомеостазу та функцій внутрішніх органів.

Встановлено, що низький рівень тестостерону в крові у чоловіків середнього віку є предиктором ризику розвитку в них МС та його складових, причому ризик розвитку абдомінального ожиріння зростає в 2,7 раза, ЦД 2 типу – в 2,1 раза, артеріальної гіпертензії – в 1,8 раза, гіперліпідемії – в 1,5 раза порівняно з чоловіками з нормальною концентрацією тестостерону. Водночас у літніх чоловіків з абдомінальним ожирінням андрогенодефіцит діагностують у 52,4%, із ЦД 2 типу – у 50%, з артеріальною гіпертензією – у 42,4%, гіперліпідемією – у 40,4%.

Таблиця. Вікові зміни концентрації гормонів у крові в чоловіків	
Загальний тестостерон	↓
Вільний тестостерон	↓
Андростендіон	↓
Дигідротестостерон	↔
Сексстероїд-зв'язувальний глобулін	↑
Естрадіол	↔
Естрон	↔
Лютропін	↑
Фолітропін	↑
Пролактин	↔↑
Соматотропін	↓
Тиреотропін	↑
Трийодтиронін	↓
Тироксин	↔↓
Дигідроепіандростерон	↓
Дигідроепіандростерон-сульфат	↓
Кортизол	↔



Є.В. Лучицький

Тобто дефіцит тестостерону розвивається на тлі захворювань, асоційованих зі старінням, і водночас він сам створює преморбідну ситуацію. Встановлено зростання ризику смертності в чоловіків із рівнем тестостерону в крові <8,0 нмоль/л на 68% порівняно з групою чоловіків із нормальним рівнем гормону. За даними MMAS, встановлено, що в чоловіків із низьким рівнем тестостерону в крові вірогідність смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) і загальна смертність зростають майже вдвічі, а смертність від онкозахворювань – у 3,3 раза порівняно з чоловіками з нормальним рівнем гормону. Низькі рівні загального й вільного тестостерону в крові обернено пропорційно корелювали з ураженням коронарних артерій у чоловіків незалежно від віку та вісцерального ожиріння. У чоловіків з ангіографічно підтвердженою хворобою коронарних артерій рівень тестостерону в крові був нижчим порівняно з контролем, і спостерігалася інверсивна кореляція між його рівнем та ступенем ураження артерій, причому у близько 25% із цих обстежених рівні загального тестостерону в крові залишалися в межах нижньої границі нормальних коливань, а у 50% – <11,0 нмоль/л.

У зв'язку з цим вважається, що хоч і в багатьох чоловіків старших вікових груп рівні тестостерону в крові перебувають у межах нормальних коливань, проте вони є недостатніми для нормального функціонування статевої системи. Іще однією проблемою діагностики андрогенодефіциту в чоловіків, як було зазначено вище, є індивідуальна варіабельність нормальних рівнів загального тестостерону. Загальноприйнятими є референтні значення нормальних коливань рівнів загального тестостерону в крові у дорослих чоловіків, котрі перебувають у межах від 10-12 до 30-35 нмоль/л. Це передбачає, що 2,5% умовно здорових дорослих чоловіків мають рівень загального тестостерону нижче нижньої межі норми.

Наступною можливою проблемою діагностики тестостеронодефіциту є відсутність даних про ступінь і швидкість вікозалежного зниження продукції тестостерону в чоловіків, у яких за наявності характерного симптомокомплексу рівні тестостерону в крові перебувають у «межах норми». Як аргумент на користь останньої гіпотези наводять той факт, що зниження рівня загального тестостерону більш ніж на 50% призводить до розвитку клінічної симптоматики гіпоандрогенізму.

Згідно з рекомендаціями профільних асоціацій чоловікам із низькими рівнями тестостерону в крові та ознаками андрогенної недостатності необхідно призначати терапію препаратами тестостерону, оскільки своєчасне систематичне лікування спроби не тільки покращити симптоми андрогенодефіциту, а й призупинити розвиток коморбідних захворювань або принаймні полегшити їх прояви.

Згідно з даними Європейської асоціації урологів (2016) дефіцит тестостерону найчастіше спостерігається

у літніх чоловіків із такими захворюваннями і станами:

- ЦД 2 типу;
- МС;
- ожиріння;
- вплив радіації на ділянку турецького сідла;
- у разі прийому кортикостероїдів та опіатів;
- хронічні обструктивні захворювання легень помірного та важкого ступеня;
- безпліддя;
- остеопороз;
- ВІЛ із саркопенією.

Для лікування чоловічого гіпогонадізму впродовж багатьох десятиліть застосовують переважно замісну терапію тестостероном. Методи маркетингу виробників із просування препаратів на фармацевтичному ринку — агресивні й водночас ефективні: продаж препаратів тестостерону в США з 2005 до 2010 року збільшився удвічі, й схожа тенденція спостерігається і в інших країнах. Прибутки від рецептурних призначень препаратів тестостерону в 1988 році становили близько 18 млн доларів США, а в 2011 році збільшилися до 1,6 млрд, і це зростання не припиняється, особливо після появи трансдермальних гелевих препаратів. Найвищі темпи зростання кількості призначень препаратів тестостерону (+25-30% щороку) спостерігалися в 1992-2002 роках.

На підставі 70-річних клінічних досліджень встановлено, що терапія тестостероном у чоловіків із класичними формами гіпогонадізму однозначно досягає позитивних ефектів: розвиток вторинних статевих ознак; покращення статевої функції, настрю й самопочуття; збільшення маси скелетних м'язів та сили; підвищення мінеральної щільності кісток; зменшення маси жирової тканини. Крім того, замісна терапія тестостероном у молодих чоловіків (у віці до 50 років) із класичним гіпогонадізмом супроводжується низькою частотою розвитку побічних ефектів. Утім, слід зауважити, що наразі проведено небагато тривалих рандомізованих досліджень щодо застосування препаратів тестостерону в літніх чоловіків (у віці старше 65 років) із вікозалежним андрогенодефіцитом. Довгий час існували застороги стосовно потенційних побічних ефектів (насамперед розвиток раку передміхурової залози) від призначення тестостерону в чоловіків старшого віку із супутніми захворюваннями. Відтак вважали, що призначення препаратів тестостерону може бути показане в літніх чоловіків, в окремих випадках за наявності патології яєчок, гіпофіза або гіпоталамуса (опіат-індукована андрогенна недостатність або вторинний гіпогонадізм після резекції пухлини гіпофіза). Оскільки діагностика та ефективність замісної терапії тестостероном гіпогонадічних станів у літніх чоловіків ґрунтуються на недостатньо контрольованих дослідженнях, то досі залишаються нез'ясованими діагностичні критерії, показання і протипоказання.

У 2013 році група дослідників провела ретроспективний аналіз даних (R. Vigen, 2014), у якому повідомлялося про зростання ризику нефатальних кардіоваскулярних ризиків у чоловіків на тлі прийому препаратів тестостерону, однак невдовзі було опубліковано результати іншого ретроспективного дослідження, які показали, що зростання частоти нефатального інфаркту міокарда на тлі замісної терапії тестостероном відрізнялося від такого самого показника до прийому препаратів тестостерону (W.D. Finkel, 2014). Відтак Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських препаратів США (FDA) оголосило про намір провести дослідження кардіоваскулярних ризиків за результатами застосування препаратів тестостерону.

У 2015 році в м. Прага (Республіка Чехія) відбулася Міжнародна експертна конференція з тестостеронового дефіциту та його лікування [1], на яку як експерти були запрошені урологи, ендокринологи, терапевти й науковці. Важливо, що дискусійна панель була широко представлена медичними фахівцями з різних континентів, різних галузей медицини, які виконують клінічні або експериментальні дослідження ефективності та безпечності лікування препаратами тестостерону. Проведення конференції мало на меті визначення ключових рекомендацій щодо терапії тестостероном на підставі сучасних принципів доказової медицини. За підсумками обговорення учасники конференції einstайно ухвалили консенсус (9 резолютивних висновків) із питань діагностики та лікування синдрому дефіциту тестостерону в чоловіків.

Експерти рекомендують замінити термін «замісна терапія тестостероном» терміном «тестостеронова терапія» (ТТ), термін «гіпогонадізм» — терміном «тестостероновий дефіцит» (ТД), а термін «низький тестостерон» вважати неформальним (неофіційним).

Резолюція 1

Експерти вважають, що ТД є встановленим важливим медичним станом, який негативно впливає на чоловічу сексуальність, репродукцію, фізичну функцію, призводить до зменшення маси та сили м'язів, впливає на сексуальну функцію у вигляді зниження лібідо й підвищення частоти еректильної дисфункції та розладів оргазму, призводить до компрометації загальної сексуальної активності, сприяє розвитку абдомінального ожиріння, втомлюваності, зменшенню кісткової тканини, анемії, депресії, пониженої мотивації, погіршенню загального здоров'я та якості життя. Тестостерон впливає на багато органів та систем організму, регулює метаболізм вуглеводів, жирів і білків, впливає на ріст м'язів і адипогенез, а ТД — асоційований з інсулінорезистентністю, запаленням, дисліпідемією, МС та судинним ризиком. Достеменно встановлено, що частота і тяжкість захворювання коронарних артерій, товщина інтима-медіа каротидних артерій, атеросклероз та смертність інверсивно корелюють із концентраціями тестостерону в крові.

Резолюція 2

Симптоми та ознаки ТД є результатом низьких рівнів тестостерону, і їх можна успішно лікувати незалежно від ідентифікації етіологічного фактора ТД. Клінічні прояви ТД зростають прямо пропорційно зменшенню рівнів циркулюючих андрогенів. Зниження концентрацій тестостерону може спостерігатися за наявності відомих причин або в поєднанні із такими супутніми захворюваннями, як ЦД 2 типу, ожиріння, СНІД, хронічна недостатність нирок, тривалий прийом глюкокортикоїдів та опіоїдів, або з невідомих причин. Стан, схожий на ТД, може розвиватися у здорових волонтерів із фармакологічним зниженням рівнів тестостерону в крові, а також у чоловіків із раком простати, які приймають андроген-деприваційну терапію. Симптоми та ознаки, пов'язані із ТД, зникають з відновленням нормальних рівнів тестостерону. ТД — зумовлений дефект у системі гіпоталамус — гіпофіз — статеві залози, що проявляється класичними формами гіпогонадізму: первинним або вторинним. Отже, терапія тестостероном може бути рекомендована не тільки чоловікам з ідентифікованою етіологією.

Резолюція 3

ТД — глобальна суспільна проблема в усьому світі, однак епідеміологічні дослідження щодо його поширеності в різних дослідженнях є варіабельними, оскільки існують відмінності у використанні біохімічних порогів для тестостерону та засобів для ідентифікації ТД/гіпогонадізму. В США в чотирьох дослідженнях частота ТД становила 6-30%, а в ЕМАС — 2,1% на підставі врахування наявності трьох ідентифікованих сексуальних симптомів та рівнів загального тестостерону <11,0 нмоль/л. У країнах Азії частота ТД у чоловіків становить 9,5-30%, а в Австралії та Південній Америці в осіб з ожирінням, ЦД 2 типу та МС — від 14 до 43%. Ці показники можна порівняти з результатами досліджень в інших частинах світу, що є додатковим свідченням високої поширеності ТД серед чоловіків із метаболічними порушеннями. ТД може бути предиктором розвитку ЦД 2 типу, МС, особливо при врахуванні його ефектів на ожиріння, остеопорозу. В США, за деякими оцінками, витрати, пов'язані з ТД, за 20-річний період сягнули близько 190-525 млрд доларів. Однак у США тільки 12% чоловіків із ТД (поєднання симптомів і концентрація тестостерону в крові <10,4 нмоль/л) потребують тестостеронотерапії.

Резолюція 4

Терапія чоловіків із ТД — ефективна, раціональна і доказово обґрунтована. Популяційні дослідження свідчать, що сексуальні розлади є найбільш частими симптомами, асоційованими із ТД. Результати метааналізу 29 рандомізованих контрольованих досліджень (n=1930) показали, що терапія тестостероном покращує еректильну функцію, статеве бажання та оргазм. Важливо, що ці покращення спостерігалися у чоловіків із ТД, а не в чоловіків

із нормальними рівнями тестостерону. Тяжкість ТД на початку лікування асоціюється з позитивною відповіддю на терапію тестостероном. Дослідження ефектів замісної терапії тестостероном підтверджують її вірогідні позитивні ефекти порівняно із застосуванням плацебо для покращення ерекції, лібідо, сексуальної активності та настрою. Ефекти на масу тіла, окружність талії та індекс маси тіла є суперечливими. Відмічено вірогідний позитивний ефект терапії тестостероном на рівні глюкози натще, індекс НОМА та невірогідний — на ліпідний метаболізм й артеріальний тиск.

Резолюція 5

Немає чітко визначеного порогового рівня тестостерону, який би реально розрізняв чоловіків, які відповідатимуть і не відповідатимуть на лікування тестостероном. Цей факт підтверджено Асоціацією ендокринологів США, а також багатьма іншими профільними асоціаціями. Ризик розвитку тестостерон-залежного зменшення лібідо та енергії зростає при рівнях тестостерону <15 нмоль/л, вісцерального жиру — <12 нмоль/л, депресії і ЦД 2 типу — <10 нмоль/л, еректильної дисфункції — <8 нмоль/л. Відповідь на терапію тестостероном є більш вірогідною у чоловіків з більш низькими рівнями тестостерону. Визначення рівнів загального тестостерону — прийнятний тест у більшості клінічних випадків. Однак через міжвидові варіації концентрації секстероїд-зв'язувального глобуліну, рівні вільного тестостерону можуть краще відображати андрогенний статус деяких пацієнтів. Існують різні фенотипи андрогенної чутливості, переважно завдяки варіаціям функціональної активності андрогенових рецепторів. Одним із них є поліморфізм CAG-повторів в екзоні 1-АР гена. Транскрипція андроген-залежних мішеней генів зменшується *in vitro* зі зростанням кількості триплетів. Клінічно у разі підвищення кількості CAG-повторів андрогенова відповідь на будь-яку концентрацію тестостерону в крові (ендогенна або у відповідь на терапію тестостероном) зменшується. Три ключові концепції допомагають зрозуміти використання препаратів тестостерону й обмеження його концентрації в крові у чоловіків: 1) різні інтраіндивідуальні порogi існують для різних симптомів та ознак ТД; 2) є реальна інтраіндивідуальна варіабельність порогових рівнів тестостерону для тих самих симптомів та ознак ТД, яка частково залежить від функціональної активності андрогенового рецептора; 3) варіабельність концентрацій секстероїд-зв'язувального глобуліну серед чоловіків впливає на концентрацію вільного тестостерону за будь-яких концентрацій загального тестостерону. Визначення вільного тестостерону може бути важливим біохімічним критерієм в оцінці чоловіків із симптомами, пов'язаними з ТД. У наукових керівництвах немає чітко встановлених однорідних порогових концентрацій тестостерону для всіх індивідуумів як первинного інструменту діагностики ТД.

Резолюція 6

Немає науково обґрунтованих рекомендацій проти застосування терапії тестостероном у чоловіків різних вікових категорій. Встановлено, що рівні тестостерону зменшуються з віком — асоційоване з віком помірне зниження середніх рівнів тестостерону характерне для чоловіків у віці старше 40 років, більш виражене зменшення спостерігається у чоловіків із коморбідними станами. Рівні вільного та біоактивного тестостерону знижуються швидше, ніж рівні загального тестостерону, що значною мірою зумовлено зростанням рівнів секстероїд-зв'язувального глобуліну. Вік не є специфічним чинником ризику для ТД, тому термін «вікозалежний гіпогонадізм» — оманливий. Більшість чоловіків, навіть у старшому віці, мають рівні тестостерону, які перебувають у межах нормальних референтних значень. Однак низькі рівні тестостерону в чоловіків з ознаками й симптомами ТД частіше зустрічаються серед осіб з абдомінальним ожирінням, ЦД 2 типу та іншими хронічними захворюваннями незалежно від віку. Кращі клінічні та фізіологічні відповіді на терапію тестостероном були задокументовані у чоловіків молодого та середнього віку. Прикметно, що в чоловіків цих вікових категорій підвищення м'язової маси і м'язової сили на тлі терапії тестостероном не залежало від віку. Стимуляція

Є.В. Лучицький, д. мед. н., професор, В.Є. Лучицький, к. мед. н., відділ патології статевих залоз
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Тестостеронова недостатність у літніх чоловіків: новий погляд на стару проблему

Продовження. Початок на стор. 40.

еритропоезу спостерігається як у молодих чоловіків, так і в чоловіків старших вікових груп, однак цей феномен не можна трактувати як ускладнення у відповідь на терапію тестостероном унаслідок того, що у чоловіків старших вікових груп він частково зумовлений низьким метаболічним кліренсом екзогенного тестостерону порівняно з молодими особами. Моніторингування пацієнтів здатне запобігти розвиткові побічних ефектів. У світлі очікуваного покращення якості життя та відсутності виражених негативних ефектів або як наслідок зростання вікозалежного профілю ризиків експерти не підтверджують вікового обмеження у застосуванні препаратів тестостерону в чоловіків. Крім того, результати дослідження серед чоловіків у віці старше 65 років підтверджують досягнення вірогідних позитивних ефектів терапії тестостероном без зростання кількості серйозних побічних ефектів.

Резолюція 7

Гіпотеза підвищеного ризику серцево-судинних подій, асоційованих із терапією тестостероном, наразі не підтверджена. Водночас є вагомі докази, які ґрунтуються на спостереженні за чоловіками впродовж понад 20 років і які засвідчують, що низькі рівні тестостерону асоційовані з підвищеним серцево-судинним ризиком, а вищі рівні тестостерону є кардіопротективними. У ході обсерваційних досліджень встановлено зростання показника смертності, частоти розвитку атеросклерозу, хвороби коронарних артерій, потовщення інтими-медії каротидних артерій, збільшення жирових мас та погіршення глікемічного контролю у чоловіків із низьким рівнем тестостерону. Натомість терапія тестостероном у чоловіків із ТД була асоційована з приблизно 50% зменшенням у них смертності, а також із покращенням відомих факторів ризику ССЗ, у тому числі зменшення жирових мас, підвищення відсотка «худих» жирових мас, покращення глікемічного контролю. Результати метааналізу рандомізованих досліджень продемонстрували зменшення серцево-судинних подій після терапії тестостероном у чоловіків із метаболічними порушеннями, а в іншому дослідженні – зменшення ризику інфаркту міокарда в чоловіків із найвищою категорією ризику. Встановлена редукція серцево-судинних подій у чоловіків, у яких рівні тестостерону нормалізувалися після терапії тестостероном порівняно з тими, у яких такі рівні залишалися низькими. Не встановлено асоціативних зв'язків лікування препаратами тестостерону з підвищенням ризику тромбозу вен.

Резолюція 8

Немає доказів, які підтверджують ризик підвищення рівнів простат-специфічного антигену (ПСА) у пацієнтів, котрі отримують терапію тестостероном. У ході тривалого проспективного дослідження не було встановлено асоціації між ендогенними рівнями андрогенів у крові та ризиком раку простати. Ризик розвитку раку простати у чоловіків, які приймають терапію тестостероном, не збільшувався. У здорових волонтерів зростання рівнів тестостерону до супрафізіологічних не призводило до підвищення рівнів ПСА або об'єму простати. У клінічних рекомендаціях Європейської асоціації урологів зазначено, що після успішного лікування раку простати може бути розглянута терапія тестостероном.

Резолюція 9

Отримано докази, які підтримують дослідну ініціативу для визначення можливих переваг терапії тестостероном у чоловіків із кардіометаболічними захворюваннями, включаючи ЦД 2 типу, ожиріння та МС, які є високопревалентними станами, асоційованими з високими показниками захворюваності й смертності. Незалежно від цих станів серцево-судинні події зумовлюють приблизно 40% смертності чоловіків в індустріально розвинених країнах. Спостерігається висока частота низьких рівнів тестостерону в чоловіків із ЦД 2 типу, МС, ожирінням і ССЗ, а ТД асоційований із несприятливим профілем серцево-судинного

ризик у підвищеним розвитком атеросклерозу. В ході обсерваційних досліджень було встановлено наявність інверсивних кореляцій між рівнями тестостерону в крові та атеросклерозом, показниками захворювань коронарних артерій і смертністю. Крім того, шестирічне ретроспективне дослідження у тестостерон-дефіцитних чоловіків із ЦД 2 типу виявило, що в осіб, які отримували терапію тестостероном, удвічі покращувався показник виживання порівняно з чоловіками, які не отримували такого лікування.

Дискусія

Серед експертів досі триває жвава дискусія щодо переваг та ризиків застосування препаратів тестостерону в чоловіків. Вищенаведені рекомендації (резолюції) – результат узгодження позицій фахівців різних спеціальностей стосовно призначення терапії тестостероном чоловікам із клініко-лабораторними ознаками його дефіциту. Консолідована думка членів експертної панелі була прийнята одноставно на підставі багаторічного досвіду, численних наукових досліджень та на засадах доказової медицини. З таких позицій спірним виглядає повідомлення FDA, що терапія тестостероном показана лише чоловікам з одним або більше специфічними симптомами/станами, асоційованими з ТД, і її не слід призначати при вікозальному андрогенодефіциті [2]. Також було зазначено, що симптоми й маніфестації ТД зумовлені недостатніми/неадекватними концентраціями тестостерону в сироватці крові, які не залежать від етіопатогенетичних факторів. Слід зауважити, що хоч FDA і відіграє ключову роль у регуляції галузі фармакотерапії, проте не має безпосереднього впливу на практичну медицину. Концепції стосовно медичних результатів потребують медичної експертизи, яку й було представлено у вищезгаданому консенсусному документі.

За останні 20 років було ідентифіковано низку нових причин ТД, і в майбутньому очікується розширення їх спектра. З позиції синдромологічного підходу до терапії ТД наразі доцільним вбачається можливість застосування терапії тестостероном у більшості чоловіків із симптомокомплексом, характерним для ТД, без чітко ідентифікованого етіологічного чинника. Накопичений досвід терапії тестостероном свідчить про її порівняно хорошу ефективність як у молодих чоловіків, так і у пацієнтів із ТД старших вікових груп. Окрім того, більшість поширених станів/захворювань, за яких вдаються до терапії тестостероном, у тому числі еректильна дисфункція, знижене лібідо, ЦД 2 типу, хронічна ішемічна хвороба серця, є вікозальними. Наразі важливим є визнання, що терапія тестостероном має широкий діапазон застосування, не всі межі якого достатньо вивчені. В дослідженні P.J. Snyder і співавт. було продемонстровано позитивний ефект терапії тестостероном у чоловіків похилого віку на статеву функцію (ерекцію, лібідо та сексуальну активність) [3].

Одним із найбільш відповідальних рішень у клінічній практиці є визначення кандидатів для терапії тестостероном на підставі встановлення рівня загального тестостерону в крові. Чимало професійних асоціацій публікують клінічні рекомендації, в яких пропонують різні порогові рівні, нижче яких діагноз може бути лабораторно підтверджений. Однак наразі поширена думка про те, що досі немає специфічного порога тестостерону, відносно якого можна надійно розподілити чоловіків із і без ТД та бути предиктором ефективності подальшої терапії. Ця проблема зумовлена значною міжіндивідуальною варіабельністю рівня тестостерону, варіабельністю біоактивності тестостерону, що значною мірою ґрунтується на концентраціях секстероїд-зв'язувального глобуліну у сироватці крові та генетичними варіаціями в кількості CAG-повторів в AR-гені, а також генному поліморфізмі, який, у свою чергу, впливає на чутливість до андрогенів. Відсутність встановлених лімітів рівнів загального тестостерону заохочує клініцистів до обговорення клінічних ознак та симптомів, додатково до біохімічних результатів при визначенні кандидатів для лікування.

Упродовж десятиліть найпоширенішим застереженням стосовно терапії тестостероном вважалося те, що вона може сприяти виникненню раку простати або прискорити швидкий розвиток вже наявного захворювання. Наразі не знайдено доказів підвищеного ризику раку простати у чоловіків, які отримують терапію тестостероном [4], або у чоловіків із вищими ендогенними концентраціями андрогенів порівняно з тими, у яких ці рівні нижчі [5]. Також з'явилися нові докази стосовно підтвердження асоціації між низькими рівнями тестостерону й негативними прогностичними факторами раку простати, такими як високий показник за шкалою Глісона й високий відсоток розвитку рецидиву після хірургічного лікування [6].

Можливий негативний вплив терапії тестостероном на стан серцево-судинної системи був продемонстрований лише в чотирьох дослідженнях за більш ніж 20 річний період [7]. Навпаки, більшість останніх досліджень повідомляють про менший відсоток серцево-судинних подій у чоловіків з андрогенодефіцитом на тлі замісної терапії тестостероном [8] або у чоловіків із вищими ендогенними рівнями тестостерону [7]. На думку авторів, концентрації тестостерону в крові інверсивно корелюють з атеросклерозом, патологією коронарних артерій, товщиною інтими-медії каротидних судин і смертністю. Американська асоціація клінічних ендокринологів та Американська колегія ендокринологів на підставі огляду літературних джерел опублікували власну думку про відсутність незаперечних доказів зростання ризику виникнення ССЗ у чоловіків, які отримують терапію тестостероном [9]. Також останні дослідження повідомляють про менший ризик розвитку ССЗ у чоловіків, у котрих нормалізувався рівень тестостерону в крові після терапії порівняно з чоловіками, які мали постійно низькі рівні тестостерону [10, 11].

Крім того, поодинокі публікації не повідомляють про підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень унаслідок терапії тестостероном [12]. У деяких дослідженнях було встановлено, що у чоловіків із ТД, які отримали терапію тестостероном, показник смертності зменшувався приблизно наполовину порівняно з тими, кому не було призначено такої терапії [13, 14].

На підставі цих даних автори дійшли висновку про необхідність проведення широких проспективних плацебо-контрольованих досліджень кардіопротективних ефектів терапії тестостероном у чоловіків із ризиком ССЗ та низькими рівнями тестостерону.

Література

- Morgentaler A., Zitzmann M., Traish A.M., Fox A. International expert consensus conference on testosterone deficiency and its treatment held in Prague, Czech Republic // *Aging Male*. 2015. – Vol. 18. – № 4. – P: 205-216. Epub 2015 Nov 20.
- Nguyen C.P., Hirsch M.S., Money D. et al. Testosterone and «age-related hypogonadism» – FDA concerns. // *N. Engl. J. Med.* 2015. – Vol. 373. – P. 689-691.
- Snyder P.J., Bhasin S., Cunningham G.R. et al. Testosterone trials Investigators. Effects of testosterone treatment in older men // *N. Engl. J. Med.* 2016. – Vol. 374. – P. 611-624.
- Cui Y., Zong H., Yan H., Zhang Y. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a collaborative review and meta-analysis // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014. – Vol. 17. – P. 132-143.
- Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008. – Vol. 100 (3). – P. 170-183.
- Khera M., Crawford D., Morales A. et al. A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications // *Eur. Urol.* 2014. – Vol. 65. – P. 115-123.
- Morgentaler A., Miner M.M., Caliber M. et al. Testosterone therapy and cardiovascular risk advances and controversies // *Mayo Clin Proc.* 2015. – Vol. 90. – P. 224-251.
- Corona G., Maseroli E., Rastrelli G. et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis // *Expert Opin Drug. Saf.* 2014. – Vol. 13. – P. 1327-1351.
- Goodman N., Guay A., Dandona P. et al. Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology position statement on the association of testosterone and cardiovascular risk // *Endocr. Pract.* 2015. – Vol. 21. – P. 1066-1073.
- Anderson J.L., May H.T., Lappe D.L. et al. Impact of testosterone replacement therapy on myocardial infarction, stroke, and death in men with low testosterone concentrations in an integrated health care system // *Am. J. Cardiol.* 2016. – Vol. 117. – P. 794-799.
- Sharma R., Oni O.A., Gupta K. et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men // *Eur. Heart. J.* 2015. – Vol. 36. – P. 2706-2715.
- Baillargeon J., Urban R.J., Morgentaler A. et al. Risk of venous thromboembolism in men receiving testosterone therapy // *Mauo Clin Proc.* 2015. – Vol. 90. – P. 1038-1045.
- Muraleedharan V., Marsh H., Kapoor D. et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. // *Eur. J. Endocrinol.* 2013. – Vol. 43. – P. 153-164.
- Shores M.M., Smith N.L., Forsberg C.W. et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2012. – Vol. 97. – P. 2050-2058.

В.І. Боцюрко, д. мед. н., професор, Н.М. Фоменко, к. мед. н., доцент, Ю.В. Боцюрко, к. мед. н., доцент, Івано-Франківський національний медичний університет;
О.І. Куш, лікар-ендокринолог, Івано-Франківська обласна клінічна лікарня

Сімейна форма феохромоцитом

Клінічний випадок

Феохромоцитома (ФХ) – гормонально активна пухлина, яка виникає із хромафінної тканини мозкового шару надниркових залоз, парагангліїв або симпатичних вузлів. Захворювання вперше описав у 1886 році Френкель. Термін «феохромоцитома» запропонував у 1912 році Пік за назвою переважаючих клітин пухлини, які забарвлюються солями хромової кислоти в коричневий колір. Попри більш як столітню історію вивчення, досі не встановлена точна причина захворювання, особливо це стосується спорадичних та ізольованих випадків.

За останні десятиліття дещо прояснилася ситуація щодо появи ФХ у дітей – у них частіше спостерігають спадкові форми патології. Розвиток пухлини визначають гени домінантного типу з високим ступенем пенетрантності. Найчастіше ріст пухлини пов'язаний із мутацією генів у 10-й хромосомі. У багатьох випадках ФХ входить до синдрому множинних ендокринних неоплазій (МЕН), що характеризується розвитком пухлин залоз внутрішньої секреції, які мають генетичну мутацію ембріонального походження. Основою синдромів МЕН є генетична мутація в зародку поліпотентної клітини, з якої формується нервовий гребінь, вона також є джерелом походження клітин АПУД-системи. До цієї системи належать клітини аденогіпофізи, паращитоподібних залоз, С-клітини щитоподібної залози, клітини мозкового шару надниркових залоз та позанадниркової хромафінної тканини, а також клітини дифузної ендокринної системи травного і дихального трактів. Серед МЕН, при яких виявляється феохромоцитома, виділяють синдром МЕН2а (синдром Сіппла) та МЕН2б (синдром Горліна). Синдром МЕН2а, крім ФХ, включає медулярний рак щитоподібної залози та гіперпаратиреоз, а синдром МЕН2б – медулярний рак, невриноми слизових оболонок, в першу чергу повік і язика. До інших проявів МЕН2б належать зовнішність, властива синдрому Марфана, деформації кісток. Враховуючи зазначене, у разі виявлення ФХ у молодому віці слід шукати інші захворювання, що входять до синдромів МЕН, які можуть розвиватися повільно і проявитися лише на певному етапі, і навпаки – при виявленні медулярного раку, гіперпаратиреозу, невринома повік, язика слід шукати феохромоцитому.

Крім синдромів МЕН2а і МЕН2б, до складу яких входить ФХ, у 10% випадків трапляються сімейні форми ФХ, коли захворювання передається спадково і має прогнозований характер. Прикладом сімейної форми ФХ може бути наше спостереження. Схему родоводу в зазначеному випадку наведено на рисунку.

У глави сімейства (на схемі І₁), 1938 р. н., ФХ не було виявлено. Помер від виробничої травми у 2006 році. Його дружина, 1941 р. н., хворіє на гіпертонічну хворобу. Перша їхня донька (на схемі ІІ₁), 1968 р. н., перебуваючи на практиці у м. Москві, поступила в ургентному порядку 23.01.1985 р. до хірургічної клініки Московського обласного науково-дослідного клінічного інституту (МОНДКІ). Відзначалися часті, до 4 разів

на добу, гіпертонічні кризи з підвищенням артеріального тиску (АТ) до 240/120 мм рт. ст., що знімалися тропafenом. Лабораторно: підвищений рівень адреналіну і норадреналіну. Рентгенологічно виявлено ФХ правої надниркової залози. Після правобічної адреналектомії (25.01.1985 р.) АТ знизився до 110/65 мм рт. ст., нормалізувалася частота серцевих скорочень. Гістологія: феохромоцитома, тубулярно-солідний варіант.

Повторно поступила через 23 роки (13.10.2008 р.) в Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії з частими гіпертонічними кризами. Комп'ютерна томографія (КТ) – ознаки пухлини лівої надниркової залози. Метанефрини – 258,8 мкг/добу. Встановлений діагноз: ФХ лівої надниркової залози. Операція – лівобічна адреналектомія (17.10.2008 р.). Гістологія: ФХ, альвеолярно-солідний варіант. Після другої операції розвинулась хронічна надниркова недостатність. Отримує кортизон по 25 мг 2 рази на добу.

Син першої доньки (на схемі ІІ₁), 1995 р. н., у 7-річному віці різко втратив вагу, АТ – 160/100 мм рт. ст., виражена тахікардія і серцебиття. При КТ виявлено пухлину правої надниркової залози великих розмірів (7×7 см). Проведено правобічну адреналектомію в Запорізькій обласній дитячій лікарні (2002 рік). Гістологія – феохромобластома (ФХБ) правої надниркової залози. Після операції перебував під постійним спостереженням. Метастазів не виявлено. Повторне поступлення – через 6 років у зв'язку з підозрою на появу ФХ у лівому наднирнику. Клінічно: значне схуднення, ІМТ – 12,4 кг/м². АТ – 200/120 мм рт. ст., біль у попереку зліва і в лівій нозі. КТ – ознаки новоутворення в лівій наднирковій залозі. Метанефрини – 324 мкг/добу. Операція: лівобічна адреналектомія (28.08.2008 р.). Гістологія: ФХ, тубулярно-солідний варіант. Досить швидко розвинулась надниркова недостатність, призначена замісна терапія: кортизон по 25 мг 2 рази на добу.

Друга донька (на схемі ІІ₂), 1970 р. н. Скарги на головний біль з'явилися у 2002 році, до лікарів не зверталася. За 2 тижні до поступлення до Львівської обласної лікарні (01.04.2004 р.) артеріальний тиск піднявся до 230/120 мм рт. ст., не знижувався загальноприйнятими гіпотензивними середниками. При УЗД-обстеженні органів черевної порожнини в заочеревинному просторі, прилягаючи до аорти та тіл хребців, – крупне тканинне утворення (7×12 см), що



В.І. Боцюрко

відтискує ліву нирку вниз, а селезінку – вгору. КТ – в ділянці верхнього полюса лівої нирки об'ємне утворення (13,4×5,8 см) неоднорідної структури. Висновок: пухлина лівої надниркової залози з проростанням у нирку. При оперативному втручанні 27.04.2004 р. довелося зробити лівобічну адреналектомію і нефректомію, оскільки пухлина надниркової залози вросла у верхній полюс нирки, здавлюючи її ворота. Гістологія – феохромобластома з вогнищевими некрозами. Перебувала під постійним спостереженням. Метастазів не виявлено. З 2014 року розвинулась хронічна надниркова недостатність. Приймає кортизон 25 мг 1 раз на добу.

Син другої доньки (на схемі ІІ₂), 1999 р. н. Прицільне дослідження на предмет виявлення в нього ФХ на сьогодні ще не підтвердило її наявності. Перебуває під спостереженням ендокринолога. Юнак проходить службу в Збройних Силах України.

Третя донька (на схемі ІІ₃), 1978 р. н. У неї реєструється підвищений артеріальний тиск. Має п'ятеро дітей. У них скринінгових досліджень на предмет виявлення ФХ не проводилося, клінічних проявів патології надниркових залоз на сьогодні не спостерігається.

Аналізуючи зазначений сімейний випадок у зв'язку з наявністю хворих на ФХ (ФХБ) у двох поколіннях, можна стверджувати факт аутосомно-домінантного успадкування (за літературними даними близько 10% випадків ФХ мають саме аутосомно-домінантний тип успадкування).

Зважаючи на ураження двох сестер у ІІ покоління за відсутності даних про хворих у І покоління, можна констатувати наявність гена ФХ у когось із батьків (на схемі І₁ і І₂), який не спенетрував (не проявився), тобто йдеться про так звану неповну пенетрантність мутантного гена. Беручи до уваги артеріальну гіпертензію у їхньої матері (І₁), можна з високою ймовірністю припустити, що саме вона є носієм гена ФХ. На сьогодні їй 75 років, від цілеспрямованого обстеження на ФХ жінка відмовилася.

Слід відзначити більш тяжкий перебіг та більш ранній вік маніфестації захворювання у цьому родоводі від покоління до покоління, що свідчить на користь феномену антиципації. Особливістю цього клінічного випадку є також те, що у хворих спостерігалися рецидиви ФХ з ураженням обох надниркових залоз та у двох випадках мали місце як доброякісні, так і злоякісні пухлини з відносно сприятливим прогнозом.

Таким чином, зважаючи на аутосомно-домінантний тип успадкування та високий ризик для нащадків (до 50% при повній пенетрантності), а також можливість маніфестації захворювання у різному віці (від 7 до 32 років за даними родоводу), є необхідним цілеспрямоване обстеження та ретельне динамічне спостереження за родичами, які не мають клінічних проявів захворювання. Це сприятиме ранньому виявленню хвороби, а отже, і ефективнішому лікуванню та покращенню прогнозу.

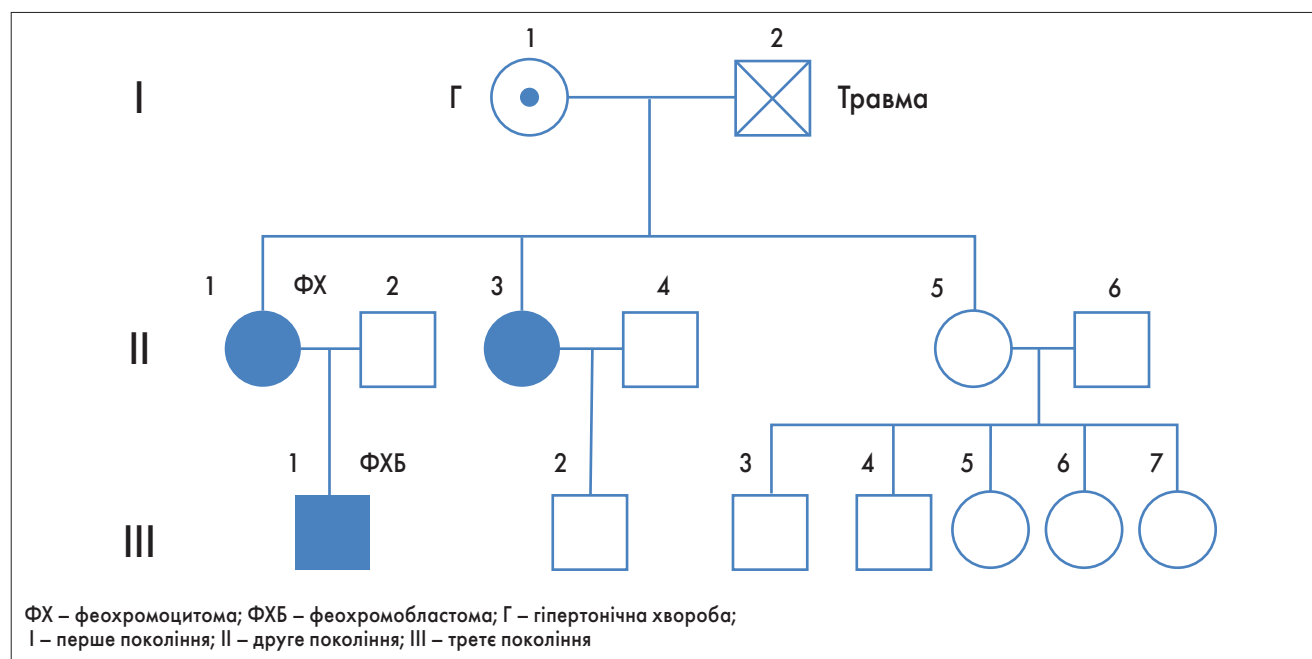


Рис. Випадок сімейної форми феохромоцитом

Йодомарин®

калію йодид

ЙОД, ЩО ПОТРІБЕН ДЛЯ ЖИТТЯ!*



- Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю^{1,2}.
- Профілактика рецидиву йод-дефіцитного зоба після хірургічного видалення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози^{1,2}.
- Лікування дифузного еутиреоїдного зобу у дітей, у тому числі у новонароджених, та дорослих^{1,2}.

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 крохмаль-гліколат (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати йоду, що застосовуються при захворюваннях щитоподібної залози. Код АТС Н03С А. Показання. Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йод-дефіцитного зоба після хірургічного видалення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного зобу у дітей, у тому числі у новонароджених та дорослих. Протипоказання. Підвищена чутливість до йоду або до одного з інших компонентів препарату. Маніфестний гіпертиреоз. Застосування калію йодиду у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу, при латентному гіпертиреозі. Застосування калію йодиду у дозах від 300 до 1000 мкг йоду на добу при автономній аденомі, фокальних та дифузних автономних вузлах щитоподібної залози, за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером. Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетиформний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). Побічні реакції. При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузлів автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду у добоових 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, ексофіліативний 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. Категорія відпуску. Без рецепта.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування ЙОДОМАРИН® 100 від 15.02.2017 №141 РП №UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 26.01.15 №32 РП №UA/0156/01/02.

Назви і місцезнаходження виробників. Виробництво «in bulk»: контроль серій: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження. Темпельхофер Вег 83, 12347 Берлін, Німеччина.

Пакування, контроль та випуск серій: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробництво «in bulk», пакування, контроль серій: Менаріні - Фон Хейден ГмбХ. Місцезнаходження. Лейпцігер Штраße 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

* Для мешканців йододefіцитних регіонів.

** Згідно даних роздрібного аудиту Системи дослідження ринку «Фармаксplorер» з продажів усіх препаратів групи АТС код Н03С за період 2016 р.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 від 15.02.2017 №141, РП №UA/0156/01/01

2. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 200 від 26.01.2015 №32, РП №UA/0156/01/02.

UA_Jod_01-2017_V2_Print. Затверджено до друку 17.03.2017 р.

Представництво в Україні –
«БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**