



Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади

№ 4 (32)
грудень 2015 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37632



Член-корреспондент НАМН
України
Борис Маньковский

**Итоги 2015 года
в диабетологии:
ключевые исследования,
инновационные препараты,
новые клинические
рекомендации**

Читайте на сторінці **8**



Председатель совета Украинской
диабетической федерации
Валентина Очеретенко

**Итоги XXII конгресса
Международной
диабетической федерации**

Читайте на сторінці **16**



Доктор медичних наук,
професор
Володимир Паньків

**Ураження серця при
дифузному токсичному зобі:
клінічні, імунологічні
та гормональні аспекти**

Читайте на сторінці **26**



Доктор медицинских наук,
профессор
Светлана Зубкова

**Лечение первичного
гипотиреоза:
пути совершенствования**

Читайте на сторінці **29**



Доктор медичних наук,
професор
Сергій Черненко

**Зміни у підходах
до лікування вузлів та раку
щитоподібної залози:
огляд рекомендацій ATA 2015 р.**

Читайте на сторінці **32**

СКОРО 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

Тожео
інсулін гларгін 300 ОД/мл

ДОЛАЮЧИ БАР'ЄРИ КОНТРОЛЮ³⁻⁸

** В Україні зареєстрований як Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®).
*** Актуальні дані про цукровий діабет у дорослих.
1. Toujeo® EU Summary of Product Characteristics, 2015.
2. Toujeo® US Summary of Product Characteristics, 2015.
3. Yu J, et al. (Poster #960) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.
Available from: <http://www.easdiabetesmeeting.org/resources/1910>. Date accessed: April 2015.
4. Riddle IC, et al. Diabetes Obes Metab. DOK 10.1111/dom.12472. epub 2015.
Bergental R, et al. (Poster #949) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.
Available from: <http://www.easdiabetesmeeting.org/resources/1910>. Date accessed: April 2015.
5. Yu J, et al. (Poster #960) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.
Available from: <http://www.easdiabetesmeeting.org/resources/1910>. Date accessed: April 2015.
6. Yu J, et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235-3243.
7. Beckers HJ, 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.easdiabetesmeeting.org/resources/1910>. 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 інсулін гларгін 10,91 мг, що еквівалентно 300 ОД. Інсулін гларгін; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 450 ОД. Інсулін гларгін. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група**. Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ А10АЕ04. **Фармакологічні властивості*****. Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, що має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчинний у кислому середовищі (рН = 4) розчинного препарату. Після введення у підшкірні тканини кислий розчин нейтралізується, що призводить до вищого рівня концентрації, з якого поступово вивільняється невелика кількість інсуліну гларгін. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгін, 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 жирною тканиною, а також пригнічення утворення глюкози у печінці. Інсулін гларгін діє як аналог інсуліну людини в одимітациї та протіканні, односторонньо 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 звичайного часу введення препарату. **Побічні реакції*****. Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введення 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): ліпіднепрофілі; нечасто (>1/1000 — <1/100): ліпіднепрофілі. Порушення загального стану та реакції у місці введення — часто (>1/100 — <1/10): реакції у місці ін'єкційного введення препарату; рідко (>1/1000 до <1/10000): набряк. **Упаковка*****. № 1, № 3: по 1,5 мл у картриджі. вмонтованому в одноразовий шприц-ручку; по 1, 3 шприц-ручки у картонній коробці. Голки в упаковку не включені. Категорія відпуску: За рецептом.
*** Інформація подана 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, симпозиумах 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. Житлянська, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01, www.sanofi.ua.

УСПОКОИТЬ КАСКАД КОРТИЗОЛОВОЙ ДЕСТРУКЦИИ

Сигнифор (пасиреотид) -
одобрен для терапии болезни Кушинга¹⁻²

Сигнифор
пасиреотид

- СИГНИФОР ОБЕСПЕЧИВАЕТ ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ КОРТИЗОЛА^{*1-2};
- ДОКАЗАННАЯ НОРМАЛИЗАЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ВЕСА И ХОЛЕСТЕРИНА В КРОВИ, СВЯЗАННЫЕ СО СНИЖЕНИЕМ УРОВНЯ КОРТИЗОЛА¹⁻²;
- ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ СИГНИФОРА СООТВЕТСТВУЕТ АНАЛОГАМ СОМАТОСТАТИНА, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ СТЕПЕНИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ¹⁻².

* Свободный кортизол в моче



Литература: 1. Інструкція для медичного застосування препарату Сигнифор. 2. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. N Engl J Med. 2012;366(10):914-924.

Информация для специалистов сферы здравоохранения. Данная информация подлежит размещению в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Распространение данной информации любыми способами, предоставляющими доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной информацией по назначению препарата. **Сигнифор. Форма выпуска:** Раствор для инъекций в ампулах по 1 мл по 0,3, 0,6 и 0,9 мг пасиреотида. **Показания к применению:** Лечение взрослых пациентов с болезнью Кушинга, у которых хирургическое вмешательство не является оптимальным или было неудачным. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу, к лактозе или к любому из вспомогательных веществ. Тяжелые нарушения функции печени (класс C по Чайлд-Пью). **Побочные реакции:** Очень часто: диарея, тошнота, боль в животе, холелитиаз, реакции в месте инъекции, гипергликемия, сахарный диабет, утомляемость, повышение уровня гликозилированного гемоглобина. **Регистрация:** PC UA/12937/01/01 -03 от 24.05.2013. Отпускается по рецепту врача. Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения препарата.

Представительство «НовartisФармаСервисес АГ» в Украине: 02098, г. Киев, ул. Березняковская, 29, тел.: + 380 (44) 490-53-38, факс: + 380 (44) 490-53-39.

S.M. Webb, J.E. Ware, A. Forsythe и соавт.

Эффективность лечения пасиреотидом в отношении качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) негативно влияет на физическое, когнитивное, эмоциональное и социальное благополучие пациентов. Гиперкортицизм и его осложнения приводят к появлению широкого спектра признаков и симптомов, среди которых – центральное ожирение, одутловатость и покраснение лица, гирсутизм, стрии, отложение жировой ткани на задней поверхности шеи («буйволиный горб»), медленное заживление ран, склонность к образованию синяков, общая слабость, повышенная утомляемость, гипотрофия проксимальных мышц, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, остеопороз, дисфункция половых желез, нарушения менструального цикла, расстройства сна, депрессия, когнитивная дисфункция. Предыдущие исследования показали, что негативное влияние БИК на качество жизни, связанное со здоровьем (КЖ), может сохраняться, несмотря на успешную эндокринную терапию. Таким образом, в дополнение к оценке биохимического ответа на лечение, например по уровню свободного кортизола в моче (СКМ), важно учитывать влияние БИК на повседневную жизнь пациентов и оценивать воздействие лечения на КЖ.

Трансфеноидальное хирургическое удаление аденомы гипофиза является основным методом лечения БИК. Однако не у всех пациентов хирургическое вмешательство возможно, и, к тому же, далеко не всегда оно оказывается успешным; только у 25-30% больных после операции удается достичь длительной ремиссии. Пасиреотид – аналог соматостатина, воздействующий на рецепторы соматостатина 1, 2, 3 и 5, – первое лекарственное средство, утвержденное для терапии БИК и оказывающее действие непосредственно на аденому гипофиза.

В исследованиях *in vitro* было показано, что активация рецепторов соматостатина ингибирует секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ). В исследовании II фазы подкожные инъекции пасиреотида у пациентов с БИК продемонстрировали снижение уровня СКМ после 15 дней лечения. На основании этих данных было спланировано и проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое клиническое исследование III фазы, в котором оценивали безопасность и эффективность пасиреотида у пациентов с БИК.

Целью данной работы стала оценка эффективности пасиреотида в отношении улучшения КЖ, а также изучение его связи с контролем заболевания по уровню СКМ и другими показателями тяжести БИК, для чего использовали данные упомянутого выше клинического испытания III фазы.

Материалы и методы

В клиническое испытание III фазы включили 162 взрослых пациента (в возрасте ≥ 18 лет) с подтвержденной персистирующей/рецидивирующей или впервые выявленной БИК. Критериями включения служили: средний показатель СКМ за 24 часа (сСКМ), не менее чем в 1,5 раза превышающий верхнюю границу нормы (определенную как 145 нмоль/24 ч); утренний уровень АКТГ в плазме крови не менее 5 нг/л; подтвержденный гипофизарный источник эндогенного гиперкортицизма.

После отмены кортизолснижающих препаратов и 30-дневного периода вымывания пациенты были рандомизированы в две группы для получения 2 раза в день подкожно пасиреотида в дозе 600 мг (n=82) или 900 мг (n=80). Одну из этих доз больные продолжали получать до конца 6 месяцев (двойная слепая фаза исследования), если через 3 месяца терапии уровень сСКМ превышал верхнюю границу нормы менее чем в 2 раза или был ниже ее. Пациентов, не отвечавших этому критерию через 3 месяца, исключали из двойной слепой фазы и повышали им дозу препарата на 300 мг 2 раза в день.

Через 6 месяцев все пациенты переводились в открытую фазу исследования, которая продолжалась до 12-го месяца. Во время этой фазы доза препарата могла быть увеличена на 300 мг 2 раза в сутки (максимум до 1200 мг 2 раза в день) в любое время, если уровень сСКМ превышал верхнюю границу нормы. Снижение дозы на 300 мг 2 раза в сутки из-за побочных эффектов разрешалось на протяжении всего исследования.

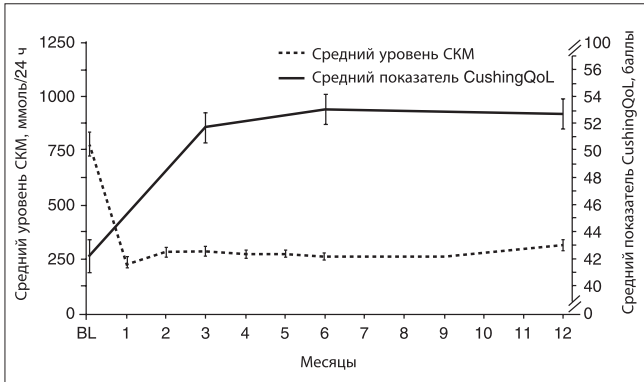


Рис. Динамика показателей сСКМ и CushingQoL в течение исследования

Первичной конечной точкой основного исследования была частота достижения уровня сСКМ не выше верхней границы нормы через 6 месяцев терапии без титрования дозы в сторону повышения. Согласно протоколу пациенты, у которых требовалось повышение дозы до конца 6-го месяца, автоматически расценивались как не достигшие контроля.

Что касается влияния терапии на КЖ, то минимальным значимым улучшением считалось повышение показателя по опроснику CushingQoL, специально разработанному для лиц с этим заболеванием, более чем на 10,1 балла. Пациенты с таким повышением расценивались как ответившие на терапию.

Результаты

Характеристики пациентов. Из 78 пациентов, завершивших исследование, большинство были женщины (86%) и лица европеоидной расы (82%). Средний возраст составил 40,7 года. Персистирующая БИК или рецидив заболевания имели место в 85% случаев. Исходный уровень сСКМ варьировал от 195,0 до 5010,3 нмоль/24 ч (средний уровень – 782,0 $\pm$ 873,6, медиана – 510 нмоль/24 ч). У 19% пациентов был легкий гиперкортицизм, у 47% – средней степени тяжести, у 23% – тяжелый, у 11% – очень тяжелый. Средний уровень систолического артериального давления составил 130 мм рт. ст., диастолического – 86 мм рт. ст., указывая на наличие пограничной гипертензии. Средний индекс массы тела (ИМТ) достигал 30,3 кг/м², что рассматривается как избыточный вес (или предожирение). Клинические признаки (покраснение лица, стрии, синяки, жировые подушки в надключичных областях и верхней части спины) в среднем были легкими. Средний показатель по шкале BDI-II составил 17 баллов, что соответствует легкой депрессии.

Связь между показателем по опроснику CushingQoL и сСКМ. На рисунке представлены средние показатели сСКМ и CushingQoL в начале исследования и во все последующие визиты до конца 12-го месяца. Кривые показывают, что показатель CushingQoL увеличивался (что означает улучшение КЖ), а уровень сСКМ снижался. Уменьшение показателя сСКМ и улучшение CushingQoL по сравнению с исходным уровнем сохранялись в течение всего 12-месячного периода лечения.

Связь между изменениями CushingQoL и сСКМ, оцениваемая по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена, была слабой до 6-го месяца ($r=-0,05$). Однако к концу 12-го месяца наблюдалась умеренная и статистически значимая корреляция ($r=-0,40$; $p<0,01$). Размер эффекта в отношении улучшения CushingQoL от исходного уровня к 6-му месяцу и от исходного уровня к 12-му месяцу был умеренно большим (в обоих случаях – 0,53).

В таблице 1 представлены средние изменения показателя CushingQoL от исходного уровня к концу 6-го и 12-го месяца, стратифицированные по степени гиперкортицизма. У пациентов, которые через 6 мес лечения достигли

нормального уровня кортизола или имели легкий гиперкортицизм, среднее улучшение CushingQoL составило 10-13,5 балла от исходного значения. У пациентов, которые через 12 мес достигли нормального уровня кортизола или имели легкий гиперкортицизм, улучшение CushingQoL по сравнению с исходным уровнем было еще более выраженным (13-15 единиц).

У больных с умеренным гиперкортицизмом через 6 мес среднее улучшение CushingQoL составило 7 баллов, у пациентов с таким же уровнем гиперкортицизма через 12 мес – 3,5 балла от исходного показателя.

Пациенты с тяжелым гиперкортицизмом, которых через 6 мес было всего трое, достигли улучшения CushingQoL на 36,8 балла, а лица с тяжелым гиперкортицизмом к концу 12 месяца – на 7,6 балла.

Через 6 мес лечения среди завершивших исследование участников не было пациентов с очень тяжелым гиперкортицизмом. У лиц с очень тяжелым гиперкортицизмом к концу 12 месяца показатель CushingQoL снизился на 5,2 балла от исходного.

Согласно результатам многомерного регрессионного анализа с поправкой на ковариаты расчетный показатель CushingQoL через 12 мес составил 58,3 балла для группы контроля сСКМ ($\Delta=11,5$ балла по сравнению с неконтролируемой группой, $p=0,012$), 54,5 балла для частично контролируемой группы ($\Delta=7,7$ балла по сравнению с неконтролируемой группой, $p=0,170$) и 46,8 балла для неконтролируемой группы. Основываясь на результатах этого регрессионного анализа, только статус контроля сСКМ через 12 мес и исходный показатель CushingQoL были значимыми независимыми предикторами изменения CushingQoL к концу 12 месяца. Возраст, пол и статус гипергликемии к концу периода наблюдения не были значимыми предикторами изменения CushingQoL через 12 месяцев.

Изменения отдельных параметров и общего показателя CushingQoL с течением времени. В среднем по 10 из 12 параметров CushingQoL к концу 12-го месяца было отмечено значительное улучшение, а наибольшее по таким пунктам, как «обеспокоенность изменениями внешности», «обеспокоенность здоровьем в будущем», «проблемы со сном» и «отказ от социальной активности и досуга» ($\geq 20\%$ от исходного уровня) (табл. 2).

Пациенты были условно разделены на три группы в зависимости от степени контроля БИК по показателю сСКМ к концу 6-го месяца. Доля больных, ответивших на терапию по показателю CushingQoL, к концу 12-го месяца составила: 63% (17 из 27) в группе полного биохимического контроля, 58,8% (10 из 17) в группе частичного контроля, 37,9% (11 из 29) в группе с неконтролируемым заболеванием. Аналогичная картина наблюдалась при стратификации пациентов по показателю сСКМ к концу 12-го месяца: 56,7% (17 из 30) в группе контроля, 69,2% (9 из 13) в группе частичного контроля и 33,3% (9 из 27) в неконтролируемой группе.

Показатель CushingQoL в группе контроля заболевания улучшился в среднем примерно на 30%, в то время как в неконтролируемой группе – только на 9,8%.

Связь между КЖ и другими симптомами БИК. Самая сильная корреляция была обнаружена между общим показателем CushingQoL и общим баллом по шкале BDI-II ($r=-0,70$), указывая на то, что большее снижение КЖ у больных БИК ассоциировано с большей тяжестью депрессии.

Достоверная корреляция ($p<0,01$) также наблюдалась между изменениями показателя CushingQoL и динамикой ИМТ ($r=-0,39$ через 6 мес и $-0,31$ через 12 мес), массы тела ($r=-0,41$ через 6 мес и $-0,32$ через 12 мес),

Продолжение на стр. 4.

Таблица 1. Среднее изменение показателя CushingQoL в зависимости от степени гиперкортицизма через 6 и 12 мес терапии		
Степень гиперкортицизма на момент оценки CushingQoL	Изменение CushingQoL через 6 месяцев, баллы*	Изменение CushingQoL через 12 месяцев, баллы*
Нормальный уровень сСКМ (≤ 145 нмоль/24 ч)	9,94 $\pm$ 13,54	12,99 $\pm$ 16,03
Легкий гиперкортицизм (145 нмоль/24 ч < сСКМ ≤ 290 нмоль/24 ч)	13,50 $\pm$ 13,66	14,68 $\pm$ 21,49
Умеренный гиперкортицизм (290 нмоль/24 ч < сСКМ ≤ 725 нмоль/24 ч)	6,94 $\pm$ 16,53	3,52 $\pm$ 16,99
Тяжелый гиперкортицизм (725 нмоль/24 ч < сСКМ ≤ 1450 нмоль/24 ч)	36,81 $\pm$ 13,39	7,64 $\pm$ 15,36
Очень тяжелый гиперкортицизм (сСКМ > 1450 нмоль/24 ч)	–	-5,51 $\pm$ 36,83
* – $r=0,336$ через 6 мес и $r=0,067$ через 12 мес согласно анализу тенденций.		

S.M. Webb, J.E. Ware, A. Forsythe и соавт.

Эффективность лечения пасиреотидом в отношении качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга

Продолжение. Начало на стр. 3.

показателя BDI-II ($r=-0,54$ через 6 мес и $-0,59$ через 12 мес). У пациентов, достигших контроля заболевания по уровню сСКМ, через 12 месяцев отмечалось достоверное улучшение общего показателя BDI-II (на 4,9 балла).

Не наблюдалось никакой корреляции между изменениями CushingQoL и динамикой окружности талии, артериального давления, покраснения лица, стрий, кровоподтеков, выраженности жировых подушек в надключичной области и верхней части спины.

Обсуждение

Значительное влияние БИК на КЖ пациентов было задокументировано ранее с помощью универсального

опросника SF-36. Однако применение специализированного инструмента для оценки качества жизни больных БИК – CushingQoL, который оценивает специфические для них проблемы, необходимо для более полного понимания преимуществ лечения с точки зрения пациентов. Это исследование показало, что пасиреотид может значительно улучшить КЖ, оцениваемое с помощью CushingQoL, у больных БИК.

Степень улучшения по CushingQoL умеренно коррелирует со снижением показателя сСКМ через 12 месяцев лечения. К концу 12-го месяца более 60% пациентов с хорошим контролем сСКМ и более 70% пациентов с хорошим или частичным контролем сСКМ достигли минимального значимого улучшения показателя CushingQoL.

Таблица 2. Исходные средние показатели по отдельным пунктам CushingQoL и их изменение через 12 мес

Пункт CushingQoL	Средний исходный показатель, баллы	Среднее изменение через 12 мес, баллы	Изменение от исходного, %
Проблемы со сном	2,39±1,28	0,54±1,24	22,6 ^а
Боль, не позволяющая вести нормальную жизнь	3,21±1,47	0,45±1,15	14,0 ^г
Замедленное заживление ран	3,48±1,35	0,26±1,31	7,5
Повышенная склонность к образованию синяков	2,49±1,28	0,23±1,42	9,2
Раздражительность, внезапные перепады настроения, вспышки гнева	2,66±1,13	0,44±1,14	16,5 ^г
Снижение уверенности в себе, ощущение незащищенности	3,04±1,18	0,45±1,11	14,4 ^а
Обеспокоенность изменениями внешности	1,83±1,11	0,74±1,14	40,4 ^а
Снижение интереса к выходу из дома, встречам с родными и друзьями	2,96±1,24	0,48±1,44	16,2 ^г
Отказ от социальной активности и досуга	2,97±1,41	0,59±1,28	19,9 ^а
Нарушение повседневной деятельности (например, работы или учебы)	2,75±1,41	0,46±1,32	16,7 ^г
Трудности с запоминанием	2,83±1,21	0,32±1,23	11,3 ^а
Обеспокоенность здоровьем в будущем	1,73 ±0,98	0,53±0,98	30,6 ^а

* – $p<0,05$; ^г – $p<0,01$; ^а – $p<0,001$.

Анализ чувствительности не обнаружил достоверной связи между показателем CushingQoL через 12 месяцев и различными дозами пасиреотида (600 и 900 мг).

Многие пункты CushingQoL оцениваются и в других опросниках КЖ (например, нарушения сна, боль, психологический дистресс, социальная активность, когнитивные функции, обеспокоенность будущим здоровьем). Но другие показатели особенно важны для пациентов с БИК, например «обеспокоенность изменениями внешности». К концу проведенного исследования по практически всем пунктам CushingQoL, за исключением заживления ран и появления синяков, отмечено достоверное улучшение по сравнению с исходными показателями (на 11,3–40,4%). Самое выраженное улучшение наблюдалось по пункту «обеспокоенность изменениями внешности».

Изменения показателя CushingQoL умеренно коррелировали с изменениями ИМТ, массы тела и выраженности депрессии. Не отмечено корреляции с изменениями других симптомов и признаков (артериальное давление, покраснение лица, стрии, кровоподтеки, отложения жировой ткани над ключицами и в верхней части спины). Это, вероятно, связано с исходно незначительной выраженностью данных симптомов, что не оставляло места для существенного улучшения.

Большинство ранее опубликованных исследований были ретроспективными или включали небольшие выборки пациентов. В нескольких из них использовали опросники для оценки влияния БИК на КЖ, состоящие из одного пункта, или универсальные инструменты, такие как SF-36. Поэтому данное исследование с помощью специализированного опросника CushingQoL существенно дополняет предыдущие работы, предоставляя доказательства того, что у пациентов с БИК снижено КЖ.

Таким образом, в исследовании было показано, что контроль биохимических показателей при БИК является важным критерием для снижения проявлений болезни и улучшения КЖ и психического здоровья пациентов. Также исследование показало, что пасиреотид может эффективно улучшать КЖ у пациентов с БИК. Улучшение КЖ было наиболее выраженным у больных, которые в результате лечения достигли контроля заболевания по показателю свободного кортизола в моче (биохимический маркер БИК).

Список литературы находится в редакции
Статья печатается в сокращении
Перевод с англ. **Натали Мищенко**



Сигнифор® ЛАР в лечении акромегалии

Акромегалия является редким, но тяжелым эндокринным заболеванием, которое обусловлено избыточной продукцией гормона роста (соматотропного гормона, СТГ) и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). В большинстве случаев болезнь вызвана незлокачественной опухолью гипофиза. Длительное воздействие СТГ и ИФР-1 приводит не только к изменению внешности пациента (увеличение рук, ног, огрубение черт лица и др.), но и к 2-3-кратному повышению заболеваемости и смертности. Так, у больных акромегалией существенно повышен риск развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета, артрита, рака толстой кишки. Кардиоваскулярные заболевания становятся причиной преждевременной смерти примерно 60% лиц с акромегалией. В то же время лечение этого заболевания является чрезвычайно сложной задачей, облегчить которую может новый аналог соматостатина Сигнифор® ЛАР, недавно пополнивший арсенал лекарственных средств для терапии акромегалии.

Основные методы лечения больных с акромегалией включают хирургическое удаление опухоли, лучевую и медикаментозную терапию. Целями лечения являются: уменьшение или стабилизация объема опухоли, обратное развитие симптомов и признаков акромегалии до максимально возможного низкого уровня, снижение риска развития осложнений и преждевременной смерти.

В свою очередь, основной задачей в лечении акромегалии, решение которой позволяет реализовать вышеуказанные цели, считается достижение биохимического контроля заболевания: снижение уровня СТГ <1 мкг/л и нормализация уровня ИФР-1. Однако недавний метаанализ показал, что, к сожалению, с использованием стандартных подходов к терапии 45% пациентов с акромегалией не удается достичь целевого уровня СТГ и/или нормального показателя ИФР-1 (J.D. Carmichael et al., 2014).

Недавно арсенал лекарственных средств для терапии акромегалии пополнил инновационный препарат Сигнифор® ЛАР (пасиреотид с пролонгированным действием) – инъекционный аналог соматостатина. Препарат пасиреотид уже несколько лет успешно применяется для лечения болезни Иценко-Кушинга.

В ноябре 2014 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) и в декабре 2014 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрили Сигнифор® ЛАР в виде суспензии для инъекций (для внутримышечного введения) для лечения пациентов с акромегалией, у которых хирургическое вмешательство не позволило добиться необходимого эффекта или не может быть проведено.

Сигнифор® ЛАР оказывает свое фармакологическое действие путем связывания с рецепторами соматостатина (SSTR). Известны пять подтипов человеческих рецепторов соматостатина. Аналоги соматостатина с разной мощностью связываются с SSTR. Пасиреотид с высокой аффинностью взаимодействует с четырьмя из пяти SSTR, в том числе с SSTR2 и SSTR5, которые отвечают за торможение секреции СТГ и ИФР-1. Это обеспечивает препарату Сигнифор® ЛАР более высокую эффективность в терапии акромегалии по сравнению с другими агонистами соматостатина, которые в настоящее время используются для лечения этого заболевания.

Одобрение препарата Сигнифор® ЛАР FDA и ЕМА для лечения акромегалии было основано на результатах двух исследований III фазы – C2305 и C2402.

C2305 – многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование с участием пациентов с активной акромегалией, у которых не был достигнут контроль заболевания с помощью хирургического вмешательства или у которых операция не могла быть проведена. До включения пациенты не получали ранее медикаментозной терапии по поводу акромегалии. Участники были рандомизированы для получения препарата Сигнифор® ЛАР (начальная доза – 40 мг с возможностью увеличения до 60 мг) или другого лекарственного средства для лечения акромегалии (активный компаратор) в течение 12 месяцев. Первичной конечной точкой эффективности была выбрана доля пациентов, достигших полного биохимического контроля СТГ и ИФР-1 к концу 12 мес. Этот показатель

в группе, получавшей Сигнифор® ЛАР, составил 31,3%, а в группе активного компаратора – 19,2% ($p<0,01$ для разницы между группами). У 30,1% пациентов в группе пасиреотида биохимический контроль был достигнут уже к концу 3 месяца. У 98% пациентов в группе, принимавшей Сигнифор® ЛАР, к концу исследования было отмечено уменьшение или стабилизация объема опухоли по сравнению с исходным размером по данным МРТ. В обеих группах на фоне терапии уменьшилась выраженность симптомов (головная боль, усталость, повышенная потливость, парестезии, остеоартралгии) и размер кольца, отражающий величину кистей пациента. Наиболее распространенными нежелательными явлениями при лечении пасиреотидом и препаратами сравнения были диарея, желчнокаменная болезнь, гипергликемия и сахарный диабет.

C2402 – рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности двойного слепого приема препарата Сигнифор® ЛАР в дозе 40 мг или 60 мг по сравнению с открытым продолжением приема другого агониста соматостатина, применявшегося до включения в исследование, в максимальной или близкой к максимальной дозе. Участие в исследовании приняли 198 пациентов с недостаточно контролируемой акромегалией (средний уровень СТГ $>2,5$ мкг/л и ИФР-1 в $>1,3$ раза превышающий верхнюю границу нормы с поправкой на пол и возраст). Через 6 мес терапии 15,4 и 20% пациентов, получавших Сигнифор® ЛАР 40 мг и 60 мг соответственно, достигли полного биохимического контроля СТГ и ИФР-1 по сравнению с 0% в группе сравнения, получавшей стандартную терапию. У подавляющего большинства пациентов, достигших биохимического контроля, это произошло уже в первые 3 мес терапии. У 81 и 70% пациентов, получавших Сигнифор® ЛАР 40 мг и 60 мг соответственно, отмечено уменьшение или стабилизация объема опухоли по данным МРТ к концу 6 мес по сравнению с исходными данными. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с терапией Сигнифор® ЛАР и препаратами сравнения, были гипергликемия и сахарный диабет.

Сигнифор® ЛАР вводится внутримышечно один раз в месяц, что удобно для пациента и может обеспечить хороший комплайнс.

Подготовила **Натали Мищенко**



3 M I C T

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Гострі порушення мозкового кровообігу

у хворих на цукровий діабет

Н.В. Пашковська, В.М. Пашковський 20-23

Ожирение как вызов современности

В.Л. Орленко, В.В. Корпачев, А.Е. Коваленко и др. 24-25

Порушення статевого розвитку у дівчаток

І.Б. Вовк, В.К. Кондратюк, В.Ф. Петербурзька..... 40-41

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Итоги 2015 года в диабетологии: ключевые исследования, инновационные препараты, новые клинические рекомендации

Б.Н. Маньковский 8-10

Мета-анализ исследований EDITION 1, 2 и 3: контроль гликемии и частота гипогликемии при применении нового инсулина гларгин 300 Ед/мл

по сравнению с инсулином гларгин 100 Ед/мл у лиц с СД 2 типа 12-14

Начало терапии СД 2 типа: основные принципы и наиболее частые ошибки

Б.Н. Маньковский	15
------------------------	----

Итоги XXII конгресса Международной диабетической федерации

В.Д. Очеретенко, И.А. Власенко 16-17

Кратал в комплексном лечении СД 2 типа: семь бед – один ответ. 18

ТИРЕОЇДОЛОГІЯ

Ураження серця при дифузному токсичному зобі: клінічні, імунологічні

та гормональні аспекти

В.І. Паньків.....26-27

L-тироксин в лечении гипотиреоза: форма имеет значение 28

Лечение первичного гипотиреоза: пути совершенствования

С.Т. Зубкова..... 29, 31

Зміни у підходах до лікування вузлів та раку щитоподібної залози

С.М. Черенько 32-35

Новости мировой тиреоидологии

Ю.А. Мануйлова, А.Е. Шведова.....36-37

Селен и щитовидная железа:

больше хороших новостей для врачей

A. Drutel, F. Archambeaud, P. Caron 38

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Эффективность лечения пасиреотидом в отношении качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга

S.M. Webb, J.E. Ware, A. Forsythe и соавт. 3-4

Сигнифор® ЛАР в лечении акромегалии.....	4
---	----------

Синдром поликистозных яичников: лабораторная диагностика

гиперандрогенного статуса женщины

О.В. Рыкова	42
-------------------	----

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

О нобелевской премии и не только 11

[illegible]

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»

19–21 квітня 2016 року

Київ, Україна, Київ, вул. Салютна, 2-5

За підтримки: • Президент України Під патронатом: • Кабінету Міністрів України • Міністерства охорони здоров'я України • Державного агентства України з питань лікарської справи • Національного інституту державної адміністрації	Офіційне партнерство: • Кабінету Міністрів України • Міністерства охорони здоров'я України • Державного агентства України з питань лікарської справи • Національного інституту державної адміністрації	Організатори: • Національний інститут державної адміністрації • Інститут «МедФорум» • Компанія LPIT
--	---	---

Тематичні партнери: TOSHIBA

КРАЇН	<< 20 >>	50	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	<< 350 >>	WWW.MEDFORUM.IN.UA	700
ВІДВІДУВАЧІВ	<< 10 000 >>	100	ДОПОВІДАЧІВ ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

MEDICA EXPO

Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMA EXPO

Міжнародна фармацевтична виставка

ВСЬОЮ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

У РАМКАХ ФОРУМУ ТА КОНГРЕСУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ, ШКОЛИ ТА МАІСТЕР-КЛАСИ

Тематичні напрями Конгресу:

- Організація і управління охороною здоров'я
- Дні приватної медицини
- Дні лабораторної медицини
- Медична радіологія
- Функціональна діагностика
- Телемедицина та медичні інформаційні системи
- Військова медицина
- Медицина невідкладних станів
- Хірургія, нейрохірургія, ендоскопія
- Фізіотерапія і реабілітація
- Травматологія та ортопедія
- Онкологія
- HEALTH BEAUTY
- Терapie
- Акушерство і гінекологія та неонатологія
- Офтальмологія
- Отоларингологія
- Урологія
- Організація і управління фармацією

ДЕТАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ WWW.MEDFORUM.IN.UA

3 питання участі у Форумі:
3 питання участі у Конгресі:

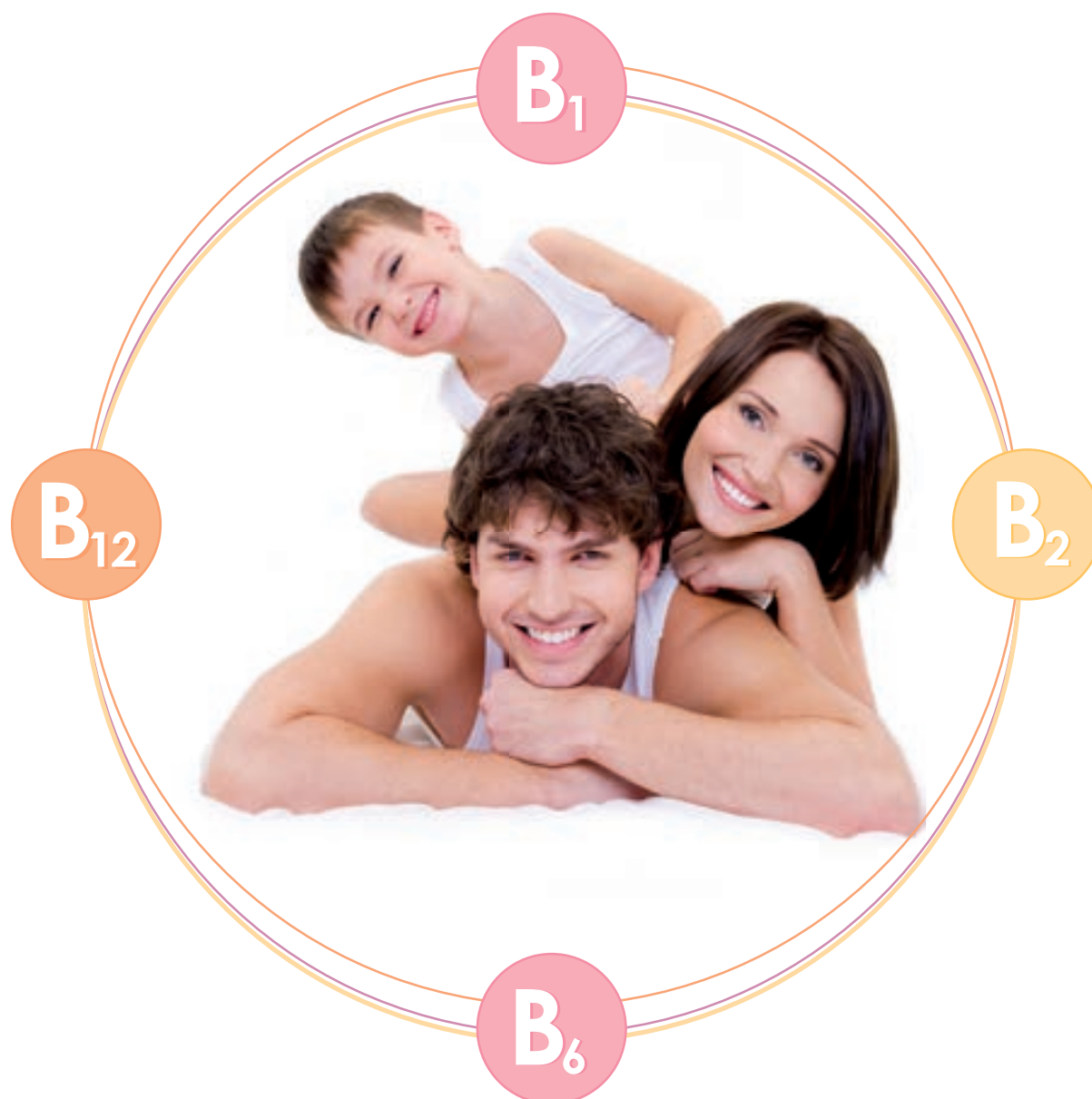
+380 (44) 206-10-16
+380 (44) 206-10-99

med@imt.kiev.ua
congress@medforum.in.ua



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 - Винчук 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 гідрохлориду 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.

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

Здоров'я України

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

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

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

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

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

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день

Медицна газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболичні 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, 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, 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. Пасєчнікова**, 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
- Л.Г. Розенфельд**, д.мед.н., професор, академік НАМН України
- С.С. Страфун**, д.мед.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- 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, заступник директора з наукової роботи 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

Медицна газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболичні розлади»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
ШЕФ-РЕДАКТОР **Наталія Міщенко**
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР **Станіслава Шапошнікова**
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР **Олексій Терещенко**
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР **Антон Вовчек**

ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ **Ірина Сандул**
Анна Аксьонова
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ **Інна Мартиненко**
ДИЗАЙНЕРИ **Олена Дудко**
Максим Маліков
Ірина Лесько
Наталія Дехтяр
Олександр Воробйов
Олія Ромась
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Наталія Семенова**
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ **Юлія Башкірова**
Інна Головка
Зоя Маймескул
Мирослава Табачук
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА **Івалін Крайчев**
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Бадеха**

Свідоцтво КВ № 14878-3849Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37632

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

Адреса для листів:

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

Контактні телефони:

Редакція **521-86-98, 521-86-97**
Відділ маркетингу **521-86-91, 521-86-86**
Відділ передплати та розповсюдження **364-40-28**

Газета віддрукована в ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.

Підписано до друку 23.12.2015 р.
Замовлення № Наклад **15 000** прим.
Юридично підтверджений наклад.

Итоги 2015 года в диабетологии:

ключевые исследования, инновационные препараты, новые клинические рекомендации



Б.Н. Маньковский

Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современности, поэтому на изучение возможностей его профилактики и лечения выделяются значительные средства. Каждый год приносит новые открытия, достижения, знания, которые позволяют сделать следующий шаг на пути к повышению эффективности лечения этого серьезного инвалидизирующего заболевания. Насколько плодотворным стал 2015 г. для мировой и отечественной диабетологии? Какими важными научными данными пополнилась доказательная база? Какие новые препараты появились в арсенале врачей? Какие изменения в современных подходах к диагностике и лечению СД заслуживают особого внимания?

Подвести итоги года мы попросили ведущего диабетолога нашей страны, главного внештатного специалиста МЗ Украины по эндокринологии, заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии им. П.Л. Шупика (г. Киев), члена-корреспондента НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.

Эпидемия СД не сбавляет оборотов

В конце года Международная диабетическая федерация (IDF) представила 7-е издание Диабетического атласа, в котором обобщаются актуальные данные по эпидемиологии СД и его осложнений. По оценкам экспертов IDF, количество людей, страдающих СД, уже достигло 415 млн. При этом рост заболеваемости диабетом существенно опережает прогнозы экспертов. Если еще 10 лет назад предполагалось, что к 2025 г. число лиц с СД составит 330 млн, то уже в 2011 г. этот показатель превысил 360 млн. К 2040 г. ожидается увеличение количества больных СД до 642 млн человек, однако и в этот раз прогнозы экспертов могут оказаться слишком оптимистичными.

С ростом заболеваемости СД увеличивается и смертность, связанная с этой патологией. Каждые 6 секунд в мире добавляется 2 новых случая диабета, и один человек умирает от его осложнений. Подсчитано, что в США от СД и его осложнений погибает больше людей, чем от двух таких смертельно опасных заболеваний, как рак грудной железы и СПИД. В мире ситуация не лучше — от СД в год умирает больше людей, чем от СПИДа, малярии и туберкулеза вместе взятых. В целом ежегодно около 5 млн человек умирают непосредственно от СД и его осложнений. И это без учета тех случаев, где непосредственной причиной смерти становится церебро- и кардиоваскулярная патология, заболеваемость которой у лиц с диабетом существенно выше, чем в общей популяции.

Ежегодное количество смертей в мире



Рост заболеваемости СД отмечается не только в развитых странах, но и в странах со средним и низким уровнем экономического развития, где многие пациенты не имеют доступа к современным методам лечения СД и его осложнений. Поэтому данная проблема имеет серьезный социальный аспект.

Наконец, в связи с тем, что диабетом заболевают в основном лица трудоспособного возраста (40-59 лет), он является не только медицинской и социальной, но и огромной экономической проблемой. Кроме того, сегодня, по оценкам экспертов IDF, примерно 12% от все расходов на здравоохранение приходится на диабет, что составляет более 670 млрд долларов США в год.



Ключевые исследования года: в центре внимания — кардиоваскулярные исходы сахароснижающей терапии

В этом году были опубликованы результаты трех крупных исследований, посвященных оценке кардиоваскулярной безопасности новых сахароснижающих лекарственных средств. Напомню читателям, что в 2008 г. Управление по контролю качества продуктов и лекарственных средств США (FDA) обязало всех производителей сахароснижающих препаратов проводить постмаркетинговые исследования по изучению влияния их лекарственных средств на кардиоваскулярные исходы. Такое решение FDA было продиктовано неблагоприятным сердечно-сосудистым профилем безопасности розиглитазона, который был замечен уже после широкого внедрения препарата в клиническую практику.

Указанные исследования по дизайну и задачам похожи между собой. Это клинические испытания типа non inferiority, целью которых является показать, что препарат не опасней плацебо в плане кардиоваскулярных осложнений. Они проводятся по сходному протоколу с участием пациентов высокого или очень высокого кардиоваскулярного риска, поскольку именно в такой когорте неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты препарата проявятся быстрее.

Обычно пациентов разделяют на две группы: стандартной сахароснижающей терапии в комбинации с исследуемым препаратом или плацебо. То есть по сути оценивается безопасность добавления препарата к стандартной сахароснижающей терапии. Важно подчеркнуть, что в подобных исследованиях не ставится задача продемонстрировать преимущества сахароснижающей эффективности исследуемого препарата. Более того, авторы стараются не допустить большого расхождения по уровню гликемического контроля между группами за счет адекватной интенсификации лечения в контрольной группе, поскольку такое различие может исказить результаты по кардиоваскулярным конечным точкам. Следует также отметить, что практически все участники этих исследований получают качественное лечение, направленное на коррекцию других факторов сердечно-сосудистого риска — статины, ацетилсалициловую кислоту, ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину II, β-адреноблокаторы. Достичь дополнительного улучшения кардиоваскулярных исходов с помощью исследуемого препарата в такой популяции очень сложно. Можно также заметить, что во всех исследованиях срок наблюдения представляет собой не точное количество лет. Это связано с тем, что длительность наблюдения определяется заранее оговоренным количеством сердечно-сосудистых событий, необходимых для получения адекватных статистических данных.

Большинство проведенных до настоящего времени крупных клинических исследований по изучению влияния сахароснижающих средств на кардиоваскулярные конечные точки смогли показать только отсутствие негативного эффекта. В частности, нейтральные результаты были получены в представленных в прошлом году исследованиях SAVOR-TIMI (с саксаглиптином) и EXAMINE (с алоглиптином). В этом году были опубликованы результаты TECOS (с ситаглиптином), ELIXA (с ликсисенатидом) и EMPA-REG OUTCOME (с эмпаглифлозином).

Масштабное исследование **TECOS** по изучению кардиоваскулярной безопасности ингибитора дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) ситаглиптина проводилось в 673 медицинских центрах 38 стран мира. Исследование включило более 14 тыс. пациентов с СД 2 типа старше 50 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями и уровнем гликозилированного гемоглобина от 6,5 до 8% на фоне приема других сахароснижающих средств (метформин, пиоглитазон, производные сульфонилмочевины, инсулин).

Показатели кардиоваскулярной смертности, кардиоваскулярной заболеваемости (инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия) оказались практически одинаковыми в группах пациентов, получавших ситаглиптин либо плацебо. Так, частота комбинированной первичной конечной точки, включавшей основные серьезные сердечно-сосудистые события, составила 11,4% в группе ситаглиптина (4,06 события на 100 пациенто-лет) и 11,6% в группе плацебо (4,17 на 100 пациенто-лет). Общая смертность составила 7,5% в группе ситаглиптина и 7,3% в группе плацебо (ОР 1,01; 95% ДИ 0,90-1,14; p=0,88).

После получения результатов исследования SAVOR-TIMI, продемонстрировавших повышение риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности у пациентов с СД 2 типа на фоне терапии другим ингибитором ДПП-4 саксаглиптином, клиницистов очень интересовал вопрос — не повышает ли ситаглиптин риск развития сердечной недостаточности? Однако в группе ситаглиптина в исследовании TECOS не было отмечено повышения частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности, то есть была показана полная сердечно-сосудистая безопасность этого препарата.

Исследование **ELIXA**, посвященное оценке влияния агониста глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) ликсисенатида на сердечно-сосудистые исходы, включило более 6 тыс. пациентов. В этом клиническом испытании также не было обнаружено статистически значимой разницы между группами ликсисенатида и плацебо по первичной комбинированной конечной точке, включавшей сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии (13,4 vs 13,2%; ОР 1,02; 95% ДИ 0,89-1,17).

После получения результатов исследований SAVOR-TIMI, EXAMINE, TECOS и ELIXA клиницисты стали привыкать к мысли, что подобные исследования сахароснижающих препаратов могут в лучшем случае показать сердечно-сосудистую безопасность терапии, что впрочем и является основным требованием FDA. Поэтому совершенно

неожиданными оказались результаты исследования **EMPA-REG OUTCOME**, в котором представитель нового класса сахароснижающих препаратов, ингибиторов натрий-глюкозных ко-транспортёров 2 типа (SGLT2), эмпаглифлозин существенно снизил общую и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с СД 2 типа по сравнению с плацебо. Напомню, что представители SGLT2 подавляют реабсорбцию глюкозы в проксимальных почечных канальцах, что приводит к усилению ее выведения с мочой и соответствующему снижению гликемии. Это было многоцентровое международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием более 7 тыс. пациентов с СД 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений из 42 стран. Их рандомизировали в группы лечения эмпаглифлозином (10 мг или 25 мг один раз в день) или плацебо в дополнение к стандартной терапии диабета и сердечно-сосудистым препаратам. Первичной конечной точкой исследования было время до первого серьезного сердечно-сосудистого осложнения (смерть, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт). Пациентов наблюдали в среднем в течение 3,1 года. Уже в первые месяцы от начала исследования кривые кардиоваскулярной смертности начали расходиться. К концу исследования риск смерти от любой из причин в группе эмпаглифлозина был ниже по сравнению с группой плацебо на 32%, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – на 38%.

Результаты удивили ученых и клиницистов, в частности потому, что достоверного влияния препарата на частоту нефатального инфаркта миокарда или инсульта отмечено не было. То есть эмпаглифлозин снижал именно кардиоваскулярную смертность. Кроме того, препарат на 35% снизил риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Каков механизм столь значительного влияния препарата на снижение смертности остается непонятным, хотя уже предложено несколько гипотез для объяснения этого наблюдения.

Во-первых, эмпаглифлозин снижает уровень артериального давления (АД), что является классовым эффектом ингибиторов SGLT2 и обусловлено осмотическим диурезом. Однако снижение уровня АД было слишком незначительным для столь выраженного сокращения смертности. Более того, частота инсульта, который обычно опосредует фатальное влияние артериальной гипертензии, не только не снижалась в группе эмпаглифлозина, но и имела статистически недостоверную тенденцию к повышению.

Причиной снижения смертности не мог быть и сахароснижающий эффект препарата, поскольку он был очень умеренным, а также снижение веса, которое тоже было незначительным. Кроме того, никогда ранее не было отмечено такого эффекта в отношении смертности даже при более значительном уменьшении массы тела.

Более вероятным является влияние эмпаглифлозина на функцию миокарда за счет осмотического диуреза. Подтверждается эта гипотеза снижением в группе эмпаглифлозина частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 35%. Для уточнения данной теории необходимо проведение более углубленного анализа.

Возможно, результаты исследования **EMPA-REG OUTCOME** открывают новую эру в диабетологии, а ингибиторы SGLT2 вскоре станут препаратами первой линии терапии СД 2 типа. Однако большинство экспертов все же считают, что кардинальное изменение схемы терапии пациентов с СД 2 типа является преждевременным. Эмпаглифлозин отстает от метформина (препарата первой линии) и по сахароснижающему эффекту, и по доступности. Кроме того, эмпаглифлозин является новым и еще недостаточно изученным препаратом, а 3 года – это недостаточный срок для оценки некоторых побочных эффектов препарата (например, влияния на костную систему). Но уже сегодня благодаря результатам **EMPA-REG OUTCOME** эмпаглифлозин, безусловно, заслуживает большего внимания как препарат второй линии в дополнение к метформину.

Пока неясно, является ли полученный эффект снижения кардиоваскулярной смертности классовым или характерным только для эмпаглифлозина. Ответить на этот вопрос можно будет не ранее, чем через 3-4 года, когда завершатся подобные исследования с канаглифлозином (**CANVAS**) и дапаглифлозином (**DECLARE-TIMI 58**).



Контроль артериального давления у больных СД: снова ужесточение целей лечения?

В этом году были представлены результаты двух исследований, которые заставляют клиницистов вновь вернуться к обсуждению целесообразности более интенсивного контроля систолического АД (<120 мм рт. ст.) у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, в том числе у лиц с СД. Это исследование **SPRINT** и продолжение антигипертензивной ветви исследования **ACCORD**.

Исследование **SPRINT** с участием более 9 тыс. пациентов высокого риска показало более низкую частоту сердечно-сосудистых событий и меньшую общую смертность в группе с целевым уровнем систолического АД <120 мм рт. ст. по сравнению с пациентами, у которых целевой показатель составлял <140 мм рт. ст. Снижение первичной конечной точки достигло 27% и было статистически значимым. Вторичный анализ показал, что участники интенсивной группы получали в среднем по три антигипертензивных препарата, а стандартной группы – по два. Исследование **SPRINT** было остановлено досрочно в связи с очевидными преимуществами интенсивного контроля АД и необходимостью максимально быстрого ознакомления медицинской общественности с полученной информацией. Однако это клиническое испытание не включало больных СД.

Также недавно были представлены результаты последующего наблюдения за 3957 участниками исследования **ACCORD** в течение 54-60 мес (программа **ACCORDION**). После завершения основного этапа исследования обе группы получали сопоставимую антигипертензивную терапию, в результате чего разница между группами по систолическому АД сократилась с 14,5 мм рт. ст. до 4,2 мм рт. ст. Основным период исследования **ACCORD** продемонстрировал недостоверное снижение частоты сердечно-сосудистых событий (первичная комбинированная конечная точка) на 12% в группе интенсивного контроля АД, что, соответственно, не могло быть учтено при составлении клинических руководств. И хотя было показано статистически значимое влияние на частоту инсульта, это была всего лишь одна из восьми вторичных конечных точек, что не было расценено как убедительное доказательство преимуществ интенсивного контроля АД. В программе **ACCORDION** также не было показано достоверного снижения частоты первичной конечной точки при интенсивном контроле АД в общей популяции исследования, однако значимый результат был получен в подгруппе стандартного гликемического контроля (ОР 0,79, 95% ДИ 0,65-0,96). Предполагается, что именно интенсивный контроль гликемии, который, как известно, в исследовании **ACCORD** показал неблагоприятные результаты, мог помешать продемонстрировать преимущества интенсивного контроля АД.

И хотя эти данные вторичного анализа, они заслуживают особого внимания в свете результатов **SPRINT**, а также установленной ранее тенденции к снижению первичной конечной точки и достоверного снижения риска инсульта во время основного этапа **ACCORD**. Как минимум необходимо продолжение обсуждения целевых уровней АД для пациентов с СД, – считают многие эксперты. Что же касается рутинной практики, то на данном этапе клиницистам стоит индивидуально подходить к определению целевых уровней АД у больных СД, устанавливая более жесткие цели тем пациентам, у которых это представляется реализуемым и достаточно безопасным. Ну, и наконец, тот факт, что в **ACCORDION** снижение риска инсульта перестало быть статистически значимым, говорит нам о том, что контроль АД должен быть постоянным.

Новые препараты для лечения СД: «угрожайный» год на инсулины

В этом году в клиническую практику вошли новые препараты инсулина. В августе FDA одобрило новый базальный аналог инсулина длительного действия деглюдек (Тресиб), который применяется 1 раз в сутки. Его преимуществом является отсутствие необходимости введения в одно и то же время суток при сохранении оптимального контроля гликемии. Препарат может

назначаться в комбинации с инсулиновыми аналогами короткой продолжительности действия. Более того, FDA одобрило комбинированный препарат Райзодег, содержащий инсулин деглюдек и инсулин короткого действия аспарт. Европейское медицинское агентство зарегистрировало эти препараты еще в начале 2013 года.



Буквально пару недель назад FDA окончательно одобрило первый биосимиляр инсулина гларгин Басаглар 100 Ед/мл (на европейский рынок он вышел под названием Абасаглар). Предварительное одобрение FDA предоставило препарату еще в августе 2014 года, но оно было условным до устранения вопросов по патентной защите.

В то же время производитель оригинального инсулина гларгин сделал шаг вперед в совершенствовании своего препарата и представил врачам Тожео – более концентрированный инсулин гларгин (300 Ед/мл по сравнению с 100 Ед/мл в препарате Лантус). В лучшую сторону изменились фармакокинетические свойства этого инсулина с еще меньшей выраженностью пика действия и, соответственно, более низким риском гипогликемии, чем у препарата Лантус. Недавний метаанализ, включивший три исследования программы **EDITION**, подтвердил сокращение частоты гипогликемии при применении Тожео по сравнению с Лантусом.

Новые клинические рекомендации: в фокусе – индивидуализация терапии

Начало текущего года ознаменовалось появлением сразу двух обновленных клинических руководств по диагностике и лечению СД – консенсуса Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (**EASD**) и Американской диабетической ассоциации (**ADA**), а также рекомендаций **ADA**, которые традиционно пересматриваются в начале года.



Свой последний консенсус по коррекции гипергликемии у пациентов с СД 2 типа **ADA** и **EASD** опубликовали еще в 2012 г. Его ключевым посылом стал пациент-ориентированный подход к ведению больных СД 2 типа, подразумевающий индивидуализацию целей и схем терапии, а также максимальное привлечение пациентов к принятию клинических решений. Принцип ориентированности на пациента сохраняется и в обновленном консенсусе 2015 г., в который включили некоторые новые данные, полученные в недавних клинических исследованиях. Кардинальных изменений не претерпели ни подход к определению целей терапии, ни алгоритм лечения. Самым существенным изменением стало появление нового класса сахароснижающих средств – ингибиторов SGLT2. Некоторые уточнения были внесены в описание тиазолидиндионов и ингибиторов ДПП-4. Также в обновленном консенсусе подчеркивается необходимость смягчения ограничений по применению метформина у лиц с нарушениями функции почек с целью более широкого применения этого важного лекарственного средства у пациентов со стабильной хронической болезнью почек легкой и средней степени тяжести. Значительно большее внимание уделено ведению пациентов с поздними стадиями диабета, у которых бывает сложно достичь контроля гликемии. В частности, предлагается новый подход – комбинация агонистов ГПП-1 (как короткодействующих, так и более новых лекарственных форм для применения один раз в неделю) с базальным инсулином.

Ключевые изменения в редакции руководства **ADA** 2015 г. касаются применения статинов у больных СД, целевых уровней диастолического АД и гликемии натощак, целевого уровня HbA1c у детей, применения электронных сигарет и некоторых других положений.

Продолжение на стр. 10.

Итоги 2015 года в диабетологии:

ключевые исследования, инновационные препараты, новые клинические рекомендации

Продолжение. Начало на стр. 8.

Эксперты ADA пересмотрели рекомендации по применению статинов у лиц с СД с целью их согласования с рекомендациями Американского колледжа кардиологии (ACC) и Американской ассоциации сердца (AHA). Как и в рекомендациях ACC/AHA в новом руководстве ADA сделан акцент на применении статинов, исходя из профиля риска, а не показателей липопротеинов низкой плотности. В результате применение статинов согласно рекомендациям ADA показано практически всем пациентам с диабетом (за исключением лиц моложе 40 лет без других сердечно-сосудистых факторов риска и кардиоваскулярных заболеваний). Диапазон целевых уровней гликемии натощак изменен с 70-130 мг/дл на 80-130 мг/дл с целью отражения новых данных по сравнению средних уровней глюкозы крови с показателем гликозилированного гемоглобина. Целевой уровень диастолического АД был повышен с 80 мм рт. ст. до 90 мм рт. ст. Что касается лечения СД у детей, то установлен целевой уровень HbA1c менее 7,5% для детей любого возраста. Была выделена отдельная секция по ведению пациенток с СД во время беременности, которая обобщает информацию, ранее разбросанную по разным разделам. Наконец, обновлен и формат стандартов — теперь они опубликованы в виде единого, а не отдельных документов.



Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE) и Американская коллегия эндокринологии (ACE) также представили в этом году обновленное клиническое руководство по СД. Предыдущая версия рекомендаций была опубликована еще в 2011 году. В целом подходы к ведению пациентов с СД в этом руководстве предполагают индивидуализацию терапии и схожи с рекомендациями других авторитетных организаций, но есть и несколько отличий. Во-первых, консенсус AACE/ACE устанавливает более жесткий целевой уровень HbA1c для большинства взрослых пациентов с СД — менее 6,5% по сравнению с 7%, рекомендованными ADA и согласительным документом EASD/ADA, но также с возможностью индивидуализации гликемических целей. Во-вторых, они указывают на необходимость проведения теста на толерантность к глюкозе или определения уровня глюкозы крови натощак у пациентов, у которых скрининг показал пограничный «предиабетический» уровень HbA1c (5,5-6,4%). И наконец, алгоритм сахароснижающей терапии СД 2 типа, предложенный AACE/ACE, разрешает начинать лечение не только с метформина, но и с агонистов ГПП-1, ингибиторов ДПП-4, ингибиторов SGLT2 или ингибиторов α-глюкозидазы. Тиазолидинионы, препараты сульфонилмочевины и глиниды можно рассматривать как альтернативные варианты. Пациентам с уровнем HbA1c более 7,5% рекомендована стартовая комбинированная терапия метформином (при отсутствии противопоказаний) и каким-либо другим сахароснижающим средством, при HbA1c более 9% следует начинать лечение с инсулинотерапии с или без метформина.



Не с первой попытки удалось утвердить рекомендации по лечению СД 2 типа Национального института здоровья и качества медицинской помощи (NICE) Великобритании. Опубликованный в начале года вариант рекомендаций вызвал шквал критики. Британские клиницисты были возмущены тем,

что репаглинид был рекомендован как основная альтернатива метформину при его непереносимости или противопоказаниях к назначению, а также как препарат второй линии в комбинации с метформином. Эксперты обратили внимание на то, что репаглинид характеризуется высоким риском гипогликемии и прибавки веса, а также должен приниматься три раза в сутки перед едой, что негативно сказывается на compliance. Кроме того, пиоглитазон был рекомендован в качестве основного препарата второй линии в комбинации с метформином. В то же время в руководстве даже не упоминались новые сахароснижающие препараты — ингибиторы SGLT2. Многие эксперты выступили с заявлениями, что такие рекомендации в лучшем случае будут игнорироваться, а в худшем могут нанести вред пациентам. NICE возобновил консультации по проекту и дважды вносил в него коррективы, убрав наиболее неоднозначные рекомендации. Окончательный вариант, представленный в декабре, вроде бы устроил медицинскую общественность Великобритании, хотя и не без замечаний. Из спорных осталась рекомендация интенсифицировать лечение, если на фоне монотерапии уровень HbA1c составляет 7,5% или выше. Многие эксперты считают, что интенсифицировать лечение нужно уже при показателе 7%, особенно у относительно молодых пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний. Еще один спорный момент касается инсулинотерапии при СД 2 типа. Британское руководство рекомендует базальный человеческий инсулин как основной препарат, а аналоги — как альтернативу у тех пациентов, которые не достигают контроля или испытывают частые эпизоды гипогликемии на стандартной инсулинотерапии. Это положение не нравится представителям общественного диабетического движения. Но в целом это руководство, как и рекомендации других организаций, делает все больший акцент на индивидуализации лечения.



International Diabetes Federation

Заслуживает упоминания и новое руководство IDF по здоровью глаз у больных СД. Основной предмет рекомендаций — диабетическая ретинопатия, которая, по утверждению экспертов IDF, отмечается у каждого третьего пациента с СД. В руководстве рекомендовано проведение скрининга у больных СД 1 типа через 5 лет после выявления диабета, а у пациентов с СД 2 типа — сразу после установления диагноза. Повторное обследование необходимо в дальнейшем проводить каждые 1-2 года. Минимальный объем исследований должен включать оценку остроты зрения, осмотр глазного дна, измерение внутриглазного давления, исследование прозрачных сред глаза с помощью щелевой лампы. Среди основных подходов к лечению диабетической ретинопатии указаны лазерная фотокоагуляция, интравитреальное введение анти-VEGF препаратов и кортикостероидов, витрэктомия.



Реформирование системы оказания медицинской помощи больным СД в Украине: шаг за шагом

Что касается нашей страны, следует напомнить о внедрении рецептурной системы обеспечения инсулинами, подготовка к которому проводилась в течение всего года. Кабинет министров Украины принял решение о том, что уже с 2016 года больные будут получать препараты инсулина по рецептурной системе. Она подразумевает бесплатное предоставление инсулина пациентам в аптеках в соответствии с выписанным рецептом с последующим возмещением стоимости

выданных препаратов аптекам из государственного бюджета. Именно такая система в настоящее время применяется практически во всех развитых странах мира. В чем же ее преимущества?

Во-первых, при такой системе обеспечения инсулином отпадает необходимость в проведении тендерных закупок, открывающих путь коррупции. Кроме того, эти тендеры обычно проходят достаточно сложно, поскольку регулярно блокируются конкурирующими компаниями и дистрибьюторами. Это приводит к затягиванию закупок инсулинов, и пациенты вынуждены самостоятельно покупать жизненно необходимые препараты.

Во-вторых, рецептурная система дает определенную свободу врачу в выборе инсулина, что в конечном итоге будет способствовать улучшению контроля диабета. В настоящее время врачи вынуждены подстраивать лечение под те препараты инсулина, которые были закуплены.

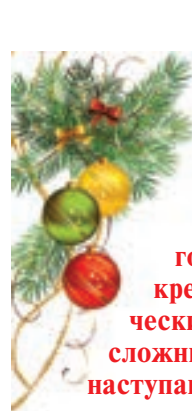
В-третьих, при тендерной системе инсулин часто поступает в том числе в те лечебные учреждения, где отсутствуют соответствующие условия для его хранения. Несоблюдение температурного режима приводит к утрате свойств препарата и, соответственно, снижению его активности. В аптеке же имеются все необходимые условия для хранения инсулина.

При рецептурной системе врачи смогут более широко назначать аналоги инсулина, однако совершенно очевидно, что не все пациенты смогут бесплатно получать эти дорогостоящие препараты, цена которых в несколько раз выше стоимости генноинженерных человеческих инсулинов. Такая возможность будет у больных, у которых есть медицинские показания к применению аналогов инсулинов (частые гипогликемии) или инсулина в картридже (низкая острота зрения), а также у лиц, которые уже достигли хорошего контроля гликемии на аналогах инсулина. Пациенты, у которых на фоне терапии аналогами инсулина показатели контроля гликемии остаются неудовлетворительными, бесплатно получать эти препараты не будут. Отсутствие контроля означает, что больной не выполняет рекомендации врача либо аналог просто не является оптимальным препаратом в данном случае. Такие пациенты будут переведены на бесплатный генноинженерный человеческий инсулин. Если человек не имеет медицинских показаний к применению аналогов, но желает получать такой инсулин, он может выступить сооплатателем, то есть будет оплачивать не всю стоимость инсулина, а только разницу между ценой аналога и человеческого генноинженерного инсулина. Бесплатно аналогичный инсулин будут получать дети и беременные женщины.

Важным является и вопрос ценообразования. Предполагается, что будут введены референтные цены на инсулины, соответствующие ценам наших стран-соседей.

Кроме того, будет создан оперативный реестр, в котором будет вестись учет количества нуждающихся в инсулине больных, доз и вида выданных препаратов.

Следует уточнить, что рецептурная система обеспечения инсулинами не является чем-то абсолютно новым для нашей страны. Черниговская, Полтавская, Кировоградская и Сумская области уже достаточно давно перешли на эту систему в качестве пилотного проекта и не имеют проблем, связанных со срывами тендеров и задержкой закупок. Более того, как показывают статистические данные, в тех областях, которые перешли на эту систему обеспечения инсулинами, значительно снизилась частота urgentных поступлений больных в стационары с острыми осложнениями диабета, в первую очередь с гипогликемической комой.



В заключение хочу поздравить читателей газеты «Здоровье Украины» с наступающим Новым годом и Рождеством и пожелать крепкого здоровья, оптимизма и творческих успехов. Все мы пережили очень сложный год, и хочется надеяться, что наступающий год будет более спокойным и мирным. Пусть 2016 год станет богатым на приятные события и позитивные эмоции для каждой украинской семьи.

О Нобелевской премии и не только



Нобелевская премия в области физиологии и медицины 2015 года присвоена совместно ирландскому ученому Уильяму Кэмпбеллу, японскому профессору Сатоси Омура, а также китайской исследовательнице Юю Ту за изобретение принципиально новых препаратов, эффективных в борьбе с распространенными паразитарными инфекциями.

Нобелевский триумф антибиотика и... фитопрепарата

Американский биохимик ирландского происхождения — профессор Уильям Кэмпбелл, а также японский профессор Сатоси Омура разделили между собой половину премии за создание нового класса лекарственных препаратов. Благодаря их исследованиям получен новый антибиотик на основе авермектинов — продуктов жизнедеятельности актиномицета *Streptomyces avermitilis*, эффективный в лечении инфекций, вызванных паразитическими круглыми червями.

Продуцент авермектинов выделен и исследован профессором С. Омура. Ему удалось изучить и клонировать все 17 генов, связанных с авермектином, изучить функцию каждого гена и механизм биосинтеза нового антибиотика. На сегодняшний день *S. avermectin* является единственным источником производства авермектина.

Ивермектин (дери́ват авермектина) изучался профессором С. Омура в сотрудничестве с профессором Уильямом Кэмпбеллом. Вначале новое соединение изучалось в качестве глистогонного средства для животных. Позднее было установлено, что это довольно безопасный и эффективный противопаразитарный препарат также для человека. В результате появления ивермектина в мире удалось существенно снизить распространенность онхоцеркоза (речной слепоты) и лимфатического филяриатоза (элефантиаза, слоновьей болезни) — заболеваний, вызываемых паразитическими круглыми червями и передающихся через укусы насекомых.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 99% инфицированных онхоцеркозом проживают в более чем тридцати странах Африки к югу от Сахары. Симптомы заболевания включают сильный зуд, обезображивающие состояния кожи, нарушения зрения и стойкую слепоту. Элефантиаз приводит к тяжелой форме инвалидности и социальной стигматизации; угрозе этого заболевания подвержены более 1,4 млрд человек в 73 странах, около 40 млн человек стали инвалидами. Согласно заявлению ВОЗ появление ивермектина позволит в глобальном масштабе устранить онхоцеркоз к 2025 году, а лимфатический филяриатоз — к 2020 году.

Сегодня ивермектин оценивается как одна из наиболее важных молекул для лечения человека и животных. По масштабам своего влияния на мировое здравоохранение он конкурирует с пенициллином, ежегодно вводится более чем 300 млн людей.

Вторая половина Нобелевской премии в области физиологии и медицины присвоена китайскому химику-фармацевту Юю Ту за открытие в области борьбы с малярией. Она является автором нового лекарственного средства под названием артемизинин, созданного на основе экстракта полыни (*Artemisia annua*), известной в Китае как кингхао. Открытие этого вещества рассматривается как значительный прорыв в области тропической медицины, приведя к спасению миллионов жизней и оздоровлению людей в 20 тропических развивающихся странах.

Первое упоминание о приготовлении средства на основе полыни, эффективного в борьбе с характерным симптомом малярии или «перемежающейся лихорадкой», Ю. Ту обнаружила при изучении трактата по китайской медицине 1600-летней давности. Более позднее упоминание о холодной экстракции было найдено в трактате Ge Hong, где сказано: «Горстка кингхао погружается в два литра воды, отжать сок и пить все это». Китайка разработала более эффективный способ холодной экстракции с использованием эфира, который позволяет сохранить активность действующего вещества полыни.

По своей химической структуре артемизинин — сесквитерпен, в состав которого входит эндопероксидный мостик и лактонное кольцо. При применении артемизинина не отмечалось тяжелых побочных эффектов, не развивалась устойчивость возбудителей к терапии. «Конечно, это был действительно счастливый момент в моей карьере исследователя» — вспоминает Ю. Ту в одном из интервью.

Примечательно, что первая научная статья Ю. Ту, посвященная артемизинину, была опубликована анонимно в 1977 году. В 1981 году она представила результаты своих исследований на специальной встрече в ВОЗ. Мировое признание пришло к китайке только в 2011 г., когда плоды ее исследований уже активно использовались в лечении малярии.

О лауреатах



Уильям Сесиль Кэмпбелл (William C. Campbell) родился 28 июня 1930 года в г. Рамелтон, графство Донегал (Ирландия). В 1952 году окончил Тринити-колледж в Дублине с отличием в области зоологии. Продолжил обучение в США, в 1957 г. получил степень доктора философии в Висконсинском университете (University of Wisconsin-Madison). С этого момента и вплоть до 1990 года работал как биохимик и паразитолог в Институте терапевтических исследований Merck. В период с 1984 по 1990 гг. занимал должность старшего научного директора по экспериментальным исследованиям и развитию. В 2002 году У. Кэмпбелл избран членом Национальной академии наук США. В настоящее время — заслуженный почетный профессор Университета Дрю (г. Мэдисон, США). В свободное время увлекается настольным теннисом и греблей.

«Вы, должно быть, шутите!» — первое, что сказал ученый, когда ему по телефону сообщили о присуждении премии. Он отметил, что сразу не смог поверить в реальность награды, поскольку в создании любого нового лекарственного средства задействовано слишком много людей. «Одна из самых больших ошибок, которые мы сделали все вместе, — и это то, о чем я много пишу в течение последних 40 лет — это тщеславное мнение о том, что люди могут создавать новые молекулы не хуже самой природы, в плане их разнообразия и эффективности. В то же время природа постоянно производит молекулы, которые людям даже в голову не приходят» — заявил ученый.



Сатоси Омура (Satoshi Omura) родился 12 июля 1935 года в префектуре Яманаси (Япония). В 1963 году получил степень магистра наук в Токийском научном университете (Tokyo Science University), затем в 1968 году — степень доктора фармацевтических наук, в 1970 г. — степень доктора химии. В 1963-1965 гг. был научным сотрудником исследовательского центра Университета Яманаси (Yamanashi University). В 1965 г. ученый начал длительное сотрудничество с институтом Китасато (Kitasato Institute), первоначально в качестве исследователя, а впоследствии занимал различные должности вплоть до назначения в 1990 году на пост президента учреждения. В настоящее время он — заслуженный почетный профессор и специальный координатор исследовательского проекта, посвященного разработке новых лекарственных средств. Кроме того, с 2005 г. является профессором химии в Университете Уэсли (США). В 2014 году за открытие авермектинов профессор С. Омура был удостоен престижной научной премии Gairdner Global Health Award.

Сегодня профессор С. Омура продолжает интенсивно публиковаться. Кроме того, ученый является одним из ведущих в своей стране покровителей японского искусства, занимает должность президента Университета искусства и дизайна Йошиби. Ученый также опубликовал несколько томов личных эссе и ежегодно издает сборники персональных работ в области классической японской каллиграфии.



Юю Ту (Youyou Tu) родилась 30 декабря 1930 года в г. Нинбо, провинция Чжэцзян (Китай), и вся ее последующая профессиональная деятельность связана исключительно с родной страной. В 1948 году она окончила среднюю школу (Xiaoshi Middle School). С 1951 по 1955 год обучалась в Медицинской школе Пекинского университета (Peking University Medical School) на факультете фармацевтических наук, который закончила в 1955 году.

Далее в течение двух с половиной лет Ю. Ту обучалась традиционной китайской медицине, а после окончания обучения поступила на работу в Академию китайской медицины (сегодня — China Academy of Chinese Medical Sciences). В 1980 году удостоилась звания исследователя (в Китае эквивалентно профессору), а в настоящее время является ведущим ученым в Академии.

Юю Ту замужем за своим одноклассником, имеет двух дочерей. По ее словам, свое странное даже для Китая имя ей дал отец, взяв его из китайского поэтического изречения: «Олени блеют «Юю», когда едят дикую полынь». Связь этого изречения с последующим делом всей жизни она считает пророческим совпадением.

За открытие артемизинина в 2011 году китайка получила премию Ласкера в области клинической медицины. Отвечая на вопрос журналистов о своем отношении к награде, Ю. Ту просто ответила: «Я слишком стара, чтобы вынести это». Что ж, теперь бедной исследовательнице придется справляться с Нобелевской премией, причем при отягчающих обстоятельствах — она стала первой гражданкой Китайской народной республики, получившей престижную премию в области естественных наук.

Следует отметить, что Нобелевская премия 2015 года по химии вручена за исследования в области репарации ДНК. Престижную награду разделили британец шведского происхождения **Томас Линдаль** (Tomas Lindahl), американец **Пол Модрич** (Paul L. Modrich) и американец турецкого

происхождения **Азиз Санджар** (Aziz Sancar). Результаты их исследования перспективны в поиске путей лечения различных, в том числе онкологических, заболеваний. Как известно, в опухолевых клетках некоторые пути репарации заблокированы. Вещества-ингибиторы оставшихся путей, главным образом пути эксцизионной репарации оснований, сейчас рассматриваются как новые многообещающие препараты в онкологии. Лауреаты 2015 года внесли огромный вклад в изучение репарации ДНК: сегодня известно как минимум шесть разных механизмов ее восстановления, и к исследованию четырех из них нынешние лауреаты имеют непосредственное отношение.



Тем временем на обратной стороне Луны...

17 сентября, накануне оглашения первых нобелевских лауреатов 2015 года, в Гарвардском университете состоялась юбилейная 25-я церемония вручения Шнобелевской премии (Ig Nobel Prize) за достижения в науке, «которые сначала вызывают смех, а затем заставляют задуматься». Премия учреждена в 1991 году журналом Annals of Improbable Research (США). Премия привлекает внимание к научным работам, имеющим определенную ценность, но в заголовке или содержании которых есть элементы смешного. Согласно традиции, прибывшие на церемонию номинанты получают свою награду из рук реальных лауреатов Нобелевской премии.

Шнобелевскую премию 2015 года в области медицины разделили авторы четырех научных работ, так или иначе связанных с изучением влияния поцелуев. Три из них — авторства японского ученого **Хадзиме Кимата** (Hajime Kimata), доказавшего способность поцелуев предотвращать развитие некоторых видов аллергических реакций, прежде всего за счет влияния на иммунную систему целующихся. В последней из опубликованных работ ученый показал, что у пациентов с атопией поцелуи существенно снижают выработку аллерген-специфического иммуноглобулина Е.

Группа ученых из Института молекулярной биомедицины Коменского Университета (г. Братислава, Словакия) **Ярослава Дурдякова** (Jaroslava Durdiakova), **Наталья Камодьева** (Natalia Kamodyova) и **Петер Целек** (Peter Celec), а также еще четыре их соавтора получили Шнобелевскую премию за исследование рисков, связанных с поцелуями. Словацкие ученые доказали, что целующиеся обмениваются не только бактериями, живущими в ротовой полости, но и участками ДНК. Генетический материал партнера удавалось идентифицировать в образцах слюны даже спустя час после поцелуя — возможно, он сохраняется дольше (ученые рассчитывают на продолжение исследований).

В категории «Медицинская диагностика» Шнобелевская премия 2015 года вручена группе ученых, доказавших, что лежание полицейские усиливают страдания больных аппендицитом при их перевозке в карете скорой помощи, и это явление может быть значимым критерием ранней диагностики аппендицита. Основной автор исследования — британка **Хэлен Ашдаун** (Helen Ashdown).

Роль Шнобелевской премии не стоит недооценивать, вопреки ее кажущейся легкомысленности. За смешными на первый взгляд исследованиями часто скрываются серьезные научная работа и выдающиеся умы современности. Это подтверждает и тот факт, что один из ученых, удостоенный Шнобелевской премии, стал впоследствии нобелевским лауреатом. Так, в 2000 году Шнобелевскую премию по физике получил **Андрей Гейм** (Andre Geim) за левитирующую лягушку. В 2010 году Андрей Гейм стал лауреатом Нобелевской премии в области физики за практическое получение графена, став первым исследователем в истории, который был удостоен обеих наград.

«Необъятную сферу наук я себе представляю как широкое поле, одни части которого темны, а другие освещены. Наши труды имеют своей целью или расширить границы освещенных мест, или приумножить на поле источники света. Одно свойственно творческому гению, другое — проницательному уму, вносящему улучшения» — сказал когда-то французский философ Дени Дидро. Две премии, такие разные на первый взгляд, и все связанные с ними активности, так или иначе, помогают свету науки разограться ярче — каждая своим способом.

Подготовила **Катерина Котенко**

Источники:

www.nobelprize.org, www.who.int, www.satoshi-omura.info, www.theguardian.com, www.improbable.com

Мета-аналіз досліджень EDITION 1, 2 і 3: контроль глікемії і частота гіпоглікемії при застосуванні нового інсуліну гларгін 300 Ед/мл по порівнянню з інсуліном гларгін 100 Ед/мл у осіб з СД 2 типу

Был выполнен мета-анализ индивидуальных данных участников клинических исследований EDITION 1, 2 и 3, в которых проводилась оценка эффективности и безопасности применения нового инсулина гларгин 300 Ед/мл (Gla-300) по сравнению с инсулином гларгин 100 Ед/мл (Gla-100) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, получавших ранее базальный и прандиальный инсулин, базальный инсулин и пероральные сахароснижающие препараты или не получавших ранее инсулинотерапию.

Введение

СД 2 типа является комплексным гетерогенным заболеванием [1]. Необходимость в начале инсулинотерапии у лиц с СД 2 типа зависит от поведенческих особенностей и характеристик заболевания, например от образа жизни пациента и стадии болезни [2]. Изначально большинство людей с СД 2 типа контролируют гликемию без применения инсулина путем изменения образа жизни и приема одного или нескольких пероральных сахароснижающих препаратов. Но по мере прогрессирования заболевания у многих пациентов становится необходимым введение экзогенного инсулина.

Использование только базального инсулина во многих случаях является предпочтительным стартовым режимом инсулинотерапии, так как характеризуется более низким риском развития гипогликемии и реже приводит к увеличению массы тела по сравнению с предварительно смешанными инсулинами или многократными ежедневными инсулиновыми инъекциями (базально-болюсная терапия) [3]. На поздних стадиях заболевания для более эффективного контроля гликемии может потребоваться дополнительная терапия (например, использование быстродействующего инсулина или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1) [2]. Поэтому базальная инсулинотерапия должна быть эффективной и причинять минимальные неудобства в повседневной жизни при различных стадиях заболевания, начиная с пациентов, не получавших ранее инсулин, до тех больных, кто использует комбинированную инсулинотерапию.

Программа клинических исследований нового инсулина гларгин 300 Ед/мл (Gla-300) включила пациентов с широким диапазоном стадий СД 2 типа. В трех исследованиях фазы IIIa изучали эффективность и безопасность использования Gla-300 в сравнении с инсулином гларгин 100 Ед/мл (Gla-100) в различных популяциях больных СД 2 типа [4-6]. В двух из этих трех исследований принимали участие пациенты, получавшие ранее базальную инсулинотерапию: исследование EDITION1 включало больных СД 2 типа, недостаточно контролировавших заболевание с помощью базального и прандиального инсулина [4], а EDITION2 — лиц, получавших ранее базальную инсулинотерапию в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами [5]. В исследовании EDITION3 все участники ранее принимали только пероральные гипогликемические препараты и никогда не получали инсулинотерапию [6]. Результаты этих трех исследований показали, что терапия Gla-300 и Gla-100 в течение 6 месяцев обеспечивает сопоставимую эффективность в контроле гликемии, но при более низком риске развития гипогликемии при использовании Gla-300 [4-6]. Это объясняется более постоянным и продолжительным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем Gla-300 по сравнению с Gla-100 [7].

Хотя клинические характеристики Gla-300 были описаны в отдельных исследованиях программы EDITION, важно было определить, будут ли эти результаты устойчивыми в более разнообразной когорте больных СД 2 типа, которая точнее соответствует популяции пациентов с СД 2 типа в реальной клинической практике. Сходство конечных точек и дизайна всех трех исследований программы EDITION позволило провести мета-анализ индивидуальных данных пациентов.

Предварительно запланированный анализ должен был включать результаты только EDITION2 и EDITION3, так как при проведении исследования EDITION1 использовался быстродействующий инсулин, что теоретически могло привести к искажению результатов базальной инсулинотерапии. Однако сходный дизайн и непротиворечивые результаты позволили в конечном итоге объединить все три исследования с участием в общей сложности почти 2 500 человек. В данной работе сообщаются результаты мета-анализа всех трех исследований, включая показатели гликемического контроля, частоту гипогликемии и изменение массы тела пациентов за 6 месяцев терапии. Результаты предварительно запланированного обобщенного анализа исследований EDITION2 и EDITION3 приведены для демонстрации согласованности данных.

Дизайн и методы анализа

Дизайн и участники отдельных исследований

Все три исследования программы EDITION были многоцентровыми, рандомизированными, открытыми, проводимыми в двух параллельных группах клиническими испытаниями фазы IIIa (NCT01499082, NCT01499095, NCT01676220), результаты которых уже были представлены ранее [4-6]. Протоколы всех трех испытаний были одобрены соответствующими комитетами по этике, а сами исследования проводились в соответствии с Хельсинской декларацией и стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Все участники дали письменное информированное согласие.

Все исследования включали 2-недельный скрининг, 6-месячный период лечения и дополнительный 6-месячный период наблюдения для оценки безопасности терапии. В данной работе представлены результаты основного 6-месячного периода лечения.

Все участники исследований были старше 18 лет и имели диагностированный в соответствии с критериями ВОЗ СД 2 типа [8].

В исследовании EDITION1 включали пациентов, которые на момент отбора получали базальную терапию инсулином Gla-100 или НПХ-инсулином в комбинации с прандиальным инсулином в дозе более 42 ЕД/сутки, с или без метформина, с длительностью лечения не менее года.

В исследовании EDITION2 были включены больные, получавшие по меньшей мере в течение 6 месяцев базальную инсулинотерапию, причем в течение последних 4 недель использовался инсулин Gla-100 или НПХ-инсулин в дозе, превышающей 42 ЕД/сутки, в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами.

Для участия в исследовании EDITION3 пациенты должны были в течение 6 месяцев до начала скрининговой фазы использовать пероральные гипогликемические препараты и не иметь в анамнезе инсулинотерапии.

Критериями исключения были: уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) <7% во всех трех исследованиях, HbA1c >10% для EDITION1 и HbA1c >11% для EDITION3.

Лечение

Участники исследования были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы для получения 1 раз в сутки подкожной инъекции Gla-300 (Санофи, Париж, Франция; в исследованиях EDITION1 и 2 использовалась модифицированная шприц-ручка СолоСТАР®, в исследовании EDITION3 — модифицированная шприц-ручка Тактипен®).

или Gla-100 (Лантус®, Санофи; использовалась шприц-ручка СолоСТАР®). Точность модифицированной версии шприц-ручки СолоСТАР® была достаточной для применения инсулина Gla-300 в дозах более 39 ЕД. Модифицированная шприц-ручка Тактипен®, использовавшаяся в исследовании EDITION3, позволяла более точно титровать дозу препарата (с шагом в 1,5 ЕД) по сравнению с модифицированной шприц-ручкой СолоСТАР® (3 ЕД), что позволило подбирать адекватные дозы больным, не получавшим ранее инсулин. Все участники исследования титровали дозу инсулина для поддержания уровня глюкозы крови натощак, который они определяли самостоятельно, в целевом диапазоне 4,4-5,6 ммоль/л.

Конечные точки мета-анализа

Оба объединенных анализа были выполнены для оценки следующих конечных точек эффективности: изменение уровня HbA1c от исходного уровня к концу 6 мес; доля пациентов с HbA1c <7,0% через 6 мес лечения; изменение среднего уровня глюкозы крови натощак, самостоятельно определяемого пациентами перед введением инсулина, от исходного уровня к концу 6 мес; изменение концентрации глюкозы плазмы крови натощак, определяемой в лаборатории, от исходного уровня к концу 6 мес.

Предварительно определенные конечные точки безопасности и переносимости препаратов включали: долю участников, у которых возникал как минимум один эпизод ночной (00:00-05:59) гипогликемии или гипогликемии в любое время суток (24 ч), количество эпизодов гипогликемии на одного участника за 6-месячный период исследования и среднегодовой показатель частоты гипогликемии (в пересчете на одного участника на год).

Предварительно было определено «ночное окно» (00:00-05:59 часов) с целью исключения влияния вмешивающихся факторов, связанных с дневной активностью и приемами пищи.

Все эпизоды гипогликемии классифицировались в соответствии с определением Американской диабетологической ассоциации [9]:

- тяжелая гипогликемия — событие, требующее помощи посторонних лиц для введения углеводов, глюкагона или других реанимационных мероприятий;
- подтвержденная симптоматическая гипогликемия — событие, при котором типичные симптомы гипогликемии подтверждены измерением концентрации глюкозы плазмы крови менее 3,9 ммоль/л;
- бессимптомная гипогликемия — подтвержденная уровнем глюкозы плазмы крови менее 3,9 ммоль/л.

При проведении основного анализа оценивали совокупную частоту тяжелой и подтвержденной (симптоматической и бессимптомной) гипогликемии.

В обобщенном анализе клинических исследований EDITION1, 2 и 3 также проводилась оценка доз инсулина, вариабельности уровня глюкозы крови натощак, определяемого самостоятельно пациентами до введения инсулина, изменение массы тела и нежелательные явления.

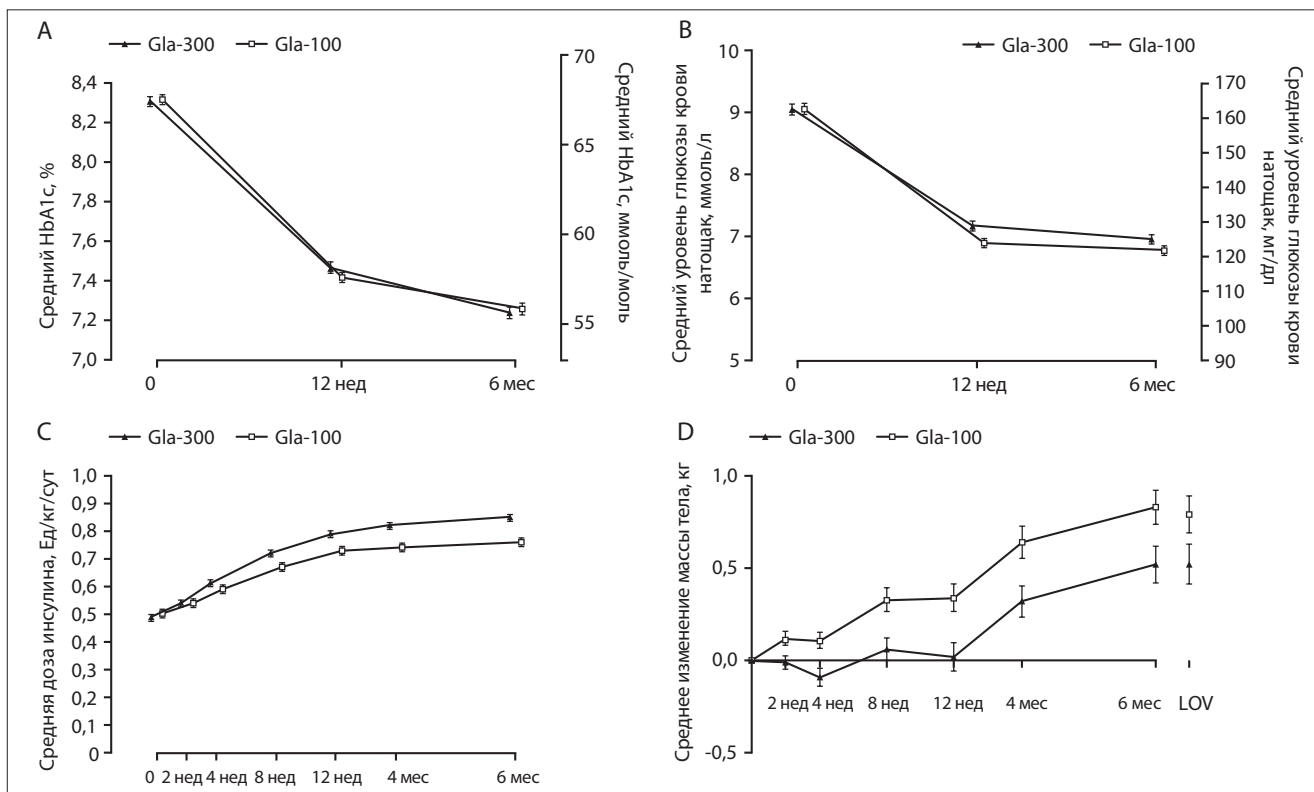


Рис. 1. Показатели HbA1c (А), уровня глюкозы крови натощак, измеренного в лаборатории (В), дозы инсулина (С) в mITT-популяции и изменение массы тела (D) в популяции оценки безопасности в течение 6 мес лечения по данным объединенного анализа трех исследований

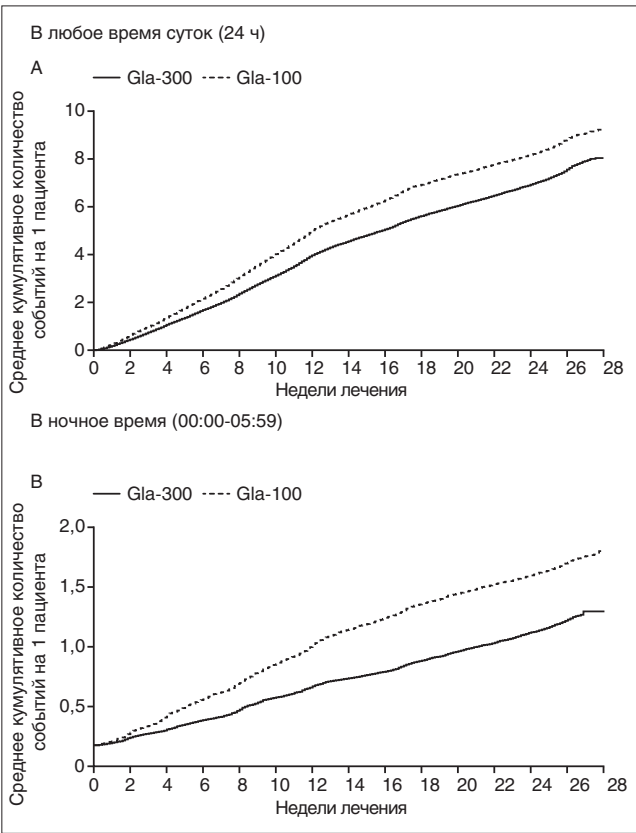


Рис. 2. Среднее кумулятивное количество случаев подтвержденной ($\leq 3,9$ ммоль/л) или тяжелой гипогликемии в любое время суток (А) или в ночное время (В) по данным объединенного анализа трех исследований (популяция оценки безопасности)

Результаты

Испытуемая популяция

Из 2496 участников, включенных в обобщенный анализ всех трех исследований программы EDITION, в группу инсулина Gla-300 было рандомизировано 1247 человек, а для получения инсулина Gla-100 – 1249. Модифицированная ITT-популяция (все рандомизированные пациенты, которые получили как минимум одну дозу исследуемого препарата, прошли исходное и еще как минимум одно обследование; mITT) включала 1239 пациентов, получавших Gla-300, и 1235 больных, получавших Gla-100. Исходные характеристики популяций отдельных исследований и обобщенного анализа представлены в таблице.

Однородность эффекта лечения

Показатель гетерогенности исследований для каждой конечной точки оказался статистически незначимым.

Контроль гликемии

В обобщенном анализе трех исследований среднее снижение уровня HbA1c было сходным в обеих группах лечения (рис. 1А). Среднее изменение уровня HbA1c через 6 месяцев терапии по отношению к исходным данным для обоих препаратов составило $-1,02 \pm 0,03\%$ (разница – 0,00, 95% ДИ от 0,08 до 0,07%).

Доля участников, достигших целевого уровня HbA1c $< 7,0\%$ после 6 месяцев терапии, также была сопоставимой в обеих группах лечения: 449 пациентов в группе Gla-300 (36,2%) и 438 (35,5%) – в группе Gla-100.

Измеренный в лаборатории уровень глюкозы плазмы крови натощак снизился в обеих группах (рис. 1В); среднее изменение через 6 мес от исходного уровня составило $-2,04 \pm 0,07$ ммоль/л для Gla-300 и $-2,26 \pm 0,07$ ммоль/л для Gla-100 (разница – 0,21, 95% ДИ 0,03-0,40 ммоль/л).

В обеих группах лечения также снизился средний уровень глюкозы крови натощак, самостоятельно определяемый пациентами. Среднее изменение через 6 мес от исходных значений было сопоставимым для Gla-300 и Gla-100 ($-1,43 \pm 0,08$ и $-1,34 \pm 0,08$ ммоль/л соответственно; разница – 0,09, 95% ДИ от 0,31 до 0,14 ммоль/л).

Таблица. Исходные характеристики рандомизированных популяций отдельных исследований программы EDITION и объединенного анализа всех трех исследований								
	Метаанализ		EDITION 1		EDITION 2		EDITION 3	
	Gla-300 (n=1247)	Gla-100 (n=1249)	Gla-300 (n=404)	Gla-100 (n=403)	Gla-300 (n=404)	Gla-100 (n=407)	Gla-300 (n=439)	Gla-100 (n=439)
Возраст, лет	58,7±9,3	58,5±9,5	60,1±8,5	59,8±8,7	57,9±9,1	58,5±9,2	58,2±9,9	57,2±10,3
Мужской пол, n (%)	657±52,7	649±52,0	217±53,7	210±52,1	187±46,3	185±45,5	253±57,6	254±57,9
Масса тела, кг	99,9±22,8	99,9±21,7	106,2±21,5	106,4±20,0	98,7±22,3	98,0±20,8	95,1±23,3	95,6±22,6
ИМТ, кг/м ²	34,7±6,9	34,8±6,4	36,6±6,8	36,6±6,1	34,8±6,6	34,8±6,1	32,8±6,9	33,2±6,6
Длительность диабета, лет	12,7±7,2	12,6±7,5	15,6±7,2	16,1±7,8	12,7±7,1	12,5±7,0	10,1±6,5	9,6±6,2
Длительность терапии базальными инсулинами, лет	5,24±4,51*	5,15±4,33*	6,7±4,7	6,5±4,8	3,78±3,73	3,83±3,34	N/A	N/A
Применение инсулина гларгин, n (%)	677±54,3	707±56,6	373±92,3	369±91,6	304±75,2	337±82,8	N/A	N/A
Применение бигуанидов, n (%)	1010±81,0	1022±81,8	227±56,2	236±58,6	388±96,0	383±94,1	394±90,6	402±92,0
Применение препаратов сульфонилмочевины, n (%)	276±22,1	269±21,5	1±0,2	0	18±4,5	12±2,9	257±59,1	256±58,6
Применение ингибиторов ДПП-4, n (%)	123±9,9	149±11,9	0	0	33±8,2	51±12,5	90±20,7	98±22,4
Применение агонистов ГПП-1, n (%)	0	2±0,2	0	0	0	3±0,7	0	2±0,5
HbA1c, %	8,31±0,92	8,32±0,91	8,15±0,78	8,16±0,77	8,26±0,86	8,22±0,77	8,51±1,04	8,57±1,07
ИМТ – индекс массы тела, ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1 * – исключая участников исследования EDITION 3, которые ранее не применяли инсулин								

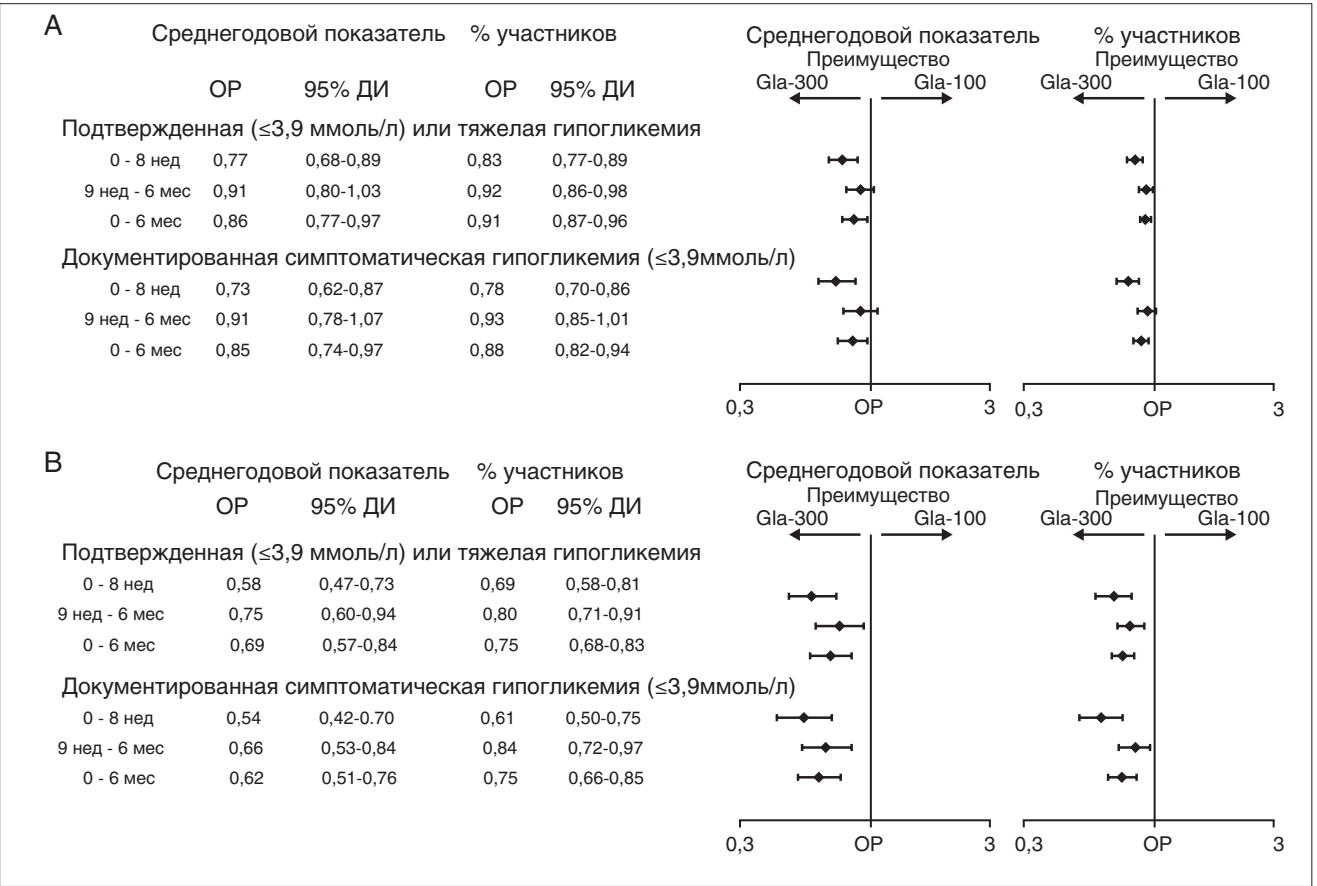


Рис. 3. Среднегодовая частота и доля пациентов с ≥ 1 эпизодом гипогликемии в любое время суток (А) или в ночное время (В) по данным объединенного анализа трех исследований (популяция оценки безопасности)

Кроме того, между сравниваемыми группами не наблюдалось разницы по вариабельности уровня глюкозы крови натощак, самостоятельно определяемого пациентами, через 6 мес лечения ($20,0 \pm 0,32\%$ для Gla-300 и $20,0 \pm 0,33\%$ для Gla-100; разница – 0,02%, 95% ДИ от 0,89 до 0,93).

Аналогичные результаты контроля гликемии наблюдались в объединенном анализе исследований EDITION2 и EDITION3.

Гипогликемия

В обобщенном анализе клинических исследований EDITION1, 2 и 3 выявлено, что за 6-месячный период лечения кумулятивное количество случаев подтвержденной ($\leq 3,9$ ммоль/л) или тяжелой гипогликемии в любое время суток в расчете на одного пациента было ниже в группе Gla-300 по сравнению с Gla-100 (рис. 2А). Количество случаев подтвержденной или тяжелой гипогликемии в любое время суток в пересчете на одного участника в год составило 15,22 в группе Gla-300 и 17,73 в группе Gla-100 (ОР 0,86, 95% ДИ 0,77-0,97; $p=0,0116$), при этом относительная разница достигла 14% в пользу Gla-300.

Кумулятивное количество случаев ночной подтвержденной или тяжелой гипогликемии за 6 мес лечения также было ниже при использовании Gla-300 по сравнению с Gla-100 (рис. 2В). Аналогично в группе Gla-300 была достоверно ниже среднегодовая частота ночной гипогликемии (2,10 против 3,06 эпизода на одного пациента в год, ОР 0,69, 95% ДИ 0,57-0,84; $p=0,0002$) при 31% относительной разнице в пользу Gla-300.

Снижение среднегодовой частоты гипогликемии при применении Gla-300 по сравнению с Gla-100 было очевидным уже в течение первых 8 недель лечения, а также на протяжении последующего периода (с 9 недели и до 6 месяцев; рис. 3А, 3В).

Распределение среднегодовых показателей частоты случаев подтвержденной или тяжелой гипогликемии в разное время суток представлено на рисунке 4. Gla-300 продемонстрировал более низкую частоту развития

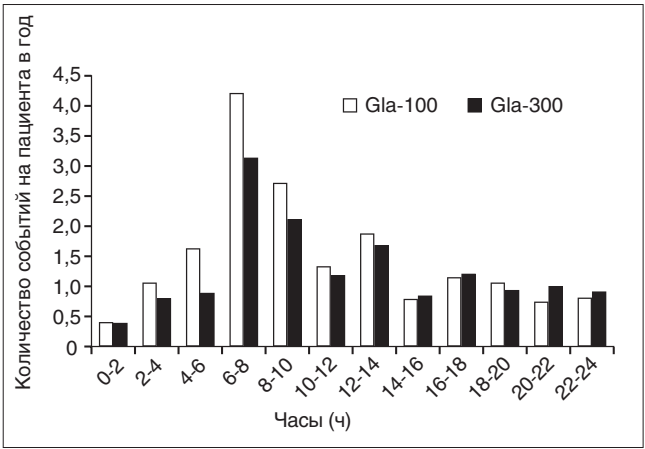


Рис. 4. Среднегодовая частота подтвержденной ($\leq 3,9$ ммоль/л) или тяжелой гипогликемии в разное время суток в течение 6-месячного периода лечения по данным объединенного анализа трех исследований (популяция оценки безопасности)

гипогликемии как в ночное (00:00-05:59), так и в другое время суток по сравнению с Gla-100. Случаи гипогликемии наиболее часто регистрировались в периоде времени между 6:00 и 14:00 – 4777 эпизодов (8,14 случая на одного человека в год) в группе Gla-300 и 5925 эпизодов (10,13 случая на одного человека в год) в группе Gla-100. Относительная разница между группами в этом временном промежутке составила 20% в пользу Gla-300 и была особенно заметной в периоде времени от 6:00 до 10:00.

Сокращение доли участников, испытавших ≥ 1 подтвержденного или тяжелого эпизода гипогликемии как в любое время суток, так и в течение ночи, для обоих препаратов согласовывалось со среднегодовыми показателями частоты (рис. 3А, 3В).

Количество больных, которых необходимо было лечить Gla-300 для предотвращения одного случая подтвержденной или тяжелой гипогликемии по сравнению с Gla-100, составило 16.

Частота и доля больных с подтвержденными или тяжелыми случаями гипогликемии были сопоставимы у пациентов старше и младше 65 лет при отсутствии достоверной гетерогенности эффекта лечения (все $p>0,05$).

При проведении обобщенного анализа исследований EDITION2 и EDITION3 были получены согласующиеся результаты по частоте подтвержденной и тяжелой гипогликемии.

Другие категории гипогликемии

В течение 6-месячного периода лечения среднегодовая частота подтвержденной симптоматической гипогликемии была ниже в группе Gla-300 по сравнению с Gla-100 как в любое время суток (рис. 3А), так и в ночной период (рис. 3В). У стабильно меньшей доли больных отмечалось ≥ 1 эпизода подтвержденной симптоматической гипогликемии при использовании Gla-300 в сравнении с Gla-100 (рис. 3А, 3В).

Схожие результаты были получены при обобщенном анализе исследований EDITION2 и EDITION3.

Устойчивое снижение частоты как подтвержденной или тяжелой гипогликемии, так и документированной симптоматической гипогликемии при применении Gla-300

Продолжение на стр. 14.

Мета-анализ исследований EDITION 1, 2 и 3: контроль гликемии и частота гипогликемии при применении нового инсулина гларгин 300 Ед/мл по сравнению с инсулином гларгин 100 Ед/мл у лиц с СД 2 типа

Продолжение. Начало на стр. 12.

по сравнению с Gla-100 отмечалось и при использовании более жесткого критерия гипогликемии (менее 3,0 ммоль/л).

Тяжелая гипогликемия

Тяжелая гипогликемия редко наблюдалась в обеих группах лечения. По данным обобщенного анализа всех трех исследований, количество больных с ≥ 1 эпизодом тяжелой гипогликемии в любое время суток составило 28 (2,3%) в группе Gla-300 и 33 (2,6%) в группе Gla-100 (ОР 0,85, 95% ДИ 0,52-1,39). В пересчете на одного пациента в год частота составила 0,11 случая в обеих группах (ОР 0,98, 95% ДИ 0,51-1,86).

Доза инсулина

За 6-месячный период исследования доза базального инсулина увеличилась в обеих испытуемых группах (рис. 1С). Средняя доза базального инсулина к концу 6 мес для Gla-300 составила $0,85 \pm 0,36$ Ед/кг/день, для Gla-100- $0,76 \pm 0,32$ Ед/кг/день, то есть в группе Gla-300 была больше на 12%.

Масса тела

В обобщенном анализе исследований EDITION1, 2 и 3 отмечалось небольшое увеличение массы тела при использовании Gla-300 и Gla-100 (на $0,51 \pm 0,10$ и $0,79 \pm 0,10$ кг соответственно), но в группе Gla-300 прибавка веса была меньше (разница составила $-0,28$ кг, при 95% ДИ от $-0,55$ до $-0,01$; $p=0,039$; рис. 1D).

Побочные эффекты

Не было обнаружено разницы в профилях безопасности сравниваемых препаратов, причем частота побочных эффектов была сопоставима во всех трех исследованиях. Развившиеся во время лечения нежелательные явления отмечены у 712 (57,3%) больных, получавших Gla-300 и у 669 (57,3%), получавших Gla-100. Наиболее распространенными были инфекционные и паразитарные заболевания, нарушения со стороны нервной системы, желудочно-кишечного тракта, скелетно-мышечной системы и соединительной ткани, осложнения общего характера и реакции в местах введения. Осложнения в месте инъекции отмечены у 30 (2,4%) больных в группе Gla-300 и у 39 (3,1%) – в группе Gla-100. О наличии серьезных нежелательных явлений сообщалось у 65 (5,2%) пациентов, получавших Gla-300, и у 62 (5,0%) больных, получавших Gla-100. В целом в группах Gla-300 и Gla-100 вследствие нежелательных явлений прекратили назначенную терапию 17 (1,4%) и 16 (1,3%) пациентов соответственно. В результате нежелательных явлений умерло 4 больных (0,3%) в группе Gla-300 и 3 (0,2%) – в группе Gla-100, но эти смерти были расценены как несвязанные с исследуемыми препаратами. В группах сравнения и во всех трех исследованиях отмечена схожая частота выявления антиинсулярных антител.

Обсуждение

В большой разнообразной популяции больных СД 2 типа Gla-300 за 6 мес лечения показал себя столь же эффективным в плане улучшения контроля гликемии, как и Gla-100. В дополнение к этому Gla-300 способствовал снижению частоты эпизодов гипогликемии как в любое время суток, так и особенно в ночное время, а также вызывал меньшую прибавку массы тела по сравнению с Gla-100.

При проведении предусмотренного заранее обобщенного анализа, в который не включали участников исследования EDITION1, применявших инсулин быстрого действия, были получены непротиворечивые результаты. Это стало возможным благодаря схожести дизайна исследований фазы IIIa программы EDITION [4-6] и подтвердило надежность результатов отдельных испытаний, показавших сопоставимую эффективность в достижении контроля гликемии при более низком риске развития гипогликемии при использовании Gla-300 в сравнении с Gla-100.

В рамках общего обобщенного анализа трех исследований установлено, что относительная разница по частоте подтвержденной ($\leq 3,9$ ммоль/л) или тяжелой гипогликемии в любое время суток за весь 6-месячный период лечения составила 14% в пользу Gla-300. Соответствующая разница в исследовании EDITION1 составила 5% (вероятно, в результате использования аналогов инсулина быстрого действия) [4], но была значительно выше в исследованиях EDITION2 и 3 (23 и 25%) [5, 6]. Это свидетельствует о том, что результаты обобщенного анализа по данной конечной точке были обусловлены преимущественно степенью снижения риска в исследованиях EDITION2 и EDITION3. В обобщенном анализе снижение риска гипогликемии по доле больных, испытавших ≥ 1 эпизода гипогликемии,

соответствовало снижению риска по среднегодовой частоте, при этом вклад каждого отдельного исследования в получение этих данных был примерно одинаковым (относительное снижение риска за 6 месяцев терапии составило 7, 10 и 12% в исследованиях EDITION1, 2 и 3 соответственно) [4-6].

Еще большее снижение отмечено для среднегодовой частоты подтвержденной или тяжелой гипогликемии в ночное время при использовании Gla-300 (на 31% за 6-месячный период лечения). Соответствующие различия в исследованиях EDITION1, 2 и 3 за 6 мес лечения составили 25, 48 и 2% соответственно. Это указывает на то, что снижение частоты в обобщенном анализе в основном было обусловлено результатами EDITION1 и 2. И снова уменьшение доли больных, перенесших ≥ 1 эпизода ночной гипогликемии, в объединенном анализе соответствовало снижению среднегодовой частоты и поддерживалось результатами всех трех клинических исследований (снижение данного показателя составило 22, 29 и 24% в исследованиях EDITION1, 2 и 3 соответственно) [4-6].

В обобщенном анализе этих трех исследований снижение частоты гипогликемии отмечено даже в первые 8 недель, на которые приходится основное повышение дозы инсулина (относительное снижение частоты гипогликемии в любое время суток за первые 8 недель составило 23%, а в последующем периоде терапии – 9%, ночной гипогликемии – 42 и 25% соответственно). Обеспокоенность по поводу гипогликемии часто служит препятствием для эффективной коррекции дозы инсулина [10-12]. Поэтому более низкий риск возникновения гипогликемии в период титрования Gla-300 может обеспечить более гладкое начало терапии, что приведет к повышению уверенности при увеличении дозы как у врача, так и у больного СД, позволяя быстрее достичь оптимальной дозы.

Некоторые вариации между отдельными исследованиями программы EDITION отражают различия в исследуемых популяциях. Например, у участников исследования EDITION3 было меньше предикторов гипогликемии [13] по сравнению с пациентами EDITION1 и 2, поскольку у них не было в анамнезе инсулинотерапии, предположительно была более сохранная секреция эндогенного инсулина и меньшая продолжительность заболевания. Но несмотря на эти различия, преимущества Gla-300 над Gla-100 отчетливо видны в большой популяции пациентов с СД с широким диапазоном стадий заболевания. Полученные результаты позволяют предположить, что преимущества Gla-300, наблюдаемые у больных, применявших более высокие дозы базального инсулина в исследованиях EDITION1 и 2, могут быть экстраполированы на пациентов с более ранними стадиями заболевания.

В течение суток наибольшая частота подтвержденных ($\leq 3,9$ ммоль/л) или тяжелых эпизодов гипогликемии приходилась на временной промежуток 06:00-08:00, при этом их частота при использовании Gla-300 была меньше в этот период времени по сравнению с Gla-100. Это наблюдение указывает на то, что преимущества Gla-300 над Gla-100 не ограничиваются только ночным периодом (00:00-05:59). Действительно, разница в пользу Gla-300 была очевидной до 14:00. Дневная гипогликемия мешает повседневной деятельности, такой как работа, посещение школы или вождение, что приводит к серьезной социальной дезадаптации людей с СД [14]. Снижение частоты гипогликемии утром и вскоре после полудня, показанное для Gla-300, может помочь уменьшить влияние СД на повседневную деятельность. Этот эффект может быть обусловлен более стабильным и продолжительным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем Gla-300 по сравнению с Gla-100 [7], что предоставляет возможность большему количеству людей добиться хорошего гликемического контроля с помощью одной инъекции в сутки. Одна инъекция инсулина в день в сочетании с меньшим риском гипогликемии может помочь облегчить бремя борьбы с СД, улучшить соблюдение режима инсулинотерапии и увеличить приверженность лечению. В итоге это может улучшить долгосрочный контроль уровня глюкозы крови для людей с СД, которым не удастся достичь целевых показателей гликемии с использованием стандартных вариантов лечения.

По данным объединенного анализа трех исследований программы EDITION, тяжелая гипогликемия редко отмечалась в обеих группах лечения. Среднегодовая частота в 0,11 случая на одного участника в год была сопоставимой с результатами проведенных ранее обсервационных исследований по СД 2 типа [15, 16], где этот показатель варьировался в пределах от 0,1 до 0,2.

Доза базального инсулина увеличилась в обеих группах лечения в течение 6-месячного периода исследования,

особенно в первые 12 недель. Доза базального инсулина в группе Gla-300 к концу 6 месяца исследования была на 12% больше, чем в группе Gla-100, что было отмечено во всех трех исследованиях EDITION. Причина различия в дозах в настоящее время является умозрительной. Метаболит M1 является основной активной молекулой, циркулирующей после инъекции Gla-300 и Gla-100 [19]; однако вероятен эффект депонирования при подкожном введении. Вполне возможно, что более длительное пребывание Gla-300 в подкожном пространстве (согласующееся с более стабильным и продолжительным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем Gla-300 по сравнению с Gla-100 [7]) может привести к увеличению ферментативной инактивации тканевыми пептидазами в месте инъекции. Это позволяет предположить несколько более низкую биодоступность Gla-300 по сравнению с Gla-100.

Несмотря на более высокую дозу Gla-300 в сравнении с Gla-100, сопоставимый гликемический контроль был достигнут с меньшим количеством эпизодов гипогликемии на фоне применения Gla-300. Наряду с этим преимуществом участники, получавшие Gla-300, имели меньшую прибавку массы тела по сравнению с получавшими Gla-100. Причина этого неизвестна и требует проведение дальнейшего анализа.

Хотя преимущества Gla-300 над Gla-100 были продемонстрированы в отдельных исследованиях программы EDITION, существует некоторые различия в базовых характеристиках между популяциями, что может рассматриваться как ограничение объединенного анализа. Тем не менее размер популяции увеличивает достоверность результатов и отчасти преодолевает ограничение отдельных исследований, позволяя экстраполировать результаты на другие популяции пациентов с СД 2 типа, поскольку характеристики исследуемой когорты были значительно расширены путем объединенного анализа. Обобщенный анализ был усилен благодаря схожести дизайна отдельных исследований программы EDITION. Ограничения по дизайну этих исследований включают их малую продолжительность и открытый характер лечения. Кроме того, объединенный анализ всех трех исследований не был предварительно запланирован, однако его результаты подтверждаются заранее спланированным анализом исследований EDITION2 и 3. Подгрупповой анализ по возрасту проводился постфактум (post hoc), поэтому должен интерпретироваться с осторожностью.

Таким образом, в большой разнообразной популяции, состоящей из почти 2500 человек с СД 2 типа, Gla-300 обеспечил сопоставимый с Gla-100 гликемический контроль, но с меньшим риском возникновения гипогликемии как в любое время суток, так и особенно в ночное время, и уже в первые 8 недель лечения.

Литература

- Polonsky K.S. The past 200 years in diabetes. N Engl J Med 2012; 367: 1332-1340.
- Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35: 1364-1379.
- Holman R.R., Farmer A.J., Davies M.J. et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. N Engl J Med 2009; 361: 1736-1747.
- Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemer M., Muehlen-Bartmer I., Bizet F., Home P.D. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION1). Diabetes Care 2014; 37: 2755-2762.
- Yki-Jarvinen H., Bergenstal R., Ziemer M. et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION2). Diabetes Care 2014; 37: 3235-3243.
- Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal R.M. et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION3). Diabetes Obes Metab 2015; 17: 386-394.
- Becker R.H., Dahmen R., Bergmann K., Lehmann A., Jax T., Heise T. New insulin glargine 300 units/mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycaemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units/mL-1. Diabetes Care 2015; 38: 637-643.
- WHO. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999.
- American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care 2005; 28: 1245-1249.
- Davies M. The reality of glycaemic control in insulin treated diabetes: defining the clinical challenges. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28(Suppl. 2): S14-22.
- Peyrot M., Barnett A.H., Meneghini L.F., Schumm-Draeger P.M. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. Diabet Med 2012; 29: 682-689.
- Leiter L.A., Yale J.-F., Chiasson J.-L., Harris S., Kleinstiver P., Sauriol L. Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycaemic and hypoglycemia management. Can J Diabetes 2005; 29: 186-192.
- Tschöpe D., Bramlage P., Binz C., Krekler M., Deeg E., Gitt A. Incidence and predictors of hypoglycemia in type 2 diabetes – an analysis of the prospective DiaRegis registry. BMC Endocr Disord 2012; 12: 23.
- Hopkins D. Exercise-induced and other daytime hypoglycemic events in patients with diabetes: prevention and treatment. Diabetes Res Clin Pract 2004; 65(Suppl. 1): S35-39.
- Leese G.P., Wang J., Broomhall J. et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. Diabetes Care 2003; 26: 1176-1180.
- UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia 2007; 50: 1140-1147.
- Ratner R.E., Gough S.C., Mathieu C. et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes Obes Metab 2013; 15: 175-184.
- Rosenstock J., Dailey G., Massi-Benedetti M., Fritsche A., Lin Z., Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 950-955.
- Steintraesser A., Schmidt R., Bergmann K., Dahmen R., Becker R.H.A. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. Diabetes Obes Metab 2014; 16: 873-876.

Статья напечатана в сокращении.

Перевод с англ. **Наталии Мищенко**

Diabetes, Obesity and Metabolism 17: 859-867, 2015.



Начало терапии СД 2 типа: основные принципы и наиболее частые ошибки

Из-за длительного бессимптомного течения и часто поздней диагностики сахарного диабета (СД) 2 типа пациенты с впервые выявленным заболеванием существенно отличаются друг друга и, соответственно, требуют разных подходов к стартовой терапии. Так, например, разные назначения будут сделаны тучному человеку средних лет со случайно обнаруженной во время профосмотра умеренной гипергликемией и пожилому больному с ишемической болезнью сердца и высокой гипергликемией, выявленной во время госпитализации по поводу инфаркта миокарда.

Напомним нашим читателям основные принципы начала терапии СД, а также рассказать о типичных ошибках, допускаемых на этом этапе, мы попросили ведущего диабетолога нашей страны, главного специалиста МЗ Украины по эндокринологии, члена-корреспондента НАМН Украины, заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.



Б.Н. Маньковский

✓ Начало терапии СД 2 типа: общие рекомендации

Согласно большинству национальных и международных рекомендаций, включая консенсус ADA/EASD и рекомендации IDF, лечение пациентов с впервые выявленным СД 2 типа следует начинать с модификации образа жизни (диетотерапии и физических упражнений) и метформина.

Основанием для рекомендации метформина в качестве препарата первой линии послужили результаты исследования UKPDS, в котором метформин в монотерапии показал способность снижать риск развития макрососудистых осложнений (инфаркта миокарда, инсульта, кардиоваскулярной смертности), являющихся основной причиной смерти больных СД 2 типа. Также определенную роль сыграли его низкая стоимость и благоприятный профиль безопасности, в частности низкий риск гипогликемии и нейтральность в отношении массы тела.

При наличии избыточного веса или ожирения необходимо направить максимум усилий на нормализацию массы тела с помощью рационального питания и повышения физической активности, а в отдельных случаях — медикаментозной терапии ожирения и бариатрической хирургии.

? Можно ли начинать лечение СД 2 типа только с модификации образа жизни?

Диетотерапия и физические нагрузки являются важным компонентом лечения СД 2 типа и не могут быть заменены медикаментозным лечением, но и, в свою очередь, не могут заменить фармакотерапию. Согласно современным рекомендациям медикаментозную сахароснижающую терапию следует начинать сразу после установления диагноза СД 2 типа.

Можно попытаться добиться контроля заболевания только с помощью модификации образа жизни у лиц с исходно невысокой гипергликемией ($HbA_{1c} < 7,5\%$) при условии, что пациент демонстрирует готовность придерживаться диеты и выполнять рекомендуемые физические упражнения. Но следует признать, что удастся это редко, да и результат будет временным ввиду прогрессирующего характера заболевания. К сожалению, в реальной клинической практике большинство пациентов не выполняют или плохо выполняют рекомендации врача по диете и физической активности и, соответственно, не достигают компенсации заболевания. Поэтому в тех случаях, когда лечение начато с модификации образа жизни, но через 3 месяца целевой уровень HbA_{1c} не достигнут, следует назначить медикаментозное лечение.

Когда исходный уровень HbA_{1c} превышает 7,5%, надеяться только на эффективность модификации образа жизни не стоит — у таких пациентов немедикаментозная терапия должна быть сразу дополнена пероральными сахароснижающими препаратами.

! Титрование дозы метформина

Эффективная терапевтическая доза метформина у большинства пациентов составляет 1700–2000 мг в сутки в 2 приема (по 850–1000 мг). Однако сразу назначать такую дозу препарата нельзя, ее следует титровать постепенно. Начальная доза составляет 500 мг 1 или 2 раза в сутки во время еды (завтрак или ужин). Затем, через 10–14 дней, при отсутствии побочных явлений со стороны органов пищеварения, доза увеличивается до 850–1000 мг 2 раза в сутки (перед завтраком и ужином). В случае появления побочных эффектов дозу препарата следует уменьшить до первоначальной и попытаться увеличить ее позже. Максимальная рекомендованная доза составляет 3000 мг/сут, распределенная на 3 приема.

Во-первых, постепенное титрование дозы позволяет снизить риск гастроинтестинальных побочных эффектов. Как известно, метформин, особенно в высоких дозах, снижает всасывание углеводов в кишечнике, что приводит к развитию осмотической диареи, метеоризма, тошноты. Постепенное титрование дозы метформина снижает их частоту, несмотря на то что эффект препарата по уменьшению всасывания углеводов остается относительно постоянным. Объясняется это тем, что при постепенном повышении дозы и появлении небольшого дискомфорта, многие пациенты корректируют свой рацион питания, а также компенсаторно увеличивается амилалитическая составляющая (количество, активность) панкреатического сока.

Во-вторых, постепенное титрование дозы снижает риск значительно более редкого, но в то же время и существенно более опасного осложнения — лактатацидоза. Угнетая глюконеогенез, бигуаниды способствуют увеличению содержания лактата, пирувата, аланина, то есть предшественников глюкозы в процессе глюконеогенеза. При назначении сразу высокой дозы препарата количество лактата превышает образование пирувата, в результате чего создаются условия для развития молочнокислого ацидоза. В случае постепенного увеличения дозы это осложнение практически не встречается.

✗ Противопоказания к назначению метформина

В клинических руководствах подчеркивается, что метформин является препаратом первой линии, если нет противопоказаний к его назначению и если он хорошо переносится пациентом.

Поскольку для метформина характерно такое серьезное, хоть и редкое, нежелательное явление, как лактатацидоз, его нельзя применять у лиц с патологическими состояниями, повышающими риск этого осложнения. К ним относятся:

- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома;
- почечная недостаточность умеренной и тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 45 мл/мин/1,73 м²);
- острые состояния, течение которых связано с риском развития нарушений функции почек, такие как обезвоживание организма, тяжелые инфекционные заболевания, шок;
- заболевания, которые могут приводить к развитию гипоксии тканей (особенно острые заболевания или обострения хронической болезни): декомпенсированная сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок;
- печеночная недостаточность, острое отравление алкоголем, алкоголизм.

? С каких препаратов кроме метформина можно начать лечение СД 2 типа?

В качестве альтернативы метформину при наличии противопоказаний к его назначению или плохой переносимости могут применяться другие сахароснижающие препараты: производные сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), пиоглитазон, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2).

Осуществляя свой выбор, врач должен руководствоваться такими критериями, как сахароснижающая эффективность препарата, риск гипогликемии, влияние на вес, наличие противопоказаний, соотношение стоимости/эффективности. В одних клинических ситуациях на первый план выходят одни параметры, в других — другие. Так, у одного пациента очень нежелателен набор веса, у другого крайне важно избежать риска гипогликемии, а третьему нужен сильный сахароснижающий препарат из-за очень высоких показателей гликемии.

Наиболее доступной и эффективной с точки зрения сахароснижающего эффекта альтернативой метформину являются производные сульфонилмочевины. Однако предпочтение следует отдавать препаратам новых поколений с минимальным риском гипогликемии и влиянием на массу тела, например гликлазиду MR. Особенно следует обратить внимание на этот класс препаратов при лечении пациентов с СД 2 типа без избыточной массы тела.

При исходно невысокой гипергликемии, а также в тех случаях, когда нужно максимально сократить риск гипогликемии и/или прибавки веса, можно рассмотреть ингибиторы ДПП-4 или ингибиторы SGLT2. При выраженном ожирении хорошей альтернативой могут быть агонисты ГПП-1, которые доказали эффективность в снижении веса. Но при этом следует учитывать финансовые возможности пациента, так как новые классы сахароснижающих средств более дорогостоящие, чем метформин или производные сульфонилмочевины.

? Когда необходимо начинать лечение с комбинированной терапии или инсулинотерапии?

У пациентов с исходно очень высокими показателями гликемии ($HbA_{1c} \geq 9\%$) лечение рекомендуется начинать не с монотерапии, а с комбинации сахароснижающих средств.

Но поскольку в настоящее время преимущества более быстрого достижения целевых значений HbA_{1c} (в течение недель и даже месяцев) не доказаны, своевременное последовательное назначение препаратов считается приемлемой альтернативой даже у пациентов с исходно высоким уровнем HbA_{1c} при условии тщательного мониторинга.

Инсулинотерапию следует назначать при выраженной декомпенсации заболевания ($HbA_{1c} > 10$ –12% или уровень глюкозы крови $\geq 16,7$ –19,4 ммоль/л), особенно у симптоматичных пациентов или при наличии кatabолических признаков (снижения веса, кетоза). После достижения компенсации можно попытаться перейти на терапию пероральными сахароснижающими средствами.

✗ Нерациональные комбинации

Начиная комбинированную терапию, следует избегать нерациональных сочетаний. Таковыми являются комбинации препаратов с похожим механизмом действия, например производное сульфонилмочевины + глинид или агонист ГПП-1 + ингибитор ДПП-4. Абсолютно недопустимо одновременное назначение двух препаратов одного класса. Базальную инсулинотерапию целесообразно комбинировать с метформинном, постпрандиальным инсулином или агонистом ГПП-1.

! Внимание другим факторам риска

Поскольку значительный вклад в развитие диабетических осложнений, особенно макрососудистых, вносят и другие факторы риска, очень важен их контроль с момента установки диагноза СД 2 типа. Речь в первую очередь идет о контроле артериального давления и уровня липидов крови, а также об отказе от курения.

! Обучение и мотивация

Несмотря на то что у отечественных врачей нет физической возможности уделить достаточное внимание каждому пациенту с СД, обучение и мотивация жизненно необходимы и должны проводиться хотя бы в минимальном объеме. Необходимо предоставить больному общие сведения о заболевании, дать рекомендации по питанию и физической нагрузке, мотивировать к здоровому образу жизни, обучить основным аспектам самоконтроля.



Итоги XXII конгресса Международной диабетической федерации

30 ноября – 4 декабря 2015 года, г. Ванкувер (Канада)

С 30 ноября по 4 декабря 2015 года в г. Ванкувере (Канада) проходил XXII конгресс Международной диабетической федерации (IDF), в котором приняли участие более 8 тыс. человек. Представители 200 диабетических ассоциаций из 162 стран встретились, чтобы обменяться опытом, обсудить основные проблемы диабетологии и наметить пути их решения. В рамках конгресса состоялся **Parliamentarians for Diabetes Global Network Parliamentary Diabetes Champions Forum**, участники которого, члены парламентов разных стран, подписали декларацию: «Приоритетом для всех правительств должно быть улучшение профилактики, диагностики и лечения с целью уменьшения количества новых больных сахарным диабетом (СД), предупреждения развития дорогостоящих осложнений и ранней смертности». Об итогах конгресса нашему корреспонденту рассказали представители украинской делегации: председатель совета Украинской диабетической федерации (УДФ) Валентина Дмитриевна Очеретенко и доцент кафедры фармацевтической технологии и биофармации НМАПО им. П.Л. Шупика, член правления УДФ и IDF-Europe Ирина Алексеевна Власенко.



В.Д. Очеретенко



И.А. Власенко

Конгресс IDF – это знаковое событие для диабетологии и здравоохранения в целом. В отличие от ежегодных встреч Американской диабетической ассоциации или Европейской ассоциации изучения диабета, которые являются сугубо научными мероприятиями, здесь обмениваются опытом и обсуждают практические проблемы больных СД представители общественных диабетических организаций. Такое общение имеет очень большое значение, так как во многих случаях позволяет не изобретать велосипед, а воспользоваться решениями, уже испробованными коллегами на практике.

Главное событие конгресса – Генеральная ассамблея IDF, где подводят итоги деятельности минувших трех лет и намечают планы дальнейшего развития. Также в рамках конгресса на стендах так называемой диабетической деревни традиционно была представлена информация о деятельности и достижениях диабетических ассоциаций, в том числе IDF и семи ее региональных подразделений. Для IDF, по структуре напоминающей Всемирную организацию здравоохранения, это достаточно новая наработка: первая европейская региональная организация появилась только в 1996 г. Организация региональных подразделений стала важным шагом в развитии всемирного диабетического движения. Несмотря на то что диабет во всем мире имеет одни и те же проявления, специфика оказания помощи и проблемы, с которыми сталкиваются больные, существенно отличаются в некоторых регионах земного шара.

На конгрессе состоялись выборы членов правления IDF-Europe. Значимым событием для Украины стало избрание И.А. Власенко. Стоит отметить, что в состав правления IDF-Europe представитель Украины вошел лишь второй раз – первой была В.Д. Очеретенко. В этом году были избраны в основном представители стран, где больные диабетом остаются малозащищенными, тогда как

в минувшие десятилетия в правление IDF-Europe и IDF-Global входили преимущественно представители англоязычных стран. Такое изменение тенденции является достаточно знаковым, так как позволит мировой общественности взглянуть на проблемы диабетологии глазами больных СД из развивающихся



стран, получающих значительно меньшую поддержку государства, чем граждане, скажем, Западной Европы, которым не приходится переживать о том, где взять инсулин и хватит ли у них средств на его приобретение.

В целом вопросы обеспечения пациентов с СД лекарственными средствами и в первую очередь инсулином горячо обсуждались в течение всего конгресса. Этой теме был посвящен отдельный семинар, а также участники национальных диабетических обществ провели флешмоб, показав, как различные государства обеспечивают больных СД. Так, во Франции, например, предусмотрено бесплатное предоставление пациентам всех необходимых лекарственных средств, тогда как в других странах больным приходится даже инсулин покупать за свои деньги, хотя согласно нормативам ВОЗ этот препарат является жизненно-сберегающим, поэтому государство должно взять на себя все расходы по обеспечению им своих граждан.

В некоторых странах сегодня обсуждается вопрос введения доплат за препараты инсулина пациентами, и Украина, как известно, в их числе. Следует отдавать себе отчет в том, что в экономических условиях, которые сложились сегодня в нашей стране, введение доплат за инсулин пациентами приведет лишь к резкому увеличению смертности больных СД из-за невозможности приобрести необходимый препарат.

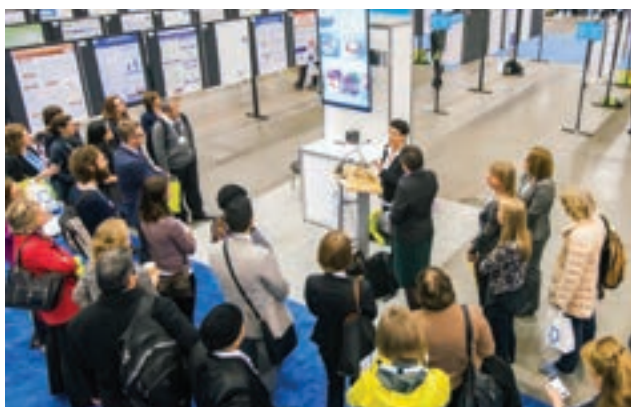
Еще один вопрос, который обсуждался на конгрессе, касался обучения пациентов особенностям жизни с СД. Многие из них не знают, как часто



нужно измерять уровень глюкозы крови, как правильно вводить инсулин, какой диеты придерживаться и пр. Поэтому врач должен предоставить больному максимум информации, которая помогла бы ему адаптироваться к жизни с СД. В Украине есть предпосылки для развития обучения пациентов, в некоторых учреждениях проводятся занятия, однако в большинстве случаев это происходит только благодаря личной инициативе врачей. На конгрессе специалисты пришли к единому мнению, что эта работа должна быть систематизированной, необходима специальная подготовка и сертификация врачей или медицинских сестер, обучающих пациентов.

Несмотря на развитие информационных технологий, благодаря которому в Интернете, кажется, можно найти ответ на любой вопрос, следует помнить как о пожилых пациентах, не всегда им пользующихся, так и о том, что подобная информация отнюдь не является полной и достоверной. Для больного источником компетентной информации о его болезни должен быть врач. Информирование и обучение пациентов нужно проводить регулярно, так как в науке происходит много новых открытий, и то, что раньше считалось догмой, сегодня может быть опровергнуто. Например, ранее считалось, что больным СД противопоказаны любые физические нагрузки. На самом деле это не так. Наглядным примером того, что даже с таким заболеванием можно многого достичь, в том числе в спорте, служит футбольный проект «ДиаЕвро». В чемпионате 2015 г. принимали участие уже 16 европейских команд. Примечательно, что стать участником команды может человек с СД любого возраста. Например, самому старшему игроку украинской команды – 67 лет. Это говорит о том, что с данным заболеванием можно жить долго, оставаясь активным.

Участники конгресса обсуждали не только практические аспекты ведения СД, но и научные открытия. Например, впервые стало известно, что развитие осложнений СД не зависит исключительно от образа жизни и компенсирующей терапии, но и определяется генетически. Так, например, 1 из 100 больных может иметь высокую предрасположенность к развитию осложнений, и даже если он будет придерживаться всех профилактических мер, это не обеспечит ему 100% гарантии от, например, потери зрения.





Отсюда возникает вопрос персональной ответственности больного за течение заболевания и развитие осложнений. Конечно, каждый человек отвечает за свое здоровье, однако нельзя возлагать на него всю меру ответственности, так как многое зависит и от здравоохранения, и от государства, а также, как уже было сказано, от генетической предрасположенности. Больной должен придерживаться здорового образа жизни и выполнять рекомендации врача, тогда как врач — обеспечить ему качественное лечение и обучение, а государство — бесплатные жизнесберегающие препараты. Сам по себе диабет очень дисциплинирует человека и учит следить за своим здоровьем и самочувствием. Роберт Лоуренс, ученый, который одним из первых начал применять инсулинотерапию, еще в первой половине прошлого века говорил, что настанет момент, когда люди с диабетом будут жить дольше, чем все остальные, так как они более ответственно относятся к своему здоровью.

Не осталась без внимания и проблема диабета у детей. С медицинской точки зрения актуальны своевременная диагностика и профилактика заболевания, поэтому необходимо распространение информации о нем среди детей и молодежи. С социальной точки зрения решения требует проблема дискриминации детей с СД, которые не могут полноценно влиться в школьный коллектив и почувствовать себя частью общества, поэтому растут с ощущением изолированности.

Знаковым событием конгресса стал Parliamentarians for Diabetes Global Network Parliamentary Diabetes Champions Forum — форум парламентариев, которые в своих странах уделяют максимум внимания проблемам диабета. Впервые такой форум был проведен в Мельбурне во время предыдущего конгресса IDF. В этом году в Ванкувере собрались около 200 человек, которые в течение трех дней делились опытом и вырабатывали общие концепции по внедрению Резолюции ООН и Политической декларации. Ведь далеко не во всех странах есть национальные программы по СД, хотя их разработка и реализация рекомендованы вышеуказанной резолюцией.

Украина одной из первых в Европе благодаря активной работе диабетического движения ввела национальную программу по СД. В 2013 г. ее действие завершилось, а новая программа, к сожалению, так и не была принята. Это совершенно неприемлемо, поскольку своевременное планирование оказания медицинской помощи больным и расхода необходимых для этого средств оказывается более экономически выгодным, чем стратегия срочного реагирования. Сегодня наше государство старается выборочно решать какие-то проблемы, то одну, то другую, однако это не обеспечивает никакого видимого результата, так как отсутствует системность действий. Необходимость планирования признана всеми странами. Сейчас, например, реализуется программа «Здоровье 2020», которая определяет пути развития здравоохранения во всем мире.

Итогом конгресса стало определение трех основных направлений, над развитием которых члены IDF будут работать в ближайшие годы. Первое, к чему стремятся общественные организации, — это защита права на жизнь больных диабетом, что, в частности, подразумевает обеспечение инсулином. Одним из способов привлечения внимания общественности к этой проблеме была проведенная 14 ноября, еще до конгресса, акция, приуроченная ко Всемирному дню диабета. Люди из разных уголков земли в социальных сетях выкладывали фотографии с надписью «Insulin 4 all» и рассказывали свои истории. Например, один больной из Африки написал: «Я не хочу умирать только потому, что у меня нет денег на инсулин». В век коммуникационных технологий такие акции позволяют привлечь внимание гораздо большего количества людей, чем, например, традиционное проведение различных конференций и выставок. Эту акцию поддержал даже президент IDF-Европе, который появился в Европарламенте, держа в руках табличку «Insulin 4 all». Вторым направлением станет развитие обучения пациентов, а третьим — разработка новых систем для определения уровня глюкозы и введения инсулина, а также других новых средств для облегчения жизни больных СД.

Подготовила **Екатерина Васюткина**



Інформація



7-е издание Диабетического атласа IDF: ключевые положения

На конгрессе IDF презентовала новое, уже 7-е по счету, издание Диабетического атласа, в котором суммирована основная информация по актуальности проблемы СД в разных странах и в мире в целом. Атлас публикуется каждые 2 года.

1 из 11 взрослых болен диабетом (415 млн)



У 46,5% взрослых диабет не диагностирован



12% от всех расходов на здравоохранение приходится на диабет (\$673 млрд)



К 2040 г. **1 взрослый из 10 (642 млн)** будет болен диабетом

1 из 7 беременностей сопровождается гестационным диабетом



Три четверти людей с диабетом живут в странах с низким и средним уровнем дохода



542 тыс. детей болеют диабетом 1 типа



Каждые 6 с один человек умирает от диабета (5 млн смертей в год)

Інформація

ОГОЛОШЕННЯ

про набір до футбольної діабетичної команди Української діабетичної федерації для участі в V Міжнародному чемпіонаті з фут-залу для людей з цукровим діабетом «ДІАЄВРО 2016»



V Міжнародний чемпіонат з фут-залу для людей з цукровим діабетом «ДІАЄВРО 2016» буде організовано 24-31 липня 2016 року у м. Сараєво (Боснія і Герцеговина). Офіційну заявку Української діабетичної федерації на участь у заході прийнято.

Українська діабетична федерація оголошує прийом персональних заявок для участі у відбіркових заходах, що відбудуться у березні-травні 2016 р., за результатами яких буде сформовано футбольну команду «ДІАЄВРО Україна 2016» (10 осіб).

Вимоги до учасників: люди з цукровим діабетом віком від 18 років (без обмежень), які професійно або на високому аматорському рівні грають у футбол. Бажано володіння англійською мовою.

Заявку надати згідно з формою та надіслати до **15 лютого 2016 р.** на електронну адресу Української діабетичної федерації: udf@ukr.net та копію директорів проекту ДІАЄВРО Україна – Власенко Ірині: vlasenko_iryana@mail.ru. Додаткова інформація за тел. +380506912492.

Для реалізації проекту запрошуємо спонсорів, участь яких буде широко висвітлена у вітчизняних та міжнародних ЗМІ, на світовому конгресі (Німеччина) та безпосередньо на Чемпіонаті «ДІАЄВРО 2016» (Боснія і Герцеговина). Заявку надати згідно з формою та надіслати до **15 березня 2016 р.** на електронну адресу Української діабетичної федерації: udf@ukr.net. Додаткова інформація за тел. +380509613190.

**ЗАПРОШУЄМО ВСІХ ПРИЄДНАТИСЯ
ДО УСПІШНОГО МІЖНАРОДНОГО ПРОЕКТУ!**



Кратал в комплексном лечении СД 2 типа: семь бег — один ответ

Пациент с сахарным диабетом (СД) 2 типа — это не просто человек с гипергликемией. Это, как правило, обладатель пухлой медицинской карты с целым букетом диабетических осложнений и сопутствующих заболеваний, что обусловлено универсальным повреждающим действием хронической гипергликемии, не оставляющей интактным ни один орган человеческого организма. И если на самых ранних стадиях достаточно хорошего контроля гликемии, то уже через несколько лет после дебюта СД 2 типа пациент нуждается в назначении сразу 5-10 препаратов — сахароснижающих, гиполипидемических, антитромботических, антигипертензивных, антиаритмических, нейро-, кардио- и вазопротекторных и т.д. Следует признать, что избежать полипрагмазии у таких больных практически нереально. Но есть реальная возможность уменьшить количество и дозы базисных препаратов, используя средства с комплексным механизмом действия. Уникальным препаратом, позволяющим решить сразу несколько задач в лечении пациентов с СД 2 типа, является Кратал — комплекс таурина, густых экстрактов плодов боярышника и пустырника.

Нарушения углеводного обмена

Кратал — это не только кардиологический препарат. Согласно инструкции по применению показаниями для его назначения являются:

- нейроциркуляторная дистония;
- в составе комбинированной терапии при хронической ишемической болезни сердца (ИБС), пострадиационном синдроме, СД 2 типа.

Обоснованием для рекомендации Кратала в качестве компонента комплексной схемы лечения СД 2 типа стало его положительное влияние на обмен веществ, прежде всего углеводов и липидов, а также доказанная клиническая эффективность у этой категории больных.

Основным компонентом Кратала, который способствует нормализации углеводного обмена, является таурин. Установлено, что таурин влияет на активность фосфофорилазы и гликогенсинтетазы-1, благодаря чему наблюдается повышение чувствительности тканей к инсулину и усиление эффектов этого гормона.

Положительное влияние Кратала на углеводный обмен и другие показатели у пациентов с СД 2 типа было доказано в клинических исследованиях. Так, А.А. Сергиенко и соавт. (2013) провели клиническое испытание с участием 106 больных СД 2 типа, которым назначали Кратал в течение 8 недель в составе комплексной терапии. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что препарат Кратал имеет гипогликемизирующее действие, сопоставимое с таковым в контрольной группе больных, получавших стандартную сахароснижающую терапию. Также было показано антиоксидантное (согласно положительной динамике показателей перекисного окисления липидов), гиполипидемическое (согласно положительной динамике уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов) и гепатопротекторное действие препарата.

В исследовании, проведенном Е.И. Митченко и В.Ю. Романовым (2005) с участием пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением I-II степени, у части больных был СД 2 типа. Через 3 мес приема комбинации лекарств, включавшей препарат Кратал, у этих пациентов отмечали нормализацию уровня глюкозы и инсулина в крови натощак, а также индекса инсулинорезистентности НОМА. Эти результаты были получены без повышения дозы пероральных противодиабетических препаратов, а в ряде случаев стало возможным даже снизить ее.

Ишемическая болезнь сердца

Одной из основных причин заболеваемости и смертности пациентов с СД 2 типа является кардиоваскулярная патология и в первую очередь ИБС во всех ее проявлениях: стабильная и нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, аритмии, внезапная сердечная смерть.

Препарат Кратал обладает кардиотоническим, антигипоксическим, антиангинальным, антиаритмическим, антиагрегантным и кардиопротекторным действием, что обосновывает целесообразность его включения в комплексную схему терапии ИБС, в том числе у пациентов с СД 2 типа.

Указанные эффекты реализуются с помощью всех трех компонентов Кратала. Так, Y.J. Xu и соавт. (2008) указывают, что таурин обладает положительным инотропным эффектом, который вероятно опосредован нормализацией уровня свободного Ca^{2+} в цитозоле кардиомиоцитов. Эти же авторы отмечают кардиопротекторное действие таурина при ишемии-реперфузии, являющееся результатом его антиоксидантных свойств. Вследствие ингибирования быстрых натриевых, кальциевых и АТФ-чувствительных калиевых каналов таурин оказывает антиаритмический эффект (H. Sada et al., 1996; H. Satoh, 1999). Улучшение кровообращения, в том числе в коронарных сосудах, при приеме таурина связано с антиагрегантным эффектом (H.A. Горчакова, 2001; K.C. Hayes et al., 1989).

Второй компонент Кратала — боярышник — считается одним из лучших кардиотоников, найденных в царстве растений. Наиболее важным компонентом боярышника является кретеговая кислота, отвечающая за коронарный вазодилатирующий эффект (J.M. Rigelsky, B.V. Sweet, 2002). Отрицательный хронотропный и положительный инотропный эффекты присущи его флавоноидным и проантоцианидиновым фракциям. Также в эксперименте на животных показана профилактическая антиаритмическая активность боярышника (J. Barnes et al., 2007). Наконец, плоды боярышника — превосходный источник антиоксидантов, снижающих образование свободных радикалов, уменьшая таким образом ишемическое повреждение миокарда (Z. Zhang et al., 2002).

Мягким кардиотоническим и антиангинальным действием обладает также пустырник сердечный (И.С. Чекман и соавт., 2002; A. Matkowski, M. Piotrowska, 2006). В эксперименте на животных очищенный экстракт L. cardiaca, вводимый интракоронарно, снижал давление в левом желудочке, увеличивал коронарный кровоток и интервал P-Q (M. Ritter et al., 2010). Кроме того, он, как и боярышник, является источником многочисленных антиоксидантов, обуславливающих кардиопротекторный эффект.

В исследовании, проведенном В.В. Бугаенко и соавторами (1999), включение препарата Кратал в комплексную терапию больных ИБС и нейроциркуляторной дистонией (НЦД) или АГ обеспечило снижение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), показателя «двойного произведения», что свидетельствует о более экономичной работе миокарда и сокращении потребности миокарда в кислороде при прежней физической активности больного, значительное уменьшение количества приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине.

Дислипидемия и атеросклероз

Кратал оказывает не только симптоматическое действие при ИБС, но и влияет на лежащие в его основе дислипидемию и атерогенез. При СД 2 типа практически всегда наблюдаются нарушения липидного обмена, а атеросклероз развивается раньше и быстрее прогрессирует, чем у лиц без нарушений углеводного обмена.

Установлено, что входящий в состав Кратала таурин усиливает биотрансформацию холестерина в желчные кислоты и его выведение из организма (H. Yokogoshi et al., 1999; S. Murakami et al., 1999; T. Yanagita et al., 2008). Также в эксперименте установлено, что таурин тормозит секрецию одного из основных факторов риска атеросклероза и ИБС — аполипопротеина В, незаменимого структурного компонента липопротеинов низкой и очень низкой плотности (T. Yanagita et al., 2008). За счет антиоксидантного эффекта таурин может уменьшить окисление липопротеинов и таким образом также ослабить процесс атерогенеза (Y.J. Xu et al., 2008). Прием таурина предотвращает возникновение эндотелиальной дисфункции, начального события формирования атеросклеротического поражения за счет улучшения функции моноцитов (T. Ito, J. Azuma, 2004). Развитие эндотелиальной дисфункции, вызванной высоким уровнем глюкозы и окисленными липопротеинами низкой плотности, может предотвращаться при приеме таурина за счет снижения регуляции апоптоза и молекул адгезии (G. Ulrich-Merzenich et al., 2007).

Гипохолестеринемическими свойствами обладает и экстракт плодов боярышника. Возможным механизмом такого эффекта может быть ингибирование абсорбции и увеличение экскреции холестерина и желчных кислот (Z. Zhang et al., 2001; Y. Lin et al., 2009).

Витамин С, антоцианы и другие флавоноиды боярышника стабилизируют коллагеновые волокна, усиливая коллагеновый матрикс соединительной ткани, в том числе сосудистой стенки. Стабилизация коллагена приводит к уменьшению атеросклеротических бляшек и проявлений атеросклероза в общем (J.M. Rigelsky, B.V. Sweet, 2002; S.K. Verma

et al., 2007; М.Й. Білозір, В.П. Новіков, 2008). Экспериментально установлено свойство проантоцианидинов обращать вспять развитие атеросклеротической бляшки (S.K. Verma et al., 2007). Плоды боярышника существенно ингибируют биосинтез тромбосана А2 и адгезию тромбоцитов, тем самым уменьшая формирование атеросклеротической бляшки и развитие тромбоза (Z. Zhang et al., 2002).

Артериальная гипертензия

Не менее значимой при СД 2 типа является проблема АГ. У этих пациентов она отмечается в несколько раз чаще, чем в общей популяции, а достичь контроля АД намного сложнее. Также у больных СД нарушен суточный ритм АД, в частности его уровень недостаточно снижается в ночное время.

Переносчик таурина экспрессируется в клетках гладких мышц сосудов (X.B. Liao et al., 2007), что позволило предположить и затем доказать важную роль таурина в сосудистой функции (Y.J. Xu et al., 2008). В вазодилататорном эффекте таурина в ответ на влияние вазоактивных веществ важную роль играет оксид азота (S. Mizushima et al., 1996). Таурин проявляет антагонизм с ангиотензином II (Y.J. Xu et al., 2008). Антигипертензивный эффект таурина может быть также частично следствием его воздействия на сердечно-сосудистый центр в продолговатом мозгу и снижения концентрации моноаминов в ЦНС (M. Yoshioka et al., 2007).

Экстракты плодов боярышника и пустырника также обладают гипотензивными свойствами (Z. Zhang et al., 2001; K. Milkowska-Leyck et al., 2002).

В уже упомянутом выше исследовании Е.И. Митченко и В.Ю. Романова (2005) с участием пациентов с АГ II стадии и ожирением I-II степени на фоне терапии препаратом Кратал в течение 3 мес наблюдалось выраженное снижение АД как в дневное, так и в ночное время суток. К окончанию наблюдения у пациентов 1-й группы (с СД 2 типа), у которых изначально недостаточно снижалось АД в период сна, выявлено положительное влияние препарата на степень снижения ночного АД.

Нарушения со стороны нервной системы

Одной из важных мишеней при СД 2 типа является нервная система — центральная, периферическая и вегетативная. Антиоксидантные свойства таурина, а также экстрактов боярышника и пустырника обеспечивают нейропротекторное действие Кратала. Кроме того, положительное влияние на центральную нервную систему опосредовано улучшением мозгового кровообращения, а также седативным эффектом боярышника и пустырника (S.K. Verma et al., 2007; Ф.І. Мамчур, 1984). По характеру действия на организм препараты пустырника близки к препаратам валерианы лекарственной, но в 2-3 раза превышают ее эффект (М.Й. Білозір, В.П. Новіков, 2008). Можно предположить, что препараты пустырника, подобно препаратам валерианы, обладают способностью тормозить трансмембранный натриевый ток в нейронах и замедлять деградацию γ-аминомасляной кислоты в ЦНС (H.A. Горчакова, 2001).

В результате прием Кратала обеспечивает улучшение когнитивных функций, устранение невротической симптоматики и соматовегетативных нарушений, повышает работоспособность, улучшает настроение.

Проведенное И.С. Чекманом и соавторами (2002) исследование показало, что у больных с НЦД, получавших Кратал, снизились частота и продолжительность боли в области сердца, нормализовался сердечный ритм и АД, регрессировали невровазкулярные (головная боль, головокружение, шум в ушах) и абдоминальные проявления, улучшилось общее самочувствие (нормализовались память, сон, настроение, концентрация внимания), повысилась толерантность к физической и умственной нагрузкам, уменьшились психоэмоциональные проявления (утомляемость, тревожность, раздражительность, колебания настроения).

Таким образом, Кратал является эффективным и безопасным лекарственным средством с выраженным метаболическим действием, способным оптимизировать эффекты стандартной сахароснижающей, антигипертензивной, антиангинальной, гиполипидемической терапии у пациентов с СД 2 типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Комплекс биологически активных веществ в составе препарата обеспечивает синергизм терапевтического действия отдельных его компонентов, а их природное происхождение гарантирует высокую безопасность лечения.

Подготовил Вячеслав Килимчук



КРАТАЛ

КОМБІНОВАНИЙ КАРДІОЛОГІЧНИЙ ЗАСІБ



ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ:

- 📍 Нейроциркуляторної дистонії;
- 📍 У складі комбінованої терапії при:
 - хронічній ішемічній хворобі серця;
 - цукровому діабеті II типу;
 - пострадіаційному синдромі.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

КРАТАЛ р.п. МОЗ України № UA/3866/01/01.

Склад: 1 таблетка містить глуду плодів екстракту густого – 43 мг, собачої кропиви екстракту густого – 87 мг, таурину – 867 мг. **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані кардіологічні засоби. **Код АТХ C01E X.** **Показання.** Нейроциркуляторна дистонія; у складі комбінованої терапії при хронічній ішемічній хворобі серця, пострадіаційному синдромі, цукровому діабеті II типу. **Спосіб застосування та дози.** Тривалість лікування та дозу визначає лікар індивідуально. Препарат застосовувати внутрішньо, по 1-2 таблетки 3 рази на добу перед їдою. Курс лікування становить 3-4 тижні. При цукровому діабеті II типу курс лікування зазвичай становить 8 тижнів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату, виражені брадикардія та артеріальна гіпотензія; вагітність; годування груддю; дитячий вік. **Побічні реакції.** Можливі прояви підвищеної чутливості, алергічні реакції (в тому числі гіперемія, висипи, свербіж, набрякання шкіри, кропив'янка), диспептичні явища, загальна слабкість, підвищена втомлюваність, запаморочення, сонливість, артеріальна гіпотензія, брадикардія. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Умови зберігання.** В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 2 блістери в паці; по 60 таблеток у контейнері; по 60 таблеток у контейнері та паці.

Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.

БХФЗ  bcrr
www.bcrr.com.ua

Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»,
03680, Київ-134, вул. Миру, 17
Тел.: (044) 205-41-23 (консультація)

Ожирение как вызов современности

22 октября в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция «Ожирение как приоритетная проблема современной эндокринологии». Организовали мероприятие Министерство здравоохранения Украины и ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины». В конференции приняли участие практикующие врачи из разных регионов Украины, а с докладами выступили ведущие специалисты нашей страны, работающие в данном направлении. Предлагаем читателям краткий обзор некоторых докладов.



Кандидат медицинских наук Валерия Леонидовна Орленко (ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины») рассказала об актуальности проблемы ожирения и современных подходах к его лечению. Она подчеркнула чрезвычайно высокую и неуклонно растущую распространенность ожирения в мире. Более 1,9 млрд взрослых людей имеют избыточную массу тела, из них свыше 600 млн страдают ожирением. С 1980 г. число лиц с ожирением как минимум удвоилось. В Украине, по данным Госкомстата, 53% населения имеют избыточную массу тела, а 20,1% страдают ожирением. Особую тревогу вызывает учащение случаев ожирения у детей и подростков. Сегодня 112 тыс. юных украинцев сталкиваются с проблемой лишнего веса.

Валерия Леонидовна напомнила участникам о повышенном риске развития при ожирении таких заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД) 2 типа, ишемическая болезнь сердца, патология печени и желчного пузыря, некоторые виды рака, дислипидемия, инсульт, остеоартроз, синдром сонного апноэ, а также коснулась различий между первичным (алиментарно-конституциональным) и вторичным (нейроэндокринным) ожирением. Для первого характерно равномерное отложение жира, в его развитии играют роль генетическая предрасположенность, наследование, малоподвижный образ жизни и психологические факторы. Второе характеризуется неравномерным (абдоминальным или глутеофemorальным) отложением жира и сопутствует нейроэндокринной патологии: синдрому и болезни Иценко-Кушинга, гипопункции щитовидной железы, гипоталамическому синдрому и новообразованиям мозга (подбугорной области и гипофиза), а также состояниям после операции или облучения при этих опухолях.



Лечение ожирения направлено на предотвращение дальнейшего увеличения веса (минимальная цель), уменьшение исходной массы тела и поддержание более низкого веса в течение длительного времени. К современным стратегиям снижения веса относятся: диетотерапия, повышение физической активности, поведенческая терапия, фармакотерапия, ряд специальных хирургических вмешательств.

Говоря о фармакотерапии, докладчик подчеркнула, что препараты, одобренные для длительного применения, следует использовать как часть комплексной программы снижения веса наряду с диетой и повышением физической активности. Напомнив печальную историю ряда средств для похудения (сибутрамин, римоанбант, фенфлурамин и др.), в настоящее время уже не используются, Валерия Леонидовна остановилась на некоторых актуальных препаратах. В частности, для снижения всасывания пищевых жиров в кишечнике в мире активно применяется орлистат. Обладая эффективностью в отношении снижения веса и его дальнейшего поддержания, он одновременно положительно влияет на липидный спектр плазмы крови. В исследовании ORLICARDIA (2004) было установлено 50% снижение

относительного риска возникновения сосудистых событий при приеме орлистата в сочетании с гипокалорийным питанием, тогда как только гипокалорийное питание снижало этот риск всего на 4,5%.

Из современных подходов, применяемых для лечения и профилактики СД 2 типа у больных ожирением, лектор выделила фармакологическую регуляцию уровня глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Последний, наряду с гипогликемическим эффектом, вызывает задержку опорожнения желудка, снижает аппетит и ускоряет чувство насыщения, что приводит к снижению количества пищи и, соответственно, калорий, потребляемых человеком. Все это способствует снижению массы тела. Добиться повышения уровня ГПП-1 можно путем назначения его фармакологических аналогов, например лираглутида. Масштабное исследование SCALE Obesity and Prediabetes (2014) выявило пятикратное снижение риска развития СД 2 типа у больных с ожирением при применении препарата лираглутид в течение 3 лет.



«Парадоксы ожирения» — так назвал свой доклад доктор медицинских наук, профессор Вадим Валерьевич Корпачев (ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»). Он указал, что наиболее широко используемый для оценки степени ожирения индекс массы тела (ИМТ, индекс Кетле) не учитывает соотношение жир/мышцы и является недостоверным для беременных, спортсменов, лиц старше 65 лет и детей. Люди невысокого роста часто имеют более значительный избыток веса, чем показывает ИМТ, а высокие — наоборот. Приведя различные формулы для вычисления надлежащей массы тела, докладчик охарактеризовал индекс талии/бедра и окружность талии как обладающие наибольшей прогностической точностью показатели.

Парадоксальными выглядят данные метаанализа (Lavie et al., 2009), в соответствии с которыми риск смертности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями уменьшается при наличии у них избыточного веса или легкой степени ожирения. Аналогичный вывод сделан в проспективном исследовании Tseng и соавт. (2012), длившемся 10 лет и включавшем 89 тыс. пациентов с СД 2 типа: между ИМТ и смертностью от всех причин, а также отдельно от рака и осложнений СД, существует обратная зависимость. Авторы многих исследований полагают, что описанный парадокс следует учитывать при составлении медицинских рекомендаций. Среди его возможных причин называют «тренирующее» действие избытка массы на сердце, а также влияние биологически активных веществ, синтезируемых в жировой ткани, среди которых имеются и цитокины, обладающие кардиопротекторными свойствами.

Отдельно профессор В.В. Корпачев остановился на проблеме абдоминального ожирения, привлекающей внимание ведущих эндокринологов мира. Из-за особенностей обмена глюкокортикоидов в сальнике это состояние иногда называют «болезнью Кушинга сальника». Предполагают, что в основе развития абдоминального ожирения лежит избыточная активность 11β-гидроксистероиддегидрогеназы (11β-ГСД), связанная с относительным снижением дегидроэпиандростерона (ДГЭА) — слабого андрогена, вырабатываемого надпочечниками. Установлена внутритканевая конкуренция между интракринным метаболизмом последнего и образованием кортизола.

Еще одним парадоксом, по мнению докладчика, является отмечаемое зарубежными исследователями несоответствие размеров подкожно-жирового слоя и степени висцерального ожирения (Taksall et al., 2008). В связи с этим Американская ассоциация эндокринологов в своих рекомендациях (2014) предлагает перейти от количественной оценки ожирения, основанной на ИМТ, к оценке на основе наличия или отсутствия связанных с ожирением заболеваний и болезненных состояний.



Доктор медицинских наук, профессор Андрей Евгеньевич Коваленко (ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины») рассмотрел проблему дисфункции гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы, являющейся одной из причин ожирения. Он обратил внимание участников на, как правило, позднюю диагностику эндогенного гиперкортицизма, что крайне негативно отражается на прогнозе. По данным Psaras и соавт. (2011), только у 33% больных диагноз устанавливается семейным или участковым врачом, в то время как у 67% — при попадании в больницу по поводу фатальных осложнений; 5-летняя выживаемость у таких больных составляет 50%, а после адреналэктомии — 86%.

В связи с этим Nieman и соавт. (2008) предложили программу скрининга, в соответствии с которой обследованию подлежат молодые люди с необычными для их возраста заболеваниями и состояниями (ожирение, артериальная гипертензия, остеопороз, СД 2 типа, плохое заживление ран, частые инфекции), пациенты с множественными прогрессирующими симптомами (легкое образование синяков, матронизм, проксимальная миопатия, стрии >1 см), дети с отставанием в росте и увеличением массы тела, больные с инцидентальными надпочечниками.

К диагностическим критериям эндогенного гиперкортицизма относятся повышение свободного кортизола суточной мочи (оценивается двукратно; норма 60-413 нмоль/24 ч), повышение свободного кортизола в вечерней слюне (23:00; оценивается двукратно; точка разделения — 9,4 нмоль/л), уровень утреннего кортизола выше 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л), отсутствие подавления секреции утреннего кортизола свыше 50% при малом дексаметазоновом (1 мг) подавляющем ночном тесте.

В то же время не рекомендуется использовать с целью первичной диагностики случайное точечное определение кортизола и адренкортикотропного гормона (АКТГ) в крови или слюне, исследовать мочу на метаболиты глюкокортикоидов (так как при ожирении повышение их экскреции закономерно), проводить тесты, предназначенные для дифференциальной диагностики уже установленного гиперкортицизма (ритм АКТГ, большая дексаметазоновая проба).



Взаимосвязи СД 2 типа с некоторыми видами рака был посвящен доклад доктора медицинских наук Любови Константиновны Соколовой (кафедра диabetологии НМАПО им. П.Л. Шупика). Она отметила, что при СД 2 типа риск развития колоректального рака повышается на 26% (Deng et al., 2012), рака желудка у женщин — на 18% (Tian et al., 2012),

рака почки — на 42% (Larsson et al., 2011). Кроме того, наблюдается повышение риска рака поджелудочной железы (Ben et al., 2011) и достоверное повышение риска рака грудной железы у мужчин и женщин (Hardefeldt et al., 2012). Повышается при СД 2 типа и смертность от злокачественных новообразований: от колоректального рака на 20% (Jiang et al., 2011), от рака грудной железы на 49% (Peairs et al., 2011) и от рака желудка на 29% (Tian et al., 2012).

В то же время применение сахароснижающего препарата метформина, как установлено (Tsenget et al., 2015; Triggle et al., 2015; Shao et al., 2014; Della Corte et al., 2015), способно снижать риск развития указанных видов рака. Предполагаются следующие эффекты, через которые метформин реализует свое онкопротективное действие: снижение уровня циркулирующего в крови инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1, активация сигнального пути LKB1/AMPK, подавление сигнального пути HER2, индукция остановки клеточного цикла и/или апоптоза, активация иммунной системы, ингибирование ангиогенеза и др. Установлено угнетающее влияние метформина на развитие метастазов при раке яичников (Wu et al., 2012).



Доклад доктора медицинских наук **Виктории Васильевны Поповой** (ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины») был посвящен иммунологическим аспектам ожирения и СД 2 типа. Автор познакомила участников конференции с современными представлениями об участии цитокинов, в частности адипоцитов, в развитии СД 2 типа. Она

отметила, что ряд цитокинов, в первую очередь традиционно относимых к провоспалительным (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО α и др.), способствуют повреждению β -клеток поджелудочной железы, тогда как другие (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, адипонектин, оментин) осуществляют противо-диабетическую защиту организма. Изменение иммунологического фенотипа адипоцита в процессе развития ожирения легло в основу предложенной профессором К.П. Заком (2014) схемы современных представлений об участии жировой ткани и цитокинов в патогенезе СД 2 типа. Согласно этой схеме первоначально в процессе ожирения происходит гиперплазия и гипертрофия адипоцитов в жировой ткани с миграцией в нее макрофагов 1 типа. Накопление последних приводит к развитию низкоградирентного субклинического воспаления жировой ткани, что, в свою очередь, ведет к повышению продукции провоспалительных и продиабетических цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α), хемокинов (CCL2, CCL5, CCL26, CXCL8, CX3CL) и адипоцитокинов (лептина, резистина, висфатина и др.). Это приводит к развитию инсулинорезистентности, с одной стороны, и вызывает апоптоз β -клеток — с другой. В соответствии с предложенной схемой, роль антидиабетических цитокинов значительно возрастает как раз в условиях ожирения, когда налицо повышенная продукция продиабетических факторов.



Доктор медицинских наук, профессор **Галина Анатольевна Анохина** (кафедра гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика) рассказала о диетотерапии ожирения. Она остановилась на типах нарушения пищевого поведения при ожирении (экстернальное пищевое поведение, связанное с повышенной реакцией

на внешние пищевые стимулы; эмоциогенное пищевое поведение, обусловленное компенсацией стрессовых воздействий; ограничительное пищевое поведение, состоящее в борьбе с переизбытком пищи и приступам обжорства), коснулась классификации блюд по степени фагичности (нормофагические — из одного продукта; с умеренной фагичностью — из 2-3 продуктов без химических приправ; с высокой фагичностью — из большого количества продуктов, содержащих приправы, органические кислоты и пищевые усилители вкуса) и подчеркнула, что современная пищевая промышленность — один из основных виновников увеличения количества тучных людей. Затем докладчик напомнила об основных принципах питания при ожирении: полноценный качественный состав, предпочтительность белковых продуктов в рационе, пожизненность диеты, обязательное соблюдение режима питания (3-4 раза в день без перекусов).



Проблему ожирения в детском и подростковом возрасте рассмотрела в своем докладе доктор медицинских наук, профессор **Елена Васильевна Большова** (ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»). Она отметила глобальную эпидемию подросткового ожирения в мире. Резкое возрастание числа подростков

с ожирением отмечается практически во всех странах, при этом его распространенность, по данным de Moraes и соавт. (2011), варьирует от 3,8 до 51,7%.

Параллельно с эпидемией ожирения у детей и подростков наблюдается стремительный рост частоты СД 2 типа в этой возрастной группе. Сегодня в США примерно 45% свежих случаев диабета в педиатрической практике приходится на СД 2 типа (Mohamadi et al., 2010).

Наличие ожирения в детстве с сопутствующими СД 2 типа и артериальной гипертензией рассматривается как серьезный риск последующего развития почечной недостаточности в молодом возрасте. Поэтому докладчик призвала практических врачей со всем вниманием относиться к маленьким пациентам с избыточной массой тела.



Метаболическому синдрому у детей и подростков посвятила доклад кандидат медицинских наук **Татьяна Николаевна Малиновская** (ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»). Она назвала некоторые синонимы метаболического синдрома, свидетельствующие о многообразии его составляющих. Это и полиметаболический синдром, и синдром избытка, и синдром X, и смертельный квартет (секстет), и синдром инсулинорезистентности, и метаболический сосудистый синдром. Компонентами метаболического синдрома являются абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе или СД 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия, гиперандрогения у девочек, нарушение гомеостаза, гиперурикемия, микроальбуминурия.

Критерии диагностики метаболического синдрома (IDF, 2006) включают центральный (абдоминальный) тип ожирения, как основной признак, и дополнительные: артериальная гипертензия, повышение уровня триглицеридов, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, гипергликемия. Для диагностики метаболического синдрома достаточно наличия у пациента абдоминального ожирения и двух дополнительных критериев.

К критериям абдоминального ожирения у детей и подростков (IDF, 2007) относятся: окружность талии для возраста 6-15 лет >90-го перцентиля, у подростков 16 лет и старше — аналогично критериям взрослых (у юношей >94 см, у девушек >80 см; отношение окружности талии к окружности бедер у девушек >0,81, у юношей >1,0).

Терапия метаболического синдрома должна включать в себя изменение образа жизни, медикаментозное лечение ожирения, нарушений углеводного обмена, артериальной гипертензии, дислипидемии.



Доклад доктора медицинских наук, профессора **Марины Владимировны Власенко** (кафедра эндокринологии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова) был посвящен общим вопросам актуальности проблемы и лечения ожирения. Докладчик напомнила, что в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2000) выделяют шесть возрастных периодов,

критических для развития ожирения:

- пренатальный период, когда нерациональное питание матери может оказать влияние на последующий габитус ребенка (формирование абдоминального ожирения в дальнейшем);
- период округления (возраст 5-7 лет), когда происходит быстрое нарастание ИМТ, связанное с анатомическим созреванием ребенка;
- пубертатный период, когда в связи с нерегулярным питанием, изменением пищевых привычек, гиподинамией возрастает риск ожирения, особенно у девочек;
- молодой возраст (15-19 лет у женщин, до 30 лет — у мужчин), когда развитие ожирения связано со спорадической гиподинамией;
- беременность и послеродовой период;
- период менопаузы, особенно у женщин, проживающих в индустриально развитых городах.

Главное условие лечения ожирения — создание энергетического дефицита, а золотым стандартом считается сочетание диетотерапии и рациональных физических нагрузок. Рекомендации в отношении физических нагрузок хорошо известны: они должны быть ежедневными, однотипными, дозированными, адекватными возрасту, состоянию сердечно-сосудистой системы. Предпочтение следует отдавать нагрузкам средней интенсивности (ходьбе, плаванию, лыжным прогулкам, аэробике, езде на велосипеде), уделяя им 30-45 минут ежедневно.

К показаниям для медикаментозного лечения ожирения относятся:

- ИМТ >30 кг/м²;
- ИМТ >27 кг/м² при наличии абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, СД 2 типа, дислипидемии либо наследственной склонности к СД 2 типа и сердечно-сосудистым заболеваниям;
- неэффективность немедикаментозного лечения (снижение массы тела менее чем на 7% за 3 месяца лечения);
- необходимость в быстром снижении массы тела и поддержании ее на достигнутом уровне.



О хирургическом лечении морбидного ожирения шла речь в докладе кандидата медицинских наук **Татьяны Васильевны Тарасюк** (кафедра хирургии №2 НМУ им. А.А. Богомольца). Она отметила, что у больных с морбидным ожирением консервативная терапия малоэффективна и характеризуется частыми рецидивами. Установлено, что ее эффективность стремительно снижается

с возрастанием массы тела и у пациентов с ИМТ >40 кг/м² не превышает 5%. Единственным реальным решением проблемы может быть бариатрическая хирургия, которая к тому же продемонстрировала высокую эффективность в улучшении контроля СД 2 типа, часто сопутствующего морбидному ожирению. В 2006 г. Американская ассоциация эндокринологов определила бариатрическую хирургию как первый этап в лечении больных СД 2 типа при наличии у них ожирения III и более степени и включила бариатрические операции в стандарты лечения СД 2 типа в 2009 г.

Наименее радикальным бариатрическим вмешательством является эндоскопическая установка внутрижелудочного баллона, а наиболее эффективными операциями — лапароскопическое бандажирование и резекция желудка, желудочное и билиопанкреатическое шунтирование.

Показания к хирургическому лечению ожирения: ИМТ ≥ 40 кг/м² либо ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии серьезных коморбидных состояний (СД 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, патология суставов, выраженные психологические проблемы, связанные с ожирением и др.).

Показания к установлению внутрижелудочного баллона: ИМТ от 27 до 39 кг/м²; ИМТ >25 кг/м² у пациентов до 30 лет с быстро прогрессирующим ожирением при неэффективности консервативных методов лечения; в качестве подготовки к дальнейшему оперативному лечению у пациентов с ИМТ ≥ 40 кг/м²; высокая эффективность при применении предыдущего внутрижелудочного баллона (снижение массы тела не менее чем на 15%); боязнь «необратимости» бариатрических операций.

Автор подчеркнула, что хирургическое лечение позволяет избавиться от 70-90% избыточного веса.



Доктор медицинских наук, профессор **Евгений Васильевич Лучицкий** (ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины») рассмотрел проблему андрогенодефицита у мужчин с висцеральным ожирением. Он подчеркнул, что такое ожирение и снижение общего и свободного тестостерона взаимно обуславливают друг друга. При ожирении отмечается не только

абсолютный, но и относительный гипогонадизм, связанный с увеличением продукции эстрогенов, в первую очередь эстрадиола. В последнее время эстрадиолу отводится ряд важных функций в мужском организме: прирост и поддержание костной массы, закрытие эпифизов костей, контроль секреции гонадотропинов. Кроме того, в пубертатном возрасте эстрогены выступают триггерами роста, повышая амплитуду пульсирующей секреции соматотропного гормона.

Цели терапии андрогенодефицита у мужчин в последние 10-15 лет пересмотрены. Сегодня на первый план выходят восстановление метаболических параметров и увеличение мышечной массы и силы, а также поддержание минеральной плотности костей (снижение риска переломов). Далее следует улучшение нейropsychологических функций (память, настроение), и только после этого — улучшение психосексуальной функции вместе с повышением качества жизни.

Традиционным подходом к лечению таких больных считается андрогенозаместительная терапия. В то же время привлекательной альтернативой препаратам тестостерона, особенно у пожилых мужчин, выглядят ингибиторы ароматазы. Их преимущество состоит в удобстве применения (per os 1 раз в сутки), способности поддерживать постоянные физиологические концентрации тестостерона, а также в невозможности с их помощью достичь сверхфизиологических уровней андрогенов в организме.

Подготовил **Федор Добровольский**



В Европейском регионе ВОЗ

каждый
третий



11-летний ребенок

имеет
избыточную
массу тела

или страдает
ожирением

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

Ураження серця при дифузному токсичному зобі: клінічні, імунологічні та гормональні аспекти

Тиреотоксикоз – один із найвідоміших ендокринних синдромів, при якому спостерігаються клінічні та біохімічні прояви надмірного вмісту тиреоїдних гормонів у крові незалежно від причини підвищення їхнього рівня (Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists, 2011). У більшості випадків тиреотоксикоз розвивається внаслідок надмірної продукції тиреоїдних гормонів щитоподібною залозою (ЩЗ) (гіпертиреоз). Серед усіх форм тиреотоксикозу 90% становлять дифузний токсичний зоб (ДТЗ) і тиреотоксична аденома. ДТЗ (хвороба Грейвса, хвороба Базедова) – системне аутоімунне захворювання, що розвивається внаслідок вироблення анти-тіл до рецептора тиреотропного гормону (рТТГ) і клінічно проявляється ураженням ЩЗ з розвитком синдрому тиреотоксикозу в поєднанні з екстратиреоїдною патологією: ендокринною офтальмопатією, претибіальною мікседемою, акропатією.

В Україні поширеність синдрому тиреотоксикозу на 01.01.2015 становила 120,1 на 100 тис. населення, захворюваність населення України на тиреотоксикоз у 2014 р. – 11,5 на 100 тис. населення. Щорічний приріст числа зареєстрованих хворих досягає 5% (МОЗ України, 2015). Це захворювання у жінок спостерігається у 5 разів частіше, ніж у чоловіків, і може розвинути у будь-якому віці.

Порушення з боку серцево-судинної системи належать до найбільш ранніх і клінічно значущих при ДТЗ. Вони проявляються у вигляді тахікардії, артеріальної гіпертензії (АГ), порушень ритму та провідності – екстрасистолії, фібриляції передсердь (ФП), унаслідок чого розвивається хронічна серцева недостатність (СН). При цьому клінічні прояви СН важче піддаються лікуванню і значно погіршують прогноз захворювання.

На сьогодні дані стосовно частоти серцево-судинних порушень у хворих на ДТЗ суперечливі. Насамперед це зумовлено відсутністю чітких діагностичних критеріїв ураження серця за підвищеної тиреоїдної функції. Відомо, що при тиреотоксикозі спостерігається більша частота тяжких серцево-судинних уражень порівняно із загальною популяцією. Встановлено, що ФП на тлі ДТЗ в різних групах пацієнтів реєструють у 5-25% випадків, тоді як її поширеність у загальній дорослій популяції становить лише 1-2% (Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи по порушенню серцевого ритму Асоціації кардіологів України, 2011). Частота хронічної СН при ДТЗ коливається у межах 12-68% (P. Laurberg et al., 2000).

У розвитку ДТЗ основна роль належить виробленню антитіл до рТТГ, що стимулюють ЩЗ. При цьому важливе значення в імунній відповіді має система цитокінів. Доведена пряма кореляційна залежність ступеня активності аутоімунного тиреотоксикозу і вмісту в сироватці крові хворого прозапальних (інтерлейкіни (ІЛ): ІЛ-1α, ІЛ-8, ІЛ-12, ІЛ-18, інтерферон-γ та ін.) і протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів, а також продукції антирецепторних тиреоїдних аутоантитіл (А. Alnaqdy et al., 2007). Розглядається патогенетична роль цитокінів (фактор некрозу пухлини-α, ІЛ-6 та ін.) при розвитку ФП і хронічної СН, однак дані мають суперечливий характер (А.С. Поскребышева и соавт., 2010). В інших дослідженнях показано збільшення вмісту антитіл до рТТГ і деяких цитокінів у хворих з ускладненим перебігом ДТЗ (О.В. Серебрякова, 2008),

однак вплив антитіл до рТТГ і цитокінів у хворих на ДТЗ при різних ураженнях серцево-судинної системи остаточно не з'ясований. Відсутні відомості про взаємозв'язок рівня антитіл до рТТГ, функціонального стану ЩЗ, цитокінового спектра й ураження серця при ДТЗ. Розв'язання цих питань може сприяти встановленню механізмів формування та прогресування уражень серцево-судинної системи при тиреотоксикозі, виробленню нових критеріїв прогнозу перебігу захворювання. На цій основі можна здійснювати ефективну профілактику серцево-судинних ускладнень у хворих на ДТЗ.

Метою проведеного дослідження було встановлення деяких клінічних, імунологічних і гормональних аспектів ураження серцево-судинної системи у хворих на ДТЗ.

Матеріали і методи

Одномоментне поперечне дослідження було проведене на базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Для участі в дослідженні пацієнти підписували форму інформованої добровільної згоди. Загалом обстежено 77 хворих на ДТЗ: 16 чоловіків (20,8%) і 61 жінку (79,2%). Медіана віку – 41,0 (28,0; 52,0) рік. Розподіл хворих за віком і статтю наводиться в таблиці 1. Групи чоловіків і жінок не відрізнялися за віком, рівнем антитіл до рТТГ, тривалістю перебігу ДТЗ, числом рецидивів тиреотоксикозу та об'ємом ЩЗ за даними ультразвукового дослідження (p>0,05).

Діагноз ДТЗ встановлювали на підставі скарг, даних анамнезу, характерної клінічної картини і підтверджували за допомогою гормонального, імунологічного та ультразвукового дослідження (УЗД). Критерії виключення хворих із дослідження: наявність інших ендокринних захворювань, серцево-судинна патологія, зареєстрована на початок ДТЗ за даними анамнезу і медичної документації; супутні хронічні захворювання у стадії загострення, поточні гострі захворювання (за винятком ДТЗ), що потребують постійної медикаментозної терапії; вагітність і стан лактації у жінок. Аналіз тривалості перебігу захворювання та кількості рецидивів тиреотоксикозу проводили за даними медичної документації і анамнезу. Тривалість ДТЗ у загальній групі складала від перше виявленого до 14 років. У 12 хворих (13,5%) захворювання діагностовано вперше. Медіана тривалості ДТЗ становила 2,0 (0,5; 7,0) роки. Медіана рецидивів тиреотоксикозу – 2,0 (1,0; 4,0).

Вікові групи	Чоловіки		Жінки		Усього	
	Абс.	%*	Абс.	%*	Абс.	%**
19-29 років	1	6,25	13	21,3	14	18,2
30-39 років	7	43,75	17	27,9	24	31,2
40-49 років	5	31,25	14	22,9	19	24,7
50-60 років	3	18,75	17	27,9	20	25,9
Усього	16	100,0	61	100,0	77	100,0

Примітка: * – % від кількості хворих відповідної статі; ** – % від загальної кількості хворих.



В.І. Паньків

(ІММЛШ) обчислювали за формулою: $1,04 \times [(КДР + ТМШП + ТЗСЛШ)^3 - КДР^3] - 13,6/0,007184 \times \text{маса}^{0,425} \times \text{ріст}^{0,725}$. Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (ЛШ) визначалася при ІММЛШ ≥ 125 г/м² для чоловіків і ≥ 110 г/м² – для жінок.

Діагноз АГ, ФП, хронічної СН встановлювали згідно з чинними рекомендаціями. Дослідження рівнів ТТГ, вільного Т₄ в сироватці крові проводили радіоімунологічним методом за допомогою наборів Immunotech (Чехія), рівня антитіл до рТТГ – за допомогою діагностичних наборів Medipan Medizym TRAb clone (Німеччина).

Для статистичного аналізу використовували програму Statistica 6.0 for Windows. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Оскільки розподіл ознак не піддавався закону нормального розподілу, у роботі використовувалися непараметричні методи статистичного аналізу. Дані представлені як Ме [0,25; 0,75], де Ме – медіана варіаційних рядів, 0,25; 0,75% – інтерквартильний розмах у вигляді 0,25 і 0,75 квартилей.

При порівнянні двох незв'язаних груп використовували критерій Манна-Уїтні. Якісні показники порівнювали за допомогою критерію χ^2 . Порівняння трьох і більше незалежних груп здійснювали з використанням методу Краскела-Уолліса. Аналіз залежностей проводили з використанням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Для виявлення чинників ризику розвитку хронічної СН було застосовано метод «випадок – контроль» з розрахунком відношення шансів (ВШ) і довірчого інтервалу (ДІ). Статистично значущими вважали відмінності при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

77 хворих на ДТЗ були обстежені в стані суб- і декомпенсації тиреотоксикозу. Порушення з боку серцево-судинної системи спостерігались у 63 (81,8%) хворих. У 14 (18,2%) хворих клінічно значущого ураження серцево-судинної системи не виявлено. Серед хворих на ДТЗ із серцево-судинними порушеннями підвищення ЧСС >90 уд./хв зареєстроване у 69 (89,6%) пацієнтів, АГ діагностована у 29 (37,7%), а ФП – у 18 (23,4%)

Медіана рівня вільного тироксину (Т₄) становила 29,2 (14,5; 55,0) пмоль/л (норма – 12,0-22,0 пмоль/л), ТТГ – 0,016 (0,005; 0,075) мкМО/мл (норма – 0,27-4,2 мкМО/мл), антитіл до рТТГ – 10,1 (6,2; 24,9) МО/мл (норма <0,5 МО/мл). ДТЗ І ступеня (за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я) виявлений у 19 (24,7%) хворих, II ступеня – у 58 (75,3%) хворих. Медіана загального об'єму ЩЗ за даними УЗД перевищувала норму і складала 45,0 (29,7; 72,6) см³, об'єму правої частки – 26,0 (14,0; 39,0) см³, об'єму лівої частки – 21,8 (13,0; 35,4) см³.

Ендокринна офтальмопатія діагностована у 27 (35,1%) хворих на ДТЗ. На момент обстеження 11 (14,3%) хворих на ДТЗ не отримували тиреостатичну терапію, 64 (83,1%) хворих приймали тіамазол, медіана дози – 20,0 (10,0; 35,0) мг на добу, 2 (2,6%) – пропілтіоурацил в дозі 250,0 (150,0; 300,0) мг на добу. Контрольну групу склали 25 здорових осіб у віці 22-49 років, медіана віку – 35,0 (25,0; 45,0) років, серед них чоловіків – 9 (36%), жінок – 16 (64%). Вони не мали ознак хронічної патології та поточного гострого захворювання. Між групою хворих на ДТЗ і здоровими особами достовірних відмінностей за віком і статтю не було (p>0,05).

Усім хворим проводили дослідження ліпідного спектру – визначення загального холестерину сироватки крові (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА).

Вимірювання систолічного і діастолічного артеріального тиску (АТ) та частоти серцевих скорочень (ЧСС) на обох руках проводили в положенні пацієнта сидячи після 10-хвилинного відпочинку, враховували середнє значення трьох вимірювань. Усім хворим виконано електрокардіографію (ЕКГ) за стандартною методикою.

Ехокардіографію (ЕхоКГ) проводили в М-режимі за загальноприйнятою методикою. Індекс маси міокарда лівого шлуночка

Таблиця 2. Розподіл хворих на ДТЗ залежно від порушень з боку серцево-судинної системи

Групи	Вік, років; Ме	Тривалість ДТЗ, років; Ме	Число рецидивів; Ме	Вільний Т ₄ , пмоль/л; Ме	ТТГ, мкМО/л; Ме
Хворі на ДТЗ без клінічно значущого ураження серцево-судинної системи, n=14 (18,2%)	36,0	3,0	2,0	12,9	0,085
Хворі на ДТЗ із синусовою тахікардією, n=69 (89,6%)	35,0	1,0	1,0*	34,5*	0,014*
Хворі на ДТЗ з АГ, n=29 (37,7%)	41,0	0,5*	1,0*	42,3*	0,012*
Хворі на ДТЗ з ФП, n=18 (23,4%)	46,0**	7,0**, ***	3,0**, ***	38,1*	0,017
Хворі на ДТЗ з ХСН ІА і ІІБ стадії, n=17 (22,1%)	48,0*, **, ***	5,0**, ***	3,0**, ***	31,1*	0,019*

Примітка: * – статистично значущі відмінності з групою порівняння;
** – статистично значущі відмінності з групою із синусовою тахікардією;
*** – статистично значущі відмінності з групою з АГ (p<0,05).

хворих, діагноз хронічної СН встановлений 46 (59,7%) пацієнтам. В усіх хворих АГ, ФП і СН виявлені вже після постановки діагнозу ДТЗ. З числа хворих із ЧСС >90 уд./хв у 27 тахікардія поєднувалася з АГ, а у 15 пацієнтів відзначалася ФП. Відповідно до стандартів лікування хворим на ДТЗ були рекомендовані бета-блокатори в різних дозах, їх отримували на момент обстеження 62 (80,5%) хворих. У 6 хворих ДТЗ з АГ і у 5 з ФП тиреотоксикоз був субкомпенсованим, у 23 хворих з АГ і у 13 з ФП — декомпенсованим.

Для подальшого аналізу були взяті групи хворих на ДТЗ із декомпенсованим тиреотоксикозом. Група з «ізолюваною» синусовою тахікардією складалася з 36 (46,8% від усіх хворих ДТЗ) пацієнтів із ДТЗ, група з АГ — з 23 (29,9% від усіх хворих на ДТЗ) хворих, а група з ФП — з 13 (16,9% усіх хворих на ДТЗ) пацієнтів.

Хронічна СН діагностована у 46 (59,7%) хворих на ДТЗ, з них СН І стадії — 29 (63,0%) хворих, ПА — 15 (32,6%), ПБ стадії — 2 (4,4%). Оскільки тахікардія і задишка при ХСН І стадії можуть бути проявами як СН, так і ДТЗ, для подальшого аналізу була відібрана група хворих на ДТЗ лише з хронічною СН ІА і ІБ стадії (17-36,9% пацієнтів). Нами встановлено, що ФП є головною причиною саме хронічної СН ІІ стадії — в 11 (61,1%) хворих на ДТЗ з ФП діагностована СН ІА і ІБ стадії.

Розподіл хворих на ДТЗ за групами залежно від ураження серцево-судинної системи наводиться в таблиці 2. Частка хворих, що приймають бета-блокатори, середні дози препаратів в групі порівняння і в групах хворих із клінічними проявами серцево-судинної патології не відрізнялися.

При порівнянні груп хворих на ДТЗ залежно від ураження серцево-судинної системи за віком, тривалістю перебігу і кількістю рецидивів тиреотоксикозу виявлено, що найбільш виражені зміни цих показників спостерігалися в групі хворих на ДТЗ у ФП із хронічною СН ІІ стадії (табл. 2).

При аналізі даних ЕхоКГ у хворих на ДТЗ було встановлено, що найчастішими змінами були збільшення розмірів лівого передсердя (ЛП) — у 18 (23,4%) хворих, правого передсердя (ПП) — у 10 (12,9%), правого шлуночка (ПШ) — у 9 (11,7%) пацієнтів. Збільшення товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) спостерігалися в одного (1,3%) хворого, однак ІММЛШ перевищував норму у 9 (56,3%) чоловіків і у 24 (39,3%) жінок. Виявлено збільшення розмірів аорти, ЛП, ПП, ТМШП, ТЗСЛШ, ІММЛШ у жінок із збільшенням віку.

Зміни показників ЕхоКГ перебували у взаємозв'язку з тривалістю захворювання і частотою рецидивів тиреотоксикозу. Так, розміри ЛП, ПП, кінцевого діастолічного (КДР; $p=0,04$) і кінцевого систолічного розмірів (КСР) зростають із тривалістю захворювання, а зі збільшенням кількості рецидивів тиреотоксикозу збільшуються розміри ПП, ПШ, КСР і знижується фракція викиду (ФВ). Як бачимо, разом із віком провідну роль

у виникненні ФП відіграють тяжкість, тривалість тиреотоксикозу, а також початковий стан міокарда.

Встановлено, що тривалість перебігу ДТЗ і кількість рецидивів тиреотоксикозу у хворих на ДТЗ із ФП були більшими, ніж у хворих на ДТЗ без ФП, а тяжкість хронічної СН зростає зі збільшенням кількості рецидивів тиреотоксикозу. Так, у хворих на ДТЗ з одним рецидивом хронічна СН І стадії діагностована у 18 хворих, ПА — у 6; у групі з 3-4 рецидивами — хронічна СН І стадії виявлена у 8, ПА — 2, ПБ — у 1 пацієнта; у групі з 5 і більше рецидивами хронічна СН І стадії виявлена у 2, ПА — 6, ПБ — 1 хворого.

При порівнянні даних ЕхоКГ у групах пацієнтів із різними ураженнями серцево-судинної системи встановлено, що найбільш виражені зміни параметрів кардіогемодинаміки виявлені у хворих на ДТЗ із ФП і з хронічною СН. Так, у пацієнтів із ФП, порівняно з групою без клінічно значущого ураження серцево-судинної системи, виявлено збільшення розмірів ЛП, ПП, ПШ, КСР і зниження ФВ. У хворих на ДТЗ із хронічною СН ІА і ІБ стадії, порівняно з хворими без клінічно значущого ураження серцево-судинної системи, з високим ступенем достовірності відзначається збільшення розмірів ЛП, ПП, ПШ і зниження ФВ (табл. 3).

У хворих на ДТЗ із синусовою тахікардією та АГ при кореляційному аналізі встановлені позитивні зв'язки між розмірами ЛП і тривалістю тиреотоксикозу ($r=0,41$, $p<0,05$ і $r=0,62$, $p<0,005$ відповідно). У пацієнтів з АГ з тривалістю захворювання асоціюється збільшення ТМШП ($r=0,48$, $p<0,05$). У групі хворих на ДТЗ із ФП виявлені зв'язки між розмірами ПШ і кількістю рецидивів тиреотоксикозу ($r=0,57$, $p<0,05$). З кількістю рецидивів тиреотоксикозу також асоційоване збільшення розмірів ЛП ($r=0,53$, $p<0,05$), ПП ($r=0,64$, $p<0,005$) і зниження ФВ ($r=-0,47$, $p<0,05$) у хворих із хронічною СН ІІ стадії. Отже, розвиток АГ, ФП і хронічної СН у хворих на ДТЗ супроводжується розширенням порожнини серця, легеневою гіпертензією та зниженням ФВ.

Рівень антитіл до рТТГ в усіх хворих на ДТЗ був підвищеним, що свідчить про напруженість аутоімунних процесів у ЩЗ і високу схильність до рецидиву тиреотоксикозу в обстежуваних пацієнтів. Нами виявлено пряму залежність між рівнем антитіл до рТТГ і загальним об'ємом ($r=0,36$, $p<0,05$), об'ємом правої ($r=0,36$, $p<0,05$) і лівої частки ($r=0,39$, $p<0,001$) ЩЗ за даними УЗД. Негативні кореляційні зв'язки виявлені між рівнем антитіл до рТТГ та ІМТ ($r=-0,36$, $p<0,005$).

З метою з'ясування залежності частоти і вираженості серцево-судинних порушень від величини показника тиреостимулюючих антитіл нами вивчено рівні антитіл до рТТГ у хворих на ДТЗ з ураженням серцево-судинної системи і без нього. Максимальна медіана рівня антитіл до рТТГ виявлена у хворих на ДТЗ з АГ і становила 19,2 МО/мл, мінімальна — у хворих на ДТЗ із ФП — 8,2 МО/мл. Залежно від розладів серцево-судинної системи медіани

Таблиця 4. Відносний ризик розвитку хронічної СН у хворих на ДТЗ						
Ознака	ХСН+, n=17		ХСН-, n=14		ВШ	ДІ
	Так	Ні	Так	Ні		
Чоловіча стать	6	1	1	1	7,2	1,3-57,9
Вік >40 років	16	1	4	10	38,7	4,1-929,5
3 і більше рецидивів тиреотоксикозу	10	7	1	13	4,2	1,2-43,5
ФП	11	6	1	13	54,2	5,1-1098,3
АГ	11	6	2	12	10,5	2,1-67,2
Рівень ХС ЛПВЩ <0,9 ммоль/л	9	8	1	13	16,2	1,7-423,6

значень антитіл до рТТГ у хворих на ДТЗ не відрізнялися ($p>0,05$).

За даними Т.В. Гома та співавт. (2010), у хворих на ДТЗ поряд із високим рівнем антитіл до рТТГ спостерігається підвищення рівнів ІЛ-8 та ІЛ-10 у сироватці крові. При цьому істотних відмінностей за рівнем антитіл до рТТГ і сироваткових цитокінів (ФНП- α , ІЛ-8 та ІЛ-10) між групами хворих на ДТЗ із різними серцево-судинними порушеннями не виявлено. Однак автори стверджують, що високий рівень антитіл до рТТГ у таких хворих вказує на значну імунологічну стимуляцію ЩЗ і високу схильність пацієнтів до рецидиву тиреотоксикозу. Встановлено, що рівень тиреоїдних гормонів на тлі тиреостатичної терапії не має прямої кореляційної залежності з рівнем тиреостимулюючих антитіл. Високий рівень антитіл до рТТГ зумовлює необхідність контролю при проведенні та відміні тиреостатичної терапії, особливо в групі високого ризику формування хронічної СН.

Отримані дані свідчать про те, що найбільш виражені зміни клінічних і лабораторних показників спостерігаються у хворих на ДТЗ із хронічною СН. Тому актуальним є вивчення прогностичних чинників, що призводять до формування хронічної СН при ДТЗ. Для виявлення чинників, що асоціюються з виникненням хронічної СН у хворих на ДТЗ, проведено аналіз 17 хворих із хронічною СН ІА і ІБ стадіями (ХСН+) і 14 осіб без ознак хронічної СН (ХСН-). Групи не відрізнялися між собою за рівнями ТТГ і вільного Т₄.

При обчисленні відносного ризику розвитку хронічної СН у хворих на ДТЗ з урахуванням відмінностей між групами були виділені такі чинники: чоловіча стать, вік понад 40 років, наявність ФП, 3 і більше рецидивів тиреотоксикозу, наявність АГ, рівень ХС ЛПВЩ нижче 0,9 ммоль/л (табл. 4).

У більшості хворих (76,5%) діагностовано постійну форму ФП, яка вважається найбільш значущим чинником ризику, що асоціюється з хронічною СН у хворих на ДТЗ. З них у 29,4% ФП поєднувалася з АГ, а у 23,5% хворих АГ була причиною хронічної СН, що підкреслює важливість підвищення АТ у формуванні СН. Ізолювана систолічна АГ встановлена у 14 (52,9%) хворих на ДТЗ з АГ. Відомо, що ізолювана систолічна АГ при тиреотоксикозі має зворотний характер із відновленням АТ при досягненні компенсації функції ЩЗ, тоді як постійна АГ істотно погіршує прогноз захворювання. Однакове збільшення ризику розвитку хронічної СН спостерігається при підвищенні систолічного АТ понад 140 мм рт. ст., а підвищення рівня діастолічного АТ понад 90 мм рт. ст. збільшує ризик СН в 6 разів (ДІ 1,2-57,9; $p<0,05$). Тому можна зробити висновок, що наявність АГ у хворих на ДТЗ істотно збільшує ризик розвитку хронічної СН (ДІ 2,1-67,2; $p<0,005$).

Наступним за значущістю чинником ризику виникнення хронічної СН після ФП є вік хворих >40 років. Медіана віку у хворих із хронічною СН становила 48,0 (44,0; 59,0) років, без СН — 36,0 (22,0; 47,0) років, $p<0,05$. Вік хворих >40 років збільшує ризик розвитку хронічної СН у хворих на ДТЗ майже в 40 разів (ДІ 4,1-929,5; $p<0,001$). Асоційована з виникненням хронічної СН і чоловіча стать, яка збільшує ризик виникнення СН в 7,2 рази (ДІ 1,3-57,9; $p<0,05$).

У проведеному дослідженні при виявленні чинників, асоційованих із виникненням хронічної СН, встановлено, що серед усіх показників ліпідограми лише зниження рівня ХС ЛПВЩ <0,9 ммоль/л пов'язане з хронічною СН у хворих на ДТЗ (збільшує ризик в 16,2 рази).

Тривалість перебігу ДТЗ у групі хворих із хронічною СН ІА і ІБ стадії була більшою, ніж у хворих на ДТЗ без СН, і становила 4,0 (1,0; 11,0) роки і 1,5 (1,0; 8,0) року відповідно, однак ці відмінності не досягали рівня статистичної значущості ($p>0,05$). Кількість рецидивів тиреотоксикозу у хворих із хронічною СН — 4,0 (1,0; 8,0), без СН — 1,0 (1,0; 4,0), $p<0,05$. Понад 3 рецидиви тиреотоксикозу збільшують ризик виникнення хронічної СН в 4,2 рази (ДІ 1,2-43,5; $p<0,05$).

Отже, до чинників, асоційованих із розвитком хронічної СН у хворих на ДТЗ, належать чоловіча стать, вік понад 40 років, кількість рецидивів тиреотоксикозу (3 і більше), наявність постійної форми ФП, АГ, зниження рівня ХС ЛПВЩ <0,9 ммоль/л.

Тому в реальній клінічній практиці ендокринолога контроль ефективності лікування ДТЗ слід здійснювати не лише за рівнем ТТГ і тиреоїдних гормонів, тривалістю періоду еутиреозу, але й з обов'язковим визначенням рівня стимулюючих антитіл до рецептора ТТГ.

Хворим на ДТЗ із наявністю чинників, асоційованих із розвитком і прогресуванням хронічної СН для оцінки стану серцево-судинної системи слід проводити ехокардіографію.

До динамічного спостереження і лікування хворих на ДТЗ із чинниками ризику розвитку хронічної СН для діагностики серцево-судинних порушень і призначення індивідуалізованої кардіопротективної терапії необхідно залучати кардіологів.

Висновки

- Серцево-судинні порушення були виявлені у 81,8% хворих на ДТЗ. Артеріальна гіпертензія — у 37,7%, фібриляція передсердь — у 23,4%, хронічна серцева недостатність — у 59,7% хворих на ДТЗ.
- Розвиток артеріальної гіпертензії, фібриляції передсердь і хронічної серцевої недостатності у хворих на ДТЗ супроводжується ремоделюванням міокарда, розширенням порожнини серця, легеневою гіпертензією і зниженням фракції викиду.
- У хворих на ДТЗ не виявлено прямого кореляційного зв'язку між підвищенням рівня стимулюючих антитіл до рецептора тиреотропного гормону тиреоцитів і виникненням серцево-судинних порушень.
- Чинники, які асоціюються з розвитком хронічної серцевої недостатності у хворих на ДТЗ: чоловіча стать, вік понад 40 років, кількість рецидивів тиреотоксикозу 3 і більше, наявність постійної форми фібриляції передсердь, артеріальної гіпертензії, зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності <0,9 ммоль/л.

Література

- Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists // Thyroid. — 2011. — Vol. 21.
- Sabih D.E., Inayatullah M. Managing thyroid dysfunction in selected special situations // Thyroid Res. — 2013. — Vol. 6 (1). doi: 10.1186/1756-6614-6-2.
- Schmidt-Ott U.M., Ascheim D.D. Thyroid hormone and heart failure // Curr. Heart Fail. Rep. — 2006. — Vol. 3 (3). — P. 114-119.
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремникова В.М. Фундаментальная и клиническая тиреология (руководство). — М.: Медицина, 2007. — С. 816.
- Гома Т.В., Хаммуева Л.Ю., Орлова Г.М. Роль цитокінів в розвитку поразки серця у больных диффузным токсическим зобом // Сибирский медицинский журнал. — 2010. — № 1. — С. 16-18.
- Зубкова С.Т. Лечение нарушений ритма сердца у больных с тиреотоксикозом // Медицина неотложных состояний. — 2006. — № 1 (2).
- Петунина Н.А. К вопросу о состоянии сердечно-сосудистой системы при нарушении функции щитовидной железы // Международный эндокринологический журнал. — 2007. — № 4 (10). — С. 97-102.



Таблиця 3. Медіани показників ехокардіографії у хворих на ДТЗ з різною серцево-судинною патологією					
Показник	Група без клінічно значущого ураження серцево-судинної системи, n=14	Група із синусовою тахікардією, n=69	Група з АГ, n=29	Група з ФП, n=18	Група з ХСН ІА і ІБ стадії, n=17
Розмір аорти, см	2,8	2,9	3,0*	3,0*	3,1*
ЛП, см	3,1	3,0	3,3	4,8*,**	5,0*,**
ПП, см	2,9	2,9	2,9	5,1*,**	5,1*,**
ПШ, см	2,5	2,6	2,5	3,4*,**	3,3*,**
КДР, см	4,6	4,5	4,8	5,2	5,1*
КСР, см	2,7	2,8	2,9	3,4*,**	3,4*,**
ФВ, %	68,0	68,0	67,0	59,5*,**	60,5*,**
ТМШП, см	0,8	0,8	0,9*	0,8	0,9*
ТЗСЛШ, см	0,8	0,8	0,9	0,8	0,9
ІММЛШ г/м ²					
Ч	131,2	109,8	104,8	146,8	146,2
Ж	101,8	103,7	107,1	91,2	114,8

Примітка: * — статистично значущі відмінності з групою із синусовою тахікардією;
** — статистично значущі відмінності з групою з АГ ($p<0,05$).



L-тироксин в лечении гипотиреоза: форма имеет значение

Заместительная терапия препаратами L-тироксина – золотой стандарт в лечении гипотиреоза любой этиологии. Этот метод применяется в клинической практике уже многие десятилетия, всесторонне изучен, доказал свою эффективность и безопасность, достаточно прост в применении, так как предусматривает прием таблетированных препаратов всего один раз в сутки. Однако, несмотря на все это, у многих пациентов так и не удается достичь контроля заболевания, который подразумевает отсутствие не только симптомов гипотиреоза, но и нежелательных явлений терапии, включая ятрогенный тиреотоксикоз. По данным различных исследований, от трети до половины пациентов, получающих заместительную терапию тиреоидными гормонами, находятся в состоянии декомпенсации. В чем же причина? Эти неутешительные данные объясняются не только низкой приверженностью пациентов к лечению или неумением врачей титровать дозу L-тироксина, но и особенностями применяемых препаратов.

Немного истории

История заместительной терапии гипотиреоза берет свое начало в 1891 г., когда американский патолог G.R. Murray впервые использовал экстракт щитовидной железы животных для лечения больных микседемой. Уже в следующем веке, в конце 1914 г., сотрудник клиники Мейо E.C. Kendall выделил из ткани щитовидной железы кристаллическое вещество, содержащее 65,3% йода, которое позже было названо тироксином. Интересно, что удача пришла к нему случайно. Приготовив спиртовую вытяжку щитовидной железы, исследователь забыл ее в лаборатории, а через несколько часов, когда спирт испарился, остался, как он потом выяснил, чистый гормон щитовидной железы в кристаллическом виде. Повторная попытка получить кристаллы оказалась безуспешной, и Kendall потратил долгих 15 месяцев на то, чтобы правильно воспроизвести опыт.

Первая мировая война прервала изучение полученной субстанции, и лишь в 1927 г. тироксин был идентифицирован C. Harrington и S. Barger химически.

В клиническую практику тироксин был внедрен в 1930-х годах, хотя из-за его дороговизны врачи еще долго отдавали предпочтение препаратам из экстракта щитовидной железы животных, несмотря на то что непостоянный количественный состав тироксина и трийодтиронина не позволял достичь стойкого эутиреоза и ассоциировался со значительным количеством побочных эффектов.

Ситуация изменилась лишь в 1950-60-х гг., когда сначала была открыта физиологическая L-форма тироксина (J.R. Chalmers et al., 1949), а затем синтезирован и внедрен в клиническую практику синтетический аналог эндогенного гормона L-тироксин.

По состоянию на 1993 г. в США ежегодно выписывалось не менее 15 млн рецептов на L-тироксин (K. Liewendahl et al.), а в Великобритании, по данным P. Saravanan et al., в 2002 г. заместительную терапию препаратами L-тироксина получали более 500 тыс. человек. Сегодня L-тироксин считается наиболее часто принимаемым гормональным препаратом в мире (B.B. Фадеев, 2009).

Современные препараты L-тироксина: есть ли различия?

Современные препараты тироксина представляют собой синтетический левовращающий изомер тироксина (L-тироксин) в виде натриевой соли. По биологической активности L-тироксин полностью идентичен эндогенному гормону, однако несколько отличается от него по фармакокинетике, в частности большей биодоступностью.

Идентичны ли препараты L-тироксина, доступные сегодня в Украине? Нет, причем различия, которые могут показаться на первый взгляд малозначительными, в действительности очень важны. Это обусловлено узким терапевтическим диапазоном L-тироксина. У таких препаратов даже небольшое изменение дозы или биодоступности может привести либо к передозировке, либо к ослаблению эффекта. И хотя все препараты L-тироксина содержат одно и то же действующее вещество, они существенно отличаются

вспомогательными компонентами и некоторыми другими характеристиками, что может оказывать влияние на эффективность и безопасность терапии.

Актуальна ли дискуссия «бренды или генерики» в отношении L-тироксина? По крайней мере в нашей стране – нет. Во-первых, в Украине не доступен препарат, который де-юре в мире считается оригинальным левотироксином (Synthroid). Во-вторых, по мнению некоторых экспертов (Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев и др.), понятия «оригинальный препарат» и «генерик» в случае L-тироксина не применимы в силу ряда исторически сложившихся обстоятельств, и поэтому осложнена оценка преимуществ и недостатков тех или иных препаратов по отношению друг к другу. Следовательно, выбор среди доступных сегодня на украинском фармацевтическом рынке препаратов L-тироксина каждый врач должен делать самостоятельно, проанализировав их особенности и взвесив все «за» и «против».

Лактоза в составе препарата и переносимость терапии

В последние годы все большее беспокойство вызывает применение лактозы в качестве вспомогательного вещества в лекарственных препаратах. Эта обеспокоенность связана с высокой распространенностью непереносимости лактозы среди населения.

Дефицит фермента лактазы, принимающего участие в расщеплении лактозы в тонком кишечнике, может быть первичным (снижение активности лактазы при морфологически не измененном энтероците) и вторичным (обусловленным заболеваниями тонкого кишечника).

Выделяют несколько подвидов первичной лактазной недостаточности: врожденную (генетически обусловленную), транзиторную (у недоношенных и незрелых новорожденных) и конституциональную. Следует отметить, что активность лактазы при переходе на взрослый тип питания снижается, что способствует формированию непереносимости лактозы взрослого типа, или конституциональной лактазной недостаточности, частота которой достигает 16-18% (G.J. Kahaly, M. Dietlein, 2002).

Не меньшая распространенность характерна для вторичной лактазной недостаточности, наблюдающейся на фоне различных заболеваний кишечника (кишечных инфекций, синдрома мальдигестии и мальабсорбции, воспалительных и атрофических процессов и пр.).

Накопление нерасщепленной лактозы в просвете кишечника сопровождается повышенным ростом условно-патогенных микроорганизмов, что приводит к образованию большого количества органических кислот, снижению pH интестинального содержимого, усилению газообразования и перистальтики. В результате основными клиническими проявлениями лактазной недостаточности являются диарея, метеоризм, абдоминальный болевой синдром.

Поступление лактозы с лекарственными средствами обычно не очень значительное и у многих пациентов с лактазной недостаточностью, особенно конституциональной, может не вызывать выраженных симптомов. Однако при приеме

сразу нескольких лактозосодержащих препаратов, а также у лиц с сопутствующими нарушениями микробиоценоза кишечника, повышенной чувствительностью кишечника к раздражителям и пр., проблема может приобретать достаточно серьезный характер. В таких случаях диспептические явления могут заставить пациента отказаться от лечения или без согласования с врачом уменьшить дозу принимаемого препарата. Наверное, не стоит уточнять, к каким клиническим последствиям это может привести.

Поэтому лицам с непереносимостью молочного сахара необходимо, по возможности, назначать препараты, не содержащие лактозу. Если на фоне терапии каким-либо препаратом появились желудочно-кишечные расстройства, следует рассмотреть вероятность лактазной недостаточности в качестве их причины и целесообразность замены препарата. Применение безлактозной формы L-тироксина позволяет минимизировать риск его непереносимости и, соответственно, повышает приверженность пациентов к лечению.

С целью улучшения переносимости и повышения безопасности своего препарата компания «Берлин-Хеми» исключила лактозу из состава препарата L-тироксин Берлин-Хеми. Другие препараты L-тироксина на украинском рынке содержат лактозу.

Лактоза и стабильность препарата

Другим важным преимуществом безлактозной формы L-тироксина является более длительное сохранение активности действующего вещества, так как стабильность L-тироксина натрия легко нарушается в присутствии лактозы.

Так, Н. Patel и соавт. (2003) сравнили влияние двух наполнителей (двухосновный фосфат кальция и лактоза) на стабильность L-тироксина в условиях искусственного старения. Было установлено, что препарат L-тироксина, в состав которого входит лактоза, быстрее снижает свою активность (на 30% за 6 мес) по сравнению с препаратом, изготовленным с использованием двухосновного фосфата кальция (15% за 6 мес). Таблетированные формы с содержанием лактозы перестали соответствовать требованиям USP (United States Pharmacopeia) уже через 3 месяца хранения при температуре 40 °C и относительной влажности 75%.

Лактазная недостаточность и компенсация гипотиреоза

Перечисленные выше последствия включения лактозы в препараты L-тироксина отражаются не только на переносимости терапии, но и на ее эффективности. Ряд авторов отмечают, что гастроинтестинальные расстройства, сопровождающие лактазную недостаточность, могут способствовать нарушению всасывания L-тироксина и тем самым негативно сказываться на контроле гипотиреоза и требовать применения более высоких доз (M. Ruchala et al., 2012; M. Munoz-Torres et al., 2006; S.M. Ferrari et al. 2015).

M. Munoz-Torres и соавт. (2006) подчеркивают, что у тех пациентов, у которых для достижения эутиреоза требуются очень высокие дозы L-тироксина, обязательно следует заподозрить нарушение

его всасывания, в том числе вследствие лактазной недостаточности.

M. Ruchala et al. делают вывод, что для достижения стабильного эутиреоза пациентам с гипотиреозом и лактазной недостаточностью необходимо назначать безлактозную диету и безлактозные препараты L-тироксина.

Другие характеристики препаратов L-тироксина, влияющие на удобство и безопасность терапии

Некоторые препараты левотироксина имеют в своем составе красители, что увеличивает число вспомогательных веществ и повышает риск непереносимости и аллергических реакций. L-тироксин Берлин-Хеми не содержит красителей.

Заместительная терапия при первичном гипотиреозе носит, как правило, пожизненный характер, поэтому очень важным фактором является ее удобство, которое в случае приема пероральных препаратов определяется в том числе размерами таблеток или капсул. Большие таблетки пациенту неудобно глотать, что может негативно сказываться на приверженности к лечению. С учетом этого несколько лет назад компания «Берлин-Хеми» значительно уменьшила размер таблеток L-тироксина, и в настоящее время они не вызывают трудностей при глотании даже у ослабленных пациентов, пожилых лиц и детей.

Узкий терапевтический диапазон L-тироксина диктует необходимость скрупулезного подбора его дозы, поскольку она может существенно варьировать в зависимости от причины гипотиреоза, наличия сопутствующих заболеваний, беременности и лактации, приема других лекарственных средств и т.п. Как передозировка, так и постоянный прием недостаточной дозы L-тироксина могут сопровождаться серьезными побочными эффектами. Передозировка с развитием медикаментозного тиреотоксикоза является фактором риска фибрилляции предсердий и остеопороза у женщин постменопаузального возраста. Недостаточность дозы L-тироксина сопровождается симптомами и признаками гипотиреоза. L-тироксин Берлин-Хеми представлен в широкой линейке доз (50, 75, 100, 125, 150 мкг), а его таблетки имеют насечку для деления, что позволяет точно подбирать дозу для каждого пациента. В свою очередь, упаковки с разным количеством таблеток (№ 25, № 50, № 100) дают возможность пациентам индивидуально планировать свои расходы на терапию.

Проблемы взаимозаменяемости препаратов L-тироксина

Узкий терапевтический интервал и отличия препаратов L-тироксина создают проблему взаимозаменяемости этих лекарственных средств. При смене препарата может возникнуть передозировка или недостаток тироксина. Поэтому при обучении пациентов с гипотиреозом следует обратить внимание на необходимость постоянного приема одного и того же препарата, а если это невозможно – обратиться к врачу, поскольку при смене препарата L-тироксина обязателен контроль уровня тиреотропного гормона через 6-8 нед и, при необходимости, соответствующая коррекция дозы.

Подготовила **Наталья Мищенко**



С.Т. Зубкова, д.мед.н., профессор, ГУ «Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України», г. Київ

Лечение первичного гипотиреоза: пути совершенствования

Патология щитовидной железы (ЩЖ) – самое распространенное заболевание среди всех эндокринопатий, где наиболее частой формой нарушения функции ЩЖ является гипотиреоз. Манифестную стадию гипотиреоза (МСГ) диагностируют у 2-4% лиц, субклиническую (ССГ) – у 0,5-10% общей популяции (у лиц пожилого возраста – в 7-26%, чаще у женщин). Существует высокая вероятность прогрессирования ССГ до клинически выраженных состояний. Наблюдение за больными с ССГ на протяжении 10 лет показало стабилизацию заболевания у 57% пациентов, нормализацию функции железы – у 9%, переход в манифестную стадию – у 34%. По результатам 20-летнего наблюдения в Великобритании, частота новых случаев спонтанного гипотиреоза составляет 3,5 на 10 тыс. человек в год, а после радикального лечения тиреотоксикоза – 0,6 на 10 тыс. человек в год. Гипотиреоз – важная социальная проблема, которая стоит перед медицинской наукой и здравоохранением в экономически развитых странах.

Дефицит тиреоидных гормонов, который лежит в основе формирования гипотиреоза, приводит к развитию обменных нарушений, структурным и функциональным изменениям во всех органах и системах организма. Однако прогноз заболевания определяет состояние коронарных и церебральных сосудов. Признаки сердечно-сосудистых изменений выявляются у 80% больных гипотиреозом, который уже на субклинической стадии ассоциируется с увеличением развития сердечно-сосудистых событий и смертности. С целью предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний и профилактики их прогрессирования необходимы ранняя диагностика и адекватное лечение.

Какие рекомендации лежат в основе лечения гипотиреоза, и какие трудности могут возникнуть у практикующих врачей при их выполнении?

Лечебная тактика у больных манифестным гипотиреозом определена достаточно четко: они должны пожизненно получать заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов с целью поддержания уровня ТТГ в рамках целевых значений (0,4-4,0 мЕд/л). Коррекция недостатка гормонов ЩЖ является простым, эффективным и безопасным методом. В то же время лечебная тактика в отношении субклинических нарушений функции ЩЖ, частота выявления которых среди больных старшего возраста составляет 12-20%, до сих пор остается предметом дискуссий. Алгоритм лечения предусматривает использование препаратов тиреоидных гормонов при уровне ТТГ более 10 мЕд/л. Однако в 30-50% случаев применения левотироксина адекватные и целевые значения биохимических параметров, характерных для эутиреоза, не достигаются. Кроме того, у части пациентов с гипотиреозом результаты лечения остаются неудовлетворительными даже при нормальных уровнях ТТГ. При назначении только заместительной терапии не всегда удается достичь желаемого результата по различным причинам, к которым можно отнести:

- недостаточную приверженность больных к лечению, что включает нерегулярный прием тироксина (пропуски приема), саморегуляцию дозы и времени приема препарата;

- взаимодействие одновременно назначенных лекарственных средств (невсасывающиеся антацидные препараты, содержащие магний, снижают всасываемость левотироксина; салицилаты, клофибрат, фуросемид в больших дозах усиливают действие левотироксина, который в свою очередь усиливает действие непрямых антикоагулянтов);
- коморбидность заболеваний (сочетание с другими патологиями отягощает течение гипотиреоза и не позволяет назначить адекватную терапию);
- невозможность назначить необходимую дозу L-тироксина при развившихся ишемической болезни сердца (ИБС) или атеросклеротических изменениях сосудов различных локализаций, аритмиях; при наличии сердечно-сосудистых нарушений трудно избежать передозировки препарата, и возникает необходимость соотнести возможную пользу и риск терапии;
- недооценку механизма развития гипотиреоза (аутоиммунный тиреоидит, послеоперационный гипотиреоз, действие ионизирующего излучения, дефицит микроэлементов и пр.);
- частое сочетание тиреоидной и кардиальной патологии у лиц старшей возрастной группы, которое затрудняет диагностику гипотиреоза и является причиной назначения неадекватного лечения.

Какими медикаментами важно дополнять основную базовую терапию гипотиреоза, чтобы достичь необходимого результата?

Доказано, что к ингибированию синтеза и секреции тиреоидных гормонов приводят многие факторы, к которым относятся: дефицит микроэлементов (йода, селена, меди, цинка, молибдена), витаминов и белков; хронические инфекции; воздействие токсических металлов (ртути, кадмия, свинца) и др.

Установлено, что алиментарная йодная недостаточность – основная причина снижения синтеза тиреоидных гормонов. Синергистом йода является селен, и при его дефиците йод не усваивается, что приводит также к йододефициту. Восполнение указанных микроэлементов необходимо для больных гипотиреозом. В настоящее время изучается эффективность селена при его добавлении к базовой терапии левотироксином. Изучены

и опубликованы результаты действия селена при многих заболеваниях, исследователями установлены различные клинические эффекты (табл.).

Основные механизмы действия селена: активация ферментов, преобразующих тироксин в более активный гормон трийодтиронин, и обеспечение одного из основных компонентов антипероксидазной защиты – селенозависимой глутатионпероксидазы. Селен обеспечивает один из этапов синтеза гормонов – йодинацию остатков тирозина на тиреоглобулине, который находится в просвете тиреоидных фолликулов, и конверсию менее активного тироксина (Т₄) в активный трийодтиронин (Т₃) путем дейодинации. Селеносодержащий белок в щитовидной железе – фермент йодтиронин-5-дейодиназа, который катализирует отщепление йода от тироксина с образованием трийодтиронина, что указывает на тесную взаимосвязь йода и селена и возможность развития патологических процессов при их дефиците.

Селен входит в состав шести антиоксидантных ферментов – глутатионпероксидаз, защищающих клетки от воздействия перекиси водорода, гидропероксидов ненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, холестерина и других продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), обладающих сильным повреждающим действием на биомембраны и биологически активные молекулы. Защищая от накопления продуктов ПОЛ, он нормализует состояние ядер, предупреждает повреждение их хромосом, стимулирует функции рибосом (табл.).

Еще одним селеносодержащим ферментом является фосфолипидгидропероксид, который восстанавливает гидропероксиды фосфолипидов и холестерина, защищая мембраны от повреждения.

Селен участвует в обмене нуклеиновых кислот и белков. При его применении снижается содержание липидов и глюкозы в крови, нейтральных жиров в печени, где усиливается метаболизм метионина, что наряду с антиоксидантным стимулирует антисклеротический эффект. Установлено воздействие селена на активность широкого спектра ферментов метаболизма: декарбоксилаз, щелочной фосфатазы, амилазы, он также участвует в регуляции ферментов энергетического обмена: сукцинат- и изоцитратдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы.

По данным многочисленных публикаций, с дефицитом селена связаны 75 различных заболеваний и болезненных симптомов, включающих в себя 14 сердечно-сосудистых и 8 раковых патологий – основных причин смерти людей. Потребность в селене на 90% удовлетворяется различными пищевыми продуктами, 10% приходится на питьевую воду. Согласно рекомендациям АН США в организм взрослого человека должно поступать 50-200 мкг селена в сутки, в среднем около 100 мкг.



С.Т. Зубкова

Таким образом, учитывая многогранный механизм действия селена и его участие в различных биохимических процессах, нарушение которых наблюдается и при первичном гипотиреозе, восполнение селена, как и йода, после проведения анализа на их содержание в организме, должно быть включено в терапию и профилактику гипотиреоза в комплексе с левотироксином.

Учитывая частое сочетание ИБС и субклинического гипотиреоза у лиц пожилого возраста, на какие клинические признаки необходимо обращать внимание практикующим врачам и какие сложности в лечении больных с гипотиреозом создает развившаяся ишемическая болезнь?

Среди множества клинических проявлений гипотиреоза, объединенных в синдромы (обменно-гипотермический, микседематозный, анемический, поражение нервной и пищеварительной систем, эктодермальные нарушения и др.), важное значение имеет синдром сердечно-сосудистых нарушений, в небольшой степени определяющий продолжительность и качество жизни больных с данной патологией. Для сердечно-сосудистого синдрома характерно развитие метаболической кардиомиопатии, полисерозита, сердечной недостаточности, атеросклероза различных сосудистых бассейнов, аритмий. В последнее время при гипотиреозе все чаще регистрируются артериальная гипертензия (в 30-50%), отсутствие брадикардии, приступы пароксизмальной тахикардии, мерцательной аритмии, экстрасистолы. В ряде работ по данным коронарографии было показано, что у пациентов с гипотиреозом достоверно чаще встречается многососудистое поражение коронарных артерий, которое относится к категории тяжелых нарушений. Установлено, что недостаточность функции ЩЖ даже легкой степени выраженности (субклинический гипотиреоз) может способствовать развитию или прогрессированию ИБС.

По данным исследований и анализа кардиального статуса у 489 лиц, которым проводилась коронарография, стенокардию и инфаркт миокарда клиницисты выявили у 7% больных манифестным гипотиреозом. Вместе с тем у 15,8% пациентов с диагностированной ИБС был установлен субклинический гипотиреоз. У 38% пациентов с субклиническим гипотиреозом верифицировано атеросклеротическое повреждение ствола левой коронарной артерии, а при нормальном уровне ТТГ – в 2 раза реже (19,3% случаев).

Клиническая картина при гипотиреозе без исходного поражения сердечно-сосудистой системы и его развитие на фоне существующей ИБС затрудняет диагностику и лечение гипотиреоза. Практика клиницистов показала наличие различий

Продолжение на стр. 31.

Таблица. Селеносодержащие ферменты и эффекты, обусловленные его воздействием	
Селеносодержащие ферменты	Клинические эффекты
– тиреодоксинредуктаза – йодтиронин-5-дейодиназа – глутатионпероксидаза – фосфолипидгидропероксид	– Обеспечивает секрецию и метаболизм тиреоидных гормонов – Антиоксидантный – Мембраностабилизирующий – Регулирует специфический и неспецифический иммунитет – Антимутагенный, антитератогенный – Антиканцерогенный – Радиопротекторный – Снижает токсическое действие антибиотиков – Нормализует обмен нуклеиновых кислот и белков – Антигистаминный – Антиаллергический

ТІВОРТІН®

Незамінний донатор оксиду азоту



У складі комплексної терапії ІХС сприяє:

- підвищенню толерантності до фізичного навантаження¹⁻²;
- зниженню добового використання нітрогліцерину²;
- при комбінованому використанні із статинами достовірно більше знижує рівень тригліцеридів у порівнянні із плацебо+статини³;
- нівелюванню побічної дії β-адреноблокаторів – еректильної дисфункції.

www.tivortin.com

1. Коноплева Л.Ф. L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжают // Therapia. - 2010. - №10. - С. 64-68
2. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін аспарат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження // Український медичний часопис. - 2009. - 5.
3. Schulze F. и соавт., 2009. Nutrition Research. 2009 May; 29(5): 291-7.

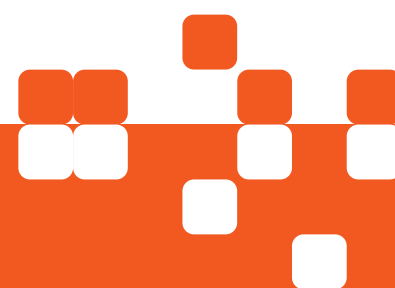
Форма випуску:

4,2% р-н L-аргініну гідрохлориду 100 мл для інфузій
L-аргініну аспарат (1 г/5 мл), розчин для пиття у флаконах по 100 та 200 мл

Інформація про лікарські препарати Тівортін® та Тівортін® аспарат. Тівортін® р-н. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспарат. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну – 0,57 г, кислоти аспарагінової – 0,43 г). Покази до застосування. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стан після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин головного мозку, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі та хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. Захворювання інших систем організму: затримка розвитку плода і преєклампсія, метаболічний алкалоз, гіпоксичні та астенічні стани. Протипоказання. Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, дитячий вік (до 18 років). Спосіб застосування та дози. Тівортін® Розчин для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель за хвилину за перші 10-15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину. Добова доза препарату складає 100 мл розчину. При важких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл на добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не повинна перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7-10 днів. Тівортін® аспарат. Розчин для перорального застосування. Застосовують внутрішньо, приймають під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця і головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка – 1 г препарату) 3-8 разів на добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих та хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії – по 5 мл 3-6 разів на добу. При гіпоксичних і астенічних станах, імунокорекції при зниженні функції вищої мозкової залози по 5 мл 4-8 разів на добу. Максимальна добова доза – 8 г. Тривалість курсу лікування – 8-15 днів; за необхідності курс лікування повторюють. Побічні реакції. Рідко – відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, які зникають самостійно. Головний біль, відчуття жару, флєбіт в місці введення розчину. Рідко алергічні реакції. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. РП МОЗ України №UA/9941/01/01 від 18.08.2009 р., №UA/8954/01/01 від 13.09.2013 р. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. Зберігати у недоступному для дітей місці.

ЮРІЯ·ФАРМ

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua



С.Т. Зубкова, д.мед.н., профессор, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Лечение первичного гипотиреоза: пути совершенствования

Продолжение. Начало на стр. 29.

прежде всего в характере боли при этих двух патологиях. Так, кардиалгии, которые наблюдаются у 35% больных гипотиреозом, носят ноющий или колющий и продолжительный характер. При ИБС боль за грудиной кратковременная, сжимающая по типу стенокардии, количество приступов при сочетании с гипотиреозом может быть небольшим, что связано со сниженным потреблением кислорода миокардом. Брадикардия выявляется в 30-60% случаев, при сочетании с ИБС у 10% больных наблюдается тахикардия, в 24% случаев — экстрасистолия (предсердная, желудочковая) и даже мерцательная аритмия. Отеки выявляются в области лица и конечностей. Часто развиваются дислипидемия и артериальная гипертензия, которые являются важными самостоятельными факторами риска тяжелых сердечно-сосудистых событий.

Назначение заместительной терапии без учета сердечно-сосудистых нарушений чревато развитием осложнений, что связано с усилением анаболизма, увеличением потребления кислорода миокардом, которые наблюдаются при быстром восстановлении эутиреоза. Отмечена связь с длительностью гипотиреоза: чем он дольше, тем выше чувствительность к тиреоидным гормонам.

При сочетании ИБС и гипотиреоза могут возникнуть следующие осложнения:

- обострение ишемической болезни, которое проявляется учащением приступов стенокардии, переходом ее стабильной стадии в нестабильную;
- развитие инфаркта миокарда (описаны случаи острого инфаркта миокарда при назначении левотироксина больным без анамнеза ИБС и при отсутствии стеноза коронарных артерий по данным коронарографии);
- возникновение тяжелых нарушений ритма сердца;
- внезапная смерть.

Первостепенной задачей у таких больных является оптимальная коррекция гипотиреоза на фоне постоянной адекватной терапии. Для этого необходимо соблюдать следующие рекомендации: при выявлении гипотиреоза и наличии доказанной ИБС назначают левотироксин в дозе не более 12,5-25 мкг/сут, увеличивая дозировку на 12,5-25 мкг с интервалом 4-6 недель при условии хорошей переносимости предыдущей дозы и отсутствии отрицательной динамики ЭКГ. В случае появления признаков ухудшения коронарного кровообращения необходимо вернуться к прежней дозе левотироксина и удлинить период адаптации, а также откорректировать кардиальную терапию.

Для больных ИБС клинически оптимальной может быть признана не та доза тироксина, которая позволяет полностью нормализовать уровень Т₄ и ТТГ в сыворотке крови, а та, которая снизит проявления гипотиреоза и не ухудшит состояние сердца.

При отсутствии сердечно-сосудистой патологии необходимо назначение тироксина в дозе 1,6 мкг/кг в сутки.

Назначение L-тироксина рекомендуется сочетать с селективными β-адреноблокаторами (снижают реактивность сердечно-сосудистой системы и сокращают время адаптации к тироксину), пролонгированными антагонистами

кальция и цитопротекторами. При необходимости назначаются мочегонные средства, нитропрепараты.

Таким больным необходим постоянный контроль и наблюдение у кардиолога, повторное проведение ЭКГ, эхокардиографии, холтеровское мониторирование ЭКГ (один раз в 2-3 месяца). Если невозможно подобрать адекватную заместительную терапию даже при соблюдении всех рекомендаций (обострение даже при малых дозах), необходимо проведение коронарографии для исключения выраженного стеноза коронарных артерий, а в случаях его наличия в дальнейшем — коронарного шунтирования. После операции назначается тироксин на фоне кардиальной терапии.

Какие исследования необходимо рекомендовать для раннего выявления атеросклероза?

Важным компонентом патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний у больных гипотиреозом является нарушение функции высокоактивного клеточного слоя сосудистой стенки эндотелия, обладающего многими регуляторными функциями и участвующего в модуляции метаболического гомеостаза, сосудистой гемодинамики. Эндотелий обеспечивает поддержание тонуса и структуры сосудистой стенки, регуляцию роста гладкомышечных клеток, ремоделирование сосудов; регуляцию сосудистой проницаемости; модуляцию окисления липидов; регуляцию адгезии тромбоцитов и лейкоцитов на поверхности эндотелия, фибринолиза. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) носит генерализованный характер и рассматривается как самостоятельный фактор риска возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Она характеризуется нарушением баланса между вазодилатирующими (оксид азота, простагландин) и вазоконстрикторными (ангиотензин-11 и эндотелин-1, тромбоксан A₂, простагландин A₂) медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение эндотелийзависимых процессов. Дисбаланс физиологических механизмов и биологических веществ, обеспечивающих в норме гомеостаз и тонус сосудов, приводит, в первую очередь, к дефициту оксида азота (NO). Известно, что синтез оксида азота осуществляется под действием фермента NO-синтазы, субстратом для которого служит L-аргинин. Снижение активности фермента или дефицит субстрата — предшественника NO L-аргинина — является причиной снижения образования NO. Центральную роль в возникновении ЭД играет нарушение биодоступности NO вследствие недостаточной его продукции из L-аргинина, повышенной деградации или ухудшения диффузии к клеткам-мишеням. NO способствует вазодилатации, снижает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и патологическое ремоделирование стенок сосудов, угнетает агрегацию тромбоцитов и пристеночное тромбообразование.

Имеется множество доказательств уменьшения ЭД при экзогенном введении L-аргинина. Метаанализ 13 рандомизированных исследований, изучавших эндотелийпротекторный эффект L-аргинина при гиперхолестеринемии, хронической сердечной недостаточности, заболеваниях периферических артерий и стабильной стенокардии,

выявил увеличение эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии. Этот препарат у больных гипотиреозом в сочетании с сердечно-сосудистой недостаточностью является необходимым дополнением заместительной терапии.

Оценка состояния эндотелия в настоящее время осуществляется с помощью инструментальных методов исследования (дуплексное сканирование периферических сосудов, окклюзионная венозная плетизмография, магнитно-резонансная томография, капилляроскопия, доплерография коронарных артерий) и изучения содержания в плазме эндотелиальных медиаторов.

Таким образом, лечение больным гипотиреозом следует назначать с учетом функционального состояния эндотелия и при обнаружении нарушения его функции использовать препараты с эндотелийпротекторными свойствами.

Гипотиреоз ассоциируется с атерогенной дислипидемией, которая характеризуется высоким уровнем триглицеридов (ТГ), повышением холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и снижением холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Повышенный уровень ТГ является маркером атерогенных остаточных липопротеинов, и наиболее простой мерой данного атерогенного остаточного липопротеина являются липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП). Комбинация ТГ и ЛПОНП образует холестерин нелипопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛПВП). Такой тип дислипидемии повышает риск развития ИБС.

При лечении пациентов с атеросклеротическими изменениями сосудов необходимо воздействие на все атерогенные факторы. Препаратами выбора на сегодня являются статины — обратимые селективные ингибиторы микросомального фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА), одного из ключевых ферментов каскада синтеза холестерина, конвертирующего ГМГ-КоА до мевалоната в печени. Многочисленные публикации, посвященные изучению эффективности статинов, сообщают о снижении уровня общего ХС, ХС ЛПНП, повышении ХС ЛПВП и снижении ТГ. Установлены также плеiotропные эффекты статинов, в частности антиоксидантный, противовоспалительный, антитромботический, нормализующий функцию эндотелия. Получение указанных эффектов является особенно позитивным, поскольку на их фоне замедляется прогрессирование атеросклероза, стабилизируются атеросклеротические бляшки, снижается их склонность к разрыву и происходит их регресс. Метаанализ многочисленных рандомизированных исследований риска развития коронарных событий и инсульта выявил, что снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л приводит к уменьшению риска всех исходов на 10%.

Используются также фибраты, никотиновая кислота (ниацин), омега-3 жирные кислоты (омакор, ловаза). В ряде случаев может быть необходима комбинированная терапия статинами с никотиновой кислотой или фибратами.

При наличии артериальной гипертензии, которая регистрируется у 30-50% больных и может сохраняться даже при достижении эутиреоза, клиницисты предусматривают назначение гипотензивных препаратов, обладающих периферическим вазодилатирующим действием (антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, α-адреноблокаторы).

При гипотиреозе с сердечно-сосудистыми проявлениями важную роль в прогрессировании заболеваний играют также нарушения электролитного баланса, в частности калия и магния. Дефицит калия даже легкой и умеренной степени может

повысить вероятность нарушений ритма сердца у пациентов с ИБС, сердечной недостаточностью или гипертрофией левого желудочка. Изменения баланса калия модифицируют электрофизиологические свойства мембраны и могут существенно воздействовать на функцию проводимости и возбудимости, увеличивая период реполяризации, что является патогенетическим фактором формирования тяжелых нарушений сердечного ритма по типу torsades de pointes. С гипокалиемией часто ассоциирован дефицит магния. Магний усугубляет степень гипокалиемии и обуславливает рефрактерность данного состояния к проводимой терапии с применением препарата калия. Назначение калия и магния является обязательным с учетом состояния функции почек, патологии которых нередко ассоциируется с гипотиреозом.

Таким образом, учитывая целый ряд биохимических изменений, развивающихся на фоне дефицита тиреоидных гормонов, частое сочетание с сердечно-сосудистыми нарушениями, в основе формирования которых лежит эндотелиальная дисфункция с последующим развитием атеросклероза, необходим комплексный подход к лечению данной патологии. Он включает проведение диагностических и лечебных мероприятий для раннего выявления указанных изменений и адекватного лечения с дополнительным назначением к основной базовой терапии левотироксином микро- и макроэлементов, антиоксидантов, статинов, гипотензивных препаратов, мочегонных средств, нитропрепаратов.

Литература

1. Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии сердечно-сосудистых заболеваний: перспективы фармакологической коррекции донаторами оксида азота // Укр. мед. часопис. — 2015. — № 5 (109). — С. 50-54.
2. Березин А.Е. Комбинированные препараты калия и магния в терапии больных с высоким сердечно-сосудистым риском // Укр. мед. часопис. — 2015. — № 1 (105). — С. 40-44.
3. Волкова А.Р., Дора С.В., Бадмаева М.И. Выраженность коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца с различными функциональными состояниями щитовидной железы // Международный эндокринологический журнал. — 2010. — № 3 (27).
4. Жаринова В.Ю. Эндотелиальная дисфункция как мультидисциплинарная проблема // Здоров'я України. Кардіологія. — 2015. — № 4(41). — С. 45-48.
5. Юрина Т.М., Куприянова Т.А., Лямина О.И. и соавт. Макро- и микроэлементы крови у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих хронической ишемической болезнью сердца // Клин. мед. — 2005. — № 1. — С. 20-24.
6. Коркушко О.В., Дужак Г.В., Шатило В.Б. и соавт. Изучение влияния препарата Кардиоаргинин — Здоровье на сосудодвигательную функцию эндотелия у больных гипертонической болезнью старше 60 лет // Ліки України. — 2014. — № 1(177).
7. Коркушко О.В., Осьмак Е.Д., Осьмак Д.Д., Дудак Г.В. Устойчивость к гипоксии у людей пожилого возраста с гипертонической болезнью: влияние Кардиоаргинина // Кровообіг та гемостаз. — 2015. — № 1-2. — С. 31-37.
8. Котенко К. Роль препаратов селена в терапии АИТ // Здоров'я України. — 2012. — № 2-3. — С. 69.
9. Рекомендації Української асоціації кардіологів, Української асоціації ендокринних хірургів, Асоціації нефрологів України з диференційної діагностики артеріальних гіпертензій 2014 р. // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2014. — № 8(64). — С. 125-154.
10. Cardilo C., Kilcoyne C. Selective nitric oxide synthase may explain the impaired endothelium and endothelium dependent vasodilatation // Circulation. — 1998. — Vol. 97. — № 9. — P. 851-856.
11. Clansen P., Mersebach Y., Nelaen B. Hypothyroidism is associated with signs of endothelial dysfunction despite 1-year replacement therapy with levothyroxine // Clin. Endocrinol. — 2009. — Vol. 70(6). — P. 932-937.
12. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study // Ann. Intern. Med. — 2000. — Vol. 132(4). — P. 270-278.
13. Hirata Y., Nagata D., Suzuki E. et al. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease // Int. Heart J. — 2010. — № 51(1). — P. 1-6.
14. Vita J., Keoney J.F. Endothelial function. A barometer for cardiovascular risk // Circulation. — 2002. — Vol. 6. — P. 640-642.
15. Sharma R.K., Singh V.N., Reddy H.K. Стратегии дальнейшего снижения сердечно-сосудистого риска. Велика ли роль холестерина липопротеидов низкой плотности // Практическая ангиология. — 2010. — № 2(31).
16. Schulman M., Narins R.G. Hypokalemia and cardiovascular disease. Am. J. Cardiol. 1990. 4E-9E, discussion 22E-23E. 65(10).
17. Toulis K.A., Anastasilakis A.D., Tzeltsos T.G. et al. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis Thyroid. 2010.20(10). 1163-1173.

С.М. Черенько, професор, заступник директора з наукової роботи, завідувач відділу ендокринної хірургії, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Зміни у підходах до лікування вузлів та раку щитоподібної залози

Огляд рекомендацій американської тиреоїдної асоціації (2015) щодо ведення дорослих пацієнтів з тиреоїдними вузлами та диференційованим раком щитоподібної залози



С.М. Черенько

Проблема тиреоїдних вузлів та пухлин, які складають групу найпоширеніших захворювань людини, продовжує викликати надзвичайний інтерес усіх авторитетних світових наукових асоціацій та товариств. Справа не лише в поширеності цієї патології, а й соціально-економічному аспекті питання. Адже дрібне вогнищеве ураження щитоподібної залози (ЩЗ), яке не загрожує здоров'ю та життю, можна виявити майже у всіх дорослих людей, що викликає слушне запитання: «Чи не є такий стан організму різновидом норми?». З іншого боку, стає реальністю можливість діагностування раку ЩЗ у 3-5% населення, його зростання є найбільш швидким серед іншої онкопатології, цей різновид раку загрожує стати найпоширенішим у жінок і є потенційно смертельною хворобою, хоча й не має клінічних відмінностей від доброякісних та безпечних тиреоїдних вузлів, а ризик смерті характерний лише для 1% пухлин.

У США щороку діагностується більше 60 тис. нових випадків тиреоїдного раку, витрачаються десятки мільярдів доларів на вивчення проблеми, лікування та моніторинг пролікованих пацієнтів, але кількість померлих не зростає протягом останніх десятиріч і становить 3-5 на 1 млн населення. Медицина та суспільство постали перед питанням, як позбавити людину ризиків, пов'язаних з онкологічною складовою диференційованого раку ЩЗ (ДРЩЗ), не завдавши їй шкоди через надмірне (або й зовсім непотрібне) обстеження та лікування.

В останньому номері найавторитетнішого світового журналу з проблем патології ЩЗ Thyroid за 2015 р. будуть оприлюднені новітні рекомендації Американської тиреоїдної асоціації (АТА) щодо діагностики та лікування дорослих із вузлами та ДРЩЗ, підготовлені групою американських фахівців із залученням спеціалістів з Канади, Франції та Італії [1]. Рекомендації вже доступні в електронному вигляді, їх розіслано для схвалення цілою низкою національних товариств та асоціацій (в тому числі Українською асоціацією ендокринних хірургів), а тому є змога завчасно ознайомити з ними українську аудиторію зацікавлених лікарів та пацієнтів.

Після виходу в світ оновлених (2009) рекомендацій АТА стосовно лікування тиреоїдних вузлів та ДРЩЗ минуло 6 років, за які відбулися суттєві зміни як у розумінні патогенезу цих захворювань, так і міцної доказової бази щодо ефективності окремих видів діагностичних та лікувальних заходів [2]. Продовжує швидко зростати захворюваність на ДРЩЗ – від 37200 нових випадків у США на момент виходу попередніх рекомендацій у 2009 р. до 63 тис. випадків у 2014 р., що становить 14,5 на 100 тис. населення. Проте це зростання викликано переважно маленькими папілярними формами раку менше 1 см у діаметрі, які виявлялися в 1989 р. у 25% випадків, а в 2009 р. – у 39%.

Оскільки ЩЗ розташована поверхнево, вона є добре доступною для візуалізації за допомогою ультразвукового дослідження. Сучасна апаратура дає змогу розпізнавати вузли розміром всього 1-2 мм та проводити їх біопсію для виключення раку. Та постає інше запитання: чи взагалі слід це робити?

Виявилось, що агресивна діагностична тактика, спрямована на виявлення вузлів у ЩЗ за допомогою скринінгового ультразвукового сканування ший, призводить до виявлення величезного числа вогнищевих утворень, більшість з яких не несуть жодної загрози для життя та здоров'я пацієнта. Зокрема, при автопсійному дослідженні у 10-30% хворих, що померли від будь-яких причин, знаходять прихований ДРЩЗ, але клінічно значущий рак розвивається не більш ніж в одному випадку з 1 тис. мікрокарцином. У цілому ризик для життя існує не більш ніж у 10% пацієнтів з встановленим діагнозом раку ЩЗ. Але не маючи змоги спрогнозувати поведінку пухлини в майбутньому, лікарі піддають більшість таких пацієнтів радикальному та досить травматичному хірургічному лікуванню – тиреоїдектомії. Більш того, трапляються випадки, коли тиреоїдектомію виконують помилково за відсутності малігнізації вузла, про що стає відомо лише під час заключного гістологічного дослідження операційного матеріалу. Склалася парадоксальна ситуація, коли велику кількість пацієнтів ми піддаємо більшому ризику ускладнень лікування, аніж сама хвороба. Отже, говорячи про

вогнищеву патологію ЩЗ, можна з упевненістю стверджувати, що розвиток візуалізуючих діагностичних технологій значно випереджає потребу в цьому. Крім шкоди для пацієнта агресивна діагностична та лікувальна тактика вогнищевих утворень ЩЗ призводить до значного зростання витрат для систем охорони здоров'я. Прогнозується, що до 2019 р. щорічні витрати на спостереження та лікування раку щитовидної залози в США зростуть з нинішніх 3,5 до 20 млрд доларів. Це дуже великі кошти навіть для США, не кажучи про Україну, враховуючи, що смертність від ДРЩЗ становить лише 3-5 випадків на 1 млн населення та не зростає за останні десятиріччя.

Беручи до уваги низьку вірогідність швидкого прогресування раку ЩЗ, японські вчені ще в 2010 р. переглянули традиційні підходи до лікування цієї патології. Поштовхом до впровадження таких змін у тактиці лікування стали результати тривалих спостережень (понад 10 років) у групі з більш ніж 1200 хворих на ДРЩЗ, які показали, що лише 5-6% пацієнтів за такий значний період часу демонструють ознаки прогресії раку ЩЗ і потребують хірургічного лікування. При цьому частота рецидивів після операції серед пацієнтів, яким виконали хірургічне лікування через 3-5 років після встановлення діагнозу раку ЩЗ, виявилася незначною. Таким чином, при застосуванні очікувальної тактики у 94% випадків оперативне втручання не потрібне, а в разі необхідності його проведення прогноз виживаності пацієнтів майже не погіршувався. В результаті в Японії були затверджені національні клінічні рекомендації, що передбачають можливість спостереження за пацієнтами з високодиференційованими мікрокарциномами, що не мають ознак агресивного росту і метастазів у лімфовузлах ший. Наразі це стосується хворих віком понад 60 років з розмірами пухлини до 1 см. Більш агресивний перебіг ДРЩЗ у дітей та більш широкі ризики застосування радіоактивного йоду з огляду на можливість розвитку інших злоякісних пухлин у майбутньому стали основними викликами для прийняття окремих рекомендацій АТА для дітей, що вже опубліковані в 2015 р. [3].

Отже, на сьогодні візуалізація вузлів ЩЗ та лімфатичних вузлів ший не є проблемою. Більш актуальне завдання – диференціювати безпечні інтра-тиреоїдні вузлики від ракових пухлин ЩЗ, а в разі підтвердження діагнозу онкологічного захворювання – розрізнити пухлину, що являє собою безпечне повільно зростаюче новоутворення, від агресивного із загрозою для життя.

Вирішити цю проблему дозволяє генетичне дослідження цитологічного матеріалу. Нещодавно на ринку розвинених країн з'явилися набори для молекулярно-біологічних і генетичних досліджень утворень ЩЗ: «панель найбільш частих мутацій, що призводять до раку щитоподібної залози» (Mutational analysis panel) і «класифікатор експресії генів» (Gene expression classifier). Перший включає в себе комплекс реагентів для виявлення в пункційному матеріалі вузла ЩЗ семи найпоширеніших онкогенних мутацій: KRAS, BRAF, HRAS, NRAS, RET/PTC1, RET/PTC3 та PAX8/PPARγ, що випускається серійно у вигляді комерційних наборів AFIRMA. Другий передбачає визначення експресії 167 найбільш відповідальних за тиреоїдний канцерогенез генів з розрахунком специфічного генетичного профілю шляхом застосування також стандартизованого набору. Якщо мають місце дві та більше мутацій, ризик

агресивного раку вважається високим, що вимагає застосування активної лікувальної тактики. Виявлення найбільш частих мутацій на практиці дозволяє вдвічі зменшити кількість невинуватених оперативних втручань на ЩЗ. При поєднанні обох методів точність діагностики зростає. Через високу вартість ці дослідження поки що є малодоступними, але, безсумнівно, за ними – майбутнє. На сьогодні їх починають активно впроваджувати в країнах із розвинутою страховою медициною (США, країни Європи). Більш того, за останній рік з'явилися повідомлення про підвищення точності (насамперед специфічності) генетичних методів діагностики раку за рахунок розширення панелі мутацій з 7 до 15 – новий набір реагентів дозволяє з точністю 92% встановлювати діагноз раку серед тиреоїдних вузлів шляхом пункційної біопсії з подальшою молекулярною діагностикою.

Щодо лікувального етапу в контролі над ДРЩЗ, то триває дискусія навколо необхідності виконання в усіх випадках папілярного та фолікулярного раку ЩЗ тотальної тиреоїдектомії, центральної дисекції ший, а також визначення показань до латеральної дисекції лімфатичних колекторів ший. Причиною для суперечок є не стільки переваги від агресивного хірургічного лікування, скільки ризик специфічних хірургічних ускладнень, насамперед ушкоджень гортанних нервів та прищитоподібних залоз. Рационалізм такого диспуту підтверджується відомостями, що велика частка операцій з приводу ДРЩЗ виконується малодосвідченими хірургами (кількість таких щорічних операцій не перевищує 5-10 випадків), навіть у США та Канаді. Накопичено чимало доказів побічної дії радіоактивного йоду, не тільки у вигляді ушкодження слинних залоз, а й зростання частоти інших онкологічних захворювань (лейкози, рак сечового міхура, легень, молочних і слинних залоз) протягом життя пацієнта. Не припиняються пошуки ефективних таргетних препаратів (переважно мультикіназних інгібіторів), націлених на обрив молекулярних шляхів прогресії ракової пухлини.

Всі ці дані стимулювали визначення найважливіших клінічних питань, на які авторитетні фахівці міжнародної робочої групи, спираючись на світовий досвід та об'єктивні факти доказової медицини, спробували дати відповідь у новітніх рекомендаціях АТА. Вони мають стати основним настановним документом для ендокринологів, хірургів, сімейних лікарів, який прийде на зміну відомим об'єднаним рекомендаціям Американської асоціації клінічних ендокринологів і ендокринних хірургів, Європейської тиреоїдної асоціації та Італійської асоціації клінічних ендокринологів, що були оприлюднені 2010 р. [4].

Загалом нові настанови АТА містять 101 рекомендацію і розподілені на три підрозділи (А – стосовно тиреоїдних вузлів, рекомендації 1-31; В – щодо початкового лікування ДРЩЗ, рекомендації 32-61; С – стосовно оптимальних режимів тривалого моніторингу та лікування персистенції або рецидивів раку, рекомендації 62-101). Окремий підрозділ D спрямований на визначення основних напрямів досліджень у майбутньому. Як завжди, рекомендації містять інформацію щодо їх сили (сильна, слабка, відсутня) та якості доказової бази (висока, помірна, низька якість).

Не ставлячи за мету повністю висвітлити всі аспекти нових рекомендацій АТА (матеріал викладено на 411 стор.!), хотілося б ознайомити лікарів і пацієнтів хоча б із найважливішими моментами цього документа.

Виникає певний конфлікт між існуючими рекомендаціями Європейської тиреоїдної асоціації (ЕТА-2006 [5]), за якими вже звикли працювати вітчизняні фахівці, та новими рекомендаціями АТА-2015. Останні є набагато ліберальнішими за низькою визначень:

1) показання до пункційної біопсії (за ЕТА-2006, будь-який вузол більше 1 см, або менший — у групах ризику);

2) показання до хірургічного втручання за ознак цитологічної підозри на рак або атипії тиреоїдного епітелію (за АТА-2015 припускається можливість спостереження без операції навіть при доведеному неагресивному ДРЩЗ, не кажучи вже про 3-4 класи системи Bethesda-2009);

3) показання до виконання тотальної тиреоїдектомії (за ЕТА-2006, для будь-якого раку ЩЗ, а за АТА-2015 — можливість лобектомії зберігається для неагресивного тиреоїдного раку T2N0M0);

4) показання до центральної та латеральної дисекції лімфатичних колекторів ший (за АТА-2015, тільки при доведених цитологічно або гістологічно метастазах, мікрометастази центральної групи не вважаються загрозливими для життя);

5) показання до застосування лікувальної дії радіоактивного йоду-131 (за ЕТА-2006, його можна було уникнути тільки в групі дуже низького ризику — солітарна інтратиреоїдна мікрокарцинома без метастазів у пацієнтів старше 18 років, а за АТА-2015 — навіть при інтратиреоїдній пухлині менше 4 см або мікрометастазах папілярного раку ЩЗ у центральну групу лімфатичних вузлів можна утриматись від призначення радіоїодобляції);

6) показання до супресивної терапії та цільові рівні тиреотропного гормону при застосуванні супресивної терапії препаратами тироксину у хворих різних категорій ризику (АТА-2015 наголошують на ретельному вивченні серцево-судинних ризиків при лікуванні тироксином);

7) критерії післяопераційної оцінки стану хвороби пролікованих пацієнтів із ДРЩЗ (ЕТА-2006 рекомендували досягнення нульового базального та стимульованого тиреоглобуліну сироватки для визнання пацієнта здоровим, а АТА-2015 вважають доцільним оцінювати критерії одужання відповідно до вихідного статусу (категорія ризику: низька, проміжна, висока) та відповіді на лікування (відмінна, проміжна, біохімічно неповна, структурно неповна), а потім робити висновки щодо подальшого моніторингу та необхідного лікування; самі показники цільового рівня тиреоглобуліну суттєво пом'якшені);

8) запроваджується принципово нове поняття: динамічна стратифікація (переоцінка) ризику рецидивів відповідно до первинного статусу та відповіді на лікування. Це регламентує прискіпливість подальших діагностично-лікувальних заходів та визначає актуальний ризик рецидиву та смерті;

9) чітко окреслюється перелік адекватних заходів у випадку рецидиву або персистенції захворювання, визначаються показання до повторних операцій чи малоінвазивних маніпуляцій, а також застосування нових таргетних хімотерапевтичних препаратів.

Думка автора цього огляду не зажди збігається з викладеним матеріалом, але потрібно зважати на зміст та раціональність цих рекомендацій з позицій соціальної користі та в масштабі великої країни, а не з погляду окремого спеціалізованого медичного закладу. Подальше вивчення цих рекомендацій, графічного матеріалу, на який є посилання в тексті (таблиці та рисунки), а також пояснень до них буде можливим через інтернет або друкований варіант. Сподіваюся, що кожен лікар вважатиме найвищою метою не зашкодити пацієнту з вузловим утворенням у ЩЗ, вчасно діагностувати або запідозрити агресивний перебіг захворювання, виявити рак серед вузлів та обрати адекватне його лікування, зваживши користь і потенційні ризики для здоров'я та життя, погіршення соціального статусу та навіть збанкрутування (про що попереджають американські автори). Тільки за умови балансу цих критеріїв можна обрати правильний шлях до лікування цієї надзвичайно поширеної хвороби людини.

[А] Тактика ведення пацієнтів з вузлами ЩЗ

Рекомендація 1. Скринінг раку за сімейного анамнезу ДРЩЗ може дозволити виявити захворювання на ранньому етапі, але неможливо визначити, чи дозволить рутинна сонографія покращити прогноз.

Рекомендація 2. Першим лабораторним кроком у дослідженні пацієнтів із вузлами в ЩЗ має бути визначення рівня ТТГ у крові. За субнормального рівня — радіоізотопна скінтиграфія (бажано I-123) повинна застосовуватися як початкове обстеження, а в разі нормального або підвищеного — не повинна.

Рекомендація 4. Робоча група не може ані порадити, ані заперечити рутинне визначення кальцитоніну сироватки в пацієнтів з тиреоїдними вузлами (немає рекомендацій, недостатня доказова база).

Рекомендація 5. Вогнищеве накопичення ізотопу за використання позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) з флуоридезоксиглюкозою (F-18) у хворих із сонографічно визначеними вузлами в ЩЗ вказує на високу імовірність раку та потребує тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ). Дифузне накопичення ізотопу за клінічних ознак хронічного тиреоїдиту не потребує подальшого візуалізаційного обстеження.

Рекомендація 6. Сонографія ЩЗ та лімфатичних вузлів ший є обов'язковим дослідженням усіх пацієнтів з підозрою на вузли в ЩЗ.

Рекомендація 7. ТАПБ є процедурою вибору за наявних вузлів у ЩЗ, коли це клінічно обґрунтовано.

Рекомендація 8. Діагностична ТАПБ рекомендується (детальні показання викладені в таблиці 6 та рисунку 2 цих рекомендацій): а) для вузлів >1 см з високим ступенем сонографічної підозри на рак; б) для вузлів >1 см з проміжним ступенем сонографічної підозри на рак; с) для вузлів >1,5 см з низьким ступенем сонографічної підозри на рак.

Діагностична ТАПБ може бути показаною: д) для вузлів >2 см з дуже низьким ступенем сонографічної підозри на рак (наприклад, губчастої структури); спостереження без ТАПБ може бути виправданою опцією.

Діагностична ТАПБ не показана: е) для тих вузлів, що не відповідають зазначеним вище критеріям; ф) для суто кістозних вузлів.

Рекомендація 9. Цитологічний висновок після ТАПБ має відповідати класифікації Bethesda System (2009) (табл. 7).

Рекомендація 10: а) неінформативні результати ТАПБ потребують повторної біопсії під контролем ультразвукового дослідження (УЗД) та з оцінкою препаратів на місці; б) повторні неінформативні висновки цитологічного дослідження за наявності підозрілих сонографічних зразків вузлів ЩЗ потребують ретельного спостереження або хірургічного видалення; с) також хірургічний варіант лікування слід розглядати при повторних неінформативних цитологічних висновках, коли існують клінічні фактори ризику або ріст вузлів більше 20% у двох вимірах.

Рекомендація 12. У випадку цитологічного підтвердження раку ЩЗ рекомендується хірургічне лікування.

Активне спостереження може розглядатись як альтернатива для негайної операції, якщо: а) пацієнт має пухлину дуже низького ризику (наприклад, папілярну мікрокарциному без інвазії та метастазів, а також за відсутності морфологічних чи генетичних ознак агресивності захворювання; б) пацієнт належить до групи високого хірургічного ризику через супутні захворювання; с) пацієнт має відносно коротку очікувану тривалість життя (через тяжкі хвороби або дуже похилий вік); д) пацієнт має більш нагальні медичні проблеми терапевтичного або хірургічного профілю.

Рекомендація 13. Якщо пацієнтові планують проводити молекулярно-генетичні дослідження пухлин ЩЗ, його слід попередити про певні обмеження та невизначеності методики.

Рекомендація 14. Генетичні дослідження мають виконуватись лише в сертифікованих відповідним чином лабораторіях.

Рекомендація 15. Для пацієнтів з цитологічним результатом, що відповідає Bethesda 3 (AUS/FLUS), після вивчення всіх клінічних та сонографічних даних має бути прийнято рішення щодо повторної ТАПБ, молекулярно-генетичного тестування з метою обрання тактики спостереження або діагностичної операції. Таке рішення обговорюється з пацієнтом з урахуванням його особистої думки.

Рекомендація 16. Для вузлів ЩЗ із цитологічним висновком категорії Bethesda 4 (FN/SFN) типовим та випробуванням тактичним рішенням є діагностична хірургічна операція, однак застосування молекулярно-генетичного тестування також доцільне для вибору належного лікування. Якщо останнє є неможливим або його результат залишається невизначеним, хірургічна операція може бути запропонована.

Рекомендація 17. Для тиреоїдних вузлів 5 категорії (підозра на рак) слід застосовувати хірургічний підхід, як і у випадку раку ЩЗ, залежно від клініко-сонографічних критеріїв, переваг хворого та результатів молекулярного тестування на мутації. Панель мутацій також може бути застосована, якщо це впливає на обсяг хірургічного лікування.

Рекомендація 19. Коли хірургічне лікування обирається для пацієнтів з невизначеними за цитологічними даними вузлами, гемітиреоїдектомія має бути початковим обсягом операції, якщо вузол є поодиноким.

Рекомендація 20. Перевагу тотальній тиреоїдектомії слід віддавати у випадках підвищеного ризику злякисності за наявності вузлів невизначеного діагнозу з певною підозрою на рак, коли присутні сонографічні риси раку, розміри більше 4 см, або у пацієнтів із сімейним анамнезом тиреоїдного раку, опроміненням у минулому, коли фінальний діагноз ДРЩЗ буде вимагати виконання остаточної тиреоїдектомії. Також тотальну тиреоїдектомію доцільно застосовувати у хворих з двобічними вузлами ЩЗ, супутніми тяжкими захворюваннями або якщо вони самі наполягають на повному видаленні ЩЗ.

Рекомендація 21: а) пацієнти з множинними вузлами ЩЗ >1 см мають досліджуватись так само, як і пацієнти з поодиноким вузлом >1 см; б) у виборі вузлів для ТАПБ слід керуватись сонографічними ознаками, а не розмірами; с) якщо жоден з вузлів не має ознак злякисності, ТАПБ слід виконати для домінуючих вузлів більше 2 см та надалі керуватись сонографічним спостереженням.

Рекомендація 22. За супресованого рівня ТТГ тиреоїдна автономія може існувати, і після скінтиграфії ЩЗ слід виконувати ТАПБ для «холодних» вузлів та тих, що мають підозрілі сонографічні риси.

Рекомендація 24. Тиреоїдні вузли, що не відповідали показанням для ТАПБ при первинному огляді, потребують динамічного спостереження з періодичністю 6-24 місяці залежно від сонографічних критеріїв ризику злякисності.

Рекомендація 25. Супресивна терапія тироксином для доброякісних вузлів ЩЗ загалом не рекомендується через переважання потенційної шкоди для здоров'я над очікуваним ефектом.

Рекомендація 26. Для кожного індивідуума з доброякісними тиреоїдними вузлами потрібно забезпечити належне вживання йоду, а якщо є підозра на неадекватне забезпечення ним, слід рекомендувати щоденне вживання 150 мкг йодиду.

Рекомендація 27. Хірургічне лікування може розглядатись у пацієнтів з доброякісними вузлами ЩЗ, що викликають компресійні симптоми, розміром >4 см або з огляду на клінічні застереження. Повільно зростаючі доброякісні вузли загалом можуть перебувати під спостереженням і не вимагати операції.

Рекомендація 28. Кістозні вузли, що відновлюються після пункції, мають розглядатись як показання до хірургічного лікування або склерозування етанолом, якщо викликають компресійні симптоми або становлять косметичні вади. Асимптомні можуть спостерігатись консервативно.

Рекомендація 30. ТАПБ тиреоїдних вузлів за відповідними показаннями слід проводити у вагітних, що мають еутиреоїдний стан.

У випадку пригніченого ТТГ, що триває після 16 тижнів гестації, ТАПБ варто відкласти на період після пологів та припинення лактації.

Рекомендація 31: а) якщо папілярний рак ЩЗ діагностується під час вагітності та не має ознак інвазії, ураження лімфатичних вузлів і тенденції до зростання, лікування може бути відкладено і проведено після пологів; в іншому разі операція має бути виконана до 24-26 тижнів вагітності; якщо рак виявлено в другій половині вагітності та він є стабільним за сонографією, його лікування може бути відтерміновано до післяпологового періоду; б) у вагітних з діагностованим або запідозреним папілярним раком ЩЗ терапію тиреоїдними гормонами слід контролювати за цільовим рівнем ТТГ 0,1-1,0 мОд/л, якщо вона взагалі потрібна.

[В] Диференційований рак ЩЗ: рекомендації щодо початкового лікування

Головною метою початкового лікування ДРЩЗ вважаються покращення загального та хворобоспецифічного виживання, зменшення ризику персистенції та рецидивів захворювання і пов'язаної з цим шкоди для здоров'я, забезпечення точного студіювання хвороби та визначення групи ризику з одночасною мінімізацією ризиків самого лікування та застосування зайвих лікувальних процедур.

Рекомендація 32: а) передопераційне УЗД шийних лімфатичних вузлів (особливо латеральних колекторів ший)

Продовження на стор. 34.

С.М. Черенько, професор, заступник директора з наукової роботи, завідувач відділу ендокринної хірургії, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Зміни у підходах до лікування вузлів та раку щитовидної залози

Огляд рекомендацій американської тиреоїдної асоціації (2015) щодо ведення дорослих пацієнтів з тиреоїдними вузлами та диференційованим раком щитовидної залози

Продовження. Початок на стор. 32.

обов'язкове для всіх пацієнтів, що йдуть на операцію з приводу раку чи підозри на рак ЩЗ; б) ТАПБ під контролем УЗД лімфатичних вузлів ший більше 8-10 мм слід робити всім пацієнтам для визначення тактики лікування; с) доцільно додатково визначати рівень тиреоглобуліну (ТГ) біохімічним методом у змивах голки після пункції лімфатичних вузлів для додаткової оцінки їх можливого метастатичного ураження.

Рекомендація 33. КМ'ютерна або магнітно-резонансна томографія (КТ, МРТ) рекомендується для передопераційної оцінки лімфатичних вузлів за підозри на агресивний варіант раку чи при збільшених лімфатичних вузлах.

Рекомендація 35: а) для всіх пацієнтів з раком ЩЗ більше 4 см або клінічними ознаками інвазії, наявними метастазами в лімфовузлах ший або дистантними метастазами показано виконання тотальної тиреоїдектомії з максимально можливим видаленням осередків пухлини; б) для пацієнтів з ДРЩЗ >1 см та <4 см групи низького ризику без екстратиреоїдної інвазії та клінічно визначених метастазів до лімфатичних вузлів (сN0) достатнім обсягом лікування може стати гемітиреоїдектомія (лобектомія), якщо лікувальна команда не наполягатиме на тотальній тиреоїдектомії задля забезпечення можливості проведення терапії радіоактивним йодом та спостереження за рівнем ТГ; с) для пацієнтів із ДРЩЗ <1 см без інвазії та метастазів або ураження контрлатеральної частки достатнім обсягом операції є лобектомія, якщо відсутні інші показання до тиреоїдектомії, а також не було опромінення голови та ший у минулому, сімейного анамнезу раку ЩЗ і немає клінічно визначених шийних метастазів.

Рекомендація 36: а) лікувальна центральна дисекція лімфовузлів ший (VI компартмент) має виконуватись додатково до тиреоїдектомії у разі наявних клінічно визначених метастазів центральної групи лімфатичних вузлів; б) профілактична центральна дисекція ший має виконуватись навіть за відсутності визначених метастазів у VI лімфатичному колекторі у разі інвазивного росту, великих пухлин (Т3-Т4), наявних латеральних шийних метастазів або необхідності визначити подальші лікувальні кроки; с) тиреоїдектомія без профілактичної центральної дисекції може бути достатнім обсягом операції у випадку неінвазивних невеликих інтра-тиреоїдних папілярних пухлин без клінічно визначених метастазів та в більшості випадків фолікулярного РЩЗ.

Рекомендація 37. Лікувальна терапевтична латеральна дисекція ший має виконуватись за доведених біопсією метастазів у II-V колекторах ший.

Рекомендація 38. Остаточна (завершальна) тиреоїдектомія після операції в обсязі лобектомії має проводитись для тих пацієнтів, кому тотальна тиреоїдектомія мала бути призначена за відомого діагнозу перед операцією. Лобектомія може бути достатньою для пацієнтів низького ризику.

Абляція радіоактивним йодом для досягнення ефекту остаточної тиреоїдектомії після лобектомії не проводиться.

Рекомендація 39. Перед операцією пацієнт має бути поінформований з приводу специфічних хірургічних та анестезіологічних ризиків, включаючи ушкодження гортанних нервів та прищитоподібних залоз.

Рекомендація 40. Всі пацієнти мають пройти оцінку голосової функції перед операцією.

Рекомендація 41. Ларингоскопія має бути проведена всім пацієнтам з порушенням голосової функції, операціями на ший чи верхній частині грудної клітки, розташуванням ракової пухлини в задній частині ЩЗ із можливою інвазією або наявними метастазами центрально-го компартменту.

Рекомендація 42: а) візуальна ідентифікація поворотного гортанного нерва упродовж тиреоїдектомії та дисекції має проводитись в усіх випадках; необхідні кроки для запобігання ушкодженню зовнішньої гілки верхнього гортанного нерва також повинні бути здійснені при дисекції верхніх полюсів ЩЗ; б) інтраопераційна електростимуляція з або без нейромоніторингу може бути застосована для полегшення ідентифікації нервів та підтвердження їх функціонування.

Рекомендація 43. Прищитоподібні залози мають бути ідентифіковані та збережені разом з їх кровопостачанням упродовж операції.

Рекомендація 44. Пацієнти повинні пройти оцінку свого голосу після операції. Формальне обстеження гортані слід проводити у випадку порушення голосу.

Рекомендація 46: а) додатково до основних критеріїв пухлини, як вимагає класифікація AJCC/UICC, для кращого стадіювання ДРЩЗ та визначення прогнозу пухлини необхідні такі показники, як межі резекції пухлини, наявність судинної інвазії та кількість уражених судин, кількість досліджених лімфатичних вузлів та метастазів у них, розмір метастатичних вузлів, найбільшого метастазу, наявність позавузлової інвазії метастазу; б) повинні відмічатися окремі гістопатологічні варіанти ДРЩЗ, які вказують на гірший прогноз захворювання (висококлітинний, колоноподібний, цвяхоподібний або мікропапілярний варіанти папілярного РЩЗ, широкоінвазивний фолікулярний РЩЗ, низькодиференційований рак ЩЗ) або на кращий прогноз (інкапсульований фолікулярний варіант папілярного РЩЗ без інвазії, мінімально-інвазивний фолікулярний РЩЗ; с) також слід вказувати на варіанти, що притаманні сімейним синдромам (крібріформно-морулярний варіант папілярного РЩЗ асоціюється із сімейним аденоматозним поліпозом та гамартонним пухлинним синдромом).

Рекомендація 47. Стадіювання пухлини за класифікацією AJCC/UICC рекомендується для всіх хворих на ДРЩЗ через ефективну оцінку ризику смерті та врахування в усіх канцерреєстрах.

Рекомендація 48: а) початкова стратифікація на групи ризику, рекомендована АТА (2009), з огляду на її користь у передбаченні рецидивів та персистенції, має й надалі використовуватись для оцінки ДРЩЗ; б) детальніший розподіл на групи ризику з використанням додаткових критеріїв може застосовуватись для найбільш точного розподілу пацієнтів за схемою, наведеною у Модифікованій системі початкової оцінки ризику рецидивів, викладеній на рисунку 4; водночас поки неможливо оцінити клінічні переваги від такої стратифікації; с) хоча поки не рекомендується рутинне застосування оцінки мутаційного стану BRAF, TERT тощо, ці дослідження мають потенціал для більш точного визначення ризику хвороби разом з іншими клініко-патологічними критеріями.

Рекомендація 49. Початковий розподіл на групи ризику рецидивів має підлягати перегляду впродовж тривалого спостереження, оскільки ризик рецидиву та смерті змінюється залежно від перебігу захворювання та його відповіді на лікування.

Варіанти відповіді на терапію, що використовуються для переоцінки ризику:

- відмінна: немає клінічних, біохімічних та структурних доказів існування захворювання;
- біохімічно неповна: ненормальні рівні тиреоглобуліну або зростаючі титри антитіл до тиреоглобуліну за відсутності осередків пухлини при застосуванні візуалізаційних методів дослідження;
- структурно неповна: персистуючі або нові осередки локорегіональних чи віддалених метастазів;
- проміжна: неспецифічні біохімічні або структурні знахідки, що не можуть бути чітко класифіковані як злоякісні чи доброякісні. Включає також стабільні або такі, що зменшуються, рівні антитіл до тиреоглобуліну без структурних доказів захворювання.

Рекомендація 50: а) післяопераційна оцінка стану захворювання (присутність чи відсутність персистенції хвороби) має розглядатись для визначення необхідності додаткового лікування (радіоактивний йод, операція тощо); б) післяопераційний рівень сироваткового тиреоглобуліну (базального чи стимульованого) допомагає визначити персистенцію хвороби або тиреоїдного залишку та передбачити рецидив у майбутньому; ТГ досягає свого найменшого рівня в більшості пацієнтів через 3-4 тижні після операції; с) оптимальний граничний рівень ТГ та стану його визначення (базальний чи стимульований ТГ) для оцінки необхідності застосування радіоактивного йоду наразі невідомий; д) післяопераційне діагностичне сканування з радіоактивним йодом може бути корисним лише у випадку невизначеності попереднього обсягу операції і стану

захворювання з використанням хірургічних протоколів та сонографії.

Початкова мета застосування радіоактивного йоду після тотальної тиреоїдектомії може полягати в:

1) радіойод-абляції (РІА) тиреоїдного залишку (для полегшення діагностики рецидиву та початкового стадіювання шляхом визначення ТГ або сканування всього тіла);

2) радіойод-ад'ювантній терапії (спрямована на покращення виживання шляхом потенційного руйнування можливих метастазів, особливо у пацієнтів підвищеного ризику);

3) радіойод-терапії, або РІТ (спрямована на покращення хворобоспецифічного та вільного від хвороби виживання шляхом руйнування персистуючих осередків раку в пацієнтів найвищого ризику).

Рекомендація 51 (детально — див. табл. 14): а) РІА загалом не рекомендована після тиреоїдектомії у пацієнтів з АТА низьким ризиком рецидивів; специфічні індивідуальні особливості захворювання та преференції пацієнта можуть впливати на рішення про призначення радіоактивного йоду; б) РІА загалом не рекомендується після операції з приводу папілярної однофокусної чи с) багатофокусної мікрокарциноми, якщо немає інших застережень; д) РІТ слід призначати після операції у пацієнтів з АТА проміжним ризиком; е) РІТ рутинно слід застосовувати після тиреоїдектомії у пацієнтів з АТА високим ризиком рецидивів/персистенції.

Рекомендація 53: а) коли схема відміни тироксину застосовується для підготовки до РІТ, тироксин слід відмінити за 3-4 тижні. Трийодтиронін може замінити тироксин на перших тижнях його відміни, а його прийом має бути припинено за 2 тижні до призначення радіоактивного йоду; тиреотропін має бути попередньо визначено для оцінки ступеня його підвищення; б) цільове значення ТТГ має бути більше 30 мОд/л, але оптимальний рівень, що впливає на кінцевий результат лікування, невідомий.

Рекомендація 55: а) для пацієнтів низького ризику та частини пацієнтів проміжного ризику низька доза (30 мСі) має переваги перед високими; б) для пацієнтів проміжного ризику з обсягом операції менше тотальної тиреоїдектомії, великими тиреоїдними залишками або підозрою на присутність метастазів показано застосування більших дозувань радіоактивного йоду.

Рекомендація 56. Дозу радіоактивного йоду слід збільшувати до 150 мСі, якщо є підозра на мікроскопічну резидуальну тканину пухлини (за відсутності дискантних метастазів). Невідомо, чи покращує результати лікування подальше збільшення дози понад 150 мСі.

Рекомендація 57. Низькожодована дієта має застосовуватись протягом 1-2 тижнів перед призначенням радіоактивного йоду.

Рекомендація 58. Сканування всього тіла слід робити після призначення РІА або РІТ.

Рекомендація 59: а) для групи високого ризику рекомендується дотримуватись цільового початкового рівня ТТГ нижче 0,1 мОд/л протягом супресивної терапії тироксином; б) для пацієнтів проміжного ризику початковий цільовий рівень ТТГ має становити 0,1-0,5 мОд/л; с) для пацієнтів низького ризику, хто отримав РІА після тиреоїдектомії та має рівень ТГ менше межі визначення, цільовий рівень ТТГ становить 0,5-2,0 мОд/л, так само як і для пацієнтів, які не піддавалися РІА і також мають невизначений рівень ТГ; д) для пацієнтів низького ризику, хто отримав РІА після тиреоїдектомії та має низький рівень ТГ, цільовий рівень ТТГ становить 0,1-0,5 мОд/л з моніторингом можливого рецидиву, так само як і для пацієнтів, які не піддавалися РІА і також мають низький рівень ТГ; е) для пацієнтів низького ризику, які прооперовані в обсязі лобектомії, рівень ТТГ має утримуватись близько нижньої межі (0,5-2,0 мОд/л); у частини з них можлива відміна тироксину, якщо ТТГ відповідає цим значенням.

[С] Довготривалий контроль та рекомендації щодо лікування поширеного раку ЩЗ

Рекомендація 62: а) тиреоглобулін крові має визначатись тільки у відповідним чином сертифікованих лабораторіях (CRM457 стандарт у США); антитіла до ТГ мають визначатись щоразу, коли рівень ТГ досліджується у пацієнтів з ДРЩЗ; в ідеалі, ТГ та антитіла до ТГ мають визначатись в тій самій лабораторії та тим самим методом для кожного пацієнта; б) протягом початкового спостереження сироватковий ТГ та антитіла до ТГ на тлі вживання тироксину мають визначатись кожні 6-12 місяців, а у пацієнтів високого ризику — частіше;

с) для пацієнтів низького ризику з відмінним прогнозом періодичності контролю ТГ може збільшуватись до 24 місяців.

Рекомендація 63: а) для пацієнтів низького та проміжного ризику, які пройшли абляцію радіоактивним йодом та мають негативні результати сонографії, сироватковий ТГ має визначатись шляхом застосування суперчутливих методик ($<0,2$ /мл) або після стимуляції підвищеним рівнем ТТГ для верифікації відсутності хвороби (відмінна відповідь); б) повторний стимульований ТГ не рекомендується для пацієнтів низького та проміжного ризику з відмінною відповіддю на лікування; с) для пацієнтів з невизначеною, біохімічно неповною або структурно неповною відповіддю повторне визначення стимульованого ТГ рекомендується для подальшої оцінки відповіді на лікування.

Рекомендація 65. Підозрілі за даними УЗД (кожні 6-12 міс) лімфатичні вузли ший мають піддаватися біопсії залежно від клінічних даних та рівня ТГ.

Для пацієнтів низького ризику після абляції радіоактивним йодом, з відсутніми свідченнями продовження хвороби за даними УЗД та вимірюванням ТГ (суперчутливим методом на тлі прийому тироксину або за стимуляції підвищеним ТТГ) достатні клінічне спостереження та періодичне вимірювання ТГ на тлі прийому тироксину.

Рекомендація 66. Пацієнти низького та проміжного ризику з відмінною відповіддю на лікування не потребують контрольного діагностичного сканування всього тіла з використанням радіоактивного йоду.

Рекомендація 68. ПЕТ з флуордезоксиглюкозою – F-18 має пропонуватись пацієнтам з негативними результатами сканування та підвищеним рівнем (загалом більше 10 нг/мл) ТГ крові, а також хворим з низькодиференційованою карциномою ЩЗ або з високим ризиком та поганою відповіддю на лікування.

Рекомендація 71. Повторні операційні втручання з центральної або латеральної дисекції у пацієнтів, що вже були оперовані в цих ділянках ший, мають виконуватись за доведених метастазів розміром більше 8 мм для центрального компартменту та більше 10 мм для латеральних колекторів ший.

Рекомендація 72. Хірургічне втручання з приводу інвазії пухлиною ЩЗ дихально-травних шляхів має застосовуватись, якщо технічне виконання операції є

можливим, і доповнюватись радіоізотопним та променевим лікуванням.

Рекомендація 77. Мікрометастази в легені мають лікуватись повторними курсами РЙТ із використанням емпіричних доз (100-200 мСі, або 100-150 мСі для пацієнтів старше 70 років).

Рекомендація 81-82. Емпіричне призначення лікувальних дозувань РЙТ у межах 100-200 мСі може розглядатись у випадку зростання ТГ вище 10 нг/мл або зростання антитіл до ТГ, навіть якщо структурних ознак персистенції хвороби немає. Відсутність накопичення ізотопу за даними сканування після РЙТ свідчить на користь йод-рефрактерного захворювання та вказує на недоцільність подальшої РЙТ. Якщо спостерігається накопичення ізотопу, подальші сеанси РЙТ є обґрунтованими за неможливості хірургічного видалення осередків пухлини. Повинні вивчатись ризики-переваги такого лікування.

Рекомендація 92. Пацієнти з радіойод-рефрактерними пухлинами, які є асимптомними, стабільними або повільно прогресуючими, можуть спостерігатись без спрямованого лікування на тлі супресивної терапії тироксином.

Рекомендація 93. Стереотаксична променева терапія або спрямована термальна терапія можуть бути слухними засобами контролю метастазів без істотних побічних реакцій. Таке лікування має бути випробуване перед призначенням системної хіміотерапії.

Рекомендація 95. Неуспішне хірургічне, ізотопне або спрямоване лікування осередків пухлини може слугувати приводом для включення хворих до проспективних клінічних випробувань системної терапії за визначеними вимогами за умов позитивної оцінки вірогідної користі такого лікування.

Рекомендація 96. Кіназні інгібітори можуть бути застосовані у пацієнтів із швидко прогресуючим симптомним йод-рефрактерним ДРЩЗ, якщо інші методи не дають ефекту.

Рекомендація 100. Традиційна цитотоксична хіміотерапія може бути показаною для метастатичного прогресуючого йод-рефрактерного раку ЩЗ, що не контролюється іншими засобами, включаючи мультикіназні інгібітори.

Рекомендація 101. Терапія бісфосфонатами має розглядатись у пацієнтів з дифузними та симптомними метастазами в кістки після вивчення рівнів кальцію та вітаміну D у крові.

[0] Напрями подальших досліджень, що плануються у майбутньому

D2. Оптимізація молекулярних маркерів для діагностики, прогнозу та вибору лікування.

D3. Вивчення опції активного спостереження пацієнтів з первинним ДРЩЗ.

D4. Покращення стратифікації груп ризику.

D5. Покращення нашого розуміння ризиків та переваг лікування ДРЩЗ.

D6. Розробка питань визначення рівнів ТГ та антитіл до ТГ.

D7. Лікування шийних метастазів, що діагностуються шляхом УЗД.

D8. Новітні засоби терапії йод-рефрактерних варіантів хвороби.

D9. Спостереження і догляд за пацієнтами з ДРЩЗ, що вижили.

Література

- 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Bryan R. Haugen (Chair), Erik K. Alexander, Keith C. Bible, Gerard M. Doherty, Susan J. Mandel, Yuri E. Nikiforov, Furio Pacini, Gregory W. Randolph, Anna M. Sawka, Martin Schlumberger, Kathryn Schuff, Steven I. Sherman, Julie Ann Sosa, David L. Steward, R. Michael Tuttle, and Leonard Wartofsky // <http://online.liebert-pub.com/doi/pdfplus/10.1089/thy.2015.0020>.
- Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J., Mazzaferri E.L., McIver B., Pacini F., Schlumberger M., Sherman S.L., Steward D.L., Tuttle R.M. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid*. – 2009. – 19: 1167-1214.
- Francis G.L., Waguespack S.G., Bauer A.J., Angelos P., Benvenia S., Cerutti J.M., Dinuer C.A., Hamilton J., Hay I.D., Luster M., Parisi M.T., Rachmiel M., Thompson G.B., Yamashita S. 2015 Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // *Thyroid*. – 2015. – 25: 716-759.
- Gharib H., Papini E., Paschke R., Quirk D.S., Valcavi R., Hegedus L., Vitti P. 2010 American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations // *Endocr Pract.* – 2010. – 16: 468-475.
- European consensus for the management of patients with differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium (Pacini F., Schlumberger M., Dralle H., Elisei R., Wiersinga W. and the European Thyroid Cancer Taskforce) // *European J Endocrinology*. – 2006. – Vol. 154, Issue 6. – P. 787-803.
- Ларін О.С., Черенько С.М., Кініченко В.Г. Діагностика та лікування вискодиференційованого раку щитоподібної залози / Посібник для лікарів. – Київ. – 2008. – 37 с.

37

ПЕРЕДПЛАТА НА 2016 РІК!

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
- При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28**; поштою: **Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2**, електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – **35272**

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 210 грн;
- на 6 місяців – 420 грн;
- на 12 місяців – 840 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26007052613634 в ФКВ «Приватбанк»,
Розрахунковий центр м. Києва, МФО 320649,
Свідоцтво платника єдиного податку: Серія А № 612706



www.health-ua.com

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 300 грн,

на півріччя – 150 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26000052613363 ФКВ «Приватбанк»,
Розрахунковий центр м. Києва, МФО 320649,
Свідоцтво платника єдиного податку: Серія А № 612707

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 250 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 150 грн

Журнал «Серцева недостатність»

Передплатний індекс – **49291**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 150 грн

Селен и щитовидная железа: больше хороших новостей для врачей

Селен при патологии щитовидной железы

Продолжение. Начало в № 3/2015

Микседематозный кретинизм

Первые клинические данные о связи между уровнем селена и метаболизмом щитовидной железы были получены в Центральной Африке. В этом регионе, где население страдает от тяжелой йодной и селеновой недостаточности, распространенность микседематозного кретинизма является очень высокой. При микседематозном кретинизме гипотиреоз сохраняется, если пациенты принимают только йод (без селена).

Узловой зоб

В дополнение к роли в метаболизме тиреоидных гормонов, похоже, что селен также оказывает влияние на объем щитовидной железы. У детей с зобом, проживающих в районах с йодной и селеновой недостаточностью, добавление в рацион одного лишь йода мало способствует уменьшению объема зоба и улучшению функции щитовидной железы. Установлено, что чем тяжелее селеновая недостаточность, тем меньше помогает в плане уменьшения объема щитовидной железы употребление йода.

Во французском исследовании SUVIMAX корреляция между объемом щитовидной железы и селеновым статусом была установлена только у женщин. Однако молекулярный механизм, делающий женщин более чувствительными к недостаточному употреблению селена, до сих пор не объяснен.

Недавно Rasmussen и соавт. (2011) опубликовали результаты исследования, в котором показали взаимосвязь между селеновым статусом, объемом щитовидной железы и риском формирования узлов щитовидной железы. Так же, как и во французском исследовании SUVIMAX, исследуемая популяция имела умеренный йодный дефицит. Найдена отрицательная корреляция между объемом щитовидной железы и уровнем селена в крови; результат был статистически значимым как для популяции в целом, так и для лиц, получавших достаточное количество йода. Поэтому влияние селенового статуса на объем щитовидной железы, по-видимому, не зависит от дефицита йода. Наконец, в этом исследовании установлено, что низкая плазменная концентрация селена коррелирует с повышенным риском образования множественных узлов щитовидной железы диаметром более 10 мм, но не влияет на риск формирования единичных узлов.

Samir и соавт. (1998) обнаружили более низкую концентрацию селена у 22 пациентов с многоузловым зобом по сравнению с 15 участниками контрольной группы.

Предложены многочисленные гипотезы, объясняющие молекулярные механизмы увеличения риска развития зоба и узлов щитовидной железы у пациентов с недостатком селена, и связаны они преимущественно с нарушением функций глутатионпероксидазы.

Рак щитовидной железы

На основании имеющихся сегодня данных сложно однозначно подтвердить связь между дефицитом селена и раком щитовидной железы. Тем не менее норвежское исследование JANUS (E. Jellum et al., 1993) продемонстрировало обратную корреляцию между частотой возникновения рака щитовидной железы и концентрацией селена в плазме крови. Более того, по данным M. Kucharszewski и соавт. (2002), у пациентов с тиреоидным раком концентрация селена в тканях щитовидной железы была самой низкой.

По-видимому, снижение концентрации селена в плазме и в щитовидной железе приводит к нарушению механизмов клеточной протекции, особенно при наличии мутаций, активирующих онкоген RAS с увеличением образования свободных радикалов кислорода.

Хронический лимфоцитарный тиреоидит

Хронический лимфоцитарный тиреоидит (ХЛТ) является наиболее частым аутоиммунным заболеванием щитовидной железы в случаях достаточного обеспечения йодом. По всей видимости, в патогенез заболевания вовлечены генетическая предрасположенность и определенные факторы окружающей среды, включая дефицит селена.

Между 2002 и 2007 гг. в странах, где обеспечение селеном населения ниже нормы, было выполнено шесть проспективных исследований по оценке эффекта от постоянного

приема селена у пациентов с ХЛТ. Так как во всех исследованиях в качестве заместительной терапии пациенты получали L-тироксин, то их уровень ТТГ был в пределах нормы. Селен был назначен в виде селенометионина или в виде селенита натрия в дозе 200 мкг/день на 3-12 месяцев. Все исследования, кроме одного, продемонстрировали значительное снижение уровня антител к тиреопероксидазе (ТПО) уже через 3 месяца. Дальнейший прием селена привел к дополнительному снижению уровня антител к ТПО на 6, 9 и 12 месяц.

Исследование, проведенное недавно D. Nacamulli и соавт. (2010) с участием пациентов с тиреоидитом Хашимото с нормальным уровнем Т₄ и нормальным или слегка повышенным уровнем ТТГ вследствие отсутствия терапии L-тироксин, продемонстрировало значительное снижение уровня антител к ТПО на фоне приема физиологических доз (80 мкг/день) селенита натрия в течение 12 месяцев.

Karanikas и др. (2005) продемонстрировали корреляцию между уровнем антител к ТПО и выработкой воспалительных цитокинов тиреоидными лимфоцитами, поэтому предполагается, что эффективность селена может быть наиболее выраженной во время эпизодов воспаления.

В одном исследовании (R. Gartner et al., 2002) было продемонстрировано улучшение структуры щитовидной железы по данным УЗИ у пациентов, у которых уровень антител к ТПО уменьшился ниже 50 мМЕ/л без изменений гормонального фона (ТТГ, Т₄, Т₃) или приема L-тироксина.

Курение было определено как фактор лекарственной устойчивости к приему селена (E.E. Mazokopakis et al., 2007).

После прекращения приема селена в одном исследовании обнаружено увеличение антител к ТПО до их исходного уровня через 3-6 месяцев, в то время как другое исследование показало, что уровень антител остается стабильным.

В трех исследованиях пациенты, получавшие селен, отмечали улучшение самочувствия независимо от влияния проводимой терапии на уровень антител к ТПО. По-видимому, положительный эффект связан с прямым влиянием селена на церебральные и когнитивные функции.

Безопасность его применения оказалась отличной у большинства пациентов, за исключением единичных случаев желудочно-кишечных расстройств.

Большинство авторов считают, что селен влияет на иммунную систему путем регулирования производства свободных радикалов кислорода и их метаболитов.

Аутоиммунные процессы и беременность

50% женщин с наличием антител к ТПО находятся в зоне риска развития послеродового тиреоидита в течение первого года после родов, при этом у 40% из них разовьется явный гипотиреоз.

В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Negro и соавт. (2007) изучены изменения показателей тиреоидной функции, структуры щитовидной железы по данным УЗИ и титров аутоантител у беременных, получавших или не получавших селен. Исходно у всех включенных в исследование женщин уровни селена в плазме крови были на нижней границе нормы. Женщины с положительным титром антител к ТПО были разделены на две группы, одна из которых (77 человек) получала селенометионин 200 мкг/день (группа С), вторая (74 участницы) — нет (группа С0). Группа контроля (группа К), в которую включили женщин без антител к ТПО, также не получала селен. В течение беременности статистически достоверное ($p < 0,01$) снижение уровня антител к ТПО наблюдалось в обеих группах, но было более значительным у группы С (62,4%) по сравнению с группой С0 (43,9%). В послеродовом периоде увеличение титров анти-ТПО антител также наблюдалось в обеих группах, но средние и максимальные титры оказались ниже в группе С по сравнению с С0. В течение беременности примерно одинаковое количество женщин обеих групп (19,4% группы С1 и 21,6% группы С0) получали L-тироксин (средняя доза составляла 52 мкг/день в обеих группах), при этом в группе К только у 2,5% женщин потребовалась заместительная терапия L-тироксин. УЗИ показало стабильное состояние щитовидной железы в группе С во время беременности и в течение последующего наблюдения, в то время как в группе С0 отмечались маркеры дегенерации. Послеродовой тиреоидит наблюдался у 28,6% пациентов группы С, из которых у 11,7% к концу исследования развился явный гипотиреоз.

В группе С0 послеродовой тиреоидит наблюдался у 48,6% женщин, из которых у 20,3% к концу исследования развился явный гипотиреоз. Таким образом, доля женщин с послеродовым тиреоидитом и явным гипотиреозом в группе С была достоверно ниже по сравнению с группой С0 ($p < 0,01$).

Это исследование впервые продемонстрировало клинические преимущества приема селена беременными женщинами с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы.

Базевова болезнь (болезнь Грейвса)

Несколько исследований продемонстрировали повышение показателей оксидативного стресса при болезни Грейвса. Предполагается, что при этой патологии нарушен внутриклеточный и внеклеточный баланс оксидантов и антиоксидантов. Несмотря на увеличение концентрации таких внутриклеточных антиоксидантных ферментов, как глутатионпероксидаза-1 или тиоредоксинредуктазы, отмечается общее снижение активности глутатионпероксидазы и других энзимов (супероксиддисмутаза, каталаза), а также антиоксидантных молекул (витамин Е, коэнзим Q10). Основываясь на этих наблюдениях, ряд авторов решили изучить возможности применения селена у пациентов с болезнью Грейвса.

Basic-Vrca и др. (2004) сравнили эффективность монотерапии метимазолом и комбинации метимазола с антиоксидантами (витамин Е, С, β-каротин и селен в дозе 60 мкг/день) у пациентов с болезнью Грейвса. Исследование проводилось в Хорватии — стране, где уровень потребления селена с пищей является одним из самых низких в Европе. Концентрация селена в плазме крови возросла в группе, получавшей селен, а активность эритроцитарной глутатионпероксидазы возросла в обеих группах, но значительно более заметно в группе, получавшей метимазол и антиоксиданты (на 30-й и 60-й день). И наконец, эутиреоидное состояние было достигнуто быстрее в группе, получавшей метимазол и антиоксиданты.

Офтальмопатия Грейвса

Офтальмопатия является частым осложнением болезни Грейвса. Она может быть тяжелой, требующей лечения глюкокортикостероидами, лучевой терапии или хирургического вмешательства, или более умеренной, при которой применяется симптоматическое лечение (глазные капли, солнечные очки), хотя без осязательного улучшения для комфорта пациента.

Недавнее исследование EUGOGO (Европейская группа по изучению офтальмопатии Грейвса) оценило эффект использования селена (селенит натрия в дозе 200 мкг/день) в лечении пациентов с легкой воспалительной офтальмопатией. Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, продолжавшееся в течение 12 месяцев (6 месяцев лечения и 6 месяцев наблюдения), включило 159 пациентов. Через 6 месяцев в группе селена отмечено статистически достоверное улучшение качества жизни пациентов ($p < 0,001$), уменьшение выраженности поражения глаз ($p = 0,01$) и замедление прогрессирования офтальмопатии ($p = 0,01$) по сравнению с плацебо. Улучшение качества жизни отмечено у 70% пациентов, получавших селен, в то время как в группе плацебо этот показатель составил только 22%. Уменьшение выраженности поражения глаз отмечалось у 61% больных, получавших селен, по сравнению с 35% пациентов, получавших плацебо. Ухудшение состояния больных с поражением глаз отмечено у 7% участников группы селена и у 26% пациентов, получавших плацебо. Клиническая активность заболевания снизилась во всех группах, но более значительно в группе больных, получавших селен. Результаты к концу 12-го месяца были сопоставимы с таковыми на 6-м месяце. Никаких побочных эффектов не наблюдалось ни у одного из 54 пациентов, получавших селен.

Таким образом, приведенные выше данные подтверждают, что селен является эффективным и безопасным адъювантом в комплексной терапии многих заболеваний щитовидной железы.

Список литературы находится в редакции.

Сокращенный перевод с англ. Натальи Мищенко

Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Feb; 78(2): 155-64.



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.

Лабораторная диагностика

Добавляет
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

О.В. Рыкова, руководитель клинического направления лабораторной диагностики компании «Синэво»

Синдром поликистозных яичников: лабораторная диагностика гиперандрогенного статуса женщины

В октябре 2014 г. в журнале European Journal of Endocrinology опубликована статья, посвященная позиции Европейского общества эндокринологов в вопросах диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ): The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. Большой интерес к данному патологическому синдрому связан с широкой распространенностью СПКЯ – до 15% женщин репродуктивного возраста страдают этим заболеванием. Вопросы оптимального комплекса современных лабораторных тестов и алгоритмы их использования играют ключевую роль в диагностическом алгоритме обследования больных. Мы предлагаем обзор основных рекомендаций Европейского общества эндокринологов по оценке андрогенного статуса женщины [1].

Оценка андрогенного статуса: лабораторная диагностика

Гиперандрогения является одним из диагностических критериев постановки диагноза СПКЯ. Равнозначную роль играет как биохимическая, так и клиническая гиперандрогения, и не всегда клиническая сопровождается повышенным уровнем андрогенов в крови. Какой же перечень гормонов необходим для оценки андрогении, и какие диагностические алгоритмы предлагаются практическому врачу в зависимости от результатов исследования?

Ключевым гормональным тестом в оценке андрогенного статуса первой линии остается определение уровня общего тестостерона – основного циркулирующего в крови активного андрогена. Он представлен гормонально неактивной фракцией (около 60% общего уровня тестостерона), связанной с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), и гормонально активной фракцией, состоящей из двух фракций: связанной с альбумином (в среднем 38–39%) и свободной (1–2%). Таким образом, уровень синтеза ГСПГ определяет уровни биологически активного тестостерона, и у женщин данная фракция за счет высокого уровня синтеза ГСПГ, который стимулируют эстрогены, невысокая.

Определение уровня общего тестостерона в сыворотке крови проводится для установления биохимической гиперандрогении при постановке диагноза СПКЯ, исключения андрогенсекретирующих опухолей, при которых история болезни с быстрым прогрессированием симптомов вирилизации позволяет заподозрить опухолевый источник избытка андрогенов. Согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов уровень тестостерона можно определять в любой день менструального цикла, так как вариации незначительны. Однако не всегда традиционными методами лабораторной диагностики удается обнаружить повышение уровня общего тестостерона, что частично связано с возможностями данных методов. Для решения этих вопросов предлагается использование более чувствительных и специфичных методов лабораторной диагностики: газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС) или жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС), которые рекомендованы в качестве золотого стандарта оценки стероидных гормонов.

Оценка уровней свободного тестостерона, андростендиона и дегидроэпандростерона сульфата (ДГЭА-с)

Для оценки андрогенного статуса Европейское общество эндокринологов не рекомендует использовать оценку уровня свободного тестостерона, так как результаты могут не соответствовать истинному уровню биологически активного тестостерона. Как наиболее чувствительный и, в значительной степени, предпочтительный тест оценки биологически активного тестостерона следует рассматривать индекс свободных андрогенов или тестостерона (ИСТ), который рассчитывается соотношением между уровнем общего тестостерона и ГСПГ. Последние исследования показали высокую диагностическую чувствительность и специфичность в отношении оценки андрогенного статуса теста на андростендион – предшественник тестостерона и эстрогенов, синтез которого происходит в коре надпочечников и гонадах под контролем адренкортикотропного гормона (АКТГ). Оценку уровня ДГЭА-с рекомендовано использовать в случаях подозрения на андроген-секретирующие опухоли.

Глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ)

В документе Европейского общества эндокринологов отмечается, что исследования низких уровней ГСПГ показали высокую точность в диагностике СПКЯ, которая превосходит эффективность измерения концентраций андрогенов в сыворотке крови. Это позволило рассматривать низкие уровни ГСПГ как сурrogатный маркер избытка андрогенов, резистентности к инсулину, а также предиктор развития метаболического синдрома и гестационного диабета у женщин с СПКЯ. В ряде исследований

показано, что полиморфизм гена, кодирующего ГСПГ, может приводить к снижению его уровня у женщин с СПКЯ.

Диагностический алгоритм в случае выявления повышенного уровня общего тестостерона

При выявлении повышенного уровня тестостерона в сыворотке крови, прежде чем устанавливать диагноз СПКЯ, необходимо проведение дифференциального диагноза с другими причинами повышенной концентрации андрогенов. В случаях увеличения уровня тестостерона более чем в 2 раза необходимо исключить вероятность андроген-секретирующей опухоли. В данном случае в первую очередь рекомендуется определение уровня ДГЭА-с в комплексе с инструментальными методами визуализации надпочечников, так как учитывая, что этот андроген на 90% синтезируется в данных железах, он признан маркером дифференциальной диагностики источника гиперандрогении. При получении нормального уровня ДГЭА-с следует рассматривать диагноз гипертекоза, обычно связанного с инсулинорезистентностью или андрогенсекретирующей опухолью яичников. Однако необходимо принимать во внимание возможность определения низких уровней ДГЭА-с в случае дефекта фермента сульфатазы или рака коры надпочечников, поэтому для исключения надпочечникового генеза необходимо обязательно дополнять комплекс обследования инструментальными методами, в частности компьютерной томографией (КТ). С другой стороны, при наличии опухоли яичников повышение уровня тестостерона может быть зависимым от лютеинизирующего гормона (ЛГ). Это может привести к снижению уровня тестостерона на фоне приема некоторых препаратов: агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), содержащих эстроген-прогестин и ципротерона ацетат. Поэтому при интерпретации результатов оценки уровня тестостерона в крови необходимо учитывать лекарственный анамнез и дополнительно проводить инструментальные методы визуализации яичников. В отдельных случаях повышение уровня общего тестостерона может быть связано со значительным увеличением синтеза ГСПГ в результате применения препаратов с эстрогенной активностью (тамоксифен, ралоксифен) или при наличии заболеваний щитовидной железы (гипертиреоз) и печени, в частности портальной гипертензии с первичным циррозом.

При незначительном повышении уровня тестостерона (и наличии других диагностических признаков) вероятней всего диагноз СПКЯ. Однако Европейское общество эндокринологов отмечает необходимость обязательного исключения неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы – определение базального и АКТГ-стимулированного уровней 17-оксипрогестерона, а также синдрома Кушинга с оценкой уровня секреции кортизола, в том числе проведением малой дексаметазоновой пробы.

Диагностический алгоритм при нормальном уровне общего тестостерона

В практической работе специалист может столкнуться с проблемой отсутствия повышенного уровня общего тестостерона на фоне клиники гиперандрогении. Какой алгоритм обследования в данном случае рекомендуется использовать?

Европейское общество эндокринологов рекомендует провести тестирование уровня тестостерона альтернативным методом – жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. Однако данная методика в Украине недоступна. В Европе этот лабораторный метод доступен, но не является широко распространенным из-за высокой стоимости. Одним из наиболее доступных диагностических тестов выявления гиперандрогении является определение уровня ГСПГ, который в большинстве клинических случаев СПКЯ снижен. Определение уровня ГСПГ и общего тестостерона

с последующим расчетом индекса свободного тестостерона и использованием стандартных формул является оптимальным диагностическим решением в оценке андрогенного статуса при нормальном уровне общего тестостерона.

Европейское общество эндокринологов отмечает, что изменение чувствительности к рецепторам андрогенов (генетически детерминированное) может выступать одной из причин гиперандрогении при нормальном уровне свободного тестостерона. Однако данная мутация гена не является маркером наследственного генеза СПКЯ.

Заключение

Согласно Роттердамским критериям 2003 г. гиперандрогения (клиническая и/или биохимическая) – один из диагностических критериев постановки диагноза СПКЯ. Лабораторные методы диагностики позволяют оценить не только уровень, но и место синтеза андрогенов (яичники или надпочечники), провести дифференциальную диагностику заболеваний, сопровождающихся гиперандрогенией. Сегодня оптимальный комплекс оценки андрогенного статуса, рекомендованный Европейским обществом эндокринологов, включает в себя определение:

- **уровня общего тестостерона:** оценка уровня общего тестостерона проводится на первичном этапе для выявления избытка синтеза андрогенов;
- **индекса свободного тестостерона:** данный расчетный показатель основан на определении уровня общего тестостерона и уровня ГСПГ в одной пробе, который признан наиболее чувствительным маркером биохимической гиперандрогении и отражает уровни биологически активного тестостерона, определяющего клинические проявления у женщины; использование данного маркера особенно необходимо в случаях обнаружения нормального уровня тестостерона;
- **уровня андростендиона:** этот андроген, обладающий невысокой андрогенной активностью, является предшественником тестостерона и эстрогенов и предлагается сегодня как оптимальный чувствительный скрининговый маркер оценки андрогенного статуса; особое значение определение данного андрогена имеет в случаях получения нормального уровня общего тестостерона;
- **уровня ДГЭА-с:** при выявлении повышенного уровня общего тестостерона необходимо исключить надпочечниковый генез гиперандрогении. В данном случае оптимальным тестом является определение уровня ДГЭА-с, 90% синтеза которого происходит в надпочечниках. Однако необходимо учитывать вероятность получения нормальных или сниженных уровней данного андрогена в случаях наличия дефекта энзима сульфатазы или адренкортикального рака. Поэтому визуальная оценка надпочечников для исключения объемного образования в таких случаях является необходимой.

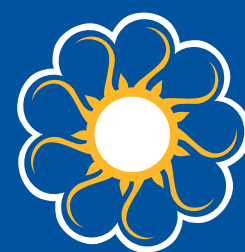
Выявление биохимической гиперандрогении у женщины с подозрением на СПКЯ требует исключения заболеваний, сопровождающихся повышенным синтезом андрогенов и требующих этиопатогенетического лечения. Согласно руководству Европейского общества эндокринологов следует обязательно исключить ВДКН, обусловленную в первую очередь недостаточностью 21-гидроксилазы. Оптимальным тестом признано определение уровней 17-оксипрогестерона, андростендиона, которые повышаются на фоне снижения уровня кортизола. Другая патология, требующая исключения в данном случае, – синдром Кушинга. В качестве оптимального комплекса скрининговых тестов для исключения гиперкортизолемии рекомендовано определять уровни свободного кортизола либо в суточной моче, либо в слюне в 23:00, либо в крови (малая проба с 1 мг дексаметазона).

В документе Европейского общества эндокринологов нет рекомендации относительно исключения гиперпродукции соматотропного гормона (акромегалии) в отличие от руководства Американского общества эндокринологов, где, напротив, считают это целесообразным, учитывая, что повышенный уровень инсулиноподобного фактора роста 1 является одним из патогенетических механизмов в развитии инсулинорезистентности и гиперандрогении [2].

Литература

1. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandaraki E. et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology, Eur J Endocrinol. 2014 Oct; 171 (4): P. 1-29.
2. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A. et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. Published online October 24, 2013.





СІНЕВО
медична лабораторія

ВАШ НАДІЙНИЙ ЛАБОРАТОРНИЙ ПОМІЧНИК

Понад 150 лабораторних
центрів у 34 містах України



**>17'000 ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»**

Міжнародний
контроль якості

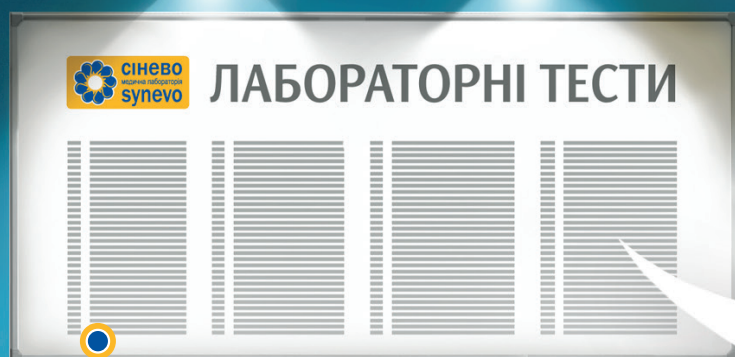
RIQAS
INTERNATIONAL

DE **DGKL**
GERMANY

ISO-9001
СИСТЕМА ЯКОСТІ

Найкраще світове
обладнання

Автоматизований
лабораторний процес



Більше ніж 1500
лабораторних тестів

9001 Андростендіон

1134 Пакет № 15

«Індекс вільного тестостерону»
(глобулін, що зв'язує статеві гормони (СЗГ, SHBG);
тестостерон загальний (Т загальний); індекс вільного
андрогену (тестостерон загальний / SHBG))

**1017 Дегідроепіандростерон-
сульфат (ДГЕА-с, DHEA-s)**

**2069 17-α-оксипрогестерон
(17-OHP)**

0 800 50 70 30

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua



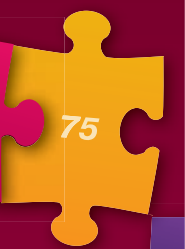
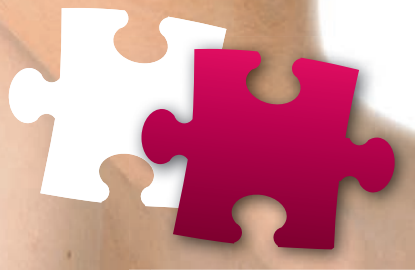
facebook.com/SynevoLab



L-ТИРОКСИН

50/75/100/125/150

БЕРЛІН-ХЕМІ



Широкий вибір дози таблеток Л-тироксину 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 левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;

1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;

1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;

1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгліколят (тип А), гліцериди довголанцюгові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТС Н03А А01.

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

Побічні реакції. З боку нервової системи. Тремор, псевдопухлина головного мозку, відчуття внутрішнього дискомфорту, безсоння, головний біль. З боку серця. Тахікардія, прискорене серцебиття, 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 судороги м'язів. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування препарату.

Категорія відпуску. За рецептом.

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 08.04.2013 № 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 Weg 125, 12489 Берлін, Німеччина/Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, Germany.

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

UA-L-Thygo_05_2014. Затверджено до друку 23.12.2014.

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 виробника в Україні – «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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



BERLIN-CHEMIE
MENARINI