Здоров'я України
Видавничий дім

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Діабетологія
Тиреоїдологія
Метаболічні розлади

№ 1 (45)
березень 2019 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37632

Член-кореспондент НАМН України, професор
Борис Маньковский

Ефективне та безпечне титрування інсуліну

Читайте на сторінці **10**

Доктор медичних наук, професор
Любов Соколова

Цукровий діабет і кардіоваскулярний ризик: вибір оптимальної цукрознижувальної терапії

Читайте на сторінці **27**

Доктор медичних наук
Олеся Зінич

Індивідуалізація цукрознижувальної терапії в розрізі коморбідности

Читайте на сторінці **5**

Доктор медичних наук, професор
Володимир Паньків

Взаємозв'язок патології щитоподібної залози та цукрового діабету

Читайте на сторінці **51**

Кандидат медичних наук
Валерія Орленко

Школа ендокринолога: діагностика й лікування прediабету

Читайте на сторінці **49**

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН...–
ОПТИМАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ
ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ[1]

- Зменшує продукцію глюкози печінкою[2]
- Сповільнює всмоктування глюкози в кишечнику[2]
- Покращує утилізацію глюкози тканинами[2]
- Понижує рівень загального холестерину, ХС ЛПНЩ та тригліцеридів[2]
- Покращує активність усіх відомих транспортерів глюкози[2]

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.
Механізм дії. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:
1) зменшення продукування глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та гліогенолізу;
2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращання захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.
Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT).
Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукування інсуліну, тому не спричиняє гіперглікемію.
Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах понижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької цільності та тригліцеридів.
Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.
Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.
Показання для Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;
- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.
- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.
Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.
Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (лактацидоз, діабетичний кетоацидоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.
Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту, металевий присмак у роті, метеоризм. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.
Виробник. Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. *Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.* Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.
Виробник. Сіофор® 500 та Сіофор® 850 – Берлін-Хемі АГ. *Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.* Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.
За детальною інформацією звертайтесь до інструкцій для медичного застосування препарату Сіофор, затверджених наказом МОЗ України №853 від 14.12.15. зі змінами, затвердженими Наказом МОЗ України 11.05.2018 №907 Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01

1. Адаптовано з: Standards of Medical Care in Diabetes—2017, Diabetes Care Volume 40, Supplement 1, January 2017, S1-S135.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Сіофор зі змінами від 11.05.2018.

Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

UA_Siof_01_2018_V1_Print. Затверджено до друку: 18.06.2018

Представництво в Україні – Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, **тел.:** (044) 494-3388, **факс:** (044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Берлітіон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА

- ***Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії*** [1-3]
- ***Широкій вибір доз та форм*** [1-3]
- ***Вироблено в Німеччині*** [1-3]

Інформація про рецептурний лікарський засіб, для розміщення у спеціальних виданнях, призначених для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров я.

Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ [1-3]. **Склад:** діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містять етилендіамінової солі тіоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітіон® 300 капсули містить 300 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітіон® 600 капсули містить 600 мг тіоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходяться в інструкціях для медичного застосування препаратів Берлітіон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкціях для медичного застосування БЕРЛІТІОН® 300 ОД від 09.08.2017 № 921 РП № UA/6426/01/01, БЕРЛІТІОН® 600 ОД від 26.04.2018 № 803 РП № UA/6426/01/02, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ від 11.05.2018 № 908 РП № UA/6426/02/02.

1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 300 ОД.
2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 600 ОД.
3. Інтрукція для медичного застосування препарату Берлітіон® 600 КАПСУЛИ.

UA_Berlth_02-2018_V1_PRESS
Матеріал затверджено 16.05.2018

Представництво
«Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Преимущества препарата Берлитион® в лечении автономной диабетической нейропатии

Во всем мире продолжают стремительно расти показатели распространенности сахарного диабета (СД), а также смертности от его осложнений. Как известно, СД неизбежно ведет к развитию ряда патологических состояний со стороны практически всех органов и систем. Однако, несмотря на полиорганность и мультисимптомность поражений, в их основе лежат одни и те же патогенетические механизмы. Речь идет прежде всего об ангио- и полинейропатиях, которые являются следствием гипергликемии и причиной высокой коморбидности, что осложняет ведение указанной категории пациентов и диктует необходимость назначать большое количество препаратов.

Ведущие мировые диабетические ассоциации определяют диабетическую нейропатию (ДН) как наличие симптомов и/или признаков дисфункции периферических нервов у больных СД после исключения иных возможных ее причин. Как и в случае с другими микрососудистыми осложнениями СД, риск возникновения ДН прямо коррелирует с величиной и продолжительностью гипергликемии. Точный механизм поражений периферических нервов остается неизвестным, однако существуют данные, что это может быть связано с гиперактивацией полиолового пути, повреждением нейронов конечными продуктами гликирования, уменьшением концентрации фактора роста нервов, оксидативным стрессом и нарушением метаболизма жирных кислот (Gareth Llewelyn J. et al., 2003).

ДН может проявляться в виде различных форм. Наиболее распространенными в клинической практике являются автономная (вегетативная) ДН и хроническая сенсомоторная дистальная симметричная полинейропатия (Dyck P.J. et al., 2011; Albers J.W. et al., 2014). В то время как диагностика последней обычно не представляет трудностей, автономная нейропатия часто остается за пределами внимания клиницистов, а лечение сопутствующей патологии, например, сердечно-сосудистой системы или желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у больных с СД проводится в узком фокусе коррекции основных симптомов без учета роли полинейропатии как одного из важнейших механизмов их развития.

Необходимо помнить, что вегетативная ДН в значительной степени определяет различные показатели заболеваемости и часто, собственно, является причиной смерти больных СД, поскольку ведет к критическим, жизнеугрожающим состояниям. Неврологическая дисфункция может возникнуть в любой системе органов и проявиться в виде гастропарезов, запоров, диареи, ангидроза, дисфункции мочевого пузыря, эректильной дисфункции, непереносимости физических упражнений, тахикардии в состоянии покоя, латентной ишемии и даже внезапной остановки сердца (Boulton A.J. et al., 2005). Среди перечисленных симптомов стоит обратить внимание на проявления со стороны ЖКТ, поскольку 75% больных с СД имеют гастроинтестинальные жалобы (Bytzer P. et al., 2001). Они включают тошноту, вздутие живота, потерю аппетита, ощущение раннего насыщения во время приема пищи, рвоту после еды, изжогу, дисфагию при глотании твердой пищи, диарею, запоры и др.

Говоря об автономной ДН органов ЖКТ, выделяют эзофагеальную дисфункцию (встречается у 50% больных СД), диабетическую гастропатию или гастропарез (40%), диабетическую энтеропатию, основным симптомом которой является диарея (20%), а также снижение моторики толстой кишки с ведущим проявлением в виде запоров (25%) (Tesfaye S. et al., 2010; Vinik A.I. et al., 2013).

Данные о случаях диабетического гастропареза (задержка опорожнения желудка) в зависимости от типа СД довольно противоречивы – от 27 до 65% у больных СД 1 типа и до 30% – СД 2 типа. Однако общая заболеваемость гастропарезом у больных, страдающих СД более 10 лет, выше при СД 1 типа (5%), чем при СД 2 типа (1%) (Choung R.S. et al., 2012). Важно отметить, что гастропарез оказывает влияние на контроль гликемии и может быть причиной колебания показателей глюкозы, а также необъяснимой гипогликемии из-за диссоциации между употреблением пищи и фармакокинетикой гипогликемических средств (Bytzer P. et al., 2001). Поэтому у больных с неожиданными резкими скачками уровня глюкозы в крови целесообразно провести оценку наличия гастропареза, особенно при условии ранее установленной ДН, ретинопатии или нефропатии. Несмотря на то что классическим проявлением гастропареза является диспепсический синдром, в большинстве случаев он протекает латентно, а наличие симптомов не отображает тяжести гастропареза, что также объясняется наличием ДН и снижением перцепции. При этом необходимо иметь в виду, что последствия бессимптомного течения и, соответственно, отсутствия лечения патологии ЖКТ у больных СД более тяжелые, чем кажутся на первый взгляд, поскольку СД определен как независимый фактор риска возникновения новообразований ЖКТ, полипов и рака прямой кишки.

Нарушения со стороны кишечника (диабетическая энтеропатия или дисфункция толстой кишки) манифестируют в виде запоров (в 60% случаев) (Lysy J. et al., 1999), диареи (в 20% случаев) (Chandrasekharan B. et al., 2011) или недержания кала, что встречается значительно реже. При наличии постоянных симптомов, не связанных с употреблением пациентом назначенных ему лекарственных средств, рекомендуется провести нижнюю эндоскопию, бактериологическое исследование кала и компьютерную томографию для исключения других причин с возможной последующей постановкой диагноза ДН.

Как видим, автономная нейропатия, обусловленная наличием СД, как коморбидное состояние довольно часто вовлекает в патологический процесс ЖКТ. При этом формируется своеобразный порочный круг: нейропатия влияет на гастроинтестинальную моторику, поэтому время пассажа фармпрепаратов, в том числе гипогликемических и для коррекции полинейропатии, замедляется, что влияет на их всасывание и фармакокинетику в целом. В свою очередь, изменение времени прохождения пищи по ЖКТ и абсорбции углеводов сказывается на возможностях контроля гликемии, высокие цифры которой предрасполагают к дальнейшему прогрессированию ДН. Поэтому лечение автономной полинейропатии представляет собой сложную, но очень важную задачу.

С учетом всего вышесказанного в терапии пациентов с ДН прекрасной опцией является препарат Берлитион® производства компании «Берлин-Хеми» (Германия). В составе препарата, эффективность которого подтверждена результатами многих исследований, содержится тиоктовая (липоевая) кислота – безопасное и эффективное средство для лечения как симптоматической периферической (Ziegler D. et al., 2011; Mijnhout G.S. et al., 2012; Baicus C. et al., 2018), так и вегетативной ДН (Ziegler D. et al., 1997; Tankova T. et al., 2004; Han T. et al., 2012). Хорошо известны инфузионные (концентрат для раствора по 300 и 600 ЕД) и пероральная форма Берлитион® капсулы 600 мг. Однако учитывая, что СД и ДН – хронические заболевания, требующие длительного лечения, для улучшения комплаенса пациентов более важны пероральные формы лекарственных средств. Рекомендованная суточная доза и режим назначения препарата Берлитион® составляет 600 мг за 30 мин до первого приема пищи. Более высокие суточные дозы тиоктовой кислоты, а именно 800 мг, принимаемые на протяжении 4 мес (Ziegler D. et al., 1997), и 1200 мг, применяемые на протяжении 12 нед после 12-недельного употребления 600 мг препарата (Lee S.J. et al., 2017), хорошо переносятся, но не демонстрируют значительного улучшения симптоматики автономных ДН.

Поскольку ДН часто сопровождается снижением моторной функции ЖКТ, у таких больных уменьшается и скорость высвобождения и всасывания препаратов, поэтому предпочтение следует отдавать не таблеткам, а капсулам. Их преимущество состоит в том, что они быстрее и легче растворяются, а следовательно, действующее вещество быстрее попадает в общий кровоток. Среди дополнительных плюсов капсул – легко проглатываются (что особенно актуально для больных с дисфагией на фоне ДН пищевода), не раздражают слизистую оболочку желудка (что особенно важно, учитывая длительность назначения препаратов), кроме того – обладают нейтральным вкусом и запахом (что позитивно сказывается на комплаенсе пациентов). Кроме этого, при изготовлении капсул в меньшей степени используются дополнительные неактивные ингредиенты. Так, капсулы препарата Берлитион® имеют желатиновую оболочку, не содержат лактозу и другие вспомогательные вещества, необходимые для создания таблетированной формы.

Что же представляет собой тиоктовая кислота? Это витаминоподобное вещество, кофермент декарбоксилирования α-кетокислот, играющий важную роль в митохондриальных энергетических реакциях и использующийся в качестве антиоксиданта для лечения осложнений СД. Тиоктовая кислота связывает реактивные формы кислорода, хелатирует ионы металлов, восстанавливает окисленные формы других антиоксидантов (витаминов С, D и глутатиона) и повышает антиоксидантную защиту путем регулирования некоторых генов. Кроме того, тиоктовая кислота обладает противовоспалительным действием (Golbidi S. et al., 2011).

Вызванная СД гипергликемия приводит к отложению глюкозы на матричных протеинах кровеносных сосудов и образованию так называемых конечных продуктов прогрессирующего гликозилирования. В дальнейшем происходит уменьшение эндоневрального кровотока, развиваются эндоневральная гипоксия и ишемия, а также повышается образование свободных кислородных радикалов, повреждающих периферические нервы. Поэтому тиоктовая кислота за счет своих антиоксидантных эффектов влияет на патогенетические механизмы развития ДН. Ее использование было также изучено в составе адъювантной терапии метаболического синдрома, при котором наблюдается снижение плазменных концентраций неэтерифицированных жирных кислот без изменений уровня глюкозы или инсулина в плазме (Manning P.J. et al., 2013), ожирения (Namazi N. et al., 2017) и ранней диабетической нефропатии. Было доказано, что на ранних стадиях СД липоевая кислота защищает структуры почек от влияния продуктов оксидативного стресса (Sun H. et al., 2017).

В одном из рандомизированных контролируемых исследований при участии 46 больных СД 1 типа и различными формами автономной нейропатии, в том числе ДН, было продемонстрировано, что после 10-дневного внутривенного введения 600 мг препарата с дальнейшим переходом на пероральный прием на протяжении еще 50 дней тиоктовая кислота способствовала значительному уменьшению кардиоваскулярных и гастроинтестинальных проявлений на фоне улучшения сывороточных параметров оксидативной защиты (Tankova T. et al., 2004). При этом в другом мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах с участием 460 больных СД доказаны эффективность и безопасность длительного применения тиоктовой кислоты в течение более 4 лет, что способствовало уменьшению клинических симптомов ДН и предупреждению ее прогрессирования (Ziegler D. et al., 2011).

После приема внутрь тиоктовая кислота быстро абсорбируется. Ее абсолютная биодоступность (по сравнению с внутривенным введением) составляет примерно 20%, а относительная – более 60%. Максимальная концентрация в плазме крови наблюдается уже через 30 мин после перорального приема 600 мг. Выведение тиоктовой кислоты происходит через почки (80-90%) в виде метаболитов. Тиоктовая кислота взаимодействует in vitro с ионными комплексами металлов (например, с цисплатином) и способна образовывать труднорастворимые комплексные соединения с молекулами сахара.

Среди основных этиопатогенетических принципов лечения диабетической полинейропатии, согласно рекомендациям Международной диабетической федерации (IDF) 2017 года, выделяют борьбу с хронической гипергликемией, увеличенной гипоксией нерва и повышенным оксидативным стрессом. Тиоктовая кислота (препарат Берлитион®) является клинически обоснованным методом лечения, направленным на уменьшение свободных радикалов.

Таким образом, тиоктовая кислота в виде капсул Берлитион® является препаратом выбора у пациентов с СД и автономной нейропатией.

Подготовила ***Татьяна Радионова***

ДЕГЛЮДЕК — інсулін нового покоління

- Менше гіпоглікемій у порівнянні з інсуліном гларгін* [1-4]
- Гнучкість у виборі часу ін'єкції[1]
- Доступний у новій сучасній ручці ФлексТач®

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТРЕСІБА® ФЛЕКСТАЧ® (TRESIBA® FLEXTOUCH®):***

Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 124 від 06.03.2015. Реєстраційне посвідчення № UA/14264/01/01. ***Склад:*** *діюча речовина:* інсулін деглюдек; 1 мл розчину містить 100 ОД інсуліну деглюдек, вироблений за технологією рДНК в *Saccharomyces cerevisiae* (еквівалентно 3,66 мг інсуліну деглюдек). 1 попередньо наповнена шприц-ручка містить 3 мл, що еквівалентно 300 ОД інсуліну деглюдек; *допоміжні речовини:* гліцерин, метакрезол, фенол, цинку ацетат, дигідрат, кислота хлористоводнева (для корекції pH), натрію гідроксид (для корекції pH), вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травний тракт і метаболізм. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. **Код АТХ** A10A E06. ***Показання.*** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 1 року. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до інсуліну деглюдек або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. ***Спосіб застосування та дози.*** *Дозування* Тресіба® ФлексТач® — препарат базального інсуліну ультратривалої дії для підшкірного введення один раз на добу в будь-який час дня, бажано в один і той же час. Пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу препарат можна вводити окремо або в будь-якій комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами, агоністами рецепторів ГПП-1 та в комбінації з болюсним інсуліном. Пацієнтам з цукровим діабетом 1-го типу препарат застосовують у комбінації з інсуліном короткої дії для покриття потреби в інсуліні під час прийомів їжі. Дозування препарату Тресіба® ФлексТач® визначається відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Рекомендується оптимізувати контроль глікемії за допомогою корекції дози базального інсуліну в залежності від рівня глюкози в плазмі натще. Шприц-ручка препарату Тресіба® ФлексТач® 100 ОД/мл дозволяє вводити дозу від 1 до 80 одиниць на ін'єкцію з кроком в 1 одиницю. *Гнучкість у виборі часу введення препарату* У тих випадках, коли введення в один і той самий час доби неможливе, можливе введення в інший час, але інтервал мінімум 8 годин між ін'єкціями повинен бути завжди витриманий. Пацієнтам, що забули своєчасно ввести дозу інсуліну, рекомендується ввести її одразу, як вони про це згадали, а потім повернутися до звичайного режиму введення — один раз на добу. ***Побічні реакції.*** Найчастішим побічним ефектом, про який повідомлялося під час лікування, є гіпоглікемія. За частотою виникнення ці реакції було розподілено на ті, що виникають дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), рідко (≥1/10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), з невідомою частотою (не можна визначити на основі наявних даних). *З боку імунної системи:* рідко — реакції гіперчутливості, кропив'янка. *З боку харчування та обміну речовин:* дуже часто — гіпоглікемія. *З боку шкіри і підшкірної клітковини:* нечасто — ліподистрофія. *Генералізовані порушення і порушення в місцях ін'єкцій:* часто — реакції в місці введення; нечасто — периферичний набряк. ***Термін придатності.*** 2,5 року. **Умови зберігання.** Зберігати у холодильнику при температурі 2 °С - 8 °С (не надто близько від морозильної камери). Не заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігайте шприц-ручку з надітим ковпачком. Шприц-ручку після першого використання зберігати при температурі не вище 30 °С. Можливе зберігання у холодильнику при температурі 2 °С - 8 °С. Використати протягом 8 тижнів. Після кожної ін'єкції шприц-ручку слід знову закривати ковпачком з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Дата останнього перегляду:** 04.10.2017 р.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ РАЙЗОДЕГ® ФЛЕКСТАЧ® (RYZODEG® FLEXTOUCH®)***

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 30.03.2015 № 182. Реєстраційне посвідчення № UA/14281/01/01. ***Склад:*** *діючі речовини:* інсулін деглюдек, інсулін аспарт; 1 мл розчину (100 ОД/мл) містить 70 ОД (еквівалентно 2,56 мг) інсуліну деглюдек, 30 ОД (еквівалентно 1,05 мг) інсуліну аспарт. 1 попередньо наповнена шприц-ручка, що містить картридж ємкістю 3 мл, що еквівалентно 300 ОД інсуліну деглюдек/інсуліну аспарт. Вироблений за технологією рДНК в *Saccharomyces cerevisiae. Допоміжні речовини:* гліцерин, метакрезол, фенол, натрію хлорид, цинку ацетат, дигідрат, кислота хлористоводнева (для корекції pH), натрію гідроксид (для корекції pH), вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Травний тракт і метаболізм. Препарати, що використовуються при цукровому діабеті. Комбінації інсулінів короткої дії з інсулінами середньої та тривалої дії. Код АТХ A10A D06. ***Показання.*** Лікування цукрового діабету у дорослих. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до інсуліну деглюдек, інсуліну аспарт або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. ***Спосіб застосування та дози.*** *Дозування* Препарат Райзодег® ФлексТач® — розчинний препарат інсуліну, що складається з базального інсуліну ультратривалої дії — деглюдек та прандіального інсуліну швидкої дії — аспарт. Препарат можна вводити один або два рази на добу з основним прийомом їжі. За необхідності пацієнт може змінити час введення препарату, за умови що препарат Райзодег® ФлексТач® при прийомі один раз на добу застосовується разом з основним прийомом їжі. Пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу препарат можна вводити окремо або в комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами чи в комбінації з болюсним інсуліном. Пацієнтам з цукровим діабетом 1-го типу препарат застосовують у комбінації з інсуліном короткої/швидкої дії під час додаткових прийомів їжі. Дозування препарату визначається відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Рекомендації щодо коригування дози в першу чергу базуються на вимірюваннях глюкози в плазмі крові натще. Як і у випадку з іншими препаратами інсуліну, корекція дози може також потребуватися при зміні пацієнтами фізичної активності або звичного раціону харчування, при супутніх захворюваннях. ***Побічні реакції.*** Найчастішим побічним ефектом, про який повідомлялося під час лікування, є гіпоглікемія. Нижче наведено перелік побічних реакцій, що базується на даних клінічних досліджень та класифікованих за частотою та класами систем органів згідно MedDRA. За частотою виникнення ці реакції було розподілено на ті, що виникають дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), рідко (≥1/10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), з невідомою частотою (не можна визначити на основі наявних даних). *З боку імунної системи:* рідко — реакції гіперчутливості, кропив'янка. *З боку харчування та обміну речовин:* дуже часто — гіпоглікемія. *З боку шкіри і підшкірної клітковини:* невідома частота — ліподистрофія. *Генералізовані порушення і порушення в місцях ін'єкцій:* часто — реакції в місці введення; нечасто — периферичний набряк. ***Термін придатності.*** 2,5 року. **Умови зберігання.** Зберігати у холодильнику при температурі 2–8 °С (не надто близько від морозильної камери). Не заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігайте шприц-ручку з надітим ковпачком. Шприц-ручку після першого відкриття зберігати при температурі не вище 30 °С. Можливе зберігання у холодильнику при температурі 2 °С–8 °С. Використати протягом 4 тижнів. Після кожної ін'єкції шприц-ручку слід знову закривати ковпачком з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник/заявник**. А/Т Ново Нордіск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. Дата останнього перегляду: 29.11.2017 р.

UKR.TR.RYZ.27.02.2019.

1. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу Тресіба® Флекстач® (Tresiba®FlexTouch®). 2. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, De La Rosa R, Handelsman Y, Troelsen L, Kvist K, Norwood P. Effect of insulin degludec vs insulin glargine u100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: the switch 2 randomized clinical trial. jama 2017; 318(1):45–56. 3. Lane W, Bailey Ts, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen Ct, Nielsen Tss, Warren M. Effect of insulin degludec vs insulin glargine u100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: the switch 1 randomized clinical trial. Jama 2017; 318(1):33–44. 4. Tibaldi J, Haldrup S, Sandberg V, Wolden Ml, Rodbard Hw. Clinical outcome assessment of the effectiveness of insulin degludec in real-life medical practice (confirm): a comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 units/ml in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. Poster presented at the american diabetes association's 78th scientific sessions; 2018 june 22–26; orlando, fl. poster 98-lb.

* Інсулін гларгін 100 ОД та інсулін гларгін 300 ОД. ** Ново Нордіск®. *** Тресіба® — інсулін деглюдек (технологія рДНК) для підшкірного введення. **** Райзодег® — 70% інсулін деглюдек та 30% інсулін аспарт (технологія рДНК) для підшкірного введення. ***** Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат.

Представлена інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики.

ТОВ «Ново Нордіск Україна», Україна, 04070, м. Київ, вул. П. Сагайдачного, 29 літера "В".
Телефон: (044) 581 12 60, факс: (044) 581 12 68.
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.diabet.org.ua

novo nordisk® **

TRESIBA® ***
insulin degludec [rDNA origin] injection

RYZODEG® ****
70% insulin degludec and 30% insulin aspart
[rDNA origin] injection

Инъекционная терапия сахарного диабета 2 типа: улучшение контроля гликемии, простота и безопасность

21-22 февраля в Киеве, под патронатом ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» (г. Киев) (далее – Институт), в рамках ежегодного образовательного проекта «Школа эндокринолога» состоялась научно-практическая конференция. Основная часть прозвучавших здесь докладов была посвящена диагностике и лечению сахарного диабета (СД).

Темой одной из наиболее интересных секций, в которой принимали участие ведущие специалисты Института, стала инъекционная терапия СД 2 типа.

Открыла работу секции **заведующая отделением возрастной эндокринологии и клинической фармакологии Института, доктор медицинских наук Олеся Вадимовна Зиныч**, которая в своем выступлении рассказала о необходимости индивидуализации сахароснижающей терапии в зависимости от коморбидной патологии.

– Выбор идеального препарата для конкретного пациента с СД 2 типа не всегда очевиден, несмотря на наличие шаблонов и пошаговых алгоритмов. Возьмем, например, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и глифлозины, применяемые в лечении пациентов с превалирующими атеросклеротическими изменениями. Обе группы препаратов снижают общую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), причем глифлозины даже в большей степени, чем инкретиномиметики. Но при анализе причин смертности становится понятно, что эти лекарственные средства обладают разным протекторным эффектом. Например, риски смерти от нефатального инфаркта снижаются в равной степени в обеих группах препаратов. Но на риски смерти от нефатального инсульта глифлозины не оказывают существенного влияния. Кроме того, они потенциально повышают риски ампутации конечностей, что уже было доказано в многочисленных исследованиях. Поэтому целесообразность назначения глифлозинов пациентам с атеросклеротическим поражением периферических сосудов сомнительна.

В последнее время все чаще поднимается тема мультифокального атеросклероза, когда поражается несколько сосудистых областей. Так, по результатам международного исследования AGATA, у 25% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) выявляется атеросклеротическое поражение ≥2 фокусов – у 1/3 это дополнительно цереброваскулярные сосуды, а у 1/5 – периферические. И в этой ситуации возникает вопрос – какие препараты назначить: с изолированным протекторным действием только на коронарные сосуды или те, что защищают несколько локусов? Тем более учитывая тот факт, что пациенты с ИБС крайне редко дополнительно обследуются на предмет выявления атеросклеротического поражения других сосудистых бассейнов.

У пациентов с СД 2 типа и сердечной недостаточностью (СН) более предпочтительны глифлозины благодаря их кардиопротекторному действию, однако первопричина СН – это ИБС, метаболические нарушения и почечная недостаточность, поэтому, вероятно, более оправданна ее своевременная профилактика. Кроме этого, по данным Европейского общества кардиологов (ESC), частота СН у пациентов с СД 2 типа составляет 12%, из которых старше 70 лет – 16% мужчин и 22% женщин. А у этой категории больных эффективность и безопасность глифлозинов, потенциально ухудшающих клубочковую фильтрацию, которая снижается с возрастом,– весьма спорны. Также возникает вопрос: будут ли одинаково эффективны эти препараты при разной степени выраженности СН, ведь чем выше класс, тем хуже клубочковая фильтрация.

Очень важным критерием выбора препарата для лечения СД 2 типа является его безопасность с точки зрения развития гипогликемии. И хотя механизм действия арГПП-1 на сегодня достаточно хорошо изучен, было осуществлено крупное исследование с целью оценки рисков гипогликемии на фоне действия этих препаратов. У здоровых добровольцев был проведен гиперинсулинемический гипогликемический клэмп, результаты которого позволили сделать 3 важных вывода.

- Лираглутид (Виктоза®) стимулировал секрецию инсулина только тогда, когда уровень глюкозы в крови превышал 4,3 ммоль/л.
- Подавление секреции глюкагона на фоне приема арГПП-1 происходило только в состоянии эугликемии, т.е. >3,7 ммоль/л.
- арГПП-1 не нарушали общую контррегуляцию гипогликемии и не подавляли высвобождение катехоламинов, кортизола и глюкагона.

Другое исследование, которое оценивало секрецию инсулина на фоне введения арГПП-1 в зависимости от глюкозы крови, показало, что при уровне гликемии 2,8 ммоль/л не происходило выработки инсулина, но при 6,6 ммоль/л его секреция повышалась и продолжала нарастать даже при гликемии 16,7 ммоль/л.

Рано или поздно у пациентов с СД 2 типа возникает необходимость перевода их с пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) на инсулинотерапию. Но сегодня, благодаря арГПП-1, есть возможность отсрочить этот момент. Согласно новым клиническим рекомендациям (октябрь, 2018) по интенсификации инсулинотерапии СД, перед переводом на базальный инсулин в случае неэффективности 2-3 ПССП должны быть назначены арГПП-1. На базальный инсулин переводят декомпенсированных пациентов или больных, не ответивших на терапию арГПП-1 (рис. 1).

Косвенным подтверждением перспективности применения арГПП-1 является большое количество исследований по этой группе препаратов. Например, в настоящее время продолжается исследование по применению лираглутида у пациентов с ожирением. В то время как по глифлозинам не отмечается такой тенденции.

Тем не менее, несмотря на все преимущества арГПП-1, они также могут оказаться неэффективными, поэтому перед их назначением имеет смысл оценить сохранность функциональной активности β-клеток поджелудочной железы. Маркерами их активности являются С-пептид и антитела к β-клеткам. Низкий уровень С-пептида и наличие антител – это предикторы недостаточной эффективности арГПП-1.

Таким образом, при существующих сегодня возможностях терапии СД выбор должен быть основан на клинических рекомендациях, но с обязательным учетом индивидуальных особенностей пациента и коморбидности.

Тему персонификации лечения СД 2 типа продолжила в своем докладе **старший научный сотрудник научно-консультативного отдела амбулаторно-профилактической помощи больным с эндокринной патологией Института, кандидат медицинских наук Светлана Викторовна Болгарская**, уделив большое внимание рискам гипогликемии и поддержанию стабильного уровня глюкозы крови в течение дня.

– Подход к выбору терапии СД должен быть индивидуальным, с учетом возможных побочных эффектов того или иного препарата у конкретного пациента.

При необходимости перевода больного на базальный инсулин основной фокус выбора должен быть направлен на безопасность – низкий риск гипогликемии. Наиболее предпочтительными с этой точки зрения являются инсулины деглюдек (представлен на отечественном рынке препаратом Тресиба® от компании Novo Nordisk A/S, Дания) и гларгин 300 ЕД. По данным различных исследований, эти инсулины показали наименьший риск гипогликемии в сравнении с аналогами инсулина 1-го поколения – детемир и гларгин 100 ЕД, не говоря уже об инсулине НПХ [нейтральный протамин Хагедорна], который Американская диабетическая ассоциация (ADA) не рекомендует применять у пациентов с СД 2 типа. Чтобы выбрать из наиболее предпочтительных лучший инсулин, необходимо сравнить их фармакокинетику, определить продолжительность действия, эффективность и профиль активности в течение суток по результатам исследований высокого качества.

Одно из таких исследований (двойное слепое перекрестное) было проведено с участием 60 пациентов с СД 1 типа, рандомизированных на 2 группы. 1-й группе был назначен инсулин Тресиба® в первой части исследования с последующим переводом на инсулин гларгин 300 ЕД, а во 2-й группе, наоборот,

Продолжение на стр. 6.

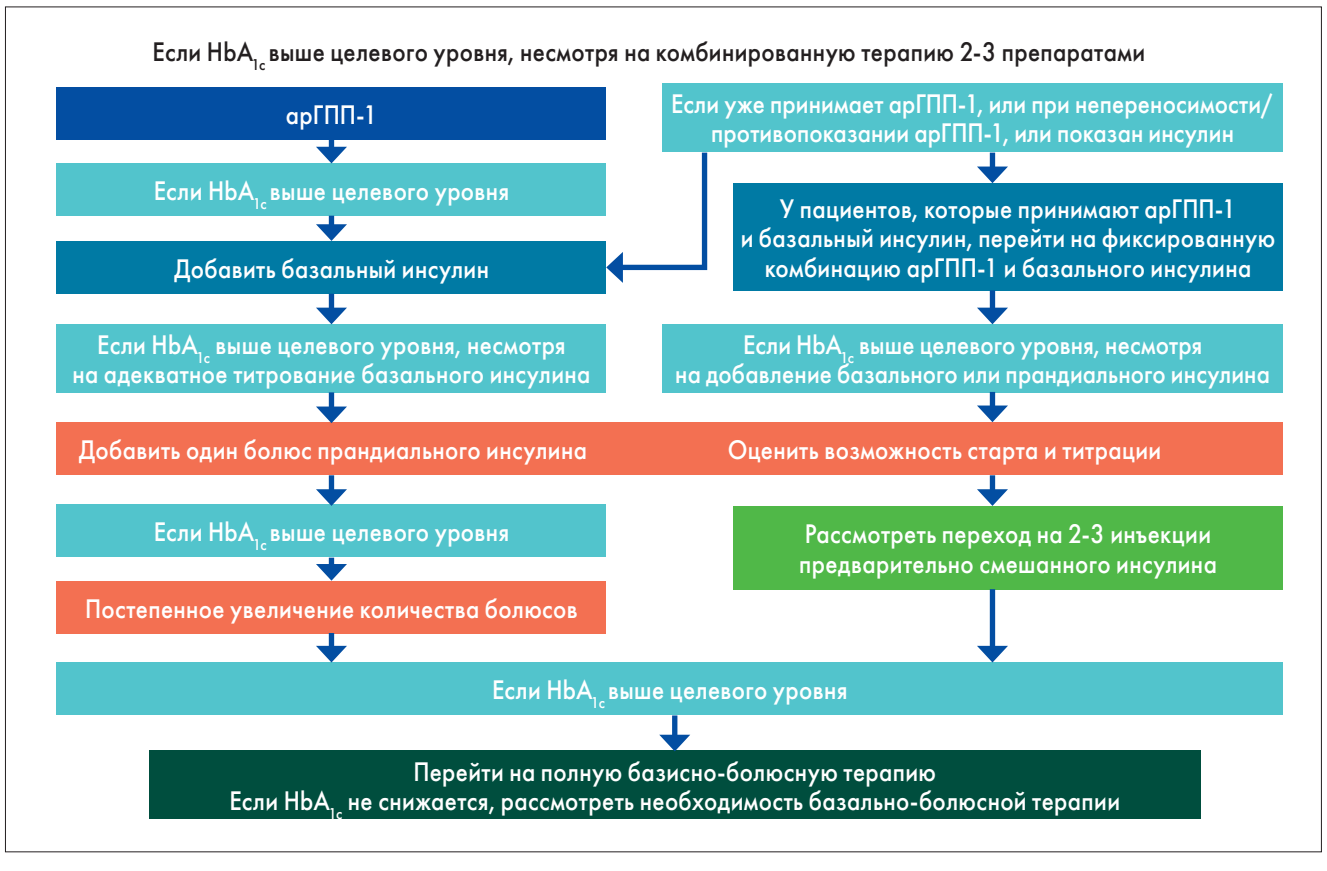


Рис. 1. Интенсификация терапии СД инъекционными препаратами

Инъекционная терапия сахарного диабета 2 типа: улучшение контроля гликемии, простота и безопасность

Продолжение. Начало на стр. 5.

пациентам вначале назначали гларгин 300 ЕД с последующим переводом на инсулин Тресиба® (рис. 2).

Целевыми точками исследования были: вариабельность гликемии у одного пациента, вариабельность гликемии в течение суток и общий гипогликемический эффект.

Было подтверждено, что деглюдек имеет более прогнозируемое и стабильное действие по сравнению с инсулином гларгин 300 ЕД, который продемонстрировал значительные колебания гликемии в промежутке 8-18 ч после введения. Вариабельность сахароснижающего эффекта инсулина деглюдек в течение суток оказалась на 40% ниже, чем у гларгина 300 ЕД, а у каждого отдельного пациента это выражается более стабильным уровнем гликемии в течение дня.

Дополнительно было обнаружено, что гипогликемический эффект инсулина Тресиба® на 30% выше, чем у гларгина 300 ЕД.

Важно, что результаты исследования фармакокинетики подтверждаются данными реальной клинической практики. В качестве иллюстрации можно привести пример одного из самых крупных сравнительных исследований CONFIRM, в ходе которого проводился ретроспективный анализ эффективности инсулина деглюдек и гларгина 300 ЕД у 4056 пациентов с СД 2 типа, ранее не получавших инсулин. Участники были отобраны из самой большой базы данных США, охватывающей все уровни медицинской помощи за последние 10 лет и включающей порядка 15% населения страны. Рандомизация была программной и идеальной – пациенты не отличались по возрасту, сопутствующей патологии, индексу массы тела и многим другим параметрам.

Целевыми точками были: эффективность; частота всех гипогликемий; количество пациентов, перенесших ≥1 эпизод гипогликемии; количество пациентов, отказавшихся от использования инсулина по тем или иным причинам.

Были получены такие результаты:

• Спустя 6 мес применения деглюдек продемонстрировал достоверно большее снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) по сравнению с гларгином 300 ЕД.

• Риск развития гипогликемии у пациентов, получавших деглюдек, снизился на 30% в сравнении с таковым у пациентов из группы гларгина 300 ЕД, а риск развития хотя бы одного эпизода гипогликемии – на 25%.

• Приверженность к инсулину деглюдек оказалась значимо выше, отказавшихся от его применения пациентов было на 27% меньше.

• Доза инсулина деглюдек, обеспечивающая лучший контроль гликемии, была на 9,3% ниже, чем у инсулина гларгин 300 ЕД.

Додолнительно безопасность применения инсулина деглюдек была доказана в исследовании DEVOTE с участием 7637 пациентов. В этом исследовании принимали участие пациенты с СД 2 типа, у которых имелись сопутствующие ССЗ. У этой тяжелой группы пациентов, при применении инсулина деглюдек:

• на 53% снизился риск ночной тяжелой гипогликемии;

• на 40% снизился риск тяжелой гликемии;

• на 27% меньше пациентов перенесли тяжелую гипогликемию.

Итак, согласно фармакологическим характеристикам, результатам многочисленных исследований и данным реальной клинической практики, применение инсулина Тресиба® более эффективно и безопасно по сравнению с инсулином гларгин 300 ЕД.

Завершающим в работе секции стало выступление **руководителя научно-консультативного отдела амбулаторно-профилактической помощи больным с эндокринной патологией Института, кандидата медицинских наук Валерии Леонидовны Орленко**, которая представила инновационный инсулин Райзодег® ФлексТач® (компания Novo Nordisk A/S, Дания), значительно расширяющий возможности врача и пациента.

– Часть больных, нуждающихся в инсулинотерапии, требует одновременной коррекции тощаковой и прандиальной гипергликемии. Но добавление прандиального инсулина к болюсному всегда ухудшает приверженность к терапии и усложняет ее. Многим пациентам и врачам известны «микст-инсулины», позволяющие сократить количество инъекций, однако они требуют четкого расчета пика действия и перекусов, чтобы избежать риска гипогликемии.

Сегодня в нашем распоряжении впервые появился базальный и болюсный инсулин в одной шприц-ручке – Райзодег®. Он сочетает в себе преимущества пролонгированного инсулина деглюдек (70%) и давно известного инсулина аспарт (30%). То есть это наиболее физиологичная комбинация из всех возможных. Этот инсулин объединил преимущество двух инсулинов – базального инсулина деглюдек и прандиального инсулина аспарт.

Деглюдек: действие >42 ч, низкий риск гипогликемии, вводится в удобное для пациента время (с минимальным интервалом в 8 ч и максимальным – 42 ч), разрешен у детей от 1 года, имеет опыт применения во всем мире >6 лет.

Аспарт – продолжительность действия в 2 раза быстрее и короче, чем у человеческого инсулина, меньше риск гипогликемии, введение – до, во время или после приема пищи, международный опыт применения – почти 20 лет.

Необходимость проведения базально-болюсной (Б-Б) терапии у пациентов с СД 2 типа продиктована наличием прандиальной гипергликемии, которая является следствием нарушения 1-й фазы секреции инсулина. А она, в свою очередь, не восстанавливается многими другими препаратами/инсулинами и является независимым фактором риска ССЗ. Кроме этого, отсутствие 1-й фазы секреции инсулина приводит к гиперглюкагонемии, глюконеогенезу, глюкогенолизу.

В отличие от здоровых людей у больных СД 2 типа вдвое увеличиваются глюконеогенез и глюкогенолиз (рис. 3). И именно это обстоятельство в большей степени, чем углеводная нагрузка, служит фактором, влияющим на повышение уровня постпрандиальной гликемии (ППГ). Вследствие потери 1-й фазы постпрандиальной секреции инсулина не подавляется продукция глюкагона. Поэтому независимо от употребления экзогенных углеводов продолжается образование эндогенной глюкозы (глюкогенез, глюконеогенез и гликолиз) с развитием выраженной ППГ, которая влияет на интегральные показатели компенсации.

В исследовании DECODE, включившем >25 тыс пациентов с СД 2 типа, сравнивалась роль показателей гликемии натощак и 2-часовой ППГ в качестве предикторов смертности. В процессе исследования были получены уникальные данные, показавшие, что отсутствие контроля уровня ППГ (>8 ммоль/л) вдвое повышает риск сердечно-сосудистой смертности.

Доказано, что пациенты, контролирующие прандиальную гликемию с помощью болюсного инсулина, чаще достигают эффективного контроля HbA_{1c} – 94 против 64%. Поэтому при целевых значениях гликемии натощак, но сохранении высоких показателей HbA_{1c} следует оценить ППГ и использовать БАЗАЛ + инсулин перед наибольшим приемом углеводной пищи (рис. 4). Причем подстраивать прием еды под введение инсулина необязательно; напротив, время инъекции может быть изменено в зависимости от времени наибольшего приема пищи. При большей углеводной нагрузке – 2, а не 1 раз в день, суточная доза инсулина Райзодег® может быть разделена на 2 инъекции с интервалом не менее 4 ч (с учетом длительности действия инсулина аспарт).

Таким образом, выбор инсулина Райзодег® в качестве старта инсулинотерапии обеспечивает целый ряд преимуществ:

• одновременный контроль гликемии натощак и после приема пищи;

• простота применения – введение перед наибольшим приемом пищи;

• безопасность – снижение риска ночных эпизодов гипогликемии;

• более длительный контроль диабета с применением одного препарата.

Недостаточная эффективность базального инсулина требует добавления 1 болюса перед самым большим приемом пищи или перехода на 2 инъекции комбинированного инсулина (рекомендации ADA/EASD). Реализовать этот подход можно просто назначив БАЗАЛ + инсулин Райзодег®.

Важно отметить, что перевод с базального, двухфазного инсулинов или с Б-Б терапии на Райзодег® прост и безопасен – используются те же суточные дозы, даже если до этого не были достигнуты целевые значения гликемии, потому что чувствительность к деглюдеку в составе Райзодег® выше, чем к гларгину 300 ЕД.

Титруется доза инсулина Райзодег® 1 раз в неделю согласно среднему значению трехкратного определения глюкозы натощак. Если целевые значения гликемии не были достигнуты, добавляют 2 ЕД, при показателях ниже целевых доза снижается на 2 ЕД. Хлебные единицы не подсчитывают.

Преимущества перевода на инсулин Райзодег®:

• Улучшение контроля гликемии независимо от предыдущего режима инсулинотерапии.

• Простота применения – меньшее количество инъекций.

• Безопасность:

- снижение риска ночных гипогликемий;

- невозможность перепутать препараты инсулина.

• Достижение рекомендованного контроля диабета с меньшей дозой инсулина.

Инновационный инсулин Райзодег® значительно расширяет возможности старта и интенсификации инсулинотерапии, делает ее более удобной и эффективной.

Таким образом, сегодня есть все основания утверждать, что современная терапия СД позволяет сделать оптимальный выбор для каждого конкретного пациента, повысить его комплаенс к лечению и свести к минимуму риски.

Подготовила ***Ирина Чумак***

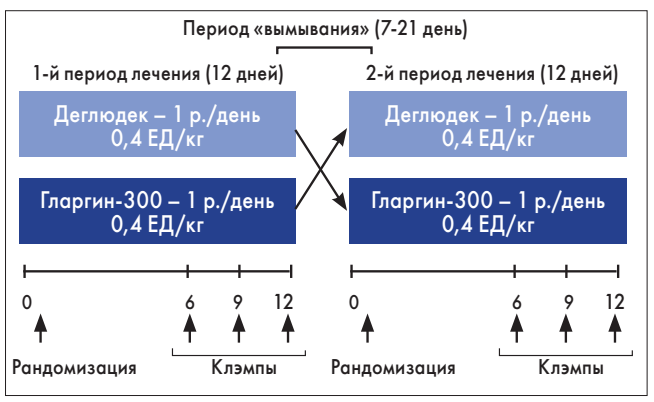


Рис. 2. Дизайн сравнительного исследования фармакокинетики инсулинов деглюдек и гларгин 300 ЕД

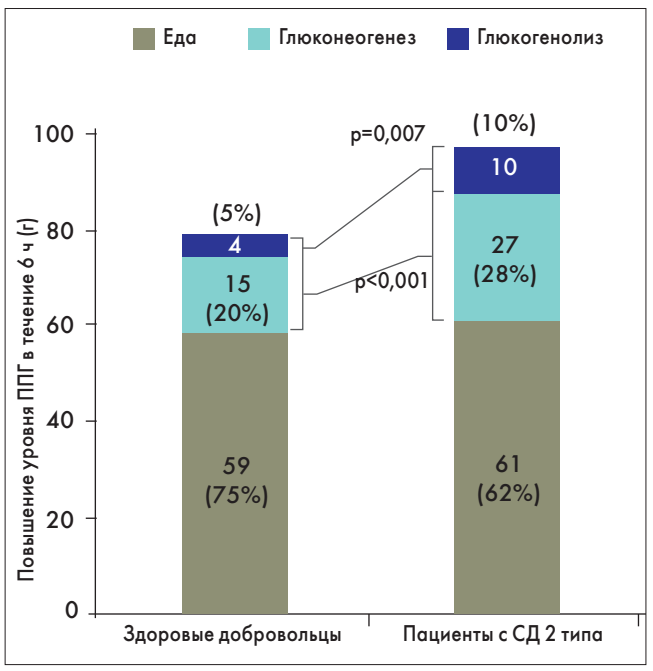


Рис. 3. Гомеостаз глюкозы в крови

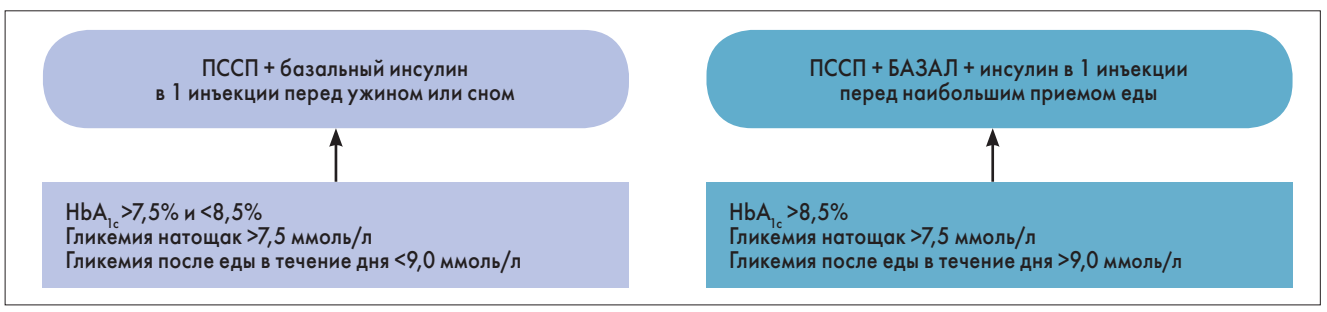


Рис. 4. Индивидуальный подход к старту инсулинотерапии

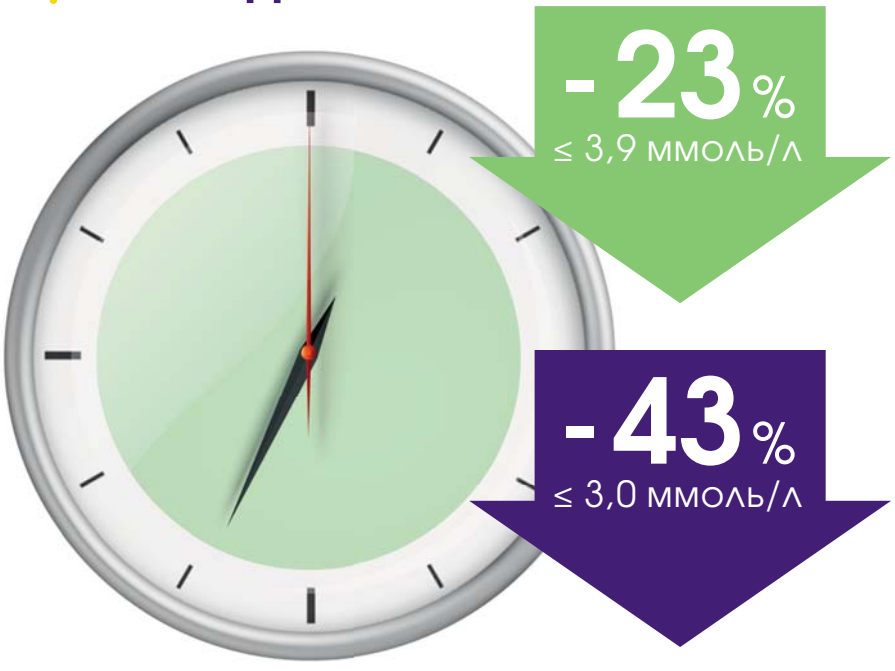
Тожео*

інсулін гларгін 300 ОД/мл

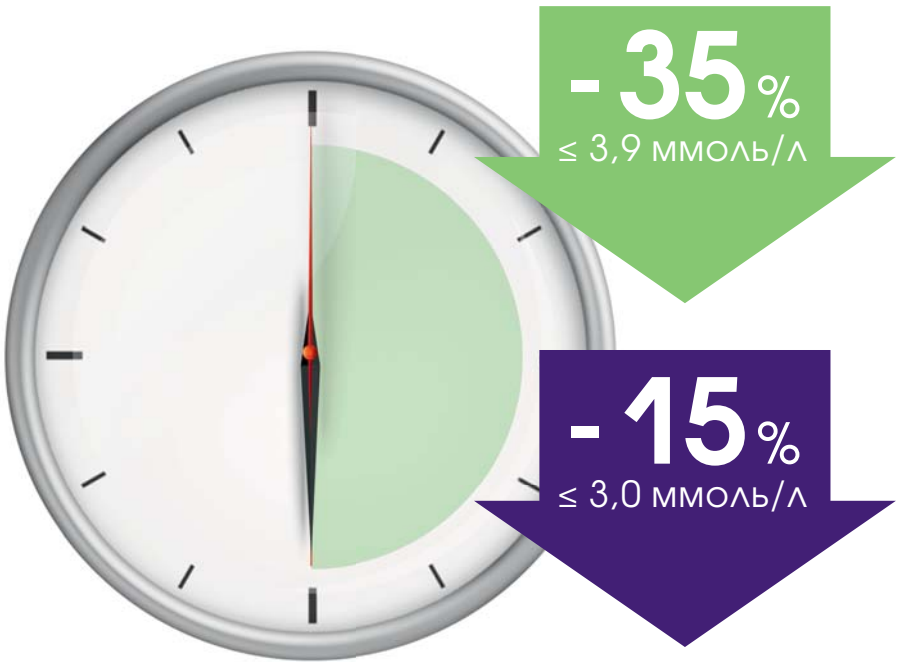
Тожео СолоСтар знижує ризик гіпоглікемій порівняно з інсуліном деглюдек 100 Од/мл в період титрації**[1]

Частота випадків гіпоглікемії
Період титрації

У будь-який час доби
24 години



У нічний час
0:00 – 6:00



Дослідження BRIGHT. Мультицентрове, відкрите, пряме порівняльне дослідження ефективності та безпеки інсуліну гларгін 300 Од/мл та інсуліну деглюдек 100 Од/мл у інсулін-наївних пацієнтів із неконтрольованим цукровим діабетом 2 типу.

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 з внесеними змінами від 08.10.2018, наказ МОЗ України № 1828. **Склад.** Діюча речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину містить інсуліну гларгіну 10,91 мг, що еквівалентно 300 Од. інсуліну гларгіну; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 450 Од. інсуліну гларгіну. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ А10А Е04. **Фармакологічні властивості*.** Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, який має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчинний у кислому середовищі (pH=4) розчину препарату. Після введення у підшкірні тканини кислий розчин нейтралізується, що призводить до виникнення преципітату, з якого постійно вивільняється невелика кількість інсуліну гларгіну. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгіну, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами та жировою тканиною, а також пригнічення утворення глюкози у печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протеоліз, одночасно посилюючи синтез білка. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної 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 та час введення) слід підбирати згідно з індивідуальною відповіддю хворого на лікування. За необхідності пацієнти можуть вводити препарат Тожео СолоСтар в інтервалі до 3 годин до або після їхнього звичайного часу введення препарату. **Побічні реакції*.** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну перевищує потребу у ньому. Метаболічні та аліментарні розлади – дуже часто (≥1/10): гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини – часто (≥1/100 – < 1/10): ліпогіпертрофія, нечасто (≥1/1000 – < 1/100): ліпоатрофия. Порушення загального стану та реакції у місці введення – часто (≥1/100 – < 1/10): реакції у місці ін'єкційного введення препарату; рідко (≥1/10 000 до <1/1000): набряк. **Упаковка*.** № 1, № 3: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку; по 1, 3 шприц-ручок в картонній коробці. Голки в упаковку не включені. **Категория відпуску.** За рецептом.

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

** Період титрації: тижні 0-12

*** Інформація подана скорочено. Повна інформаціяпро препарат міститься в Інструкції з медичного застосування препарату, затвердженій Наказом МОЗ України №724 від 04.11.2015 з внесеними змінами від 08.10.2018, наказ МОЗ України № 1828. РП №UA/14720/01/01.

1. Rosenstock J. et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. Diabetes Care. 2018 Oct;41(10):2147-2154

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату Тожео СолоСтар.

ТОВ "Санофі-Авентіс Україна". 01033, м. Київ, вул. Жилянська, 48-50А.
Тел.:+38 044 354 20 00, факс: +38 044 354 20 01

SAUA.TJO.19.01.0009

Jan. 2019

SANOFI BRIGHT

ЗМІСТ

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Преимущества препарата Берлитион® в лечении автономной диабетической нейропатии

Во всем мире продолжают стремительно расти показатели распространенности сахарного диабета (СД), а также смертности от его осложнений. Как известно, СД неизбежно ведет к развитию ряда патологических состояний со стороны практически всех органов и систем. Однако, несмотря на полиорганность и мультисимптомность поражений, в их основе лежат одни и те же патогенетические механизмы. Речь идет прежде всего об ангио- и полинейропатиях, которые являются следствием гипергликемии и причиной высокой коморбидности, что осложняет ведение указанной категории пациентов и диктует необходимость назначать большое количество препаратов. 3

Инъекционная терапия сахарного диабета 2 типа: улучшение контроля гликемии, простота и безопасность

21-22 февраля в Киеве, под патронатом ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», в рамках ежегодного образовательного проекта «Школа эндокринолога» состоялась научно-практическая конференция. Основная часть прозвучавших докладов была посвящена диагностике и лечению сахарного диабета. 5-6

Имплементация результатов исследования BRIGHT как путь преодоления барьеров в титровании инсулина и улучшении контроля гликемии в Украине

27 февраля в Киеве состоялся Совет экспертов компании Санофи, темой которого стало эффективное и безопасное титрование инсулина при лечении сахарного диабета, а также клиническая имплементация результатов исследования BRIGHT. Уникальный формат мероприятия собрал за круглым столом ведущих украинских экспертов по эндокринологии и диабетологии, для того чтобы обсудить возможности внедрения в реальную клиническую практику результатов последних исследований и рекомендаций международных гайдлайнов. 10-11

Метформін і похилий вік: ефективний контроль глікемії та запобігання наслідкам старіння

Людство здавна проявляє інтерес до такого одвічного питання, як старіння людини, а точніше – збільшення тривалості активного життя. Звичайно, лікарі в різні періоди історії світової медицини працювали над пошуком препаратів, які ефективно впливали б на процеси старіння. Після 60 років успішного використання метформіну з'явилися дані, згідно з якими препарат не тільки поліпшує глікемічний контроль – у нього є й інші ефекти, які потребують подальшого вивчення.

Willy Marcos Valencia, Ana Palacio 18-19

Британская профессиональная конференция диабетологов – 2019

6-8 марта в Ливерпуле (Великобритания) состоялась Diabetes UK Professional Conference – 2019. Программа мероприятия носила мультидисциплинарный характер и включала в себя лекции и практические семинары, на которых обсуждались результаты новейших клинических исследований в области диабетологии. О некоторых из них мы расскажем в этом обзоре. . . . 20-21

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Метаболічний синдром і дивовижні молекули рослинного світу

Незважаючи на очевидний високий рівень побутових умов, комфорту, а головне – подовження тривалості життя населення в економічно розвинених країнах світу, тут стрімко зростає відсоток людей із надмірною вагою тіла, ожирінням, хворих на цукровий діабет.

Г.А. Анохіна, В.В. Харченко, І.Я. Лопух, І.А. Коруля 22-23

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПИТАННЯ

Інсулінорезистентність: новітні можливості предикції та контролю ефективності ведення пацієнтів

Підходи до визначення синдрому інсулінорезистентності (ІР) (метаболічного синдрому) постійно змінювалися. Його незмінними основними компонентами є: ожиріння, цукровий діабет (ЦД) 2 типу, дисліпідемія та артеріальна гіпертензія. ІР визначають як стан резистентності клітин різних органів і тканин до цукрознижувальної дії інсуліну, що супроводжується зниженням утилізації глюкози тканинами організму.

В.М. Резніченко, М.І. Бобрик 12

Покращення прогнозу пацієнтів із ЦД 2 типу: акцент на подовження життя за допомогою препаратів із доведеною кардіоваскулярною ефективністю

«Школа ендокринолога» – орієнтований на практичну діяльність науково-освітній проект, який знайомить вітчизняних ендокринологів із найефективнішими сучасними напрацюваннями в цій області медицини. 15-16

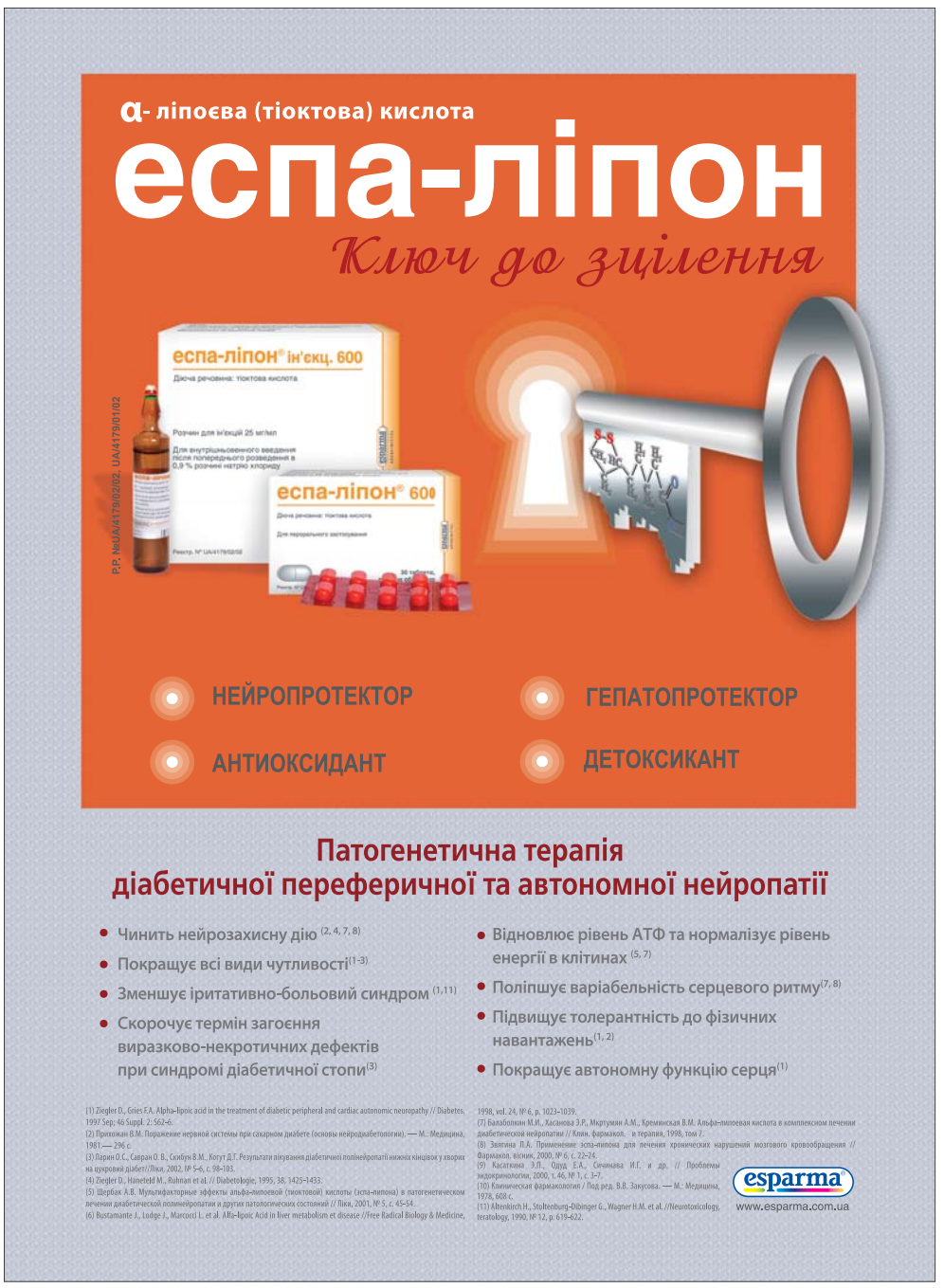
Вплив метформіну на серцево-судинні захворювання: метааналіз рандомізованих досліджень у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Протягом певного часу препаратом, що його найбільше призначають у всьому світі для зниження рівня глюкози в крові, є метформін. Проте в попередніх систематичних оглядах висловлювалися сумніви щодо його ефективності в зниженні ризику серцево-судинних захворювань, які є найбільш дороговартісними ускладненнями цукрового діабету 2 типу. Автори наведеного обзору зробили метааналіз порівняльних рандомізованих досліджень, в яких було доведено кардіоваскулярні ефекти метформіну.

Simon J. Griffin, James K. Leaver, Greg J. Irving 24-25

Цукровий діабет і кардіоваскулярний ризик: вибір оптимальної цукрознижувальної терапії

Цукровий діабет (ЦД) і кардіоваскулярні захворювання (КВЗ) належать до найпоширеніших неінфекційних патологій у світі. Соціальний аспект поєднання ЦД і КВЗ, пряма залежність показників смертності та якості життя від повноцінної компенсації гемодинамічних і метаболічних порушень зумовлюють той факт, що ведення пацієнтів із ЦД та коморбідною патологією серцево-судинної системи – це одна з найактуальніших тем для обговорення на науково-практичних конференціях. Не стала виключенням і «Школа ендокринолога» – проект, який завоював надзвичайну популярність у вітчизняних лікарів, адже він надає можливість фахівцям усіх рівнів ознайомитися з найефективнішими сучасними напрацюваннями в області ендокринології. 27-28



АНОНС

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
Харківський національний медичний університет МОЗ України

Науково-практична конференція з міжнародною участю

Українська школа ендокринології

30-31 травня, м. Харків

Місце проведення: Харківський національний медичний університет (просп. Науки, 4, корпус «Б»).

Програма заходу:

- Сучасні уявлення про механізми розвитку ендокринопатій та їх ускладнень; новітні технології їх діагностики, терапія та реабілітація хворих з ендокринною патологією.
- Проблеми коморбідності ендокринопатій з іншою хронічною неінфекційною патологією.
- Наукові підходи до організації ендокринологічної допомоги на сучасному етапі розвитку охорони здоров'я.

Програмою також передбачені розбори складних у діагностичному або терапевтичному плані клінічних випадків лікування хворих з ендокринною патологією.

Оргкомітет:
61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»
Тел.: (057) 700-45-39, 700-45-42; тел./факс: (057) 700-45-38;
e-mail: *org@ipep.com.ua*

Відповідальна особа:
Олександр Вікторович Козаков – тел. +38 (067) 571-86-00

Имплементация результатов исследования BRIGHT как путь преодоления барьеров в титровании инсулина и улучшении контроля гликемии в Украине

27 февраля в Киеве состоялся Совет экспертов компании Санофи, темой которого стало эффективное и безопасное титрование инсулина при лечении сахарного диабета (СД), а также клиническая имплементация результатов исследования BRIGHT. Уникальный формат мероприятия собрал за круглым столом ведущих украинских экспертов по эндокринологии и диабетологии, для того чтобы обсудить возможности внедрения в реальную клиническую практику результатов последних исследований и рекомендаций международных гайдлайнов.

На экспертном совете были рассмотрены самые новые данные, а сделанные выводы легли в основу принятой резолюции, которая, как ожидается, позволит оптимизировать лечение СД, а следовательно, повысить качество жизни сотен тысяч украинских граждан.

На мероприятии прозвучало много выступлений, в частности доктора медицинских наук Л.К. Соколовой, кандидата медицинских наук И.Н. Кондрацкой, доктора медицинских наук Н.О. Перцевой, доктора медицинских наук Т.Ю. Юзвенко, доктора медицинских наук Н.В. Пасечко, кандидата медицинских наук Н.Н. Жердевой, доктора медицинских наук О.В. Зиныч, кандидата медицинских наук И.И. Смирнова. Среди спикеров были и доктор медицины из Университета Торонто (Канада) Элис Ченг, а также представители медицинского департамента компании Санофи в Украине. Модератором мероприятия выступил **заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования (НМАПО) им. П.Л. Шупика (г. Киев), член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Б.Н. Маньковский**.

Задачи Совета экспертов

- Обсудить ситуацию с гликемическим контролем у пациентов с СД в Украине.
- Определить барьеры титрования инсулина в стране.
- Ознакомиться с возможностями клинической имплементации результатов исследования BRIGHT.
- Разработать пути преодоления барьеров в титровании инсулина и улучшении контроля гликемии в Украине.

Открыл работу мероприятия доклад **профессора Бориса Никитовича Маньковского**, обозначившего актуальность проблемы титрования инсулина.

– Эффективное и безопасное титрование инсулина – ключевой процесс для достижения краткосрочных и долгосрочных результатов лечения. Однако осторожное титрование дозы приводит к недостаточному достижению гликемических целей в клинической практике, несмотря на использование упрощенных стратегий.

Будучи излишне осторожными в терапии пациентов с СД 2 типа из-за рисков гипогликемии и увеличения веса, врачи нередко избегают «лечения до достижения цели». При этом однолетняя задержка интенсификации терапии у пациентов с гликозилированным гемоглобином (HbA_{1c}) ≥7% связана с повышенным риском развития инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта и сердечной недостаточности, что, безусловно, снижает качество жизни.

Опыт многих европейских стран указывает на то, что гликемический ответ на терапию базальным инсулином в течение первых трех месяцев является показателем гликемического контроля в будущем. И действительно, среднее значение HbA_{1c} резко снижается в первые 3 мес терапии, а затем в дальнейшем остается стабильным. Но для достижения этих целей нужны эффективные дозы инсулина, которых многие врачи и пациенты боятся из-за рисков возникновения гипогликемии – наиболее частого и опасного побочного эффекта инсулинотерапии.

Как показывает клиническая практика, гипогликемия встречается у 83% пациентов с СД 1 типа и у 46% – с СД 2 типа. При этом в рандомизированных контролируемых исследованиях эти показатели в несколько раз ниже, что может указывать на необоснованность выставленного диагноза врачами и гипердиагностику.

Гипогликемия служит основным препятствием для эффективного лечения СД! Она ограничивает титрование и интенсификацию терапии. Страх перед ночными эпизодами гипогликемии вынуждает больных самостоятельно снижать дозу инсулина, особенно в вечернее время, что приводит к ухудшению гликемического контроля в целом, поскольку больные стремятся к более высокому уровню глюкозы в вечернее время, тем самым увеличивая риски развития ассоциированных с СД заболеваний и поздних осложнений. Качество жизни пациентов снижается, а экономические затраты на лечение сопутствующей патологии увеличиваются.

Страх врача перед гипогликемией также является своего рода барьером в эффективном контроле гликемии. По данным различных опросов, от 50 до 90% врачей опасаются применять инсулин и откладывают его назначение даже при необходимости инсулинотерапии из-за боязни гипогликемии.

Вместе с тем правильное титрование дозы инсулина и его аналогов позволяет достичь хорошего результата без риска критического снижения уровня глюкозы. А эффективный контроль гликемии повышает качество жизни и минимизирует общие затраты на лечение, поскольку снижение HbA_{1c} на 1% ассоциировано со значительным снижением рисков микрососудистых осложнений, ИМ и смерти от любых причин.

Поэтому между гликемическим контролем и риском гипогликемии должен быть соблюден баланс, что позволит повысить приверженность к терапии и ее продуктивность. И именно этот постулат прописан в принципах терапии СД [Американской диабетической ассоциации] ADA 2018.

Что касается ситуации с контролем гликемии в Украине, следует признать, что она далека от идеальной. Приведу некоторые цифры:

- диагностировано – 1,2 млн;
- инсулинизировано – 17% (0,204 млн);
- достигли цели (HbA_{1c} ≤7%) – 10% (0,011 млн).

Доля применения базальных аналогов инсулина в Украине всего 15% (а в отдельных областях не превышает 6-9%), тогда как в соседних странах она составляет ≥50%. Например, в Румынии этот показатель равен >80%, а аналоги базального инсулина являются 1-й линией терапии СД. Именно к таким показателям нужно стремиться.

Резюмируя все эти данные, можно выделить основные возможные барьеры титрования инсулина в Украине:

- Недостаточный уровень понимания пациентами индивидуальных целей лечения, страх перед гипогликемией, а отсюда и низкий комплаенс.
- Необходимость инициации инсулинотерапии только в стационаре.
- Отсутствие взаимодействия между стационаром и поликлиникой: врачи стационаров выписывают пациентов с недотитрованной дозой, а поликлиническое звено не продолжает титрование из-за страха гипогликемии и недостаточных знаний в этой области.
- Превалирующий инсулин – человеческий (85% случаев).
- Отсутствие четких критериев перевода пациентов с человеческих инсулинов на аналоги.

Продолжила тему недостаточно эффективного контроля гликемии в Украине **доцент кафедры диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук Ирина Николаевна Кондрацкая**.

– Сегодня почти 50% пациентов с СД не достигают гликемического контроля даже в странах с высоким уровнем доходов!

В Украине эти цифры существенно сдвинуты в худшую сторону. Так, согласно результатам анализа онлайн-реестра пациентов в 2017 г. 86% больных с СД 1 типа и 91% с СД 2 типа не компенсированы. Не достигли состояния компенсации 33% пациентов, применявших аналоги инсулина. Кроме того, проводится критически низкое количество тестов HbA_{1c} (для 50% пациентов данные по HbA_{1c} отсутствуют).

По данным международного регистра пациентов IMDPS7, 2016 (7-я волна международного мультицентрового неинтервенционного наблюдательного исследования по изучению ведения пациентов с СД 1 и 2 типа в 24 странах), в Украине целевого уровня HbA_{1c} в 2016 г. достигли лишь 18,3 и 17,3% пациентов с СД 1 и 2 типа соответственно. По сравнению с 2011 годом отмечается некоторая положительная динамика, но она несущественна. Лучше всего контролируют гликемию пациенты с СД 2 типа, получающие пероральную сахароснижающую терапию (57% всех пациентов): в 2016-м уровня HbA_{1c} достигли 25,4% больных, что ниже по сравнению с 2011 годом (28%). При этом доля пациентов с уровнем HbA_{1c} >9% составила почти 50%!

По мнению лечащих врачей, 19,1% пациентов на фоне применения инсулинотерапии достигают индивидуальной цели. А среди причин неадекватного контроля гликемии 60% называют высокую стоимость лекарственных средств / тест-полосок и 40% – недостаточное титрование инсулина.

К сожалению, до сих пор у больных СД и 1, и 2 типа аналоги инсулина используются редко, а назначаемые дозы других инсулинов являются недостаточными, поэтому отсутствует адекватный контроль гликемии, что обусловливает у пациентов этой категории 93-94% микрососудистых и 18-38% макрососудистых осложнений.

Еще одна очень важная проблема – это недостаточный уровень знаний у врачей. По данным официальной статистики, за последние 12 мес 1,5% пациентов с СД 2 типа и 11,5% с СД 1 типа были госпитализированы в стационары в связи с тяжелой гипогликемией. В абсолютных цифрах это около 20 тыс больных, что не соответствует действительности и свидетельствует о том, что многие врачи не знакомы с критериями тяжелой гипогликемии, поэтому склонны к гипердиагностике и излишней осторожности в титровании инсулина, что снижает эффективность контроля гликемии.

Если рассматривать в качестве критериев эффективного контроля уровень HbA_{1c} <7%, артериальное давление <130/80 мм рт. ст. и холестерин липопротеинов низкой плотности <100 мг/дл, то приходится констатировать, что в 2016 г. ни один из опрошенных больных с СД 2 типа не достиг всех трех целей!

В целом если помнить о «правиле половин» всего 6% пациентов с СД достигают желаемого результата лечения и высокого качества жизни. В то время как почти 40% больных с СД страдают хроническими осложнениями этого заболевания, которые можно было бы минимизировать при адекватном контроле гликемии.

С завершающим докладом выступила **доцент кафедры эндокринологии Университета Торонто (Канада) доктор медицины Элис Ченг**. Она подробно рассказала о результатах исследования BRIGHT, которое было первым прямым сравнительным исследованием базальных аналогов инсулина нового поколения.

– Появление базальных аналогов инсулина, особенно 2-го поколения, стало прорывом в лечении пациентов с СД за счет более стабильного и пролонгированного действия, меньшей вариабельности гликемии и низкого риска гипогликемии.

Инсулины гларгин-300 (Гла-300) и деглюдек-100 (Дег-100) по сравнению с гларгин-100 (Гла-100) обладают более предсказуемым и равномерным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем, однако до недавнего времени не существовало прямых сравнительных исследований эффективности этих двух препаратов, а имеющиеся работы демонстрировали противоречивый результат. Поэтому было организовано многоцентровое открытое рандомизированное активно-контролируемое сравнительное 24-недельное исследование не меньшей эффективности, включившее 925 взрослых пациентов с неконтролируемым СД 2 типа на фоне приема 2-3 пероральных сахароснижающих лекарственных

средств. Все участники были поровну рандомизированы на 2 группы: для получения Гла-300 (n=463) и Дег-100 (n=462). Отобранные для участия в исследовании пациенты (с индексом массы тела ≥25 и ≤40 кг/м² соответственно, продолжительностью заболевания не менее 1 года и показателями HbA_{1c} ≥7,5% и ≤10,5% соответственно на момент скрининга) не получали ранее инсулин или новые антидиабетические препараты в последние 3 месяца. Базовые характеристики пациентов были приблизительно одинаковыми в обеих группах.

Инъекции вводились самостоятельно ежедневно в период с 18:00 по 22:00. Стартовая доза составила: Гла-300 – 0,2 ЕД/кг, Дег-100 – 10 ЕД согласно рекомендациям в инструкциях к препаратам. Титрование проводилось еженедельно (или 1 раз в 3 дня) с ориентацией на средние целевые показатели гликемии в плазме крови натощак 4,4-5,6 ммоль/л (табл. 1). Активный период титрования составил 12 нед от старта терапии. Дальнейшее самостоятельное титрование до завершения исследования не запрещалось.

Таблица 1. **Титрование дозы аналогов инсулина в зависимости от показателей гликемии**

Среднее значение глюкозы натощак, ммоль/л (мг/дл)	Доза инсулина
>7,8 (>140)	+6 ЕД
>6,7–≤7,8 (>120–≤140)	+4 ЕД
>5,6–≤6,7 (>100–≤120)	+2 ЕД
≥4,4–≤5,6(≥80–≤100)	0
<4,4 (<80) или 1 эпизод симптоматической гипогликемии на предыдущей неделе	-2 ЕД или на усмотрение врача

Первичная конечная точка – изменение HbA_{1c} от исходного уровня до 24-й недели.

Вторичные конечные точки: изменение HbA_{1c} от исходного уровня к концу 12-й нед, колебания тощаковой глюкозы и суточного уровня гликемии по данным 8 измерений на старте терапии и по истечении 24-недельного периода исследования.

Для оценки безопасности в качестве конечной точки была принята частота развития гипогликемии в течение 24 нед, в период активного титрования – до 12 нед и в период с 13-й по 24-ю нед (≤3,9 ммоль/л) и ≤3,0 ммоль/л) в течение суток и в ночное время (с 00:00 до 06:00).

Результаты

• Доля участников, достигших целевого значения HbA_{1c} к концу исследования, достоверно не отличалась в обеих группах, также были получены сопоставимые результаты по снижению тощаковой глюкозы в течение всего периода исследования.

• Оба препарата почти не отличались по вариабельности гликемии натощак и в течение суток.

• Было отмечено незначительное, сопоставимое в обеих группах, повышение массы тела к концу исследования, несмотря на несколько более высокую дозу Гла-300.

• В течение всего периода наблюдения частота зарегистрированной гипогликемии в обеих группах не отличалась как в течение суток, так и в ночное время, но в периоде активного титрования (0-12 нед) в группе Гла-300 была отмечена относительно более низкая частота гипогликемии (табл. 2).

Развитие гипогликемии – очень серьезная проблема для пациентов с СД, снижающая комплаенс и повышающая риск отказа от лечения. Так, ретроспективный анализ данных >55 тыс больных СД 2 типа показал, что у 4,5% пациентов развилась гипогликемия в первые месяцы после старта инсулинотерапии, а у трети из них – в первый месяц. Для многих это послужило поводом для отказа от дальнейшего лечения и госпитализации с закономерным ухудшением течения заболевания. И этот факт нужно учитывать.

Таким образом, результаты исследования BRIGHT позволяют сделать 3 основных вывода:

• Эффективность Гла-300 и Дег-100 в контроле гликемии сопоставима с несколько меньшим риском развития гипогликемии в периоде активного титрования в пользу Гла-300.

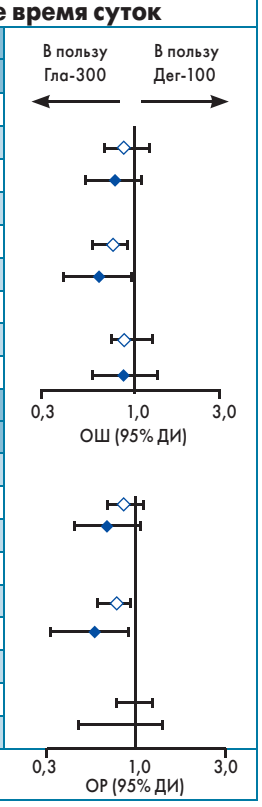
• Безопасное и эффективное титрование может осуществляться самостоятельно.

• Следует избегать развития гипогликемии на ранней стадии инсулинотерапии.

Таблица 2. **Частота возникновения и количество событий гипогликемии в любое время суток**

Частота возникновения	Частота возникновения, %			
	Гла-300	Дег-100	ОШ (95% ДИ)	p-значение
Весь период исследования (0-24 нед)				
Подтвержденные эпизоды (≤3,9 ммоль/л)	68,5	69,0	0,88 (0,68 до 1,17)	0,371
Подтвержденные эпизоды (<3,0 ммоль/л)	14,7	18,4	0,76 (0,63 до 1,08)	0,123
Период титрования (0-12 нед)				
Подтвержденные эпизоды (≤3,9 ммоль/л)	47,4	54,3	0,74 (0,57 до 0,87)	0,030
Подтвержденные эпизоды (<3,0 ммоль/л)	7,8	11,7	0,63 (0,40 до 0,99)	0,044
Период поддерживающей терапии (13-24 нед)				
Подтвержденные эпизоды (≤3,9 ммоль/л)	54,1	55,8	0,93 (0,72 до 1,22)	0,618
Подтвержденные эпизоды (<3,0 ммоль/л)	9,8	11,2	0,86 (0,56 до 1,33)	0,505
Количество событий (на пациент-год)	**Количество событий (на пациент-год)**			
	Гла-300	Дег-100	ОР (95%ДИ)	p-значение
Весь период исследования (0-24 нед)				
Подтвержденные эпизоды (≤3,9 ммоль/л)	9,34	10,83	0,86 (0,71 до 1,04)	0,130
Подтвержденные эпизоды (<3,0 ммоль/л)	0,61	0,88	0,69 (0,45 до 1,08)	0,104
Период подбора дозы (0-12 нед)				
Подтвержденные эпизоды (≤3,9 ммоль/л)	8,08	10,47	0,77 (0,62 до 0,96)	0,023
Подтвержденные эпизоды (<3,0 ммоль/л)	0,49	0,86	0,57 (0,34 до 0,87)	0,038
Период поддерживающей терапии (13-24 нед)				
Подтвержденные эпизоды (≤3,9 ммоль/л)	10,64	11,21	0,95 (0,76 до 1,19)	0,650
Подтвержденные эпизоды (<3,0 ммоль/л)	0,73	0,91	0,81 (0,48 до 1,39)	0,448

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; ОР – отношение рисков.



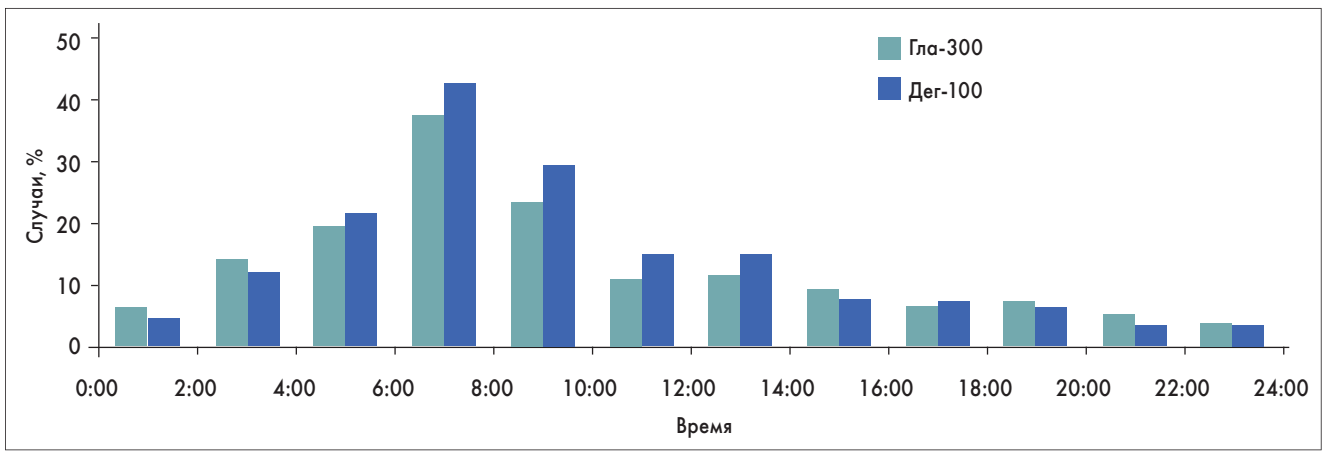


Рис. Все случаи гипогликемии в зависимости от времени суток

• Было отмечено незначительное, сопоставимое в обеих группах, повышение массы тела к концу исследования, несмотря на несколько более высокую дозу Гла-300.

• В течение всего периода наблюдения частота зарегистрированной гипогликемии в обеих группах не отличалась как в течение суток, так и в ночное время, но в периоде активного титрования (0-12 нед) в группе Гла-300 была отмечена относительно более низкая частота гипогликемии (табл. 2).

Развитие гипогликемии – очень серьезная проблема для пациентов с СД, снижающая комплаенс и повышающая риск отказа от лечения. Так, ретроспективный анализ данных >55 тыс больных СД 2 типа показал, что у 4,5% пациентов развилась гипогликемия в первые месяцы после старта инсулинотерапии, а у трети из них – в первый месяц. Для многих это послужило поводом для отказа от дальнейшего лечения и госпитализации с закономерным ухудшением течения заболевания. И этот факт нужно учитывать.

Таким образом, результаты исследования BRIGHT позволяют сделать 3 основных вывода:

• Эффективность Гла-300 и Дег-100 в контроле гликемии сопоставима с несколько меньшим риском развития гипогликемии в периоде активного титрования в пользу Гла-300.

• Безопасное и эффективное титрование может осуществляться самостоятельно.

• Следует избегать развития гипогликемии на ранней стадии инсулинотерапии.

В прозвучавших на мероприятии выступлениях была обрисована объективная, хотя и не слишком оптимистичная ситуация относительно тех недостатков, которые существуют сегодня в нашей стране в ведении пациентов с СД. Это стало темой и дальнейшей дискуссии всех участников Совета, в которой они обозначили основные проблемы на пути достижения эффективного контроля гликемии у больных СД. А именно:

• Недостаточный уровень образованности врачей: отсутствие знаний и навыков адекватного контроля гликемии и правильного титрования дозы инсулина. Все это порождает страх перед гипогликемией и становится причиной появления большого количества декомпенсированных пациентов.

• Нежелание врачей амбулаторного звена заниматься титрованием дозы инсулина, что обусловливает высокую долю необоснованных госпитализаций. Покидая стационар, пациенты не получают должной амбулаторной помощи.

• Отсутствие адекватной статистики причин госпитализаций и летальных исходов.

• Большое количество больных СД 1 типа получают базальный инсулин, причем преимущественно НПХ, тогда как аналоги базального инсулина 2-го поколения обладают более стабильным и пролонгированным действием.

С учетом всего вышеизложенного Совет экспертов принял резолюцию, основные положения которой должны в обозримом будущем повысить качество оказания медицинской помощи в этой группе пациентов.

Задачи, поставленные перед Советом экспертов, были выполнены. Как выяснилось, достижению компенсации больных СД мешает большое количество проблем, но все они решаемы при условии грамотной организации работы. Сделанные выводы и принятая резолюция лягут в основу новой стратегии улучшения контроля гликемии в Украине при поддержке компании Санофи, которая уже почти 100 лет занимается разработкой лекарственных средств для борьбы с СД. Цель работы компании – внедрение современных схем, препаратов и образовательных программ в практику лечения диабета для обеспечения полноценной жизни пациентов.

Подготовила ***Ирина Чумак***

Резолюція Наради експертів

«Актуальність ефективного та безпечного титрування інсуліну при лікуванні цукрового діабету в Україні. Клінічна імплементація результатів дослідження BRIGHT», 27.02.2019

Рекомендації Наради експертів:

1. Нарада експертів наголошує на необхідності посилення контролю над ЦД у пацієнтів в Україні.

2. Активізувати співпрацю з пацієнтськими організаціями для розробки освітніх програм для пацієнтів із ЦД для постійного формування позитивної мотивації щодо необхідності регулярного моніторингу контролю ЦД і профілактики ускладнень.

3. Ендокринологам установ первинної ланки медичної допомоги звернути увагу на необхідність продовження титрування дози інсуліну пацієнтам із ЦД, яким у стаціонарі була ініційована чи змінена інсулінотерапія, до дози інсуліну, яка дає можливість досягти індивідуальних глікемічних цілей.

4. Нарада експертів наголошує на можливості ініціації інсулінотерапії пацієнтам із ЦД 2 типу, у тому числі невагітним жінкам, лікарями-ендокринологами установ первинної ланки медичної допомоги.

5. Розробити та впровадити освітні програми для ендокринологів установ первинної ланки медичної допомоги з метою навчання правилам ініціації та титрування інсуліну, підвищення їхньої обізнаності щодо необхідності активного титрування дози інсуліну пацієнтам після їх виписки зі стаціонару.

6. Розробити й упровадити регламентуючий документ із чіткими критеріями переведення пацієнтів із інсулінів людини на аналоги інсуліну та навпаки.

7. У базальних аналогів інсуліну є переваги над інсулінами людини з точки зору зниження ризику тяжкої та нічної гіпоглікемії, варіабельності й тривалості дії, можливості досягнення глікемічних цілей, тож вони мають розглядатися як препарати вибору в пацієнтів, які потребують інсулінотерапії та мають ризик розвитку гіпоглікемії.

8. Інсулін гларгін у дозі 300 Од/мл довів перевагу в зниженні ризику гіпоглікемій протягом дня і нічних гіпоглікемій у період титрації інсуліну в порівнянні з інсуліном деглюдек.

В.М. Резніченко, лікар-ендокринолог, ДЗ «Поліклініка № 2» Державного управління справами, **М.І. Бобрик**, к. мед. н., кафедра ендокринології, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Інсулінорезистентність: новітні можливості предикції та контролю ефективності ведення пацієнтів

Підходи до визначення синдрому інсулінорезистентності (ІР) (метаболічного синдрому) постійно змінювалися. Його незмінними основними компонентами є: ожиріння, цукровий діабет (ЦД) 2 типу, дисліпідемія та артеріальна гіпертензія (АГ). ІР визначають як стан резистентності клітин різних органів і тканин до цукрознижувальної дії інсуліну, що супроводжується зниженням утилізації глюкози тканинами організму.

Таблиця. **Визначення синдрому ІР у міжнародних керівництвах**

Всесвітня організація охорони здоров'я, 1998	Міжнародна діабетична федерація, 2005 (IDF, 2005)	Міжнародне товариство з вивчення діабету в дітей і підлітків, 2018 (ISPAD, 2018)
абдомінальне ожиріння відношення окружності талії (ОТ) до окружності стегон (ОС): >0,9 – у чоловіків, >0,85 – у жінок та/або перевищення індексу маси тіла (ІМТ) >30 кг/м^2; **порушення толерантності до глюкози або ЦД 2 типу та/або ІР**, що поєднується з ≥2 нижченаведеними критеріями: • підвищення артеріального тиску (АТ) до 160/90 мм рт. ст.; • підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) у плазмі крові (>1,7 ммоль/л) та/або низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) <0,9 ммоль/л у чоловіків та <1,0 ммоль/л у жінок; • мікроальбумінурія (вміст альбуміну в сечі 30 мг/дл або відношення альбуміну до креатиніну 30 мг/г)	**центральне ожиріння** для європейців: ОТ ≥94 см у чоловіків і ≥80 см у жінок плюс будь-які 2 з 4 нижченаведених факторів: • підвищений рівень ТГ (≥1,7 ммоль/л) у плазмі крові або гіполіпідемічна терапія; • знижений рівень ХС ЛПВЩ <1,03 ммоль/л у чоловіків і <1,29 ммоль/л у жінок або гіполіпідемічна терапія; • підвищений АТ: систолічний ≥130 мм рт. ст. або діастолічний ≥85 мм рт. ст. або лікування вперше виявленої АГ; • підвищений рівень глюкози плазми натще ≥5,6 ммоль/л або раніше виявлений ЦД 2 типу	**ЦД 2 типу в молодих** зазвичай характеризується резистентністю до інсуліну, а також наявністю інших особливостей метаболічного синдрому: • ожиріння (особливо абдомінального або вісцерального); • дисліпідемії (підвищений рівень ТГ та/або низькі рівні ЛПВЩ); • акантозу; • жирової хвороби печінки; • синдрому полікістозних яєчників; • АГ

Основні захворювання і стани, що спричиняють ІР:

• фізіологічну (пубертатний вік, вагітність, дієта, багата жирами, порушення нічного сну);

• метаболічну (ЦД 2 типу, ожиріння, декомпенсація ЦД 1 типу, виражена недостатність харчування, зловживання алкоголем);

• ендокринну (тиреотоксикоз, гіпотиреоз, синдром Кушинга, акромегалія, феохромоцитома, синдром полікістозних яєчників, лікування глюкокортикоїдами або пероральними контрацептивами);

• неендокринну (есенціальна гіпертензія, цироз печінки, ревматоїдний артрит, травма, опіки, сепсис, хірургічні втручання).

Діагностика ІР – переваги й обмеження

Визначення ІР може бути корисним для прийняття рішення про тактику лікування й зниження ризику серцево-судинних ускладнень гіперінсулінемії в пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну. Використання в клінічній практиці для діагностики математичних моделей оцінки ІР може бути застосовано для динамічного спостереження або використано у великих епідеміологічних дослідженнях, але не завжди підходить для вирішення питання про призначення цукрознижувальної терапії.

Для визначення ІР є декілька методів. Найбільш достовірним вважається гіперінсулінемічний еуглікемічний клемп. На жаль, сьогодні цей метод застосовується виключно в науково-дослідницькій сфері, бо він дуже складний, дорогий і потребує спеціальної підготовки, тому в широкій клінічній практиці майже не використовується.

Математичні індекси, засновані на визначенні рівня глюкози, інсуліну та/або С-пептиду в плазмі натще або під час перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ), дають можливість розрізняти межові значення чутливості периферичних тканин до інсуліну. Однак вони недостатньо відображають помірне зниження швидкості утилізації глюкози тканинами, а крім того, індивідуальний розкид даних є досить великим.

Оцінка рівня інсуліну в плазмі

Гіперінсулінемия при нормоглікемії свідчить про наявність ІР і є передвісником розвитку ЦД 2 типу. Однак за наявності ЦД 2 типу рівень глікемії зростає, а інсуліну (С-пептиду) – знижується. У результаті рівень інсуліну не відображає тільки чутливість до інсуліну, на нього також впливає дефект β-клітин і гіперглікемія. Труднощі представляє також стандартизація методу визначення рівня інсуліну в крові, оскільки нормальні значення інсулінемії вкрай варіабельні.

Оцінка рівня глюкози в плазмі

Класично діагноз ЦД встановлюється на підставі рівня глюкози в плазмі натще >7,0 ммоль/л і/або глюкози в плазмі >11,1 ммоль/л через 2 год після перорального прийому 75 г глюкози. З 2010 року Американська асоціація діабету (ADA) рекомендувала використовувати вимір глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) як для діагностики діабету (HbA_{1c} ≥6,5%), так і в якості потенційного скринінгового тесту виявлення прediабету (HbA_{1c} 5,7-6,4%). У дослідженнях показано, що HbA_{1c} у зазначених межах дозволяє виявити не більше 23% пацієнтів із прediабетом. Також у 2018 р. ISPAD було підкреслено: «Значення HbA_{1c} <6,5% не виключає діабету, діагностованого з використанням тестів глюкози».

Розрахунок індексу HOMA

Більше як 500 публікацій повідомляють про оцінку результатів розрахунку індексу HOMA: чим вище індекс HOMA-IP, тим нижче чутливість до інсуліну і, отже, вище ІР. Метод широко застосовується в клінічній практиці, однак має високу варіабельність даних, тому менше специфічний для індивідуальної оцінки ІР, аніж при використанні в епідеміологічних дослідженнях. Для достовірної індивідуальної оцінки ІР саме за рівнем індексу HOMA рекомендується не менш ніж триразове дослідження показника для прийняття адекватного рішення щодо ведення пацієнта.

Визначення рівня проінсуліну

В епідеміологічних дослідженнях підвищення рівня проінсуліну ідентифіковано як:

• стабільний, достовірний, індивідуальний маркер ІР (Pfutzner Science & Health Institute 2016);

• достовірний предиктор розвитку ЦД 2 типу протягом наступних 2-7 років. Зв'язування проінсуліну з рецепторами інсуліну в ендотеліальних клітинах у пацієнтів із діабетом і прediабетом також сприяє розвитку макросудинних захворювань внаслідок активації мітоген-активованої протеїнкінази з подальшим розвитком атеросклерозу. Таким чином, підвищений рівень проінсуліну в крові (а також рівень проінсуліну >15 пмоль/л через годину після їжі) – простий інструмент для виявлення пацієнтів із β-клітинною дисфункцією, які протягом наступних 7 років піддаються високому ризику розвитку ЦД 2 типу і/або кардіоваскулярних подій;

• маркер для вибору для моніторингу відповідного терапевтичного режиму. Pfützner Science & Health Institute сформований такий алгоритм оцінки рівня інтактного проінсуліну:

Крок 1. Визначити вихідний рівень інтактного проінсуліну. Вперше виявлений підвищений рівень проінсуліну є базовим значенням для моніторингу успішності подальших лікувальних заходів.

Крок 2а. У пацієнтів групи ризику вперше виявлений підвищений рівень проінсуліну потребує проведення ПГТТ:

• проінсулін-позитивному пацієнту з негативним результатом ПГТТ слід рекомендувати зміну способу життя для запобігання прояву хвороби. Дієта та фізичні вправи продемонстрували також і зниження рівня проінсуліну;

• проінсулін-позитивному / ПГТТ-негативному пацієнту також рекомендується регулярно вимірювати рівень глюкози (наприклад, щотижня) до і після їжі, щоби зафіксувати час маніфестації хвороби;

• проінсулін-позитивний результат потребує ретельної перевірки судинного статусу пацієнта із застосуванням відповідних діагностичних процедур;

• лікувальні заходи ефективні, якщо призводять до зменшення стресу β-клітин підшлункової залози і зменшення рівня інтактного проінсуліну. Рекомендується проводити скринінг щорічно, щоби зафіксувати час подальшого прогресування захворювання.

Крок 2б. У пацієнтів із діагностованим діабетом, виявленим за допомогою скринінгу рівня проінсуліну з наступним підтвердженням за допомогою ПГТТ, дисфункція β-клітин, безумовно, є одним із ключових факторів впливу на хворобу. Таким пацієнтам рекомендовано використовувати переважно препарати – протектори функції β-клітин (наприклад, інсулін, піоглітазон, агоністи глюкагоноподібного пептиду – GLP-1, інгібітори дипептидилпептидази-4, інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози або лікарські засоби з нейтральною дією на рівень інтактного проінсуліну (наприклад, метформін). З огляду на патофізіологічні процеси, необхідно уникати застосування препаратів, активно націлених на зниження рівня глюкози шляхом нерегульованого посилення секреції β-клітин і безконтрольного підвищення рівня інсуліну в крові, наприклад препаратів сульфонілсечовини або глінідів.

На відміну від інших лабораторій перевагами визначення інтактного проінсуліну у МЛ ДІЛА є: наявний нижній референс, висока аналітична чутливість методики – можливість достовірно оцінити найменші коливання рівня маркеру.

Висновки

Для вибору адекватної тактики ведення пацієнтів украй актуальним є використання достовірних і надійних методів кількісної оцінки ІР. Комплекс Проінсулін + Індекс HOMA + С-пептид + Глікований гемоглобін узагальнює вимоги актуальних медичних гайдлайнів щодо досліджень, які треба застосовувати для оцінки ІР і порушень вуглеводного обміну.

Діагностичне рішення «Комплекс досліджень Проінсулін + Індекс HOMA + С-пептид + Глікований гемоглобін» враховує переваги/обмеження монодосліджень, що дає можливість адекватно проводити предикцію, скринінг/діагностику, моніторинг ефективності лікування ІР і порушень вуглеводного обміну.

МЛ ДІЛА дотримується вимог протоколів медичної практики. На відміну від інших лабораторій дослідження в МЛ ДІЛА мають такі переваги.

Глюкоза у венозній крові натще (відповідно й індекс HOMA, і ГТТ із 75 г глюкози) – біоматеріал для дослідження – плазма, вакутейнер – з фторидом натрія, референтні значення згідно з протоколами. HbA_{1c} – метод дослідження – високопродуктивна рідинна хроматографія. Проінсулін інтактний – наявний нижній референс, висока аналітична чутливість методики – можливість достовірно оцінити найменші коливання рівня маркеру.

Відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації, 2019 (ADA, 2019) діагноз ЦД встановлюють при використанні різних значень глюкози плазми венозної крові з тієї ж самої проби пацієнта. З огляду на це, унікальна послуга від МЛ ДІЛА – «резерв біоматеріалу» дає можливість дозамовлення досліджень у крові пацієнта, що зберігається до 1 місяця.

Обстеження в МЛ ДІЛА дозволяє здійснити повний діагностичний пошук в оптимальні терміни, отримати достовірні результати досліджень для різних вікових груп, на основі відповідних референтних значень провести адекватну оцінку результатів обстеження, що допоможе лікарю обрати адекватну тактику ведення пацієнта.

Список літератури знаходиться в редакції.

ЗМІСТ

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Роль бенфотіаміну в комплексному лікуванні цукрового діабету
Кожен ендокринолог знає, що першочерговим завданням у лікуванні цукрового діабету є досягнення адекватного глікемічного контролю. Але не менш важливим питанням є запобігання цьому захворюванню та лікування його ускладнень, у тому числі полінейропатії. Традиційно в терапії нейропатій різного ґенезу застосовують вітаміни групи В. На особливу увагу клініцистів заслуговує бенфотіамін – жиророзчинна форма вітаміну B_1, яку вважають набагато ефективнішою, ніж водорозчинна, що доведено в ході багатьох клінічних досліджень. 30-32

«Берингер Ингельхайм» награждена престижной международной премией Галена за сахароснижающий препарат Джардинс
28 ноября 2018 года семейная фармацевтическая компания «Берингер Ингельхайм», входящая в ТОП-20 ведущих компаний фармацевтической отрасли, удостоена престижной международной премии Галена (Prix Galien International) 2018 в номинации «Лучший фармацевтический продукт». Эта награда, считающаяся в мире эквивалентом Нобелевской премии в области фармацевтических исследований и инноваций, была присуждена препарату Джардинс (эмпаглифлозин) компании «Берингер Ингельхайм», разработанному для лечения сахарного диабета 2 типа. 32

Рекомендации ADA/EASD по лечению гипергликемии у больных сахарным диабетом 2 типа (2018): что нового?
В 2018 г. Американская ассоциация диабетологов (ADA) и Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) обновили рекомендации от 2015 г. по лечению гипергликемии у взрослых больных сахарным диабетом 2 типа. Обновленное руководство освещает самые разнообразные подходы к нормализации уровня гликемии: от коррекции образа жизни, рационализации питания, приема различных гипогликемических препаратов до проведения метаболического хирургического вмешательства.
Л.К. Соколова 44-46

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Доказательства нарушения нормального циркадного ритма выработки кортизола у женщин с ожирением
Гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси может играть определенную роль в патогенезе заболеваний, сопутствующих ожирению, в том числе и относительного гипогонадотропного гипогонадизма, что было отмечено в ходе различных исследований.
За последние несколько десятков лет распространенность ожирения в США значительно возросла. Сегодня избыточным весом страдает >35% взрослой и >17% молодой популяции. Гендерные различия при этом отсутствуют. На фоне этого повышаются риски развития ряда соматических заболеваний, включая артериальную гипертензию, дислипидемию и сахарный диабет 2 типа, увеличивая связанную с ними смертность.
Zain A. Al-Safi, A. Polotsky, J. Chosich, L. Roth 36-37

Оновлені рекомендації діагностики та лікування первинного гіперальдостеронізму
Первинний альдостеронізм (ПА) – це група патологічних станів, за яких утворюється надмірна кількість альдостерону. Така неадекватна продукція цього гормону призводить до патології серцево-судинної системи, у тому числі артеріальної гіпертензії (АГ), затримки натрію, пригнічення реніну плазми крові та розвитку гіпокаліємії. Перший випадок згаданого захворювання був описаний у 1953 р. польським лікарем-терапевтом Міхалом Літинським. У 1955 р. доктор Джером В. Кон, професор медицини в Університеті Мічігану (США), описав стан, який супроводжувався АГ, зниженням активності реніну плазми, а також збільшенням утворення альдостерону. Пізніше ПА отримав назву «синдром Кона».
Sofia M. Dick, Marina Queiroz, Barbara L. Bernardi, Angelica Dall'Agnol 40-41

Дайджест 42

Школа ендокринолога 2019: діагностика й лікування прediабету
21-22 лютого в Києві, у рамках науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога» відбулося чергове засідання. У ньому взяли участь провідні ендокринологи та лікарі суміжних спеціальностей з усієї країни. Найбільшої уваги було приділено мультидисциплінарному підходу до ведення пацієнтів з ожирінням, прediабетом та цукровим діабетом. 49-50

ТИРЕОЇДОЛОГІЯ

Роль селена в лечении болезни Грейвса и аутоиммунного тиреоидита
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (ЩЖ) – довольно распространенные органоспецифические патологические состояния, которые возникают в основном у женщин среднего возраста (30-50 лет). Во всем мире 2-4% женской популяции и до 1% мужской страдают от этих заболеваний, а их распространенность увеличивается с возрастом. Клинически аутоиммунная патология ЩЖ может проявляться как гипотиреозом (аутоиммунный тиреоидит Хашимото), так и гипертиреозом. 39

Взаємозв'язок патології щитоподібної залози та цукрового діабету 51-52

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПИТАННЯ

Сахарный диабет и коморбидная патология: новый взгляд на старую проблему
Сахарный диабет (СД) в настоящее время является глобальной проблемой здравоохранения. Так, согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, в 1980 г. количество больных СД составляло 108 млн, а в 2014 г. их было уже 422 млн. Ситуация осложняется коморбидностью, поскольку у пациентов с СД часто выявляются сердечно-сосудистые заболевания, патология почек и печени, ожирение. Это не только ухудшает течение диабета, но и создает трудности в подборе лечения. 29

Келтикан в лечении диабетической полинейропатии: эффективность, безопасность и долговременный эффект
Сахарный диабет – одно из самых распространенных заболеваний в мире. По данным ВОЗ на 2014 год, число больных СД среди взрослого населения увеличилось до 422 млн человек – 8,5%. В 2016 году это заболевание заняло 7-е место в структуре основных причин смертности. При этом доля причин смерти, опосредованных повышенным уровнем сахара в крови, а не напрямую связанных с СД, была вдвое выше. 35

Асоціація Ендокринологів України

Науково-освітній проект
ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА

18-19 квітня 2019
м. Ужгород

EndoSchool

Джардінс®
(емпагліфлозин)

Сінджарді®
(емпагліфлозин/
метформіну
гідрохлорид)

Смертність від серцево-судинного (СС) захворювання у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та підтвердженим СС захворюванням може статись в будь який момент, навіть коли лікування стандартизовано[†‡§]

ДІЙТЕ ЗАРАЗ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ СМЕРТНОСТІ ВІД СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ

з цукровим діабетом 2 типу![§]

ДЖАРДІНС® ТА СІНДЖАРДІ®

Це єдині[*] пероральні цукрознижуючі препарати, схвалені EMA за їх ефективний вплив на глікемічний контроль і зниження СС смертності

*станом на квітень 2018

[†] ДЖАРДІНС® продемонстрував зниження відносного ризику смерті від ССЗ у дорослих пацієнтів з діабетом 2 типу, що недостатньо контролюється (початковий HbA1c у межах 7-10%), і наявністю підтвердженого СС захворювання (ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій або інфаркт міокарда чи інсульт в анамнезі).[1-3] [‡]Стандарт лікування включав засоби, що впливають на серцево-судинну систему та глюкозо-знижуючі ліки, що призначалися на розсуд лікарів.[1,2] [§]Емпагліфлозин в порівнянні з плацебо як доповнення до стандартної терапії.[1,2] СС – серцево-судинний, метформін HCl – метформіну гідрохлорид

Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування препарату ДЖАРДІНС®. **2.** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME® Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. **3.** Fitchett D. et al., Cardiovascular Mortality Reduction with Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. JACC 2018;3, 363–9.

Коротка інструкція до препарату Джардінс:
Склад: діюча речовина: емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; гідроксипропілцелюлоза; натрію кроскармелоза; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; оболонка Opadry® Yellow 02B38190 (гіпромелоза 2910, титану діоксид (E171), тальк, макрогол 400, заліза оксид жовтий (E172)). Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсулінів. Код АТХ А10В К03. Показання. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії: - як монотерапія у разі непереносимості метформіну. -у комбінації з іншими гіпоглікемізуючими лікарськими засобами. Щодо результатів дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості».* Спосіб застосування та дози.* Дозування. Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія і у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. У пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин 10 мг 1 раз на добу та які мають рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м2 і потребують більш суворого глікемічного контролю, доза може бути збільшена до 25 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче і розділ «Особливості застосування»). Коли емпагліфлозин застосовують у комбінації з сульфонілсечовиною або інсуліном, слід розглянути можливість застосування сульфонілсечовини або інсуліну в низьких дозах, для того щоб зменшити ризик гіпоглікемії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»). Спосіб застосування. Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції.* Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонілсечовиною або інсуліном. Побічні реакції, що виникали у пацієнтів, які отримували емпагліфлозин в ході плацебо-контрольованих досліджень, представлені у таблиці в повній інструкції для медичного застосування. Побічні реакції класифіковані за системами органів (згідно з MedDRA) та частотою виникнення. Частота виникнення визначається як дуже часті (> 1/10), часті (> 1/100-< 1/10), нечасті (> 1/1000-< 1/100), поодинокі (> 1/10 000-< 1/1000) або рідкісні (< 1/10 000) та невідомі (не можна оцінити на основі наявних даних). Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у Інструкції для медичного застосування препарату Джардінс® Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина. Р.П. в Україні: № UA/14980/01/02. *Для докладної інформації див. Інструкцію з медичного застосування препарату.

Коротка інструкція до препарату Сінджарді:
Склад: діюча речовина: емпагліфлозин, метформіну гідрохлорид; 1 таблетка містить 12,5 мг емпагліфлозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду; допоміжні речовини: таблетки 12,5 мг/1000 мг: крохмаль кукурудзяний, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, плівкова оболонка Opadry® Purple 02B200006; склад плівкової оболонки Opadry® Purple 02B200006: гіпромелоза 2910, макрогол 400, титану діоксид (Е 171), заліза оксид чорний (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), тальк; Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовують при цукровому діабеті. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. Код АТХ А10В D20. Показання. Лікування цукрового діабету 2-го типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень. Препарат застосовують для покращення глікемічного контролю: • якщо застосування максимально переносимої дози одного лише метформіну недостатньо; • якщо застосування метформіну у комбінації з іншими гіпоглікемічними лікарськими засобами, включаючи інсулін, недостатньо (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка» щодо наявних даних про різні комбінації); якщо пацієнти вже отримують терапію із застосуванням комбінації емпагліфлозину і метформіну у вигляді окремих препаратів.* Спосіб застосування та дозування.* Дозування. Рекомендована доза становить 1 таблетка двічі на добу. Дозу препарату підбирають індивідуально на основі поточного режиму пацієнта, ефективності та переносимості рекомендованої добової дози 10 мг або 25 мг емпагліфлозину, при цьому не перевищуючи максимальну рекомендовану добову дозу метформіну. Для пацієнтів, у яких не забезпечується достатній контроль при застосуванні одного лише метформіну або метформіну у комбінації з іншими гіпоглікемічними лікарськими засобами, включаючи інсулін, рекомендована початкова доза препарату СІНДЖАРДІ становить 5 мг емпагліфлозину двічі на добу (добова доза 10 мг) та поточну дозу метформіну. Для пацієнтів, які добре переносять загальну добову дозу емпагліфлозину 10 мг та які потребують більш суворого глікемічного контролю, дозу можна збільшити до 25 мг емпагліфлозину на добу (максимальна добова доза емпагліфлозину 25 мг). Якщо препарат СІНДЖАРДІ застосовують в комбінації з сульфонілсечовиною та/або інсуліном, слід розглянути можливість застосування сульфонілсечовини та/або інсуліну в низьких дозах, для того щоб зменшити ризик гіпоглікемії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції»). Для пацієнтів, що переходять з комбінованої терапії емпагліфлозином і метформіном як окремими препаратами. Для пацієнтів, що переходять з окремих препаратів емпагліфлозину (загальна добова доза 10 мг або 25 мг) та метформіну на препарат СІНДЖАРДІ, рекомендовано починати з поточної добової дози емпагліфлозину та метформіну, яку вони наразі приймають, або розпочати з найближчої відповідної терапевтичної дози метформіну. Спосіб застосування. Препарат СІНДЖАРДІ застосовують двічі на добу під час їжі для зменшення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із застосуванням метформіну. Всі пацієнти повинні продовжувати дотримуватись дієти з належним розподілом вживання вуглеводів протягом дня. Пацієнтам з надлишковою вагою слід продовжувати дотримуватись низькокалорійної дієти. У разі пропуску прийому дози її слід прийняти якомога скоріше. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин; будь-який тип метаболічного ацидозу (лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність із ШКФ < 45 мл/хв); гострі стани, що можуть спричинити тканинну гіпоксію: серцева або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Побічні реакції.* Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були гіпоглікемія (у разі застосування з інсуліном та/або сульфонілсечовиною), інфекції сечовивідних шляхів, інфекції статевих органів та часте сечовипускання (див. «Опис окремих побічних реакцій»). В ході клінічних досліджень не виявлено жодних додаткових побічних реакцій у разі застосування емпагліфлозину як доповнення до метформіну порівняно з побічними реакціями у разі застосування кожного компонента окремо. Побічні реакції подано за системами органів та частотою виникнення: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 – <1/10), нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100), рідко (≥1/10000 – < 1/1000), дуже рідко (<1/10 000), частота невідома (частоту не можна оцінити за наявними даними). Повна інформація про побічні реакції наведена у повній Інструкції для медичного застосування препарату Сінджарді®. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Берінгер Інгельхайм Еллас А. Е., Греція. Р.П. в Україні: № UA/15722/01/01. *Для докладної інформації див. Інструкцію з медичного застосування препарату.

Інформація про лікарський засіб призначена виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я.

При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71, або електронною поштою: PV_local_Ukraine@boehringer-ingelheim.com
Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні:
04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3 поверх; тел.: (044) 494-12-75.

PC-UA-100072 Metabolism Jardiance-11.18

Покращення прогнозу пацієнтів із ЦД 2 типу: акцент на подовження життя за допомогою препаратів із доведеною кардіоваскулярною ефективністю

«Школа ендокринолога» – орієнтований на практичну діяльність науково-освітній проект, який знайомить вітчизняних ендокринологів із найефективнішими сучасними напрацюваннями в цій галузі медицини. Одне з останніх засідань «Школи ендокринолога» відбулося 21-22 лютого в Києві.

У рамках заходу пройшла сесія «Пацієнт з атеросклеротичною кардіоваскулярною хворобою. Хто він?». Її лейтмотивом став важливий аспект ведення пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу – серцево-судинна ефективність, яка лежить в основі сучасних рекомендацій.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Валерій Павлович Іванов навів останні дані щодо лікування пацієнтів із ЦД 2 типу з погляду кардіолога. Згідно з результатами епідеміологічних досліджень, у переліку основних причин смертей у хворих на ЦД 2 типу перше місце посідають серцево-судинні захворювання (ССЗ), на які припадає 55% (рис. 1).

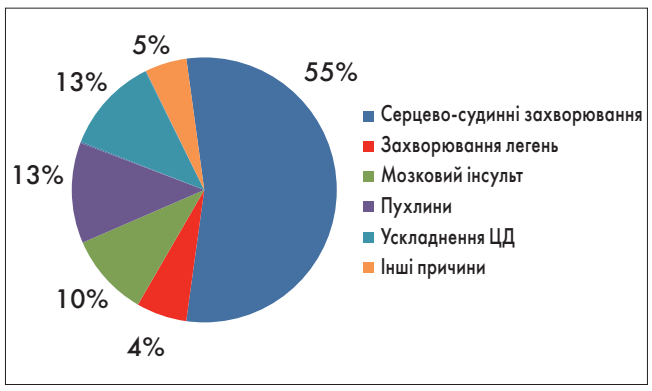


Рис. 1. Основні причини смерті у хворих на ЦД (Diabetes in America. NIH No. 95-1469, 1995)

ЦД 2 типу сприяє більш ранньому розвитку та ускладнює перебіг атеросклерозу, збільшуючи ризик виникнення артеріальної гіпертензії (АГ), коронарних подій, серцевої недостатності (СН), мозкового інсульту та захворювань периферичних артерій. Ймовірність розвитку фатальних серцево-судинних подій упродовж найближчих 10 років у хворих на ЦД 2 типу за відсутності визнаних чинників ризику (куріння, гіперліпідемія, АГ, вік) і ангіопатій складає 5-10% (високий ризик). Якщо ж у хворого є визнані чинники ризику й ангіопатії (особливо діабетична нефропатія), ризик зростає до 10%, а поєднання ЦД із ССЗ підвищує його до 30%, що є найвищим серцево-судинним ризиком в популяції.

Особливість ЦД 2 типу полягає в тому, що він негативно впливає на перебіг ССЗ, а саме веде до зростання частоти атипових і складних з погляду діагностики і клінічного перебігу випадків та зниження ефективності медикаментозної терапії, а це, у свою чергу, часто провокує трансформацію захворювання в резистентні до стандартної терапії форми.

Доведеним фактом є те, що в пацієнтів із ЦД найчастіше реєструється неконтрольована резистентна АГ та значно вищий відсоток ізольованої систолічної АГ. Для багатьох пацієнтів характерними є більш тяжкі порушення ендотеліальної та судинорухової функції, що проявляється резистентністю до основних груп антигіпертензивних препаратів.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) при ЦД характеризується частішим виникненням безбольових або атипових форм, часто еквівалентом стенокардії в таких хворих є задишка та/або аритмія. У цій категорії пацієнтів зазвичай спостерігаються: більш тяжке ураження коронарного русла та частіші прояви мікроваскулярної форми ІХС (при «чистих» коронарних судинах або в поєднанні з ураженнями крупних судин); збільшення випадків гострого коронарного синдрому, аритмій, у тому числі й раптової коронарної смерті та хронічної СН. У хворих на ЦД суттєво розширені покази до коронаровентрикулографії та реваскуляризації.

З огляду на зазначені особливості, з 2018 року провідною концепцією ефективного лікування хворих на ЦД стало поліпшення СС прогнозу за допомогою препаратів із доведеною СС ефективністю. Таким чином, фокус у терапії змістився з глюкоцентричності, оскільки корекція гіперглікемії є недостатньою для мінімізації серцево-судинного ризику. Її можливо досягти лише за умови використання заходів із доведеним кардіоваскулярним прогнозмодифікуючим ефектом.

Заходи з доведеним прогнозмодифікуючим ефектом:

1. Модифікація способу життя, а саме відмова від куріння, збільшення фізичної активності, боротьба з надмірною вагою або ожирінням, перехід до збалансованого, раціонального харчування.

2. Корекція рівня АТ: цільовий рівень становить нижче 140/85 мм рт. ст., за наявності альбумінурії / протеїнурії / діабетичної нефропатії – нижче 130/80 мм рт. ст. згідно з українськими рекомендаціями; нижче 130/80 мм рт. ст. згідно з рекомендаціями ААС 2019 (Американська асоціація серця).

3. Стабілізація атеросклеротичного процесу за допомогою статинів (аторвастатин 40-80 мг і розувастатин 20-40 мг).

4. Дезагрегантна (за відсутності фібриляції передсердь (ФП) та антикоагулянтна (за наявності ФП) терапія.

5. Корекція рівня глікемії, у першу чергу препаратами з доведеними СС перевагами.

На сьогодні безпека усіх цукрознижувальних препаратів та їхня кардіоваскулярна ефективність вивчаються, зокрема з боку кардіоваскулярного ризику, у масштабних клінічних дослідженнях. **Директор клініки ендокринології та діабету «Дан» (м. Петах-Тиква, Ізраїль), старший ендокринолог-консультант в «Асія Медикал Груп» (м. Тель-Авів, Ізраїль), доктор медичних наук Євгеній Мошкович** у своїй доповіді розповів про найперспективнішу в цьому аспекті групу інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2).

Рандомізовані клінічні дослідження (РКД) серцево-судинної безпеки лікарських засобів мають насамперед оцінити наслідки ССЗ, зазвичай із комбінованою первинною точкою, такою як 3Р-МАСЕ (серцево-судинна смертність, нефатальний інсульт або нефатальний інфаркт міокарда, ІМ).

EMPA-REG OUTCOME – перше дослідження, яке надало можливість принципово покращати прогноз на підставі достовірного зменшення серцево-судинної і загальної смертності у хворих на ЦД 2 типу на тлі прийому препарату емпагліфлозин, представленого на ринку України під торговою назвою Джардінс® («Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина). Зазначене РКД за участю 7020 пацієнтів із 590 клінічних центрів у 42 країнах світу (середній вік учасників – 63 роки) порівнювало ефективність використання Джардінса в дозах 10 мг і 25 мг та плацебо як доповнення до стандартної терапії (антигіпертензивні препарати, статини, дезагреганти, антикоагулянти) пацієнтів із ЦД 2 типу та встановленими ССЗ.

Джардінс® мав переваги перед плацебо в зменшенні основного критерію оцінки 3Р-МАСЕ: смерті внаслідок ССЗ, нефатального ІМ або нефатального інсульту на 14%. Зниження СС смертності на тлі прийому емпагліфлозину позитивно впливає на СС прогноз та збільшує тривалість життя пацієнтів із ЦД 2 типу (рис. 2, графіки 1-4).

Для порівняння в дослідженні DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events – вплив дапагліфлозіну на виникнення СС подій) було встановленно, що лікування дапагліфлозином не призводило до достовірного зниження 3Р-МАСЕ порівняно з плацебо, тобто не знижувало ризик СС та загальної смертності у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Результати дослідження EMPA-REG OUTCOME змінили протоколи допомоги хворим на ЦД 2 типу і призвели до появи оновленого консенсусу Американської асоціації діабету і Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD-ADA 2018).

Продовження на стор. 16

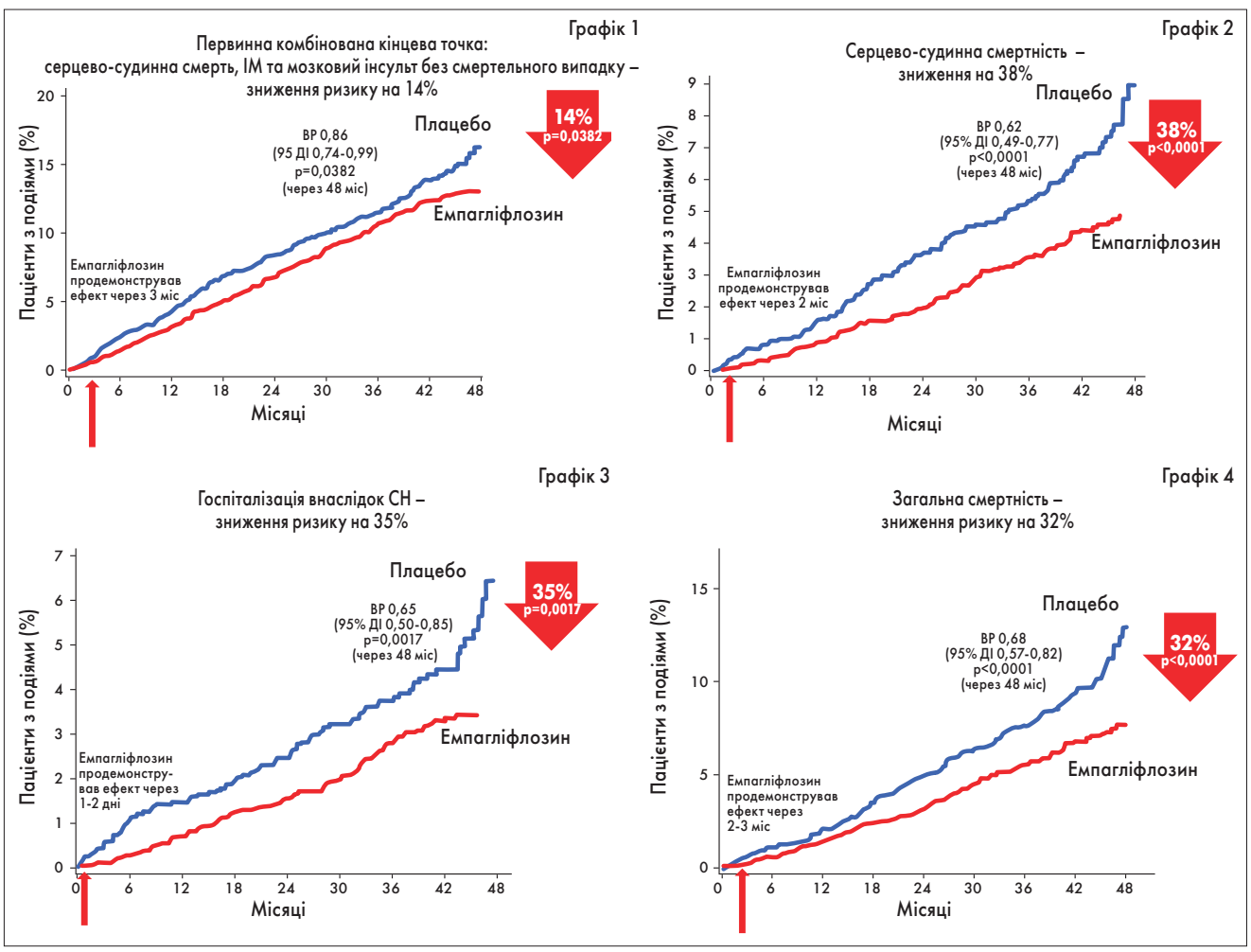


Рис. 2. Ефективність емпагліфлозину в порівнянні з плацебо в лікуванні хворих на ЦД 2 типу та ССЗ (Zinman B. et al., 2015).

Покращення прогнозу пацієнтів із ЦД 2 типу: акцент на подовження життя за допомогою препаратів із доведеною кардіоваскулярною ефективністю

Продовження. Початок на стор. 15.

Основні рекомендації консенсусу EASD-ADA 2018
(Davies et al. Diabetologia 2018; doi:10.1007/s00125-018-4729-5)

- **Для пацієнтів із ЦД 2 типу і встановленою СС патологією цукрознижувальна терапія (ЦЗТ) має починатися зі зміни способу життя і прийому метформіну з подальшим включенням препарату з доведеною ефективністю щодо зниження частоти серйозних несприятливих СС подій і СС смертності. Доказова база для емпагліфлозину сильніша, ніж для канагліфлозину.**

- Пацієнтам з атеросклеротичною кардіоваскулярною хворобою, поєднаною із СН чи хронічною хворобою нирок (ХХН), або тим, у кого є особлива настороженість щодо цих патологічних станів, рекомендовані іНЗКТГ2. Доказова база для емпагліфлозину сильніша, ніж для канагліфлозину.

- У пацієнтів із ЦД 2 типу і ХХН, з/без ССЗ, для зниження прогресування ХХН розглянути використання іНЗКТГ2; у разі якщо є протипоказання або вони не рекомендовані – агоністи рецепторів дипептилпептидази-1.

Завідувач відділення загальної ендокринної патології та обміну речовин Київського міського клінічного ендокринологічного центру, кандидат медичних наук Костянтин Олександрович Зуєв навів клінічний випадок для більш точного розуміння застосування сучасних практичних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із ЦД 2 типу та прихованим перебігом атеросклеротичної кардіоваскулярної хвороби.

Клінічний випадок

До Центру звернулася пацієнтка О., 52 роки. У хворої спостерігались: підвищення цукру крові (до 15 ммоль/л), часті гіпоглікемії вночі і впродовж дня, підвищення АТ до 160/110 мм рт. ст., погіршення зору, набряки нижніх кінцівок та задишка при ходьбі. З анамнезу стало відомо, що пацієнтка страждає на ЦД 2 типу протягом 13 років та АГ протягом 15 років.

При об'єктивному огляді: шкіра та слизові без особливостей, АТ 150/90 мм рт. ст., пульс – 80 уд./хв, частота дихання – 18 за 1 хв, температура тіла – 36,5 °С. Тони серця приглушені, ритмічні, вислуховується акцент II тону на аорті. У легенях дихання везикулярне, перкуторно – над обома легенями тон ясний легеневий. Вібраційна чутливість на обох стопах D=S, 3 у.о.

Результати електрокардіограми. Ритм синусовий, частота серцевих скорочень 71 уд./хв. Електрична вісь серця відхилена вліво. Блокада лівої ніжки пучка Гіса (ЛНПГ). Великовогнищеві зміни міокарда в передньо-перетинково-верхівковій та бокових ділянках лівого шлуночка. Не виключено аневризму лівого шлуночка.

Швидкий тест на тропонін I, КФК-МВ та міоглобін – негативний.

Результати лабораторних досліджень пацієнтки наведено в таблиці.

Після огляду, вивчення результатів лабораторних досліджень та інструментальних обстежень, а також консультації суміжних спеціалістів був встановлений клінічний діагноз.

Основний. Цукровий діабет 2 типу, тяжка форма, у стадії субкомпенсації.

Ускладнення. Автономна кардіальна нейропатія (безсимптомна ішемія міокарда). Діабетична полінейропатія нижніх кінцівок. Хронічна хвороба нирок I-II ст.: Діабетична нефропатія 4 ст. (?) за Могенсеном.

Супутні. Гіпертонічна хвороба III ст., 2 ст., ризик – дуже високий. Ішемічна хвороба серця: постінфарктний (давність?) та атеросклеротичний кардіосклероз. Стенокардія напруги, функціональний клас II. Повна блокада ЛНПГ. Серцева недостатність IIA (функціональний клас II за NYHA). Змішана (дисциркуляторна та дисметаболічна) енцефалопатія II ст. Поширений остеохондроз хребта з больовим синдромом.

До госпіталізації пацієнтка отримувала таке лікування:

1. Інсулін НПХ: 30 ОД перед сніданком, 20 ОД о 22:00.
2. Інсулін прандіальний: по 10 ОД перед сніданком, обідом та вечерею.
3. Периндоприл/індапамід/амлодипін (10/2,5/10 мг) по 1 таблетці вранці.

Згідно з рекомендаціями консенсусу EASD-ADA 2018 пацієнтці було скориговано схему терапії. По-перше, було додано метформін у дозі 1000 мг 2 рази на добу як базовий препарат у лікуванні ЦД 2 типу.

Також хворій було добавлено емпагліфлозин, який довів свої СС переваги щодо покращення СС прогнозу та збільшення тривалості життя. Окрім ЦЗТ було призначено інші прогнозмодифікуючі препарати, а саме статини, β-блокатор та антиагрегант.

Скоригована схема лікування:

1. Метформін 1000 мг – 1 таблетка 2 р./день.
2. Джардінс® (емпагліфлозин) 10 мг – 1 таблетка на день.
3. Інсулін гларгін (300 ОД/мл) – 20 ОД о 22:00.
4. Небіволол 5 мг – 1 таблетка вранці.
5. Периндоприл/індапамід/амлодипін (10/2,5/10 мг) – 1 таблетка вранці.
6. Розувастатин 20 мг – 1 таблетка на ніч.
7. Ацетилсаліцилова кислота 75 мг – 1 таблетка на ніч.

Наведений клінічний випадок ілюструє проблему, з якою часто доводиться стикатися практичним лікарям при призначенні ЦЗТ пацієнтам із ЦД 2 типу. Згідно з алгоритмом EASD-ADA 2018 вибір цукрознижувального препарату (ЦЗП) залежить від наявності в пацієнта діагностованого атеросклеротичного захворювання, тобто ІХС, атеросклеротичної цереброваскулярної хвороби, атеросклерозу артерій нижніх кінцівок тощо. У разі виявлення такої патології лікарю необхідно призначити ЦЗП із доведеною ефективністю щодо зниження кардіоваскулярних подій, передусім серцево-судинної та загальної смертності. У консенсусі EASD-ADA 2018 підкреслюється, що такі докази є лише для препаратів групи іНЗКТГ2 (емпагліфлозину і канагліфлозину), а також агоністів рецепторів до ГГП-1 (ліраглутиду, семаглутиду і ексенатиду пролонгованого вивільнення).

Якщо ж хворий на ЦД 2 типу не має діагностованого ССЗ, вибір ЦЗП є дуже розлогим, а лікарю потрібно опікуватися лише максимально можливим усуненням ризику виникнення гіпоглікемій, набору ваги або, якщо є можливість, мінімізацією витрат пацієнта на лікування.

На жаль, у рутинній клінічній практиці лікарю, через брак часу або діагностичних можливостей, не вдається швидко визначитися з наявністю атеросклеротичної хвороби в пацієнта. З огляду на тяжкий інвалідизуючий характер такої хвороби, як ЦД 2 типу, ранній його початок ще на стадії прediабету, прихований перебіг упродовж тривалого часу атеросклеротичного ураження, доцільно більшість пацієнтів із ЦД 2 типу вважати такими, що мають атеросклеротичне ССЗ, і призначати препарати з доведеною серцево-судинною ефективністю (для нашої країни це емпагліфлозин і ліраглутид), що й було продемонстровано на прикладі пацієнтки з наявною безсимптомною ішемією міокарда й атиповим безбольовим перебігом інфаркту міокарда.

Для покращення комплаєнсу доцільним є застосування фіксованих комбінацій. Комбінація метформіну та емпагліфлозину в Україні представлена препаратом Сінджарді® (компанія «Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина) в дозі 1000/12,5 мг для прийому 2 рази на добу, який уже зарекомендував себе як безпечний та ефективний цукрознижувальний лікарський засіб.

Таблиця. Результати лабораторних досліджень пацієнтки

Показник	Значення
ЗАК	N
ЗАС: Кетони Глюкоза Білок pH ρ Осад	 «–» «++++» 111 ммоль/л «±» 0,1 г/л 5,0 1,030 б/о
Креатинін	69 мкмоль/л
ШКФ EPI	89,2 мл/хв/1,73 м²
Білірубін загальний	17,5 мкмоль/л
АСТ	20 ОД/л
АЛТ	15 ОД/л
ЛФ	107 ОД/л
ГГТП	27 ОД/л
Загальний білок	74 г/л
Альбумін	44 г/л
Сечова кислота	169 мкмоль/л
Na	137,7 ммоль/л
K	3,9 ммоль/л
Ca іонізований	1,13 ммоль/л
Фосфор	1,29 ммоль/л
Магній	0,83 ммоль/л
Ліпідограма: Загальний холестерин ХС ЛПНЩ ХС ЛПВЩ Тригліцериди	 7,55 ммоль/л 4,63 ммоль/л 1,64 ммоль/л 1,35 ммоль/л
HbA_{1c}	7,2%
Глікемічний профіль: • Натще • 2 год після сніданку • 2 год після обіду • 2 год після вечері	 5,97 ммоль/л 7,8 ммоль/л 8,13 ммоль/л 9,98 ммоль/л

Примітки: ЗАК – загальний аналіз крові; ЗАС – загальний аналіз сечі; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації (за формулою EPI); АСТ – аспартатамінотрансфераза; АЛТ – аланінамінотрансфераза; ЛФ – лужна фосфатаза; ГГТП – гама-глутамілтранспептидаза; ХС – холестерин; ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності.

Після закінчення роботи сесії у лікарів була можливість поставити практичні питання експертам. Наводимо деякі з цих питань.

? Препарат емпагліфлозин випускається в дозах 10 мг і 25 мг. Яку дозу треба вибирати для початку лікування і яке це має значення для пацієнта?

– Згідно з результатами дослідження EMPAREG показники серцево-судинного ризику не є дозозалежними, тому з цього погляду дозування неважливе. Зрозуміло, що в умовах реальної клінічної практики більш обґрунтованим буде починати з нижчої дози – 10 мг на добу, у разі необхідності додаткового глікемічного контролю дозу можна збільшити до 25 мг на добу. Виключенням є пацієнти з ожирінням – у них стартову терапію доцільно починати відразу з 25 мг.

? Пацієнт із компенсованим ЦД 2 типу знаходиться на подвійній цукрознижувальній терапії (метформін плюс препарат сульфонілсечовини). У нього діагностують атеросклеротичну кардіоваскулярну хворобу. Якою має бути тактика лікаря?

– Як уже було неодноразово сказано, на сьогодні питання рівня глікемії відходить на другий план. Метою лікування має бути покращання прогнозу, а для цього необхідно призначити інгібітор НЗКТГ2 (емпагліфлозин). Цей препарат рідко призводить до гіпоглікемії, що також дуже важливо для успішної терапії, тому доцільно додати його в якості третього цукрознижувального засобу і потім поступово відмінити препарат сульфонілсечовини.

? Як вести пацієнтів з ЦД 2 типу з інфекціями сечовивідних шляхів (ІСШ)?

– ІСШ спостерігаються доволі рідко. Неускладнене загострення ІСШ не потребує відміни препарату. За умови виникнення ускладнених ІСШ слід розглянути тимчасове припинення лікування препаратом.

Учасники засідання «Школи ендокринолога» вчергове отримали можливість ознайомитися із сучасними рекомендаціями щодо ведення хворих на ЦД 2 типу, основаними на доказовій базі, які спрямовані на покращання СС прогнозу та подовження тривалості життя.

Підготувала ***Анна Кирпач***

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

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В.Г. Майданник, 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

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

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

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

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

Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут 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, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

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

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**

Адреса для листів:
вул. Генерала Шаповала (колишня Механізаторів), 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:
Редакція ..... **(044) 521-86-97**
Відділ маркетингу ..... **(044) 521-86-91 (92, 93)**
Відділ передплати та розповсюдження **(044) 364-40-28**
Газету віддруковано ТОВ «СТУДІЯ 69»
04070, м.Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11.

Підписано до друку березень 2019 р.
Замовлення № 0000016. Наклад **15 000** прим.

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.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

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

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

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

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 (29)**; 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 – 375 грн
- на 6 місяців – 750 грн
- на 12 місяців – 1500 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 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 – 340 грн, на півріччя –170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 510 грн, на півріччя – 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 225 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380 (44) 364-40-28 (29);
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати:
тел.: + 380 (44) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com
www.health-ua.com

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

www.health-ua.com

Willy Marcos Valencia, Ana Palacio та ін., США

Метформін і похилий вік: ефективний контроль глікемії та запобігання наслідкам старіння

Людство здавна проявляє інтерес до такого одвічного питання, як старіння людини, а точніше – збільшення тривалості активного життя. Звичайно, лікарі в різні періоди історії світової медицини працювали над пошуком препаратів, які ефективно впливали б на процеси старіння. Після 60 років успішного використання метформіну з'явилися дані, згідно з якими препарат не тільки поліпшує глікемічний контроль – у нього є й інші ефекти, які потребують подальшого вивчення. Незважаючи на те що вплив метформіну на клінічні наслідки старіння все ще здається теоретичним, результати досліджень із використанням клітинних і тваринних моделей, а також обсерваційних і пілотних клінічних випробовувань свідчать на користь сприятливого впливу метформіну на перебіг старіння.

Зростання частки населення похилого віку в поєднанні з більшою тривалістю життя та поширеністю численних хронічних захворювань призводять до соціально-економічних наслідків, а також до проблем у системі охорони здоров'я і в економічно розвинутих країнах, і в країнах із низьким рівнем життя. Очікується, що до 2050 року світова популяція старше 60 років досягне 2 млрд, тоді як у 2015 р. цей показник складав 900 млн. З них 125 млн були старше 80 років, а до 2050 року це число може вирости до 434 млн. При цьому 80% осіб житимуть у країнах із низьким та середнім рівнем доходу.

Похилий вік, інсулінорезистентність і запальні процеси асоціюються з такими неконтагіозними захворюваннями, як цукровий діабет (ЦД) 2 типу, серцево-судинні захворювання (ССЗ), рак, депресія, деменція, а також стареча астенія, що супроводжується підвищеною уразливістю організму та різким погіршенням стану здоров'я.

Несприятливі прогнози щодо осіб старечого віку з мультиморбідною патологією (поєднанням декількох патологічних станів) додатково обтяжуються психологічними й психічними проблемами (фізичними або когнітивними порушеннями). Усе разом це призводить до зниження якості життя пацієнтів, що старіють, підвищення ризиків повної втрати дієздатності, госпіталізації або смерті. Оскільки наше суспільство в цілому має тенденцію до старіння, зростає й актуальність досліджень із вивчення факторів, здатних збільшувати кількість активних років життя. Саме фармакологічна терапія з використанням таких відомих і водночас безпечних препаратів, як метформін, викликає неабиякий інтерес.

Метформін довів свою ефективність у профілактиці та лікуванні ЦД. На початковому етапі виконання Програми з профілактики діабету (Diabetes Prevention Program) ефективність метформіну в осіб віком >60 років не була очевидною (за результатами показників рівнів глюкози натще та глюкозотолерантного тесту). Однак більш тривале спостереження за пацієнтами з визначенням рівню HbA_{1c} для діагностики ЦД показало, що метформін був ефективним у всіх вікових групах, у тому числі в осіб >60 років, в яких ризик розвитку ЦД зменшився на 21%.

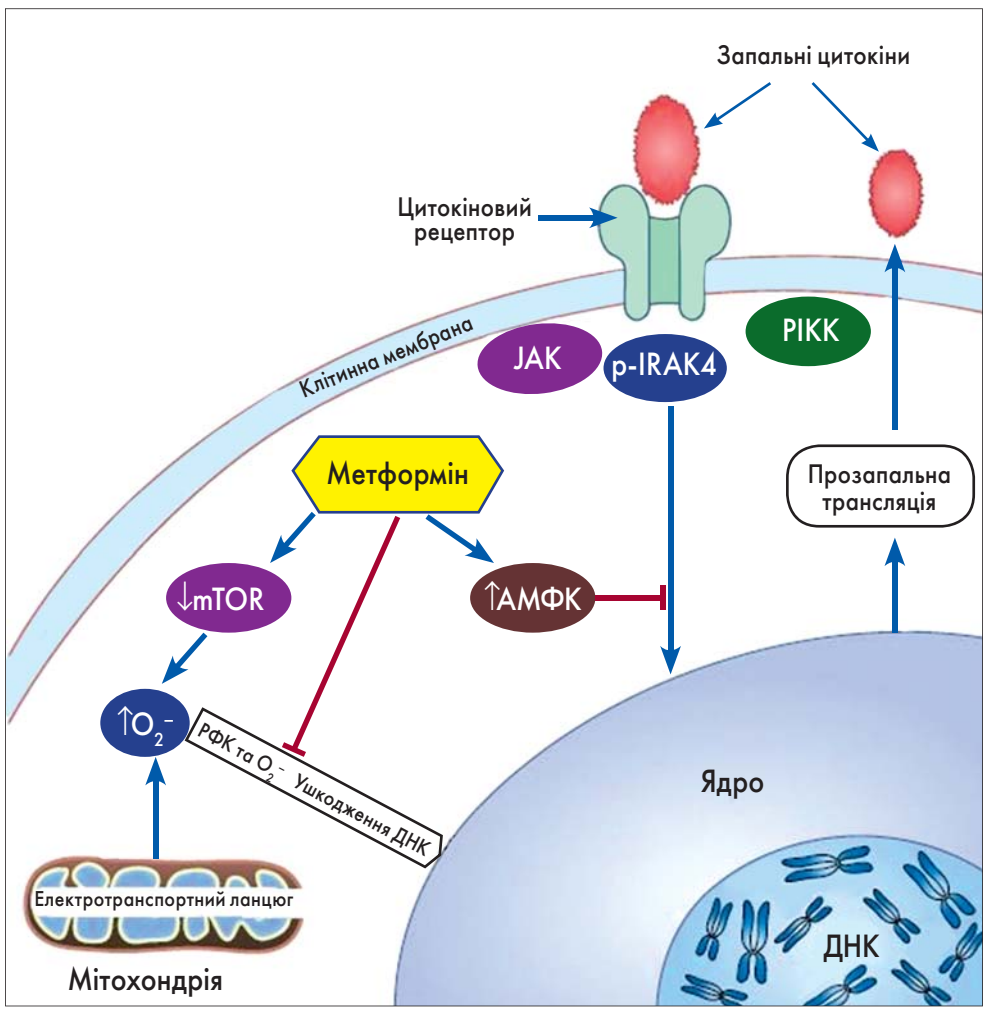


Рис. 1. Антивікові механізми метформіну: запобігання пошкодженню ДНК і запалення; активування АМФ-активованого протеїнкіназного сигнального шляху (АМФК), блокування трансляції ДНК, опосередкованої запальними цитокінами; запобігання пошкодженню ДНК гіперпродукцією супероксиду через прямий вплив на зменшення синтезу РФК, зворотний потік електронів та інгібування сигнальних шляхів mTOR

Примітки: IRAK4 – IL-1-рецептор-асоційована кіназа 4; JAK – сигнальний шлях Янус кінази; O_2^- – супероксид; PIKK – фосфоінозитид-3-кіназа.

Старіння та пов'язані з ним захворювання

Є різноманітні особистісні, культурні та соціальні погляди щодо поняття терміну «старіння» і того, хто ж має вважатися особами похилого віку. Використовуючи хронологічний вік, критерієм для літніх людей у США є вік ≥65 років, тоді як в Європі та інших частинах світу він складає ≥60 років. Загальноприйняті біологічні визначення старіння передбачають зниження здатності до регенерації пошкоджених тканин і погіршення процесів підтримання гомеостазу протягом тривалого часу, що призводить до функціональних відхилень та підвищеного ризику виникнення захворювань чи смерті. Проте ці критерії не беруть до уваги можливість нормального перебігу старіння або навіть старіння без розвитку захворювань.

Захворювання, які залежать від віку або асоційовані з ним

Для того щоби зрозуміти сутність процесу старіння та виявити шляхи впливу на нього, важливо визначити різницю між захворюваннями, що залежать від віку, та захворюваннями, з ним асоційованими. В основі залежних від віку захворювань, таких як ішемічна хвороба серця, цереброваскулярна патологія, ЦД 2 типу, остеопороз та хвороба Альцгеймера, лежать базові процеси старіння, хронічне ушкодження різноманітних структур у результаті хронічного запалення й порушення регуляції клітинного метаболізму. Показники смертності та захворюваності від цих патологій знаходяться в прямій кореляції з віком. Натомість, асоційовані з віком захворювання не обов'язково зумовлені саме старінням. Вони виникають у певному віці, проте з роками їх частота або зменшується, або збільшується менш динамічно. Прикладами таких захворювань є подагра, розсіяний склероз і велика частина онкопатологій.

Механізми старіння

Старіння – складний і багатофакторний процес. Для його пояснення можуть використовуватися фізіологічні та еволюційні теорії. Серед усіх механізмів старіння найбільша увага приділяється вивченню пошкоджень дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) із перспективою інгібування або модифікації процесів, що допоможе зупинити або затримати старіння. Ендогенні джерела пошкодження ДНК включають реактивні форми кисню (РФК), алкілування і гідроліз, тоді як екзогенні передбачають вплив хімічних, ультрафіолетових та інших видів випромінювання. Наступним механізмом старіння на генетичному рівні є оксидативний стрес – процес, при якому вільні радикали пошкоджують ДНК, що, у свою чергу, впливає на трансляцію білка. Більшість даних щодо процесів старіння було отримано під час експериментів на тваринах зі збільшення тривалості їхнього життя. Блокування оксидативного стресу в старих піщанок (віком 15-18 міс) дозволило відновити певні функції до їхнього рівня на молодших стадіях життя, а саме 3-місячних тварин (було оцінено за допомогою лабіринтного тесту для оцінки тимчасової та просторової пам'яті).

Еволюційна теорія старіння передбачає пряму кореляцію збільшення числа мутацій від часу. У той час як спочатку механізми клітинної множинності дають можливість уникнути старіння й смерті, переповнення системи цими мутаціями провокує неефективну трансляцію білків, що знаходить своє відображення в старінні. Починаючи з клітинного рівня, все це веде до порушення функції цілого органу та проявляється в зниженні еластичності шкіри, схильності до новоутворень, зменшенні сили й витривалості, остеопорозі та багатьма іншими станами. Це, у свою чергу, може призвести до розвитку геріатричних синдромів, що супроводжуються збільшенням випадків старечої астенії, делірію та падінь.

Вплив метформіну на механізми старіння

Як відомо на сьогодні, механізми, через які метформін впливає на глікемічний контроль, включають неконкурентне інгібування мітохондріального ферменту гліцерофосфату дегідрогенази, який змінює гепатоцелюлярний окисно-відновний стан, пригнічуючи таким чином перетворення лактату і гліцерину в глюкозу та зменшуючи глюконеогенез у печінці. Як вже зазначалося вище, окрім впливу метформіну на глікемічний контроль цей препарат може впливати на механізми, пов'язані зі старінням (рис. 1). Наприклад, маркери запалення, такі як інтерлейкіни (ІЛ) і фактор некрозу пухлини, активують низку клітинних процесів, що призводять до пошкодження клітин і тканин. ІЛ-6 індукує проліферацію фібробластів і синтез колагену, що веде до ремоделювання міокарду. Це також сприяє розвитку гіпертрофії міоцитів, зниженню скоротливої здатності та запуску апоптозу. Було продемонстровано, що шляхом супресії NF-kB через АМФ-активовані протеїнкіназ-залежні шляхи метформін здатен змінювати перебіг запальних реакцій. Крім того, метформін зменшує утворення РФК завдяки впливу на зворотний потік електронів і мішень рапаміцину (mTOR), результатом чого є зменшення продукції супероксиду, що може індукувати пошкодження та мутації ДНК.

Вважається, що на процеси старіння також впливають високі концентрації церамідів у скелетних м'язах, призводячи до зниження проліферації міобластів, аберантної регуляції клітинного циклу й виникнення старіючого фенотипу міобласту. Дослідження на клітинах продемонстрували, що лікування метформіном стримує негативний вплив церамідів, таким чином запобігаючи старінню міобластів. Покращання стану тканин та їхніх функцій має особливе значення для людей похилого віку із саркопенічним ожирінням, кількість яких зростає.

Інші експериментальні моделі також вказують на те, що метформін здатен збільшувати тривалість життя, затримувати старіння, а також сприяти захисту певних тканин. Є дані на користь кардіопротекторних властивостей метформіну, які реалізуються завдяки стимуляції процесів реваскуляризації, зумовленої ішемією, через вплив на ендотеліальну синтазу оксиду азоту.

Нейропротекторна функція метформіну, як було продемонстровано на клітинних моделях, забезпечується завдяки зменшенню пошкодження нейронів і усуненню недостатності кисню та глюкози, що в подальшому збільшує термін існування нейронів і запобігає етопозид-індукованому апоптозу. На моделі нейробластоми мишей метформін дав можливість нормалізувати клітинну проліферацію, зменшену в результаті прогресування ЦД, та диференціювання нейробластів у гіпокампі. Крім того, використовуючи модель інсулінорезистентності in vitro, було показано, що метформін здатен запобігати молекулярним і патологічним змінам, характерним для хвороби Альцгеймера.

Дослідження клінічних ефектів метформіну поза межами контролю глікемії розпочалися після виявлення його властивості зменшувати серцево-судинні ризики у хворих на ЦД. Відтоді зростає кількість досліджень, що свідчать про клінічні переваги метформіну, та цікавість до них. На рисунку 2 схематично зображено потенційні клінічні переваги метформіну при старінні.

Здоров'я серцево-судинної системи

Нещодавно проведене когортне дослідження за участю американських ветеранів старшої вікової групи, що страждали на ЦД 2 типу, показало, що метформін знижує в них ризик розвитку ССЗ. Так, ймовірність ССЗ зменшилася на 6% у порівнянні зі здоровими особами, на 18% – у тих, хто мав ризик старечої астенії, а також на 48% – у хворих із високим серцево-судинним ризиком. В іншому масштабному подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні було оцінено кардіометаболічні властивості метформіну в дорослих із ЦД 1 типу (протягом ≥5 років) і високим ризиком ССЗ. Середній вік учасників дослідження склав 55,2±8,5 року, 88% мали надмірну вагу або ожиріння. При оцінці товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії (сурогатний маркер ССЗ) через 3 роки не спостерігалося відмінностей від отриманих первинних результатів. Проте на основі проведеного аналізу максимальної товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії було виявлено зниження маси тіла, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, а також зменшення прогресування атеросклерозу. Ці результати свідчать про здатність метформіну зменшувати ризик ССЗ.

Зниження ваги

Декілька досліджень виявили невелику, але потенційно сприятливу для здоров'я втрату ваги на тлі лікування метформіном у хворих на ЦД, в осіб без ЦД, а також у тих, у кого спостерігалися фактори ризику. Метформін не визнаний препаратом для боротьби з ожирінням, проте на практиці лікарі часто призначають його за показаннями, не зафіксованими в офіційній інструкції, пацієнтам з ожирінням та високим ризиком розвитку ЦД.

Запалення, ендотеліальна функція та ангіогенез

Метформін помірно знижує рівень С-реактивного білка, що визначається високочутливим методом, та покращує ендотеліальну функцію. І хоча ці зміни можуть бути частково зумовлені втратою ваги, метформін чинить додатковий вплив на перебіг запалення, ендотеліальну функцію та ангіогенез, що обґрунтовує переваги даного препарату в боротьбі проти процесів старіння. Показові дані було отримано під час пілотного плацебо-контрольованого дослідження (ПКД) за участю жінок без ЦД, в якому метформін, крім поліпшення показників судинної функції, покращив толерантність до фізичних навантажень: зменшив максимальну депресію сегмента ST, показник шкали Дюка й виникнення загрудинного болю. Ці знахідки додатково підкреслюють здатність метформіну знижувати ССЗ та його користь при застосуванні в якості додаткової терапії для зменшення факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, у тому числі смерті. Проте, зважаючи на те що такі ефекти найчастіше спостерігались у хворих на ЦД, необхідні подальші дослідження щодо встановлення впливу метформіну на ризик ССЗ в осіб без ЦД.

Психологічне здоров'я
Депресія

В одному з ПКД, проведених у Китаї за участю хворих на ЦД 2 типу та депресію легкого чи середнього ступеня, метформін сприяв покращанню симптомів депресії, що, можливо, було пов'язано з хорошим глікемічним контролем. Враховуючи велику поширеність депресії в літніх людей, ці результати вважаються доволі вагомими.

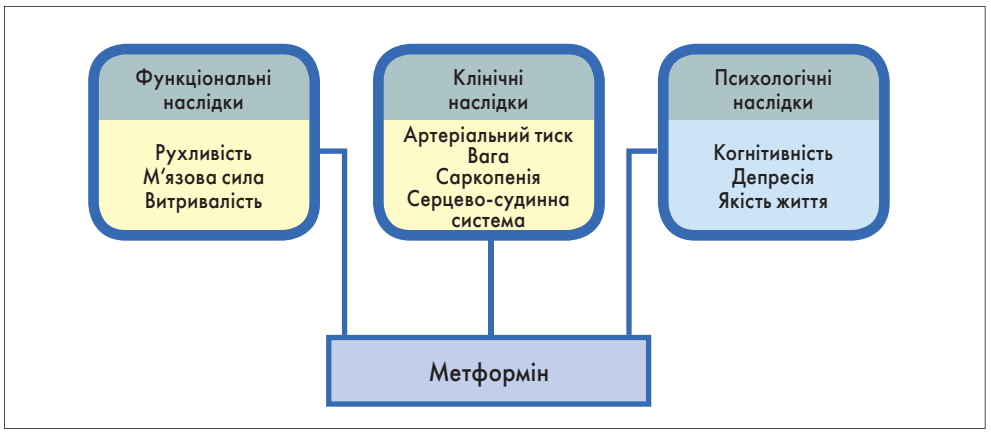


Рис. 2. Потенційні клінічні точки прикладення дії метформіну, крім забезпечення глікемічного контролю

Когнітивна функція

Також є свідчення щодо впливу метформіну на когнітивні процеси. Обсерваційні дослідження вказують на регресію легких когнітивних розладів (ЛКР) і проявів деменції серед хворих на ЦД, що приймають метформін, у порівнянні з тими, хто використовує інші лікарські засоби або зовсім не вживає гіпоглікемічні препарати. Наприклад, дослідження, проведене в Тайвані за участю осіб віком ≥50 років, виявило, що призначення метформіну значуще знижує ризик розвитку деменції порівняно з тими, хто його не приймав. В іншій роботі вчені оцінювали результати 365 учасників у віці ≥55 років, отримані в довготривалому Сінгапурському дослідженні з вивчення процесів старіння. Було показано, що використання метформіну пов'язано з меншим ризиком виникнення ЛКР.

Ще в одному дослідженні на Тайвані було проаналізовано інформацію бази даних щодо страхування 67 731 особи; виявлено, що ризик деменції на тлі прийому метформіну був нижче за такий при використанні інших гіпоглікемічних препаратів. Однак необхідно зазначити, що через обсерваційний характер дизайну наукової роботи і незважаючи на спроби адаптації моделей по відношенню до таких характеристик, як вік, освіта, тривалість ЦД, ССЗ та інших факторів ризику, їхній вплив на неточність результатів досліджень залишається ймовірним.

Разом із тим, незважаючи на певні обмеження, нещодавнє пілотне клінічне дослідження підтвердило отримані раніше результати щодо здатності метформіну поліпшувати когнітивні процеси в осіб і без ЦД. 80 хворих віком 55-90 років із мнестичними ЛКР, яким не проводилося лікування ЦД, були рандомізовані для прийому метформіну або плацебо й обстежені протягом 12 місяців. Пацієнти, яким було призначено метформін, продемонстрували клінічне покращання в ході тесту вибіркового нагадування (Selective Reminding Test) навіть після їх розподілу за вихідними даними шкали оцінки хвороби Альцгеймера – когнітивної субшкали (ADAS-cog).

З іншого боку, висловлюються занепокоєння щодо можливого несприятливого впливу метформіну на пізнавальну функцію в осіб похилого віку. Дослідники повідомили про погіршення агрегації білка тау в поєднанні з патологічною поведінкою або порушенням просторової пам'яті та гостроти зору на моделях мишей літнього віку. Нещодавно було опубліковано результати аналізу когнітивної функції у хворих, які лікувалися метформіном протягом 8-10 років. І хоча думку про переваги тривалої терапії метформіном не було підтверджено, не встановлено й її негативного впливу.

Фізична функція

Як уже зазначалося, на підтримку використання метформіну для корекції функціональних порушень виступає потенційно ефективне призначення його хворим із саркопенічним ожирінням завдяки здатності метформіну впливати на скелетні м'язи. На сьогодні під питанням залишається властивість метформіну підсилювати фізичні функції та мобільність літніх людей чи запобігати їх зниженню. Однак в обсерваційному дослідженні метформін продемонстрував схильність до зменшення розвитку старечої астенії та інших супутніх захворювань, асоційованих із віком.

Метформін є безпечним препаратом для застосування в пацієнтів старшої вікової групи

Метформін успішно застосовується для тривалого лікування літніх людей і є препаратом першої лінії терапії ЦД 2 типу. Він також може призначатися довготривалими курсами для запобігання розвитку ЦД. Для пацієнтів, які раніше ніколи не отримували метформін, безпечним вважається його початкове призначення в дозі 500 мг на добу з подальшим повільним титруванням до цільової дози 1000 мг 2 р./день (щоби впевнитись у толерантності хворого до нього) за умови, що швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) дорівнюється >45 мл/хв$^{-1}$ [1,73 м]$^{-2}$. У цих пацієнтів важливо проводити контроль функції нирок, а за умови появи ознак захворювання нирок (наприклад, якщо в сироватці крові виявляється раптове підвищення креатиніну) необхідно відмінити метформін. Після корекції стану прийом препарату може бути відновлений доти, доки ШКФ залишається >30 мл/хв$^{-1}$ [1,73 м]$^{-2}$.

Тривають дискусії щодо побічної дії метформіну, зокрема такої, як розвиток лактоацидозу. Проте частота виникнення небажаних реакцій настільки мала, що в більшості клінічних випадків профілактичний підхід полягає в тимчасовому утриманні від призначення метформіну в стаціонарних умовах, на тлі гострого пошкодження нирок, за необхідності проведення досліджень із використанням йодовмістних контрастних речовин, або в разі розвитку гострих тяжких захворювань, що супроводжуються гіпоксією (усі вони збільшують ризик лактоацидозу), після чого терапію метформіном відновлюють.

Отже, крім впливу на глікемічний профіль та запобігання наслідкам ЦД, метформін має плейотропні ефекти щодо впливу на деякі механізми старіння. Дослідження на культурах клітин і тваринах виявили, що метформін пригнічує процеси старіння завдяки впливу на запальні маркери, NF-κB, РФК і mTOR, таким чином зменшуючи пошкодження ДНК. Крім того, метформін знижує церамід-залежне ураження міобластів. Обсерваційні дослідження показали, що метформін знижує в пацієнтів ризик розвитку ССЗ, раку, депресії і старечої астенії, а пілотні виявили потенційну дію метформіну щодо зменшення ЛКР. У майбутніх дослідженнях слід оцінити здатність метформіну знижувати рівень загальної смертності, смертності від ССЗ, інсульту, а також – запобігти розвитку залежних від віку захворювань або уповільнити їх розвиток та поліпшити фізичні або когнітивні функції. З огляду на високий профіль безпеки та тривалий досвід використання метформіну, він може стати фармакологічною зброєю в боротьбі проти поліморбідності та старіння як у хворих на ЦД, так і в осіб без нього.

Valencia W.M., Palacio A., Tamariz L., Florez H. Metformin and ageing: improving ageing outcomes beyond glycaemic control. Diabetologia. 2017 Sep; 60(9):1630-1638.

Реферативний переклад з англ.
Тетяни Радіонової

DIABETES UK
KNOW DIABETES. FIGHT DIABETES.

Британская профессиональная конференция диабетологов – 2019

6-8 марта в Ливерпуле (Великобритания) состоялась Diabetes UK Professional Conference – 2019. Программа мероприятия носила мультидисциплинарный характер и включала в себя лекции и практические семинары, на которых обсуждались результаты новейших клинических исследований в области диабетологии. О некоторых из них мы расскажем в этом обзоре.

«Поддерживаемая самопомощь» у взрослых со слабовыраженным либо умеренным нарушением обучаемости и сахарным диабетом (СД) 2 типа: возможно ли индивидуальное рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) с наличием согласия? Хорошая выполнимость РКИ при СД.

A.M. Russell и соавт.

Цели. У людей с нарушением обучаемости отмечаются высокие показатели ожирения и СД 2 типа. Их редко включают в исследования, касающиеся лечения СД. Целью данной научной работы было определить, выполнима ли 3-я фаза индивидуального прагматического РКИ у пациентов с так называемой «поддерживаемой самопомощью».

Методы. Взрослые пациенты с СД 2 типа, со слабовыраженным или умеренным нарушением обучаемости, были индивидуально рандомизированы для проверки выполнимости РКИ при поддерживаемой самопомощи по сравнению с обычным уходом. Обоснованные поправки были внесены в материалы информирования и согласия, процессы отбора и исследования. Исследователи вели журналы, оценивая процесс отбора после каждого посещения пациента. Участников РКИ попросили оценить процессы исследования и материалы. Качественные данные были записаны дословно и проанализированы в основном анализе.

Результаты. Примеры обоснованных поправок даны в каждой из ключевых областей. Из включенных в РКИ 82 участников 77 (94%) предоставили данные по результатам. Средний возраст участников, среди которых 42 (51%) были женщинами, составил 56 лет; 58 (71%) идентифицировали человека, принимающего участие в «поддерживаемой самопомощи». Среднее базовое значение гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) составляло 56 ммоль/л (стандартное отклонение (СО) 15,7); средний индекс массы тела (ИМТ) был равен 34 кг/м^2. Цели, устанавливаемые участниками, в основном касались изменения диеты или повышения физической активности. Только примерно 50% участников получали помощь от своего помощника во время испытания. Оба основных показателя первичной конечной точки (HbA_{1c}, ИМТ) продемонстрировали изменения в группе самопомощи с величиной эффекта >0,3, указав на чувствительность к изменениям.

Заключение. С обоснованными поправками возможно включать в РКИ и сохранять участников со слабовыраженным либо умеренным нарушением обучаемости и СД 2 типа, а также брать образцы проб крови для анализа исходов СД.

Рекомендуемая врачами коррекция образа жизни у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) с/без сердечно-сосудистой и метаболической (ССМ) сопутствующей патологии: европейское исследование в реальных условиях

K. Hallsworth и соавт.

Цели. Изучение соответствия между руководствами, врачебными рекомендациями и имплементацией пациентом относительно коррекции образа жизни при НАСГ.

Методы. Результаты были получены в ходе выполнения специальной программы 20185EU Adelphi по заболеваемости НАСГ, являющейся осуществленным в реальных условиях перекрестным обзором. Врачи заполнили анкеты, описывающие пять последовательно взятых пациентов с НАСГ. Этих же пациентов попросили предоставить дополнительную информацию. Врачи сообщили о сопутствующих патологиях и клинических характеристиках. Пациенты – о связанных с их образом жизни и весом факторах. Больные были классифицированы в соответствии с отсутствием либо наличием сопутствующих ССМ патологий (СД 2 типа, ожирение, гипертензия, дислипидемия, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, заболевание периферических сосудов и цереброваскулярные заболевания).

Результаты. Данные на 1353 пациентов с НАСГ предоставили 270 врачей (48% гепатологов, 52% гастроэнтерологов). В 541 случае имелись ответы как врачей, так и пациентов: только с НАСГ было 24% больных, а с НАСГ в сочетании с сопутствующей ССМ патологией – 76%. Пациенты только с НАСГ имели более низкий средний ИМТ по сравнению с теми, у кого НАСГ был отягощен сопутствующей ССМ патологией (29,4 против 33,5 соответственно). Также в первом случае (только НАСГ) врачи с меньшей вероятностью советовали снижение веса, чем во втором (НАСГ + ССМ патология) (75 против 93% соответственно). Больные только НАСГ сообщили о реже рекомендуемом врачами контроле веса (52 против 72%), увеличении физических упражнений (54 против 70%) и сокращении потребления продуктов с высоким содержанием глюкозы (58 против 72%). Пациенты только с НАСГ меньше, чем таковые с НАСГ + ССМ патология, беспокоятся о своем весе (35 против 6%), считая его «нормальным» (24 против 2%), их меньше входит в группу пациентов с потерей веса (14 против 8%), они реже используют безрецептурные препараты для снижения веса (7 против 17%) или посещают врачей-диетологов (26 против 50%). Все результаты показали $p \leq 0,05$.

Заключение. Рекомендации руководств EASL/EASD/EASO по НАСГ пропагандируют коррекцию образа жизни. Реальные же данные свидетельствуют, что чаще всего эта коррекция проводится у пациентов с НАСГ в сочетании с сопутствующей ССМ патологией и реже – у больных только НАСГ. Частично это может объясняться различиями в практике между группами специалистов, причем неспециалисты по СД с меньшей вероятностью порекомендуют пациентам изменить образ жизни. Пациентам только с НАСГ требуются дополнительные гарантии по управлению образом жизни.

Связь между селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и гликемическим контролем: систематический обзор и метаанализ РКИ

T. Tharmaraja и соавт.

Цели. Влияние СИОЗС на гликемический контроль противоречивы. Мы систематически рассматривали связь СИОЗС с контролем гликемии и прочими ведущими изменениями.

Методы. Мы систематически искали плацебо-контролируемые рандомизированные исследования воздействия СИОЗС на гликемию (уровень глюкозы крови натощак или HbA_{1c}) как основную или вторичную конечную точку. Метаанализ случайных эффектов проводился для того, чтобы вычислить результат лечения в целом. Методом метарегресса было проверено, изменялись ли депрессия, СД 2 типа, инсулинорезистентность (ИР) и потеря веса в результате лечения.

Результаты. В метаанализ были включены 16 РКИ (n=835). В целом СИОЗС улучшили гликемический контроль по сравнению с плацебо (общая величина эффекта (ES) = -0,34; 95% ДИ от -0,48 до -0,21; $p<0,001$; $I2=0\%$). В частности, флуоксетин (ES= -0,29; 95% ДИ от -0,54 до -0,05; $p=0,018$) и эсциталопрам/циталопрам (ES= -0,33; 95% ДИ от -0,59 до -0,07; $p=0,012$), превзошли плацебо, в отличие от пароксетина. Результаты были сопоставимыми как у отобранной популяции с депрессией, так и в когорте участников без нее. Более выраженный эффект отмечался у больных СД ($p<0,001$), чем у пациентов без него ($p=0,061$). Начальная ИР ($p=0,46$) и потеря веса ($p=0,93$) не влияли на изменения. Гетерогенность для всех исследований была незначительной.

Заключение. СИОЗС следует считать улучшающими гликемический контроль вне зависимости от статуса депрессии или изменений в весе. Будущие исследования должны изучить СИОЗС в качестве первичной или вторичной профилактики СД 2 типа.

Психосоциальное влияние диабета, сочетанного с тяжелым психическим заболеванием: сравнение результатов исследований DAWN-SMI (Диабет. Отношение. Пожелания. Потребности – Тяжелое психическое заболевание) и DAWN2 (Диабет. Отношение. Пожелания. Потребности – 2)

Дж. Тейлор и соавт.

Цель. Пациенты с тяжелыми психическими заболеваниями, например шизофренией или биполярным расстройством, имеют в 3 раза больший риск развития СД, чем в среднем в популяции. В связи с тем что сегодня имеется недостаточно сведений о влиянии СД на эту когорту больных, в указанном исследовании изучалась степень психосоциальных проблем пациентов с тяжелым психическим заболеванием и СД, а также проведено сравнение этой группы больных с популяцией больных СД в целом.

Методы. Мы сравнили данные (охватывающие разные группы) 258 взрослых пациентов (в возрасте >18 лет) с СД и тяжелым психическим заболеванием (Англия, 2017-2018) с имеющимися данными 500 взрослых больных только СД, полученными в Великобритании в ходе исследования DAWN2 (2012). В статье представлены результаты изучения отличий между указанными двумя группами пациентов. Анализ величины эффекта использовался для определения количества различий между этими двумя популяциями.

Результаты. Результаты исследования показывают, что у больных СД и тяжелым психическим заболеванием более низкие показатели качества жизни, связанные с состоянием здоровья (d=0,47; 95% ДИ 0,35-0,69), и психологического благополучия (d=0,64; 95% ДИ 0,46-0,80], а также повышенный уровень диабетического дистресса (d=0,34; 95% ДИ 0,19-0,46) по сравнению с больными только СД. Пациенты с СД и тяжелым психическим заболеванием также с большей, по сравнению с больными только СД, вероятностью сообщают о негативных воздействиях СД на их физическое здоровье (69 против 59% соответственно), работу или учебу (43 против 23%) и эмоциональное благополучие (58 против 47%).

Заключение. Социально-психологическое влияние СД сильнее выражено у больных с тяжелым психическим заболеванием. Чтобы минимизировать недопустимое неравенство в последствиях СД, пациенты с сочетанием тяжелого психического заболевания и СД требуют индивидуальной, персонализированной поддержки в лечении СД.

Субоптимальные показатели комплаенса у пациентов с СД: новый метод жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии ЖХ-МС/МС для оценки несоблюдения режимов приема препаратов

P.G. Gupta и соавт.

Предисловие. СД 2 типа – сложное хроническое заболевание, связанное с опасными для жизни осложнениями. Отсутствие комплаенса является сегодня частой проблемой у больных СД 2 типа, вследствие чего 33% из них не получают оптимальную пользу от терапии из-за несоблюдения режима приема лекарств. Нами был разработан уникальный и надежный биохимический метод, позволяющий обнаружить присутствие 60 наиболее

распространенных сердечно-сосудистых препаратов в точечной пробе мочи.

Цель. Необходимо было определить распространенность несоблюдения режимов приема антидиабетических и сердечно-сосудистых препаратов у больных СД 2 типа в условиях первичной медицинской помощи.

Материалы и методы. Метод ЖХ-МС/МС использовался для выявления присутствия противодиабетических и сердечно-сосудистых препаратов в моче у 256 пациентов из 6 различных клиник Великобритании. Образцы мочи были одобрены для тестирования на несоблюдение режимов приема препаратов после определения обычного альбумин-креатининового отношения (ACR). Основная демографическая информация (в т.ч. возраст, пол) и биохимические лабораторные значения для ACR, HbA_{1c} и липидного профиля были получены ретроспективно из лабораторной базы данных.

Результаты. Полностью или частично отсутствовал комплаенс к приему противодиабетических и сердечно-сосудистых препаратов (общее несоблюдение 5,5%, частичное – 21,5%) у 27% (n=69) пациентов. К приему статинов отсутствовала приверженность у самого количества пациентов (21%; n=42/198), в то время как «не-низшее несоблюдение» составило 8% (n=27/337). После поправки на возраст и пол с использованием анализа ковариации (ANCOVA) среднее значение ACR, HbA_{1c} и липидных профилей оказалось статистически выше для неприверженных пациентов по сравнению с приверженными.

Вывод. У пациентов с СД в условиях первичной медицинской помощи часто встречается отсутствие комплаенса к лечению. Маркеры гликемического и липидного контроля, а также почечной функции были значительно хуже у не приверженных к лечению больных. Новый анализ мочи с помощью метода ЖХ-МС/МС может применяться в обычных клинических условиях.

Создание лечебных учреждений, безопасных для больных СД

Э.Дж. Уоттс

Цели. Что делает пребывание в больнице безопасным для людей с СД? В рамках Diabetes UK мы намеревались найти ответ на этот вопрос и проинформировать о программе по улучшению стационарного лечения пациентов с СД.

Метод. В течение 18 мес мы посетили более чем 25 больниц и пообщались с бригадами медиков, которые ведут стационарных больных СД, управляющими лечебных учреждений, врачами-стажерами, средним медицинским персоналом и пациентами. Анализ полученных нами сведений дал нам всестороннее понимание ситуации относительно стационарного лечения СД, а также примеры хорошей практики.

Результаты. Проделанная нами масштабная работа позволила дифференцировать все факты по шести категориям и сформулировать 25 рекомендаций.

Итак, мы установили, что для безопасности больных СД в стационаре необходимы:

- мультидисциплинарные команды для ведения пациентов с СД во всех лечебных учреждениях;
- сильное клиническое руководство бригад ведения больных с СД в стационаре;
- компетентные сотрудники национальной системы здравоохранения в области СД;
- лучшая поддержка в больницах людей с целью принятия ими самостоятельного контроля над заболеванием;
- лучший доступ к имеющимся современным системам и технологиям;
- увеличение помощи больницам в обучении на ошибках.

Резюме. В октябре 2018 года отчет о проведенной работе был разослан во все лечебные учреждения в Англии с запросом принять меры для улучшения стационарного лечения больных СД.

39 млн человек было проинформировано о результатах нашей работы через СМИ. Сообщества Национальной службы здравоохранения (NHS), включая Комиссию по контролю качества медицинского обслуживания (CQC) и Clinical Networks согласились объединить свои усилия. Мы ожидаем увидеть улучшение результатов лечения стационарных пациентов с СД, подтвержденное аудитом.

Измерение С-пептида у больных с клиническим диагнозом СД 1 типа улучшает точность диагностики и может позволить отменить инсулинотерапию у некоторых больных

Е. Foteinopoulou и соавт.

Предисловие. Установить точную причину не всегда возможно, поэтому клинический диагноз некоторых пациентов с СД 1 типа может быть неправильно классифицирован.

Цель. Изучение в условиях клиники возможностей обычного тестирования С-пептида реклассифицировать этиологию диабета.

Методы. В нашем Центре для пациентов с СД 1 типа последние 3 года осуществляется рутинное серологическое

тестирование С-пептида с помощью иммунологического анализа ARCHITECT. Уровень С-пептида ≥200 пмоль/л инициировал поиск других причин диабета.

Результаты. Из 637 обследуемых пациентов 548 (86%) имели уровень С-пептида <200 пмоль/л, что согласовывается с диагнозом СД 1 типа. У 89 (14%) больных уровень С-пептида был равен ≥200 пмоль/л. У 11 – >900 пмоль/л с отрицательными аутоантителами. Диагноз у этих пациентов был пересмотрен в пользу СД 2 типа. Инсулинотерапия 5 пациентов была заменена альтернативным противодиабетическим лечением. У 18 пациентов уровень С-пептида равнялся 600-900 пмоль/л, при этом у 6 было по крайней мере одно положительное аутоантитело и, как все полагали, СД 1 типа. Один из этих пациентов прекратил прием инсулина и лечился пероральными противодиабетическими средствами. Отрицательные аутоантитела были выявлены у 10 больных, из которых 6, как полагали, имели СД 2 типа. У 1 пациента была обнаружена мутация гена HNF1a, и больному отменили инсулинотерапию. У 60 пациентов С-пептид составлял 200-600 пмоль/л. У 28 пациентов были положительные аутоантитела, у 22 – отрицательные. У 1 пациента был диагностирован митохондриальный диабет, у 2 больных обнаружили мутацию гена HNF4a.

Заключение. Тестирование С-пептида у пациентов с СД 1 типа улучшает точность диагностики и может в некоторых случаях способствовать отмене инсулинотерапии.

Инсулин деглюдек при СД 1 типа: ориентир на гликемический контроль, вес и частоту госпитализаций

P. Connelly и соавт.

Цели. В нашем Центре мы используем инсулин деглюдек в качестве 2-й или 3-й линии терапии инсулином у больных СД 1 типа, имеющих проблемы в достижении целевых уровней гликемии. Мы изучили причины перехода на инсулин деглюдек и его влияние на показатели HbA_{1c}, веса и частоту случаев госпитализации в нашей популяции.

Методы. Были использованы электронные записи историй болезни и клинические базы данных (SCI – Диабет), для того чтобы идентифицировать всех больных СД 1 типа, использующих инсулин деглюдек, которые посещают Центр диабета больницы Стобхилл (г. Глазго, Шотландия). Фиксировались за 12 мес до перехода на терапию инсулином деглюдек причины выбора этого препарата, его дозы, HbA_{1c}, вес и случаи госпитализации. Сопряженный t-тест использовался для сравнения данные (SPSS, Версия 22).

Результаты. В исследование были включены 174 пациента (94 мужчины, 80 женщин, средний возраст – 44 года). Средняя продолжительность наблюдения составляла 241 день. Терапию инсулином гларгин или детемир применяли 87% пациентов. При этом отмечались: проблемы с приверженностью к соблюдению режима терапии; рецидивирующий диабетический кетоацидоз и гипогликемия, ставшие основными причинами замены препарата. Изменение лечения также было связано со снижением уровня HbA_{1c} (83,3±22 против 79,1±19 ммоль/моль; p=0,008), дозой базального инсулина (36±16 против 27±17 ЕД; p<0,001), соответствующим увеличением веса (76,7±17 против 78,1±18 кг; p=0,006). За 12 мес, предшествовавших лечению, 38 больных были госпитализированы непосредственно из-за диабета, повторно обратились за консультацией 15.

Заключение. Переход на лечение инсулином деглюдек было связано со снижением уровня HbA_{1c} и дозы базального инсулина, а также сопутствующим увеличением веса. В среднем за 8 мес наблюдения после перехода на лечение инсулином деглюдек отмечалась тенденция к снижению количества госпитализаций, вызванных СД.

Соблюдение рекомендаций относительно физической активности у жителей Великобритании афро-карибского (AFC) происхождения с диабетом 2 типа

E. Bulut и соавт.

Цель. Занятия умеренной и интенсивной физической активностью (MVPA) по 150 мин в неделю является ключевой задачей самопомощи у пациентов с СД. У здорового населения Великобритании AFC происхождения уровень физической активности обычно ниже, чем у представителей европеоидной расы.

Это исследование ставило своей целью определение уровней MVPA и выполнение рекомендаций относительно физической активности у взрослой популяции пациентов AFC происхождения с СД 2 типа.

Методы. Физическая активность была измерена в течение 72 ч у пациентов AFC с СД 2 типа с помощью акселерометра (Motion Watch 8, CamNtech Ltd, UK). Минуты участия в непрерывной активности MVPA (длительность периодов ≥10 мин) были включены в анализ определения среднего числа минут в день, а затем экстраполировались для получения данных за неделю. Для вычисления описательной статистики использовался SPSS 25.0.

Результаты. В анализ были включены 70 участников [66% женщин; 51% лиц африканского происхождения; средний возраст – 59,7 года (СО 10,1), ИМТ 33,6 кг/м^2 (СО 6,9), HbA_{1c} – 64,5 ммоль/моль (СО 19,71)]. Среднее количество минут MVPA составляло 109,7 минуты в неделю ([межквартильный размах] IQR 781) и 15,7 минуты в день (IQR 38). Достигли рекомендуемого уровня – 150 мин MVPA в неделю 43% пациентов.

Заключение. Не достигают рекомендуемых целей активности 150 мин MVPA в неделю 57% пациентов AFC происхождения с СД 2 типа. Это заставляет предлагать пациентам увеличивать целевые уровни активности. Понимание культурных факторов, влияющих на участие в физической активности, было бы полезным следующим шагом в изучении этой проблемы.

Результаты, полученные Ассоциацией британских клинических диабетологов (ABCD) в ходе двухлетнего общенационального аудита применения канаглифлозина: сравнение гликемических улучшений

A. Puttanna и соавт.

Цель. Общенациональный аудит канаглифлозина был начат ABCD в январе 2016 года с целью изучения эффективности клинического применения этого препарата в Соединенном Королевстве.

Метод. Оценивалось применение канаглифлозина у 690 пациентов из 21 медицинского центра. В ходе наблюдения анализировались результаты изменения уровней HbA_{1c}.

Результаты. Исходные данные: 60,2% мужчин, средний возраст 58,9±10,9 года, вес 101,3±22,2 кг, ИМТ 34,0±6,9 кг/м^2, HbA_{1c} 76,3±16,3 ммоль/моль в когорте.

Результаты обследования пациентов при повторном обращении показали: среднее снижение HbA_{1c} до 4±13,7 ммоль/моль (n=16; p=0,268) на фоне монотерапии, до 10,3±13,5 ммоль/моль на двойной терапии (n=143), до 10,5±14,1 ммоль/моль на тройной терапии (n=192), до 12,1±12,6 ммоль/моль (n=50) при приеме 4 препаратов и 6,9±12,9 ммоль/моль (n=57) при комбинации инсулина и пероральных сахароснижающих препаратов; p<0,0001 для всей комбинированной терапии.

Снижение уровня HbA_{1c} до 10,4±13,1 ммоль/моль наблюдалось на фоне добавления к терапии метформина (n=113; p<0,0001), до 14,0±14,8 ммоль/моль при добавлении к терапии сульфонилмочевины (n=19; p=0,001) с показателями, слишком низкими для проведения другого анализа лечения двойной терапией. Снижение HbA_{1c} до 10±13,7 ммоль/моль (n=122; p<0,0001) отмечалось при добавлении к терапии комбинации метформина и сульфонилмочевины; до 11,6±14,1 ммоль/моль (n=44; p<0,0001), когда к терапии добавляли комбинацию метформина и ингибитора дипептидилпептидазы-4; до 6,3±6,1 ммоль/моль (n=18; p=0,065) при добавлении базального инсулина; до 8,5±9,2 ммоль/моль (n=19; p=0,001) при добавлении к базальному режиму болюсного введения инсулина; до 6,1±15,5 ммоль/моль (n=20; p=0,096) при добавлении фиксированной смеси инсулина.

Заключение. Результаты общенациональной контрольной программы применения канаглифлозина в Великобритании демонстрируют стойкое и значительное снижение уровня HbA_{1c} при использовании этого препарата в двойных, тройных или учетверенных режимах комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами и с инсулином. Это добавляет к существующим клиническим данным реальное понимание гипогликемических свойств канаглифлозина и особенностей его применения.

Участники конференции получили возможность ознакомиться с содержательными докладами ведущих специалистов в области диабетологии и использовать результаты научных работ в своей повседневной клинической практике.

Подготовила ***Илона Дюдина***

Г.А. Анохіна, д. мед. н., професор, **В.В. Харченко**, д. мед. н., **І.Я. Лопух**, к. мед. н., **І.А. Коруля**, к. мед. н., кафедра гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Метаболічний синдром і дивовижні молекули рослинного світу

Огляд літератури

Г.А. Анохіна

В.В. Харченко

І.Я. Лопух

Незважаючи на очевидний високий рівень побутових умов, комфорту, а головне – подовження тривалості життя населення в економічно розвинених країнах світу, тут стрімко зростає відсоток людей із надмірною вагою тіла, ожирінням, хворих на цукровий діабет (ЦД). Парадоксальний факт – у країнах із невисоким або низьким рівнем доходів спостерігається така ж сама тенденція: зростає поширеність ЦД в Індії, у країнах Південної Америки, Африканського континенту та інших. Щодо нашої держави, то кількість зареєстрованих хворих на ЦД в Україні сягає більш як 1,5 млн а ще більшу кількість складають хворі з метаболічним синдромом (МС), який є фактором ризику високого ступеня розвитку не лише ЦД, а й хвороб серцево-судинної системи та інших [8, 17, 20, 27, 28, 33, 34, 45, 46].

Обмін речовин та енергії в кожному організмі, і в біосфері в цілому, безпосередньо зв'язаний із харчуванням. Людина не може бути виключенням із цього правила, для підтримки своєї життєдіяльності вона потребує живильні субстрати. Але чому ж людина – цей наділений розумом біологічний вид – припустилася помилки і продовжує її повторювати з покоління в покоління, розраховуючись за це невпинним ростом захворювань із боку системи обміну речовин [6, 28, 33, 46]?

Життєздатність будь-якого виду залежить від його місця в трофологічному ланцюгу біологічної екосистеми і від її стану в цілому. Слід зазначити, що сучасна людина поступово відходить від еволюційно сформованої трофологічної ніші, і причина цього – наслідки людської діяльності. Негативно впливаючи на біосферу, трофологічний ланцюг і власну трофологічну нішу (перш за все через агротехнічні зміни й забруднення довкілля), людина сама пошкоджує здавна сформовані трофологічні зв'язки. Тривалий час люди харчувалися тим, що можна було піймати, зловити, зібрати та виростити з культур, які росли в тій місцевості, де вони жили зі своїм племенем. Рослини були не тільки їжею, але й ще ліками впродовж багатьох століть. Ще 200 років тому людство уявлення не мало про те, що таке харчові концентрати, не вживало такої кількості рафінованих продуктів (жири, цукор, кондитерські вироби, пакетовані соки тощо), не застосовувало таких способів збереження їжі, як консервування та штучне замороження, у раціоні жителів Європи були відсутні картопля, томати, арахіс, кукурудза, какао та багато чого іншого [4-7, 10, 11, 25].

Фармакотерапія ЦД і захворювань, які знаходяться в колі МС, на сьогодні є надзвичайно актуальною медичною та соціальною проблемою. Недостатня ефективність і безпека існуючих медикаментозних засобів змушують фармакологів і клініцистів продовжувати активний пошук нових молекул. МС є поліморфним станом, який характеризується наявністю численних супутніх захворювань та ускладнень. При цьому хворий часто змушений приймати одразу кілька препаратів, що може призводити до їх небажаних взаємодій та надмірного навантаження на органи детоксикації та екскреції [2, 18, 19, 21].

Лікування хворих із порушеннями метаболізму фактично є пожиттєвим, а значить, пожиттєвим буде й вплив хімічних сполук і речовин на різні органи та системи пацієнта. Ось чому пошук безпечних рослинних середників, які мають позитивний вплив на вуглеводний і ліпідний обмін речовин, є дуже актуальним. Грамотне застосування фітосередників дає можливість зменшити кількість синтезованих препаратів, що вкрай важливо для захисту основного органу метаболізму – печінки. Тут доцільно нагадати, що печінка протягом тисячоліть мала справу з представниками рослинного світу, а не з похідними хімічної промисловості, якими по суті є молекули лікарських препаратів, синтезованих людиною [1, 6, 15].

До рослинних середників зі значним впливом на обмінні процеси належить дієтична добавка Діанема®, до складу якої входять екстракт листя джимнеми лісової (Gymnema sylvestre) – 100 мг, екстракт із суміші листя, квітків і плодів глоду звичайного (Crataegus laevigata) – 100 мг, екстракт насіння гуньби сінної (Trigonella foenum-graecum) – 50 мг, екстракт трави щитолисника азійського (готу коли) (Centella asiatica) – 50 мг, збагачений магнію цитратом – 100 мг. Діанема® сприяє нормалізації вуглеводного та ліпідного обміну при різноманітних захворюваннях завдяки синергічному впливу на обмінні процеси складових рослинного походження та магнію цитрату.

Джимнема лісова, або джимнема Сильвестра

Основними біологічно активними речовинами джимнеми Сильвестра (ДС) є джимнемова кислота, терпенові сапоніни (глікон і аглікон, гумарін), а також флавоноїди, антрахінони, органічні кислоти (винна, мурашина й масляна), α- і β-хлорофіли. Рослина містить смоли, мікроелементи (хром, кобальт, кремній, цинк, селен, фосфор та ін.), холін, бетаїн, триметиламін, β-амірин, лупеола, пов'язані глікозиди і стигмастерол, вітамін С [4, 5, 7, 21].

Сапоніни, що входять до складу ДС, мають гіпоглікемічну дію завдяки здатності блокувати всмоктування глюкози в шлунково-кишковому тракті, покращувати поглинання глюкози клітинами організму. Глікозиди джимнеми блокують чутливість рецепторів кишечника, відповідальних за розпізнавання глюкози, і таким чином знижують всмоктування цукрів у кров. Вони також зменшують дію деяких гормонів, зокрема адреналіну, який призводить до підвищення рівня глюкози в крові при стресі. Сапоніни ДС підвищують активність глікогенфосфорилази, знижують рівень глюконеогенних ферментів і сорбітол-дегідрогенази, це сприятливо впливає на процес глюконеогенезу в печінці, що, у свою чергу, сприяє зниженню концентрації глюкози в крові [4, 5, 7, 13, 14, 21].

Біологічно активні речовини (БАР) ДС характеризуються позитивним регуляторним впливом на інсулярний апарат підшлункової залози. Після вживання екстракту ДС у хворих на ЦД спостерігається збільшення в крові вмісту С-пептиду, що вказує на нормалізацію синтезу інсуліну – це дуже важливо за наявності ЦД 1 типу. БАР джимнеми лісової знижують інсулінорезистентність клітин і покращують поглинання глюкози клітинами, а також сприяють активації внутрішньоклітинних ферментів, які беруть участь у метаболізмі глюкози [16, 26, 29].

ДС багата на глікозиди, які впливають на смакові рецептори язика, що знижують чутливість смакових рецепторів до солодкого. Ця властивість ДС надзвичайно важлива для хворих на ожиріння та МС. Низька ефективність лікування ожиріння зумовлена таким явищем, як харчова залежність, і найчастіше остання формується під впливом вживання солодкої їжі. Стартує розвиток харчової залежності зі сприйняття солодкого смаку рецепторами язика. Сигнали язика, що поступають у мозок, підсилюють синтез гормонів задоволення – допаміну та серотоніну, у результаті чого в людини покращується настрій. Але дія гормонів поступово слабшає, і людина відчуває бажання повторити період задоволення, так формується потреба в збільшенні дози й частоти вживання солодощів. Харчова залежність із часом зростає, і поведінка людини вже нагадує поведінку наркомана або алкоголіка. Саме харчова залежність заважає хворому на МС, незважаючи на наявність низки захворювань, дотримуватися принципів здорового харчування. Хворий на ожиріння їсти хоче більше, ніж жити, навіть якщо розуміє, що це замкнуте коло. Людство програє боротьбу з ожирінням саме тому, що не в змозі побороти харчову залежність [6, 33, 46, 48].

У рослин, які, на відміну від тварин і людей, не мають підшлункової залози та інсулярного апарату, є інші механізми регуляції вуглеводного обміну. Екстракт ДС має регулюючий вплив на всі етапи метаболізму глюкози, починаючи від процесів всмоктування, засвоєння та використання клітинами в енергетичному циклі, а також дає можливість зменшити потяг хворих на МС до солодких страв [10, 11, 14, 21, 25].

Вуглеводний та ліпідний обмін тісно пов'язані між собою, що зумовлено їх участю в енергетичних процесах. Глюкоза має обмеження у створенні депо глікогену в печінці та м'язах, на відміну від жирних кислот, які здатні накопичуватися в жировій тканині у великій концентрації. Завдяки розвиненій транспортній інфраструктурі, впровадженню передових технологій у промислове виробництво, сільське господарство, побут, фізична активність більшості світової популяції за останні десятиліття значною мірою зменшилася. Сьогодні навіть мешканцю невеличкого містечка не треба докладати багато зусиль для пошуків «хліба насущного», адже доступність продуктів харчування збільшилася. Тому основною причиною ожиріння вважають надмірне надходження в організм вуглеводів, які легко перетворюються в жирні кислоти і ведуть до збільшення жирової маси та порушенню ліпідного обміну.

У декількох дослідженнях виявлено, що ДС сприяє нормалізації ліпідного обміну, що важливо для хворих на МС [27, 28, 35, 36, 37, 43, 47].

Екстракт із суміші листя, квітків і плодів глоду звичайного

Глід давно знайшов своє місце в медицині і застосовується до цього часу при різноманітних захворюваннях. У минулі часи його використовували як в'яжучий засіб при проносі й дизентерії. З XIX ст. чай із квіток і листя вживали в якості кровоочисного засобу, а з початку XX ст. плоди й квітки глоду широко застосовують у лікуванні захворювань серця і судин [15]. У листі, квітках і плодах глоду виявлено багато БАР, таких як урсолова, хлорогенова, виннокам'яна, аскорбінова, кавова й лимонна кислоти, β-ситостерин, сапоніни, флавоноїди, каротин, дубильні речовини, гіркоти, сорбіт, холін, ацетилхолін, жирне масло, ефірна олія, амігдалін тощо. Хворим на МС, в яких часто спостерігаються гіпертонічна хвороба, кардіоміопатії, атеросклероз, препарати глоду знижують артеріальний тиск, підвищують працездатність, усувають відчуття тяжкості й тиску в області серця [4, 5]. Виявлений позитивний вплив глоду на шкіру, слизові оболонки носоглотки, дихальних шляхів і всього травного тракту, дихальний апарат [10, 11, 25].

Екстракт насіння гуньби сінної

Він відомий іще під назвами «пажитник сінний» або «шамбала». Часто використовується як пряноші в кухнях

різних країн. Насіння пажитника сінного містять: алкалоїд трігонеллін, нікотинову кислоту, рутин, стероїдні сапоніни і фітостерини, флавоноїди, слизи, гіркі речовини, ефірну олію, білки, таніни, вітаміни, фосфор, залізо. Із групи стероїдів виділені діосгенін, ямогенін, гітогенін, тігогенін і глікозиди діосцін і ямосцін. Використовується при захворюваннях шкіри, шлунково-кишкового тракту, дихальної системи, вважається сильним афродизіаком, підвищує потенцію в чоловіків, покращує кровотворну функцію організму. Шамбала знижує вміст холестерину в крові, а також артеріальний тиск [4, 5, 11, 25].

Екстракт центелли азіатської (щитолисник, готу кола)

Містить; тритерпенові сапоніни, які є похідними тритерпенових кислот, R_1-баррігенола, поліацетиленові сполуки, глікозиди флавоноїдів (рутин, кемпферол, кверцетин), антоцианіни, таніни, алкалоїди, гідрохотин, тритерпеноїди, розмаринову кислоту, центелін, центеліцин, фенольні кислоти, хлорогенову та ізохлорогенову кислоти, жирні кислоти, мінерали, хлорофіл, вітаміни А, С, ефірну олію, тимін, аспарагін, ізогінетин. Екстракт готу кола активізує енергетичні процеси організму, знижує стомлюваність, підвищує працездатність. Компоненти екстракту трави щитолисника азіатського належать до геропротекторів, які уповільнюють процеси старіння, збільшують тривалість життя, мають гіпотензивну і антисклеротичну дію, зміцнюють імунну систему [4, 5, 7, 11, 15, 25].

Препарати готу коли позитивно впливають на діяльність головного мозку – підвищують здатність до навчання, збільшують гостроту мислення, посилюють процеси запам'ятовування. Наукові дослідження китайських, індійських, японських вчених показали ефективність препаратів готу коли при ожирінні, короткозорості, глаукомі, захворюваннях шкіри, гіпоксії плоду, судомах, болях у животі та багатьох інших патологічних станах [15, 25].

Дія рослинних складових Діанеми підсилюється одним із найбільш дефіцитних і важливих для організму мінералів, яким є магній. Він бере участь в активації понад 300 різних ферментів, у тому числі всіх ферментних систем вуглеводного, білкового й ліпідного обмінів, у синтезі нуклеїнових кислот, білків, жирних кислот і ліпідів, зокрема фосфоліпідів. Контролюючи синтез циклічного аденозинмонофосфату – універсального регулятора клітинного метаболізму й безлічі фізіологічних функцій, Mg^{2+} задіяний у регуляції найрізноманітніших процесів. Іони Mg^{2+} грають дуже важливу роль в електролітному балансі і процесах мембранного транспорту, що потребують неабияких енерговитрат. Зв'язуючись із клітинними, мітохондріальними та іншими мембранами, вони регулюють їх проникність для інших іонів. Фундаментальним механізмом фізіологічних ефектів магнію є його роль як природного антагоніста кальцію. Завдяки антагонізму з Ca^{2+} магній здатен запобігати роз'єднанню дихання та окисного фосфорилювання в мітохондріях, унаслідок чого зменшуються непродуктивні втрати енергії у вигляді тепла і зменшується потреба клітини в кисні [22, 23, 38, 42].

Магній забезпечує нормальне функціонування циклу скорочення – розслаблення кардіоміоцитів, а на рівні серця – циклу систола – діастола. Він обов'язковий учасник синтезу практично всіх відомих на сьогодні нейропептидів у головному мозку. Як антагоніст кальцію, магній нормалізує діяльність нервової системи, є антистресовим мікроелементом, знижує збудливість нейронів і передачу нервового імпульсу. Завдяки пригнічуючому впливу на ренін-ангіотензинову систему і симпатичну іннервацію, а також посиленню натрійуреза внаслідок підвищення ниркового кровотоку магній вважається вазодилатуючим фактором. Дефіцит магнію позначається на багатьох функціях організму й діяльності таких найбільш життєво важливих органів, як мозок, міокард, судини [22, 23, 38, 42, 44, 49].

Дефіцит магнію в організмі – дуже поширене явище, і зумовлене це дефіцитом цього мікроелементу в сучасних рафінованих харчових продуктах. У найбільшій кількості він міститься в твердих тканинах рослин, кістках, хрящах. Надлишок в їжі сучасної людини кальцію, натрію, жиру призводить до дефіциту магнію. Зловживання алкоголем, кавою, сечогінними речовинами, стрес, недостатнє всмоктування магнію в шлунково-кишковому тракті тільки загострює проблему [6].

Широкий діапазон дії рослинних компонентів Діанеми, їх багатий склад, різнопланновий синергічний коригуючий вплив на організм відповідають основному принципу лікування – лікуємо не хворобу, а людину. Поєднання рослинних екстрактів із одним із найважливіших для метаболізму мінералів, яким є магній, надає можливість рекомендувати Діанему в комплексній терапії хворих на метаболічний синдром.

Література

1. Беляков К.В. Фитотерапия сахарного диабета // Consilium provisorum.– 2007.– № 6(50).– С. 26-27.
2. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности.– Иркутск: РИО ИГМАПО, 2012.– 283 с.
3. Вайс Р.Ф., Финтельманн Ф. Фитотерапия / Р.Ф. Вайс. Руководство: Пер. з нім.– М.: Медицина, 2004.– 552 с.
4. Волошин О.І. Основи фітотерапії і гомеопатії. Навч. посібн. для студентів фармацевтичних факультетів вищих мед. навч. закл. України / О.І. Волошин, В.Л. Васюк., Н.М. Малкович, Б.П. Сенюк // Вижниця: Черемош, 2010.– 256 с.
5. Гулько Р.М. Словник лікарських рослин світової медицини. Латинсько-українсько-російсько-англійський / Р.М. Гулько.– Львів: Ліга-Прес, 2005.– 506 с.
6. Дієтологія /підручник під ред. Харченко Н.В., Анохіна Г.А.– Київ: 2012.– 526 с.
7. Ковальов В.М. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / В.М. Ковальов, О.І. Павлій, Т.І. Ісакова.– Х.: МТК-Книга, 2004.– 704 с.
8. Комиссаренко И.А. Полиморбидность и метаболический синдром у пожилых // Клин. геронтология.– 2009.– № 15(1).– С. 29-38.
9. Конечна Р.Т., Ковінов В.П. Фітозасоби в лікуванні цукрового діабету // Вісник Національного університету «Львівська політехніка».– 2008.– № 622.– С. 64-70.
10. Кузнецова М.В. Физиология растений / М.В. Кузнецова.– М.: Высшая школа, 2006.– 673 с.
11. Caughey G.E., Roughead E.E. Multimorbidity research challenges: where to go from here? // Journal of Comorbidity. – 2011. - N 1. - P. 8–10.
12. de Lourdes Lima M, Cruz T, Pousada JC, et al. The effectof magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. Diabetes Care 1998; 21:682–686.
13. de Valk HW. Magnesium in diabetes mellitus. Neth J Med 1999; 54:139–146.
14. Diabetes and medicinal plants / G. B. Kavishankar, N. Lakshmidevi, M. S. Mahadeva [et al.] // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences. – 2011. – Sci. Vol. 2, № 3. – P.65–80.

...

49. Yajnik C.S., Smith R.F., Hackaday T.D., Ward N.I. Fastingplasma magnesium concentrations and glucose disposal in diabetes. Br Med J (Clin Res Ed) 1984;288:1032-1034.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

ДОБАВКА ДІЄТИЧНА «ДІАНЕМА®» / «DIANEMA®»ТЕКСТ ЕТИКЕТУВАННЯ Склад: *1 капсула містить: активні інгредієнти:* екстракт листя джимнеми лісової (*Gymnema sylvestre*) - 100,0 mg (мг), екстракт із суміші листя, квітів і плодів глоду звичайного (*Crataegus laevigata*) - 100,0 mg (мг), магнію цитрат безводний - 100,0 mg (мг), екстракт насіння гуньби сінної (*Trigonélla foënum-graécum*) - 50,0 mg (мг), екстракт трави щитолисника азійського (готу коли) (*Centella asiatica*) - 50,0 mg (мг); *оболонка капсули:* желатин, барвник: титану двоокис. **Поживна (харчова) та енергетична цінність (калорійність) на 100 г:** білки – 4,5 g (г), вуглеводи – 14 g (г), жири – 1,5 g (г); 370 kJ (кДж) / 87,5 kcal (ккал). **Без ГМО. Рекомендації щодо застосування:** ДІАНЕМА® рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело біологічно активних речовин (тритерпенові сапоніни, флавоноїди, органічні кислоти, дубильні речовини) та магнію цитрату з метою нормалізації вуглеводного та ліпідного обміну (зокрема при цукровому діабеті 2-го типу), сприяння зниженню маси тіла, підтримки функціонального стану серцево-судинної системи, покращення пам'яті та кровообігу, підвищення витривалості та поліпшення загального стану організму. **Не є лікарським засобом. Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим по 1 капсулі 2 рази на добу (вранці та ввечері) за 30 хвилин до прийому їжі, запиваючи достатньою кількістю питної води. Курс застосування визначає лікар індивідуально. Зазвичай курс застосування становить не менше 3 місяців. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. **Особливості щодо застосування:** ДІАНЕМА® бажано вживати до шести годин вечора. **Застереження щодо застосування:** не перевищувати рекомендовану добову дозу. ДІАНЕМА® не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. При одночасному застосуванні з цукрознижувальними препаратами може знадобитися корекція дози останніх. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів, вагітність та період лактації, гіпермагніємія. Всі зображення та фото є відредактованими. Зображення є алегоричним та не вказує на будь-який можливий ефект від прийому дієтичної добавки. **Маса вмісту 1 капсули:** 400 mg (мг) ± 7,5 %. **Строк придатності** – 24 місяці від дати виробництва. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці за температури від 4 °С до 25 °С у сухому, захищеному від світла і недоступному для дітей місці. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника:** ТОВ «ПРОФАРМА ПЛАНТ», просп. Перемоги, буд. 91, м. Київ, Україна, 03115; тел.: (044) 422-50-70; *фактична адреса потужностей (об'єкта) виробниц- тва:* вул. Київська, 221-Б, м. Бровари, Київська обл., Україна, 07400. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону підприємства, яке здійснює функції щодо прийняття претензій від споживачів:** ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», вул. Перемоги, буд. 9, офіс 20, м. Київ, Україна, 03170; тел.: (044) 422-50-70. ТУ У 10.8-34414427-014:2017 Даний матеріал призначений тільки для медичних фахівців для демонстрації та розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і для друку в спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Дана інформація надана Компанією в якості підтримки фахівців охорони здоров'я. Інформація, що відноситься до даного продукту(ів), може не збігатися з текстом етикетування дієтичної добавки Діанема. Перед призначенням будь-якого продукту, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом етикетування для отримання точної інформації або даних по продуктах, що розглядаються в цій публікації. ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосовування дієтичної добавки Діанема, з метою іншою ніж та, яка зазначена в тексті етикетування такої дієтичної добавки. Авторські права © 2019 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Матеріал затверджено: 03.2019. Матеріал дійсний до: 03.2021. Якщо у Вас є питання по продуктам ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua. Зображення упаковки на цьому промоматеріалі може відрізнятись від оригінальної упаковки, наявної в продажу.

Детальніше на LIKI.WIKI

2 100051 882292 >

Simon J. Griffin, James K. Leaver, Greg J. Irving, Велика Британія

Вплив метформіну на серцево-судинні захворювання: метааналіз рандомізованих досліджень у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

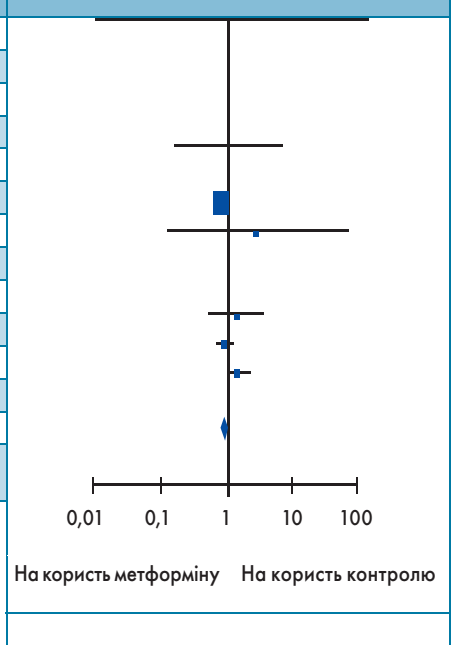
Протягом певного часу найчастіше призначуваним препаратом у всьому світі для зниження рівня глюкози в крові, є метформін. Проте в попередніх систематичних оглядах висловлювалися сумніви щодо його ефективності в зниженні ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), які є найбільш дороговартісними ускладненнями цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Автори наведеного обзору зробили метааналіз порівняльних рандомізованих досліджень, в яких було доведено кардіоваскулярні ефекти метформіну.

Сьогодні основною метою призначення цукрознижувальних препаратів пацієнтам із ЦД 2 типу є зменшення симптомів гіперглікемії та ризику мікро- і макросудинних ускладнень. Довгий час увесь терапевтичний спектр був скерований на зменшення проявів полідипсії та поліурії, що пов'язані з підвищеним рівнем глюкози в крові. 20 років тому нарешті з'явилися докази, які свідчать, що гіперглікемія підвищує ризик макросудинних ускладнень у хворих на діабет 2 типу. Проте результати подальших рандомізованих досліджень впливу інтенсивного лікування на регуляцію глікемії викликали занепокоєння щодо розвитку несприятливих явищ (зокрема, гіпоглікемії та смертності) та продемонстрували суперечливі висновки по відношенню до ризику розвитку макро- і мікросудинних ускладнень.

Хоча саме макросудинні ускладнення лягають величким тягарем на суспільство та національні системи охорони здоров'я, отримані дослідниками докази ефективності різних препаратів є сильнішими для мікросудинних уражень. Ситуація ще більш ускладнюється через неоднорідність результатів обсерваційних і рандомізованих досліджень із застосування як окремих препаратів, так і комбінованої цукрознижувальної терапії (ЦЗТ) навіть тоді, коли різні препарати мали аналогічні фармакологічні мішені.

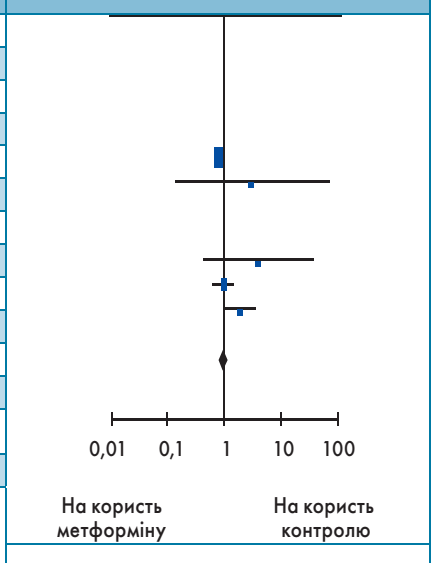
Таблиця 1. **Вплив метформіну на ризик смерті від усіх причин**

Посилання на РКД	Група метформіну		Група контролю		ВР M–H, фіксований (95% ДІ)	ВР M–H, фіксований (95% ДІ)
	Події	Усього	Події	Усього		
Chiasson et al. (2001a) (24)	0	83	0	83	Не оцінене	
Chiasson et al. (2001b) (24)	0	76	0	82	Не оцінене	
DeFronzo et al. (1995a) (25)	0	143	0	146	Не оцінене	
DeFronzo et al. (1995b) (25)	0	213	0	209	Не оцінене	
Gram et al. (2011) (23)	2	184	2	187	1,02 (0,14-7,14)	
Hermann et al. (2001) (20)	0	16	0	15	Не оцінене	
Holman et al. (2008) (21)	152	342	217	411	0,84 (0,72-0,98)	
Horton et al. (2000a) (26)	1	178	0	172	2,90 (0,12-70,69)	
Horton et al. (2000b) (26)	0	135	0	134	Не оцінене	
Hollsten et al. (2002) (19)	0	13	0	14	Не оцінене	
Kooy et al. (2009) (22)	9	196	6	194	1,48 (0,54-4,09)	
Rachmani et al. (2002) (27)	62	195	64	198	0,98 (0,74-1,31)	
UKPDS (1998) (12)	47	268	31	269	1,52 (1,00-2,32)	
Усього (95% ДІ)		**2042**		**2114**	**0,96 (0,84-1,09)**	
Усього подій	273		320			
Неоднорідність	χ^2=8,76, df=5 (p=0,12); I^2=43%					
Критерій загального ефекту	Z=0,64 (p=0,52)					



Таблиця 2. **Вплив метформіну на ризик серцево-судинної смерті**

Посилання на РКД	Група метформіну		Група контролю		ВР M–H, фіксований (95% ДІ)	ВР M–H, фіксований (95% ДІ)
	Події	Усього	Події	Усього		
Chiasson et al. (2001a) (24)	0	83	0	83	Не оцінене	
Chiasson et al. (2001b) (24)	0	76	0	82	Не оцінене	
DeFronzo et al. (1995a) (25)	0	143	0	146	Не оцінене	
DeFronzo et al. (1995b) (25)	0	213	0	209	Не оцінене	
Hermann et al. (2001) (20)	0	16	0	15	Не оцінене	
Holman et al. (2008) (21)	81	342	120	411	0,81 (0,64-1,03)	
Horton et al. (2000a) (26)	1	178	0	172	2,90 (0,12-70,69)	
Horton et al. (2000b) (26)	0	135	0	134	Не оцінене	
Hollsten et al. (2002) (19)	0	13	0	14	Не оцінене	
Kooy et al. (2009) (22)	4	196	1	194	3,96 (0,45-35,10)	
Rachmani et al. (2002) (27)	50	195	52	198	0,98 (0,70-1,36)	
UKPDS (1998) (12)	25	268	13	269	1,93 (1,01-3,69)	
Усього (95% ДІ)		**1858**		**1927**	**0,97 (0,80-1,16)**	
Усього подій	161		186			
Неоднорідність	χ^2=8,44, df=4 (p=0,08); I^2=53%					
Критерій загального ефекту	Z=0,36 (p=0,72)					



Щодо представника бігуанідів метформіну, то історія його застосування виявилася доволі цікавою. Після невдалого дебюту та дещо «обхідного» маршруту використання (у тому числі для лікування деяких інфекційних захворювань), винаходу фенформіну та буформіну, судового доказу шкоди та публікації результатів масштабного дослідження UK Prospective Diabetes (UKPDS), що свідчать про наявність серцево-судинних переваг, метформін було впроваджено в клінічну практику в США в 1995 році. Відтоді метформін став першим пероральним препаратом для зниження рівня глюкози в крові, який найбільше призначається у всьому світі.

Деякі нещодавні систематичні огляди викликали сумніви щодо ефективності метформіну в зниженні ризику ускладнень ЦД 2 типу. При цьому необхідно зазначити, що результати цих оглядів були отримані переважно з невеликих досліджень із коротким терміном спостереження; у них ефективність метформіну порівнювали з низкою препаратів, які мали гетерогенні асоціації з ризиком ССЗ. Такий підхід звужував об'єктивну інтерпретацію переваг і шкоди метформіну. Тому, починаючи з 2008 року, Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) у ході ліцензування нових ліків, що знижують рівень глюкози у крові, вимагає доказів їхньої серцево-судинної безпеки. Відтоді було здійснено низку плацебо-контрольованих досліджень; результати деяких із них уже опубліковані, а деякі ще тривають (16).

Отже, кількість даних для надання рекомендацій щодо лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та прийняття терапевтичних рішень постійно зростає. У цьому мінливому контексті можна вважати доречним своєчасний перегляд нещодавно отриманих доказів ефективності метформіну в запобіганні ССЗ у пацієнтів із діабетом 2 типу.

Стратегія та методи пошуку даних

Відповідно до рекомендацій автори огляду провели пошук даних електронної літератури MEDLINE (з 1 січня 1967 по 6 лютого 2017 року), EMBASE (з 1 січня 1947 по 28 лютого 2017 року) та Кокранівської бібліотеки (з 1 січня 1967 по 28 лютого 2017 року). Крім того, було вручну переглянуто списки посилань ідентифікованих метааналізів і проаналізовано список останніх систематичних оглядів результатів досліджень серцево-судинних кінцевих точок ЦЗТ.

Включення досліджень у цей огляд відбувалося за такими критеріями:

- рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) у дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу;
- РКД, в якому порівнювалася би будь-яка доза та препарат перорального метформіну з плацебо, без/з втручанням у спосіб життя, а також із повідомленнями щодо несприятливих кардіоваскулярних наслідків або подій (серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда, інсульт або захворювання периферичних судин) у якості первинних або вторинних небажаних явищ терапії. Щодо тривалості подальшого спостереження пацієнтів, жодних обмежень у виборі РКД не було. Також були включені дослідження, в яких метформін поєднувався з іншим препаратом, якщо в группі порівняння інший лікарський засіб вводився в той самій дозі, що й у групі комбінованої з метформіном терапії. Такий підхід надавав можливість об'єктивно оцінювати вплив метформіну у взаємодії препаратів при застосування комбінованої терапії.

Критеріями виключення були квазіекспериментальні, перехресні й обсерваційні дослідження, а також РКД за участю дітей, вагітних жінок та осіб із порушенням толерантності до глюкози.

Отримані в результаті пошуку дані РКД були незалежно екстраговані принаймні двома з трьох авторів, а будь-які розбіжності вирішувалися обговоренням. Оцінка ризику упередженості в РКД, включених в огляд, відбувалася за рекомендованими Кокранівським співробітництвом методами. Кінцеві результати різних РКД комбінувалися з використанням метааналізу фіксованих ефектів, сумарні відносні ризики (ВР) з відповідним 95% довірчим інтервалом (ДІ) розраховувалися за методом Мантель-Ханзеля (Mantel–Haenszel, M–H).

Обговорення результатів

Незважаючи на тривалу історію досліджень ефективності та безпеки метформіну, у цьому огляді було обрано лише 13 РКД із застосуванням цього препарату в пацієнтів із діабетом 2 типу, та лише 4 РКД – з кінцевою серцево-судинною точкою, в яких метформін просто порівнювався з плацебо. В огляд увійшли лише ті дослідження, в яких виявлялися ефекти метформіну, що дозволило більш точно визначити його переваги в порівнянні з іншими препаратами. Найбільше результатів було отримано з масштабного британського дослідження UKPDS з вивчення ефективності та безпеки медикаментозної терапії ЦД 2 типу.

У РКД, включених в цей метааналіз, взяли участь 2079 пацієнтів із ЦД 2 типу, які приймали метформін; аналогічне число учасників було в групах порівняння. Спостереження тривало від 6 до 212 міс; у 3 РКД спостерігали за пацієнтами понад 4 років. Учасники досліджень були переважно білої раси, середній вік складав 53-65 років, у 2 дослідженнях – перевищував 60 років. Усі учасники РКД страждали від ожиріння (середній вихідний індекс маси тіла становив 28,7-34,2 кг/м^2) та погано контрольованого діабету: середній вихідний рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) ≤8%, а в 4 дослідженнях цей показник коливався від 6,9 до 9,1%.

Вплив метформіну на ризик смерті з усіх причин відображено в таблиці 1, серцево-судинної смерті – у таблиці 2, інфаркту міокарда – у таблиці 3, мозкового інсульту – у таблиці 4, захворювання периферичних судин – у таблиці 5.

За винятком ризику розвитку інсульту, усі отримані в наведених у цьому огляді РКД свідчать на користь метформіну. Хоча дослідження мали обмежену неоднорідність, статистичної значущості в жодному з них не було досягнуто. Інтервали M-H ВР коливалися від 0,81 (95% ДІ 0,50-1,31) для захворювання периферичних судин (табл. 5) до 1,04 (95% ДІ 0,73-1,48) для інсульту.

Монотерапія метформіном виявилася безпечною. Згідно з отриманими в ході цього огляду результатами можна припустити, що метформін знижує ризик смерті від усіх причин на 16%, але може підвищити ризик інсульту на 48%. Хоча у всьому світі метформін є засобом першої лінії терапії ЦД 2 типу, дані про вплив препарату на кінцеву серцево-судинну точку в основному отримані з невеликих досліджень. Крім того, у деяких із них повідомлялося про підвищений ризик смерті на тлі застосування комбінації метформіну з препаратами сульфонілсечовини.

Результати, наведені в огляді, зіставні з тими, що були отримані в попередніх опублікованих протягом останніх 10 років метааналізах. Наприклад, у систематичному огляді E. Selvin і співавт. (2008) порівнювався вплив метформіну та інших пероральних препаратів для лікування ЦД 2 типу на ризик виникнення серцево-судинних подій та смерті від усіх причин. Сумарна оцінка свідчила на користь метформіну: M–H ВР 0,74 (95% ДІ 0,62-0,89) та M–H ВР 0,81 (95% ДІ 0,60-1,08) відповідно. Метааналіз C. Lamanna та співавт. (2011) РКД, в яких досліджували медикаментозну профілактику ЦД 2 типу за допомогою метформіну та порівнювали його з іншими препаратами, також не виявив впливу метформіну на серцево-судинні події та загальну смертність: M–H ВР 0,94 (95% ДІ 0,82-1,07).

Результати наведеного огляду найбільш схожі з тими, що були отримані R. Boussageon та співавт. (2012) під час огляду, в якому було дано повторну оцінку РКД щодо ефективності метформіну в терапії ЦД 2 типу та повідомлялося про відсутність його впливу на ризик серцево-судинної смерті або смерті від усіх причин: M–H ВР 0,99 (95% ДІ 0,75-1,31) та M–H ВР 1,05 (95% ДІ 0,67-1,64) відповідно. При цьому треба зазначити, що в огляд R. Boussageon та співавт. не було включено розширені дані з UKPDS.

Заключення

Метформін знижує рівень глюкози в крові, а відтак, зменшує наслідки гіперглікемії. Препарат характеризується хорошим профілем безпеки навіть у пацієнтів із порушеною функцією нирок, він добре переноситься і може зменшити смертність та ризик виникнення онкопатології.

До невизначеності щодо зменшення ризику ускладнень ЦД 2 типу, зокрема ССЗ, призвели кількість, якість, масштаб та отримані результати проведених РКД. Також поки відсутні дані масштабних досліджень кінцевих серцево-судинних точок у значної частини пацієнтів із ЦД 2 типу у всьому світі, які застосовують метформін як рекомендований препарат першої лінії. Подібна ситуація суперечить наявним на сьогодні доказам щодо нових і більш дорогих пероральних цукрознижувальних препаратів, як, наприклад, емпагліфлозин або ліраглутид, а також медикаментів, що впливають на різні фактори ризику (статини). Аби полегшити проведення масштабних довготривалих ефективних порівняльних РКД впливу лікування діабету 2 типу на розвиток ССЗ, було б логічним упровадити використання електронних медичних записів, а також збільшення застосування факторіальної моделі клінічних досліджень нових препаратів, які спонсорує промисловість, та метформіну.

Стосовно прийняття терапевтичних рішень, є небабиякі сподівання на потенціал і розвиток прецизійної медицини, але прогрес дещо ускладнюється через відсутність достатньої кількості даних щодо розуміння точних механізмів дії метформіну з орієнтацією на проміжні кінцеві точки.

Ураховуючи те, що ЦД 2 типу є значущою суспільною проблемою з обтяжливим економічним підґрунтям, доцільним виглядає підхід до широкого використання метформіну як профілактичного засобу в групах ризику. І дійсно, у деяких країнах препарат для цього вже ліцензовано. Відповідно, ранній початок ЦЗТ в осіб із прediабетом дає можливість зменшити в майбутньому прояв симптомів і ризик розвитку ускладнень ЦД 2 типу, особливо таких, як ССЗ. Зважаючи на те, що люди з ризиком розвитку діабету ще не мають його проявів, обґрунтування рекомендації превентивного призначення метформіну було би посилене доказами відповідних РКД. Тому проведення досліджень впливу метформіну на кінцеву серцево-судинну точку найбільше потребують особи без діабету, аніж хворі на ЦД.

Метформін є недорогим, широко доступним та безпечним препаратом, докази його ефективності засновані на фаркмакоепідеміологічних та емпіричних даних широкого й регулярного (впродовж 60 років) застосування. Досвід клінічної практики показує, що метформін, найімовірніше, знижує, а не збільшує ризик виникнення ССЗ, тому в найближчому майбутньому препарат залишиться засобом першої лінії терапії ЦД 2 типу.

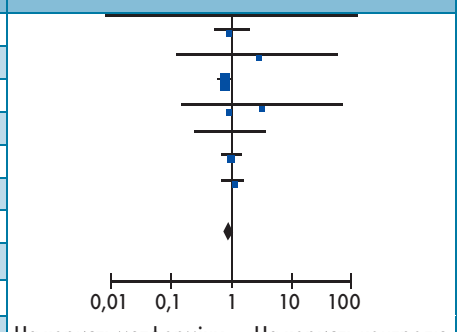
Статтю опубліковано в журналі Diabetologia (2017)60:1620-1629.

Список літератури знаходиться в редакції.

Адаптований пер. з англ. ***Наталії Позднякової***

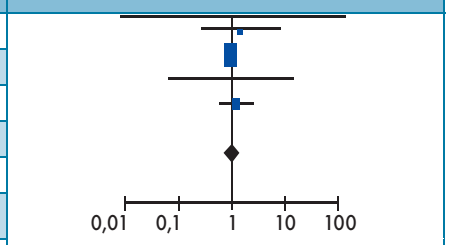
Таблиця 3. **Вплив метформіну на ризик інфаркту міокарда**

Посилання на РКД	Група метформіну		Група контролю		ВР M–H, фіксований (95% ДІ)	ВР M–H, фіксований (95% ДІ)
	Події	Усього	Події	Усього		
Gram et al. (2011) (23)	15	184	16	187	0,95 (049-1,87)	
Hermann et al. (2001) (20)	1	16	0	15	2,82 (0,12-64,39)	
Holman et al. (2008) (21)	81	342	126	411	0,77 (0,61-0,98)	
Hallsten et al. (2002) (19)	1	13	0	14	3,21 (0,14-72,55)	
Kooy et al. (2009) (22)	4	196	4	194	0,99 (0,25-3,90)	
Rachmani et al. (2002) (27)	51	195	53	198	0,98 (0,70-1,36)	
UKPDS (1998) (12)	33	268	31	269	1,07 (0,67-1,69)	
Усього (95% ДІ)		**1214**		**1288**	**0,89 (0,75-1,06)**	
Усього подій	186		230			
Неоднорідність	χ^2=3,50, df=6 (p=0,74); I^2=0%					
Критерій загального ефекту	Z=1,33 (p=0,18)					



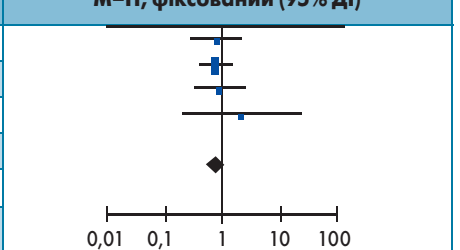
Таблиця 4. **Вплив метформіну на ризик інсульту**

Посилання на РКД	Група метформіну		Група контролю		ВР M–H, фіксований (95% ДІ)	ВР M–H, фіксований (95% ДІ)
	Події	Усього	Події	Усього		
Gram et al. (2011) (23)	3	184	2	187	1,52 (0,26-9,02)	
Holman et al. (2008) (21)	34	342	42	411	0,97 (0,63-1,49)	
Kooy et al. (2009) (22)	1	196	1	194	0,99 (0,06-15,71)	
UKPDS (1998) (12)	15	268	13	269	1,16 (0,56-2,39)	
Усього (95% ДІ)		**990**		**1061**	**0,04 (0,73-1,48)**	
Усього подій	53		58			
Неоднорідність	χ^2 = 0,36, df = 3 (p = 0,95); I^2 = 0%					
Критерій загального ефекту	Z = 0,20 (p = 0,84)					



Таблиця 5. **Вплив метформіну на ризик захворювання периферичних судин**

Посилання на РКД	Метформін		Контроль		ВР M–H, фіксований (95% ДІ)	ВР M–H, фіксований (95% ДІ)
	Події	Усього	Події	Усього		
Gram et al. (2011) (23)	6	184	8	187	0,76 (0,27-2,15)	
Holman et al. (2008) (21)	13	342	21	411	0,74 (0,38-1,46)	
Kooy et al. (2009) (22)	7	196	8	194	0,87(0,32-2,34)	
UKPDS (1998) (12)	2	268	1	269	2,01 (0,18-22,01)	
Усього (95% ДІ)		**990**		**1061**	**0,81 (0,50-1,31)**	
Усього подій	28		38			
Неоднорідність	χ^2=0,64, df=3 (p=0,89); I^2=0%					
Критерій загального ефекту	Z=0,86 (p=0,39)					



НА БУДЬ-ЯКОМУ ЕТАПІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТА З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ[1,2]

ФОРКСІГА / КСІГДУО пролонг

- Значуще зниження HbA1c[3,4]
- Додаткове зниження артеріального тиску[#3,4]
- Додаткове зниження маси тіла[#3,4]

№1

серед інгібіторів НЗКТГ2 за кількістю призначень у світі[5-7]

Форксіга (дапагліфлозин) Ксігдуо пролонг (дапагліфлозин / метформін пролонгованої дії)

НЕ ЧЕКАЙ. ДІЙ

#Дапагліфлозин не показано для лікування надлишкової маси тіла або артеріальної гіпертензії[1,2]. Зниження маси тіла та зниження артеріального тиску — додаткові переваги, які були продемонстровані впродовж клінічних досліджень[3,4]

Скорочення: НЗКТГ2 — натрій-залежний котранспортер глюкози 2 типу.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №2249 30.11.18. Реєстраційні посвідчення МОЗ України №UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 від 30.11.18, термін дії не обмежений. **2.** Інструкція для медичного застосування препарату Ксігдуо Пролонг. РП №UA/15983/01/01, UA/15984/01/01, UA/15985/01/01, затверджена Наказом МОЗ України № 509 від 12.05.2017 р. **3.** Del Prato S, et al. Diabetes Obes Metab. 2015 Jun;17(6):581–90. **4.** Henry R, et al. Int J Clin Pract. 2012;66(5):446–456. **5.** IQVIA Longitudinal Patient Databases (LRx-Germany), January 2018; IQVIA Total Patient Tracker (US), March 2017; IQVIA Longitudinal Patient Databases (CSD LPD-UK), February 2018; IQVIA Longitudinal Patient Databases (CSD LPD-Spain), December 2016; IQVIA Longitudinal Patient Databases (LRx-Korea), March 2015; IQVIA NPA Market Dynamics Data (Japan), April 2014-February 2018 https://www.iqvia.com/solutions/commercialization/geographies/midas — дата останнього перегляду посилання 30.01.2019. **6.** IQVIA database, MIDAS [July 2017-January 2018 (extracted April 10, 2018)] https://www.farxiga-hcp.com/patient-support/diabetes-access-support.html — дата останнього перегляду посилання 30.01.2019. **7.** QuintilesIMS Health database, MIDAS August 2017. IMS data pull for worldwide prescriptions of the SGLT2 class https://www.iqvia.com/solutions/commercialization/geographies/midas — дата останнього перегляду посилання 30.01.2019.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфлозин). ***Склад:*** *діюча речовина:* дапагліфлозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфлозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфлозин 5 або 10 мг. ***Фармакотерапевтична група.*** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, Інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ2). Код АТХ А10ВК01. ***Показання.*** Препарат Форксіга показаний дорослим пацієнтам віком від 18 років з цукровим діабетом 2 типу для покращення глікемічного контролю як: *монотерапія:* коли дієта і фізичні вправи не забезпечують достатній глікемічний контроль у пацієнтів, для яких застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість препарату. *Додаткова комбінована терапія:* у поєднанні з іншими цукрознижувальними лікарськими засобами, включаючи інсулін, коли ці препарати разом з дієтою та фізичними вправами не забезпечують достатній глікемічний контроль. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини. ***Спосіб застосування та дози******.** Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу, для монотерапії та додаткової комбінованої терапії у поєднанні з іншими цукрознижувальними лікарськими засобами, включаючи інсулін. При застосуванні дапагліфлозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Лікарський засіб Форксіга потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. *Особливі групи пацієнтів*. Порушення функції нирок:* ефективність застосування дапагліфлозину залежить від функції нирок; ефективність препарату знижується у пацієнтів з порушеннями функції нирок середнього ступеня і, імовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Препарат Форксіга не рекомендується для застосування пацієнтам з порушеннями ниркової функції середнього і тяжкого ступенів (пацієнтам з кліренсом креатиніну [КК] < 60 мл/хв або розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації [рШКФ] < 60 мл/хв/1,73 м²). Пацієнтам з легким або помірним порушенням функції печінки корекція дози не потрібна. *Порушення функції печінки:* пацієнтам з легким або помірним порушенням функції печінки корекція дози не потрібна. Пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки препарат рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо препарат добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. *Діти.* Безпека та ефективність дапагліфлозину для дітей віком від 0 до 18 років на цей час ще не встановлені. Дані відсутні. ***Побічні реакції*.*** Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія, що залежала від типу базової терапії, яку застосовували у кожному із досліджень. ***Особливості застосування.*** Не слід застосовувати дапагліфлозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. За наявності підозри на діабетичний кетоацидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфлозином слід негайно тимчасово припинити. Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозин збільшує рівень діурезу, що супроводжується помірним зниженням артеріального тиску, що може бути більш виразною у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Дапагліфлозин не рекомендується застосовувати пацієнтам, які отримують петльові діуретики, або пацієнтам зі зменшеним обсягом міжклітинної рідини, наприклад у зв'язку з гострими захворюваннями (такими як захворювання шлунково-кишкового тракту). *Пацієнти літнього віку (≥65 років):* терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам віком понад 75 років обмежений, тому розпочинати лікування дапагліфлозином в цій популяції не рекомендується. *Застосування пацієнтам,* які отримували лікування поглітазоном: хоча причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням дапагліфлозину і розвитком раку сечового міхура є малоймовірним, як запобіжний захід дапагліфлозин не рекомендується для застосування пацієнтам, які одночасно приймають поглітазон. Застосування дапагліфлозину у дозі 10 мг у вигляді моноterапії або як доповнення до метформіну, глімепіриду, метформіну та сульфонілсечовини, ситагліптину (з метформіном або без) або інсуліну сумісного статистично значуще зниження рівня глюкози плазми крові натще (від –1,90 до –1,20 ммоль/л [від –34,2 до –21,7 мг/дл]) порівняно з плацебо (від –0,33 до 0,21 ммоль/л [від –6,0 до 3,8 мг/дл]). Оцінка лабораторним аналізів сечі: Пацієнти, які отримують лікарський засіб Форксіга, матимуть позитивні результати аналізу на глюкозу в сечі у відповідності з механізмом дії препарату. *Діабетичний кетоацидоз.* У ході клінічних досліджень та у післяреєстраційний період були отримані повідомлення про рідкі випадки діабетичного кетоацидозу (ДКА), в тому числі загрозливого для життя, у пацієнтів, які отримували інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ2), у тому числі дапагліфлозин. Невідомо, чи виникає ДКА частіше при застосуванні більш високих доз дапагліфлозину. *Безпека застосування лікарського засобу для серцево-судинних явищ.* Первинною кінцевою точкою був час до першого виникнення одного з таких наслідків: смерть внаслідок серцево-судинних причин, інсульт, інфаркт міокарда (ІМ) або госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії. Відношення ризиків на дапагліфлозин порівняно із терапією порівняння становило 0,79 (95% довірчий інтервал [ДІ]: 0,58; 1,07), що в цьому аналізі свідчило про те, що застосування лікарського засобу Форксіга не пов'язано із збільшеним ризиком розвитку серцево-судинних явищ у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Серцево-судинна смерть, ІМ та інсульт спостерігалися з відношенням ризиків 0,77 (95% ДІ: 0,54; 1,10). ***Упаковка.*** По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери у картонній коробці. ***Категорія відпуску.*** За рецептом. ***Термін придатності.*** 3 роки. ***Реєстраційні посвідчення МОЗ України*** UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 від 30.11.18, термін дії необмежений. Текст складено згідно Інструкції для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затвердженої Наказом МОЗ України № 2249 30.11.18. * Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. ***Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіга.*** *Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича відбувся випадок виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном: +38 (044)391 52 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або ел. поштою:* PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. *А також Ви можете повідомити нам дану інформацію, пройшовши за посиланням:* https://aereporting.astrazeneca.com/, *для цього натисніть зображення прапора України та дотримуйтесь інструкцій.* Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Дата останнього перегляду 21.12.2018. «ФОРКСІГА» — торгова марка компанії «АстраЗенека». © AstraZeneca 2013–2019.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату КСІГДУО Пролонг (дапагліфлозину пропандіол, метформіну гідрохлорид) **10/500, 10/1000, 5/1000 мг. Склад*.** *діюча речовина:* 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, пролонгованої дії містить дапагліфлозину пропандіол, метформіну гідрохлорид. ***Фармакотерапевтична група.*** Засоби для лікування цукрового діабету. Метформін в комбінації з дапагліфлозином. ***Фармакологічні властивості.*** КСІГДУО Пролонг поєднує в собі два гіпоглікемічні засоби з механізмами дії, що доповнюють один одного, для поліпшення контролю глікемії у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу: дапагліфлозин, селективний та зворотний інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2), і метформіну гідрохлорид, бігуанід. ***Показання до застосування.*** КСІГДУО Пролонг показаний як доповнення до дієти та фізичних вправ для покращення глікемічного контролю у дорослих з цукровим діабетом 2-го типу, для яких лікування дапагліфлозином і метформіном вважається доцільним. ***Протипоказання.*** КСІГДУО Пролонг протипоказаний пацієнтам з: гіперчутливістю до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин; будь-яким видом гострого метаболічного ацидозу (такими як молочнокислий ацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетичною прекомою; тяжкою ниркової недостатністю (ШКФ < 30 мл/хв) (дивись розділ «Особливості застосування»); гострими станами, які можуть впливати на функцію нирок, такими як: дегідратація, тяжка інфекція, шок; гострим або хронічним захворюванням, яке може спричинити гіпоксію тканин, такими як: серцева або дихальна недостатність, недавно перенесений інфаркт міокарда, шок; порушеними функції печінки; гострою алкогольною інтоксикацією, алкоголізмом. ***Спосіб застосування та дози*.*** Необхідно індивідуалізувати початкову дозу препарату КСІГДУО Пролонг, враховуючи поточне лікування пацієнта. Препарат КСІГДУО Пролонг слід приймати один раз на добу, вранці, з прийомом їжі, поступово збільшуючи дозу, щоб зменшити частоту побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що розвиваються через дію метформіну. Таблетки препарату КСІГДУО Пролонг слід ковтати цілими, не подрібнювати, не розжовувати і не жувати. Іноді неактивні компоненти препарату КСІГДУО Пролонг виводитимуться з калом у вигляді м'якої гідратованої маси, що може нагадувати оригінальну таблетку. Дозу препарату можна коригувати відповідно до ефективності та переносимості препарату, не перевищуючи при цьому максимальну рекомендовану добову дозу 10 мг для дапагліфлозину і 2000 мг для метформіну гідрохлориду. Перед початком лікування препаратом КСІГДУО Пролонг пацієнти, які приймають вечірню дозу метформіну подовженої дії, повинні пропустити прийом останньої дози. У пацієнтів з гіповолемією рекомендується відкоригувати цей стан до початку лікування препаратом КСІГДУО Пролонг. ***Особливі популяції*.*** *Порушення функції нирок.* Необхідно проводити оцінку функції нирок до початку терапії препаратом КСІГДУО Пролонг і періодично після цього. КСІГДУО Пролонг протипоказаний пацієнтам із розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) менше 60 мл/хв/1,73 м². Немає необхідності коригувати дозу препарату КСІГДУО Пролонг для пацієнтів із легкими порушеннями функції нирок (рШКФ = 60 мл/хв/1,73 м² або більше). *Порушення функції печінки:* КСІГДУО Пролонг не рекомендований пацієнтам із порушеннями функції печінки. Припинення застосування препарату через проведення обстежень із застосуванням йодованих контрастних речовин. Пацієнтам, які мають в анамнезі захворювання печінки, алкоголізм або серцеву недостатність, та пацієнтам, яким будуть вводити йодовані контрасти речовини внутрішньоартеріально, необхідно припинити застосування препарату КСІГДУО Пролонг на час проведення процедури обстеження, що передбачає введення йодованих контрастних речовин, або до неї. Через 48 годин після процедури слід повторно оцінити рШКФ; якщо функція нирок виявиться стабільною, застосування препарату КСІГДУО Пролонг можна поновити. *Пацієнти літнього віку.* Дапагліфлозин: за даними фармакокінетичного аналізу, він не має клінічно значущого впливу на систему екскреції дапагліфлозину; таким чином, корекція дози препарату не потрібна. Метформіну гідрохлорид: деякі дані свідчать про те, що загальний плазмовий кліренс метформіну знижується, період напіввиведення препарату подовжується. Таким чином, зміна фармакокінетики метформіну з віком, перш за все, пов'язаність зниженою функції нирок. *Діти.* Безпека та ефективність застосування препарату КСІГДУО Пролонг педіатричними пацієнтами (віком до 18 років) не встановлені. ***Побічні реакції**** реєструвалися частіше у групі лікування дапагліфлозином та метформіном, ніж у групі застосування плацебо, і спостерігалися приблизно у 2% пацієнтів, які отримували лікування дапагліфлозином у дозі 5 мг або 10 мг. *Інформація надана у скороченому вигляді, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування. ***Категорія відпуску.*** За рецептом. ***Упаковка.*** По 7 таблеток у блістері, по 4 блістери в картонній коробці, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонговані дії (10/500, 10/1000, 5/1000 мг) №28 (7х4) у блістерах. ***Реєстраційні посвідчення*** №UA/15983/01/01, UA/15984/01/01, UA/15985/01/01 від 12.05.2017 №509. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату КСІГДУО Пролонг, затвердженої Наказом МОЗ України №509 від 12.05.2017 р., термін дії до 12.05.2022 р. Для отримання більш детальної інформації щодо призначення препарату КСІГДУО Пролонг слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. ***Ця інформація для лікарів.*** Призначено тільки для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича був випадок виникнення небажаного явища (нпр. побічної реакції) чи випадок відсутності ефекту/ефективності на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном: +38 (044) 3915282 (запросити відповідального за фармаконагляд) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також Ви можете повідомити нам дану інформацію, пройшовши за посиланням: https://aereporting.astrazeneca.com/, для цього натисніть на зображення прапора України та дотримуйтесь інструкції. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату КСІГДУО Пролонг. КСІГДУО Пролонг — торгова марка компанії АстраЗенека © AstraZeneca 2019.

За повною інформацією звертатися до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, тел. +38 (044) 391 52 82, факс +38 (044) 391 52 81.

UA-1172 Approved March 2019

AstraZeneca

Цукровий діабет і кардіоваскулярний ризик: вибір оптимальної цукрознижувальної терапії

Цукровий діабет (ЦД) і кардіоваскулярні захворювання (КВЗ) належать до найпоширеніших неінфекційних патологій у світі. Соціальний аспект поєднання ЦД і КВЗ, пряма залежність показників смертності та якості життя від повноцінної компенсації гемодинамічних і метаболічних порушень зумовлюють той факт, що ведення пацієнтів із ЦД та коморбідною патологією серцево-судинної системи – це одна з найактуальніших тем для обговорення на науково-практичних конференціях. Не стала виключенням і «Школа ендокринолога» (далі – Школа) – проект, який завоював надзвичайну популярність у вітчизняних лікарів, адже він надає можливість фахівцям усіх рівнів ознайомитися з найефективнішими сучасними напрацюваннями в області ендокринології.
На одному з останніх засідань тьютор Школи, керівник відділу діабетології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України (м. Київ), доктор медичних наук, професор Любов Костянтинівна Соколова виступила з доповіддю, в якій окреслила основні моменти у веденні пацієнтів із ЦД 2 типу та КВЗ.

Л.К. Соколова

– У хворих на ЦД може розвинутися серцева недостатність (СН) внаслідок атеросклеротичних та атеросклеротично-незалежних механізмів. Перші найчастіше зумовлені перенесеними серцево-судинними подіями (інфаркт міокарду), а другі виникають на тлі прямих мікросудинних уражень серцевого м'яза.

Асоціація між ЦД і КВЗ підтверджується результатами низки епідеміологічних досліджень. Nichols та співавт. виявили, що ЦД є незалежним від віку фактором ризику розвитку СН (рис. 1) [1].

Такі ж результати було отримано в іще одному когортному дослідженні 2015 року, яке включило 1,9 млн хворих на ЦД 2 типу. Було показано, що СН є одним із найчастіших ускладнень у пацієнтів із ЦД 2 типу [2].

Дуже тривожним є той факт, що у 28% пацієнтів із ЦД 2 типу СН залишається недіагностованою. Більшість пацієнтів із вперше виявленою СН мають збережену фракцію викиду (ФВ). Недіагностована СН частіше виявлялася в жінок, у пацієнтів похилого віку, з індексом маси тіла ≥30 кг/м^2, із задишкою, з гіпертонією та скаргами на втому, що необхідно враховувати під час проведення скринінгу КВЗ у пацієнтів із ЦД [3].

Наявність ЦД і СН зі збереженою або зниженою ФВ підвищує ризик загальної та серцево-судинної смертності (рис. 2) [4].

Отже, поєднання ЦД і КВЗ вважається дуже актуальною проблемою сучасної медицини. Зрозуміло, що, застосовуючи цукрознижувальну терапію, необхідно обирати препарат, який не тільки забезпечуватиме належний контроль глікемії, але й матиме позитивний вплив на основні ланки патогенезу ЦВЗ. На жаль, сьогодні більшість цукрознижувальних засобів (ЦЗЗ) мають, у найліпшому разі, нейтральний вплив на ризик розвитку серцево-судинних подій, а деякі взагалі підвищують його. Основні ефекти ЦЗЗ на розвиток СН представлені в таблиці.

Таблиця. **Вплив ЦЗЗ на серцево-судинні ризики**

Клас	Дослідження	Вплив на СН	
Інсулін	Огляд реєстру ЦД від Kaiser Permanente Northwest Registry (n=8063) [5] ↑2-кратне збільшення*		
Сульфонілсечовина (2-ге покоління)	Аналіз бази даних досліджень загальної практики Великої Британії (n=91521) [6]	↑	ВР 1,18-1,30 (p=0,01 та p<0,001)
Тіазолідиндіони	Метааналіз пацієнтів із предіабетом і діабетом (n=20191) [7]	↑	ВР 1,72 (1,21-2,42; p=0,002)
Інгібітори дипептилпептидази-4	Метааналіз рандомізованих досліджень [8]	↑	ВР 1,19 (1,03-1,37; p=0,015)
Антагоністи глюкагонподібного пептиду-1	Метааналіз чотирьох досліджень впливу на серцево-судинні події [9]	Не впливає	ВР 0,93 (0,83-1,04; p=0,20)

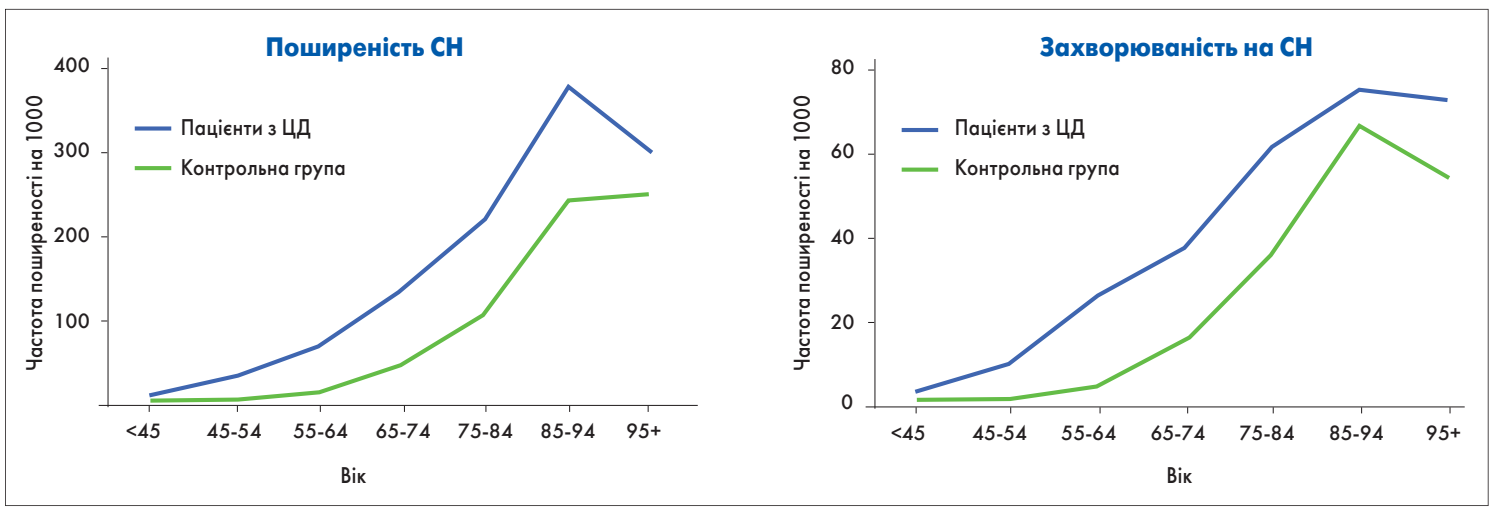


Рис. 1. Поширеність і захворюваність СН серед хворих на ЦД

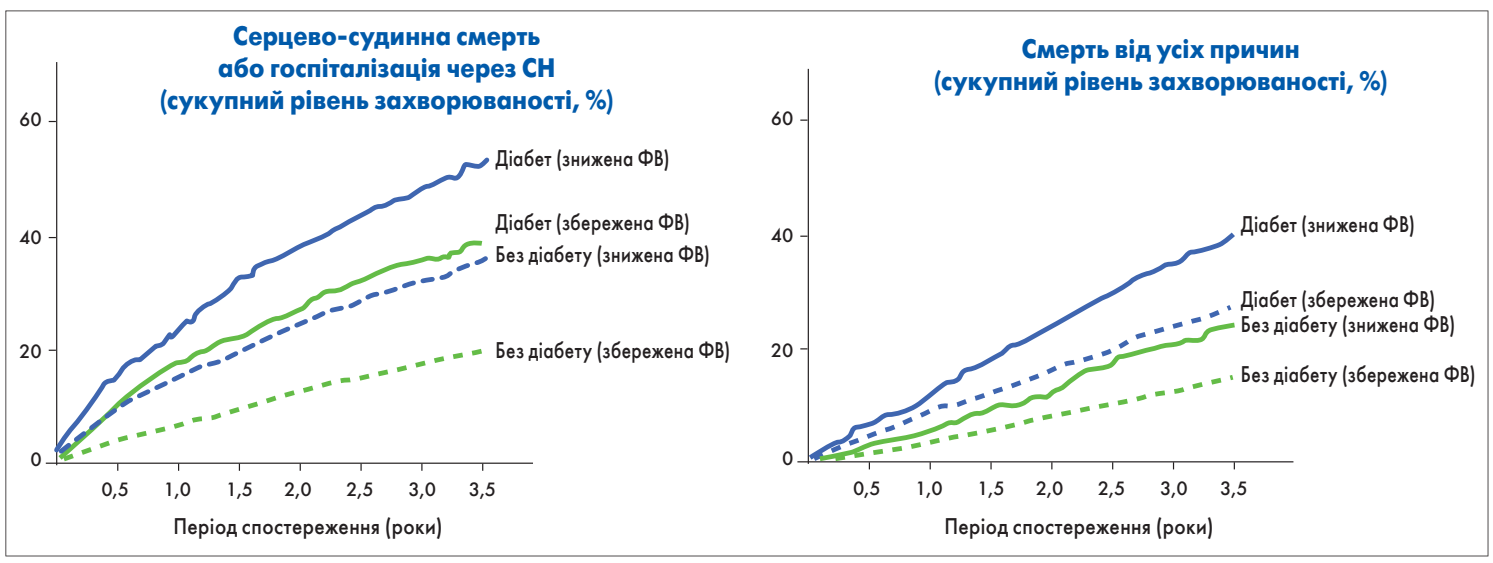


Рис. 2. ЦД та серцево-судинні ризики

Найбільш перспективними з боку кардіоваскулярного ризику є група інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2), зокрема препарат дапагліфлозин, представлений на ринку України під торговою назвою Форксіга (FORXIGA®).

Відомо, що завдяки глюкозуричному ефекту дапагліфлозин зменшує рівень артеріального тиску шляхом осмотичного діурезу, однак є ще низка потенційних механізмів, що забезпечують позитивний вплив Форксіги на серцево-судинну систему: зниження інсулінорезистентності та глюкозотоксичності, зменшення накопичення натрію, зниження рівня оксидативного стресу й запалення, що, у свою чергу, покращує ендотеліальну функцію та зменшує жорсткість артерій.

Позитивний вплив дапагліфлозину та інших іНЗКТГ2 на серцево-судинну систему підтверджується результатами великих міжнародних досліджень. Так, у дослідженні реальної клінічної практики CVD-REAL, яке охопило понад 300 тис пацієнтів у 6 країнах світу, було виявлено, що прийом іНЗКТГ2, як порівняти з іншими цукрознижувальними препаратами, забезпечував зменшення смертності від будь-яких причин або ушпиталень із приводу СН на 46% та ризик госпіталізації з приводу СН на 39% [10].

Схожі результати були отримані в дослідженні CVD-REAL2, в якому взяли участь 470 тис пацієнтів, з яких 73% не мали підтвердженого КВЗ. іНЗКТГ2, зокрема дапагліфлозин (приймали 75% пацієнтів), порівняно з іншими ЦЗЗ, зменшували кількість усіх випадків смерті на 49%, госпіталізації з приводу СН – на 36%, частоту інфаркту міокарду – на 19%, а мозкового інсульту – на 32% [11].

Безпека препарату Форксіга оцінювалася в рандомізованому мультицентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) впливу препарату на серцево-судинні наслідки в пацієнтів із ЦД 2 типу. DECLARE-TIMI 58 являє собою найбільше на сьогодні дослідження серцево-судинних наслідків на тлі застосування іНЗКТГ2. Оцінювалися серцево-судинні події (що характеризувалися або наявністю декількох факторів ризику розвитку КВЗ або встановленою серцево-судинною патологією) при прийомі препарату Форксіга порівняно з плацебо протягом періоду до 5 років у більш як 17 тис дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу з 33 країн світу. Результати цього дослідження представляють для лікарів дуже великий інтерес, адже вони стосуються не лише пацієнтів із наявним КВЗ, але й хворих із факторами ризику, а це практично кожен пацієнт із ЦД 2 типу [12].

У ході роботи чергової сесії Школи професор Л.К. Соколова познайомила присутніх із найсучаснішими даними стосовно лікування ЦД 2 типу з точки зору його впливу на серцево-судинний ризик та підкреслила перспективи використання дапагліфлозину.

Крім досліджень серцево-судинної безпеки препарату Форксіга багато вчених оцінили його ефективність в якості ЦЗЗ у хворих на ЦД різних когортних груп.

Продовження на стор. 28.

Цукровий діабет і кардіоваскулярний ризик: вибір оптимальної цукрознижувальної терапії

Продовження. Початок на стор. 27.

Так, у дослідженні C.J. Bailey і співавт. (2010) було показано статистично значуще й стійке зниження глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) при додаванні дапагліфлозину до метформіну порівняно з плацебо, а також відсутність епізодів тяжкої гіпоглікемії та достовірне зменшення маси тіла від вихідних значень. Важливо, що зниження маси тіла досягалося завдяки зменшенню підшкірної жирової клітковини і вісцеральної жирової тканини, а не зниженню маси м'язової тканини або через втрату рідини [13].

У дослідженні R.R. Henry і співавт. (2011), в якому ефективність дапагліфлозину в пацієнтів зі старта терапії з рівнем HbA_{1c} до 9,1% склала до 2,0% у групі дапагліфлозину та метформіну в порівнянні з групою лише одного метформіну. Було виявлено їхню зіставну ефективність щодо динаміки зниження показника HbA_{1c} від вихідних значень (до 2,0% для обох досліджуваних груп; p <0,0001). У дослідженні M.A. Nauck і співавт. (2011) ефективність дапагліфлозину оцінювали разом із впливом на ризик гіпоглікемій. Було встановлено, що пацієнтів, які перенесли ≥1 епізод гіпоглікемії, виявилося вдесятеро менше в групі Форксіги порівняно з групою, учасники якої приймали препарати СС (3,5 проти 40,8% відповідно), з повною відсутністю епізодів тяжкої гіпоглікемії, у той час як в групі препаратів СС частота виникнення епізодів тяжкої гіпоглікемії склала 0,7%. У цьому клінічному дослідженні вчергове було продемонстровано додаткову перевагу Форксіги відносно стійкого зниження маси тіла (-3,2 кг) порівняно з групою препаратів СС (+1,4 кг) за аналогічний період. Крім цього, був виявлений ще один ефект дапагліфлозину – зниження показника артеріального тиску (систолічного в середньому на 4,4 мм рт. ст. і діастолічного на 2,1 мм рт. ст.) за 24 тиж спостереження [14].

Сучасний підхід до лікування ЦД 2 типу передбачає не тільки контроль рівня глікемії, але й вплив на множинні фактори ризику розвитку серцево-судинних подій. Є всі підстави вважати Форксігу саме тим препаратом, ефективність і безпека якого доведені в низці масштабних досліджень високого ступеня доказовості. Це є достатньо вагомим підґрунтям для використання препарату Форксіга в пацієнтів із ЦД 2 типу та коморбідними КВЗ.

Література

1. Nichols G.A., Hillier T.A., Erbey J.R., Brown J.B. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. Diabetes Care. 2001 Sep;24(9):1614-1619.
2. Shah A.D., Langenberg C., Rapsomaniki E., Denaxas S. tt al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Feb;3(2):105-113.
3. Boonman-de Winter L.J., Rutten F.H., Cramer M.J. et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. Diabetologia. 2012 Aug;55(8):2154-2162.

... .

14. Nauck M.A., Del Prato S., Meier J.J. et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. Diabetes Care. 2011 Sep;34(9):2015-2022.

Підготувала ***Ганна Кирпач***

Довідка ЗУ

Дослідження DECLARE: результати впливу дапагліфлозину на ризик виникнення серцево-судинних подій [12]

Дизайн дослідження

Дослідження включало більшу популяцію пацієнтів (яка склала 60%) із множинними факторами ризику та збереженою функцією нирок. Пацієнти з ЦД 2 типу з діагностованими КВЗ атеросклеротичного походження або лише факторами ризику їх виникнення були випадковим чином поділені на 2 групи. Учасники однієї отримували дапагліфлозин, а іншої – плацебо.

Первинною кінцевою точкою безпеки була комбінація основних несприятливих кардіоваскулярних подій (MACE), які включали серцево-судинну смерть, інфаркт міокарду або ішемічний інсульт. Первинними кінцевими точками ефективності були MACE і смерть від серцево-судинних причин або госпіталізація з приводу СН. Вторинними кінцевими точками ефективності були ниркова складова (≥40% зниження швидкості клубочкової фільтрації до <60 мл/хв на 1,73 м^2 площі тіла, вперше діагностована кінцева стадія ниркової недостатності або смерть внаслідок ниркових чи серцево-судинних причин) і смерть від будь-якої причини.

Результати

Були оцінені результати 17 160 пацієнтів, у тому числі 10 186 – без КВЗ атеросклеротичного походження, за якими спостерігали протягом 4,2 року. Первинні кінцеві точки безпеки дапагліфлозину відповідали заздалегідь визначеному критерію невідповідності плацебо відносно MACE (верхня межа ДІ 95% <1,3; p<0,001 для невідповідності). У ході аналізу первинних кінцевих точок ефективності дапагліфлозин не призводив до зниження показника MACE (8,8% у групі дапагліфлозину і 9,4% у групі плацебо; коефіцієнт ризику (КР) 0,93; 95% ДІ 0,84-1,03; p=0,17), але знижував частоту серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу СН (4,9 проти 5,8%; КР 0,83; 95% ДІ 0,73-0,95; p=0,005), що виражалося в меншій частоті госпіталізації з приводу СН (КР 0,73; 95% ДІ 0,61-0,88); не зазначалося відмінностей між групами в показниках смертності від КВЗ (КР 0,98; 95% ДІ 0,82-1,17). Вторинна кінцева комбінована точка з оцінки ризику розвитку нирковий подій продемонструвала, що застосування дапагліфлозину також асоційоване з більш низьким ризиком ниркових подій: 4,3% у групі дапагліфлозину і 5,6% у групі плацебо (КР 0,76; 95% ДІ 0,67-0,87), а також смерті від будь-якої причини – 6,2 та 6,6% відповідно (КР 0,93; 95% ДІ 0,82-1,04).

Висновки

У пацієнтів із ЦД 2 типу з діагностованими КВЗ атеросклеротичного походження або лише факторами ризику їх виникнення лікування дапагліфлозином призводило до зниження частоти серцево-судинної смертності або госпіталізації з приводу СН. У загальній популяції пацієнтів із множинними факторами ризику та з діагностованими КВЗ атеросклеротичного походження відношення ризиків на дапагліфлозині проти терапії плацебо становило 0,93; 95% ДІ 0,84-1,03; p=0,17, що свідчило про те, що застосування лікарського засобу Форксіга не пов'язано зі збільшенням ризику розвитку серцево-судинних явищ у пацієнтів із ЦД 2 типу.

АНОНС

III Legal Medical Forum

26 квітня, м. Київ

Форум буде цікавий лікарям, штатним юристам медичних закладів; юристам та адвокатам, які практикують у медичній сфері; власникам та головним лікарям медичних закладів.

Спікери Legal Medical Forum 2019

- **Олена Бабич**, адвокат, керівник Адвокатського бюро Олени Бабич, голова комітету з медичного права ААУ
- **Людмила Кириленко**, керівник групи правового забезпечення медичної практики ГК «Мати та дитина» (Україна)
- **Андрій Павлишин**, адвокат, старший партнер адвокатського об'єднання «Пантеон»
- **Антоніна Нижник**, засновник та керівник юридичної компанії «Медконсалтинг», провідний фахівець у галузі медичного права, аудитор із сертифікації систем управління якістю за стандартом ISO серії 9001
- **Юлія Дузь**, адвокат Адвокатського бюро Олени Бабич
- **Олександр Гришаков**, адвокат, керуючий партнер Grishakov Law Company
- **Марина Саєнко**, керуючий партнер АО «Закон Перемоги», бізнес-медіатор

Програма та умови реєстрації на сайті: http://medlegalforum.com.ua/
З питань участі та партнерства звертайтеся за тел.: +380 (44) 223-06-50
або надсилайте свій запит із пропозицією на e-mail: info@medlegalforum.com.ua

АНОНС

Глаукомне товариство України

Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Цукровий діабет – очні ускладнення. Глаукома. Міждисциплінарний підхід»

18-19 квітня, м. Київ

Місце проведення: ONOVO Dendra Hotel (Бориспільське шосе, 18 км)

Програма науково-практичної конференції включає:

- наукові секції, ключові лекції, майстер-класи
- дискусії з провідними фахівцями України, Німеччини, Швеції, Австрії, Канади та Єгипту
- відкрите засідання членів Експертної ради Глаукомного товариства України

Реєстрація на сайті Міжнародного науково-практичного журналу «Офтальмологія» до 10.04.2019 за посиланням: https://www.oculist.in/ua

Організаційні питання

Тел./факс: +380 (44) 562-50-97
О.О. Веселовська, тел.: +380 (67) 507-77-02
Д.С. Бочарова, тел.: +380 (99) 761-63-00
М.М. Метрін, тел.: +380 (97) 953-24-82

Сахарный диабет и коморбидная патология: новый взгляд на старую проблему

Сахарный диабет (СД) в настоящее время является глобальной проблемой здравоохранения. Так, согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, в 1980 г. количество больных СД составляло 108 млн, а в 2014 г. их было уже 422 млн. Ситуация осложняется коморбидностью, поскольку у пациентов с СД часто выявляются сердечно-сосудистые заболевания, патология почек и печени, ожирение. Это не только ухудшает течение диабета, но и создает трудности в подборе лечения.

Актуальные вопросы этой сферы мы обсудили с **заведующим кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии им. П.Л. Шупика (г. Киев), членом-корреспондентом НАМН Украины, доктором медицинских наук, профессором Борисом Никитичем Маньковским**.

Прошлый год ознаменовался публикацией нескольких руководств, посвященных терапии СД. Так, Американская ассоциация диабета (American Diabetes Association, ADA) и Европейская ассоциация по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) представили консенсусный доклад по лечению гипергликемии, обусловленной СД 2 типа. Чем положения данного руководства отличаются от предыдущей версии? Появились ли какие-либо кардинальные изменения в подходах к нормализации гликемии у больных СД 2 типа?

– Примерно раз в 3 года ADA и EASD обновляют рекомендации по диагностике и лечению СД. На мой взгляд, рекомендации 2018 года принципиально отличаются от предыдущих. Последние, напомню, были опубликованы в 2015 г. В них говорилось о том, что препаратом первого ряда для лечения СД является метформин. В дополнение к метформину можно было использовать любое из сахароснижающих средств других групп – производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГГП-1) и даже инсулин.

Что же изменилось сейчас, какие новые подходы к лечению предложены? Во-первых, в новых рекомендациях подчеркивается важность индивидуализации терапии. Мы должны учитывать предпочтения пациента и очень многие факторы, связанные с его состоянием: длительность течения СД, наличие или отсутствие осложнений, ожидаемую продолжительность жизни. Необходимо оценивать и такие факторы, как характер работы пациента, возможность оказания медицинской помощи при гипергликемии.

Во-вторых, скорригированы подходы к выбору препарата второго ряда. При необходимости интенсификации сахароснижающей терапии врач должен ответить на ряд вопросов.

• ***Есть ли у пациента атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания?***

Если таковые в анамнезе имеются, мы обязаны добавить к метформину препараты из 2 групп – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) или агонисты рецепторов ГПП-1. У больных СД именно перечисленные медикаменты продемонстрировали возможность снижения смертности и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому их можно расценивать как препараты, продлевающие жизнь пациенту.

Отмечу, что в данном случае не совсем корректно говорить «или», потому что, конечно же, пациенты и врачи будут отдавать предпочтение таблетированным препаратам, не говоря о том, что они более дешевые. То есть ингибиторам SGLT2, а не агонистам рецепторов ГПП-1. Формально, повторю, могут назначаться и те, и другие препараты. Из ингибиторов SGLT2 следует отдавать предпочтение эмпаглифлозину по сравнению с канаглифлозином, а из агонистов рецепторов ГПП-1 – лираглутиду по сравнению с другими препаратами.

В ноябре 2018 г. были опубликованы данные исследования DECLARE-TIMI 58, в котором показаны определенные положительные свойства дапаглифлозина. Но на этот счет еще ведутся дискуссии, а значит, нам нужно немного подождать с выводами.

• ***Имеется ли у больного сердечная недостаточность?***

Если проблема сердечной недостаточности актуальна для пациента, тогда в обязательном порядке мы должны назначить ингибиторы SGLT2 и рассмотреть возможность назначения агонистов рецепторов ГПП-1.

• ***Есть ли у больного диабетическая нефропатия?***

При наличии диабетической нефропатии ингибиторы SGLT2 являются предпочтительными препаратами, поскольку во всех исследованиях (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58) показано, что эти препараты обладают нефропротекторным действием.

• ***Является ли риск гипогликемии важным для данного пациента?***

В случае положительного ответа на этот вопрос в дополнение к метформину мы должны подобрать средства, не увеличивающие риск гипогликемии. Это 4 класса препаратов: ингибиторы SGLT2, агонисты рецепторов ГПП-1, тиазолидиндионы и ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

• ***Будет ли прибавка массы тела проблемой для пациента?***

Если да, надлежит отдать предпочтение препаратам, которые снижают вес (ингибиторы SGLT2, агонисты рецепторов ГПП-1), или нейтральным средствам (ингибитор дипептидилпептидазы-4). Остальные препараты, к сожалению, в той или иной степени способствуют повышению массы тела.

• ***Важна ли для пациента стоимость лечения?***

Если стоимость лечения является актуальной, в качестве препаратов выбора рассматривают производные сульфонилмочевины или тиазолидиндионы. Если требуется последующая интенсификация терапии, назначают неаналоговые инсулины.

Также в новом руководстве подчеркивается важность агонистов рецепторов ГПП-1 при инициации инъекционной терапии. Эти препараты нужно назначать в комбинации с инсулином или даже до начала инсулинотерапии.

Обновленные рекомендации действительно отличаются от предыдущих и учитывают новые данные доказательной медицины. Именно в последних исследованиях получены блестящие результаты по применению ингибиторов SGLT2 и агонистов рецепторов ГПП-1. Один из представителей этого класса (эмпаглифлозин) уже зарегистрирован в США как препарат, снижающий смертность. Таким образом, в нашем распоряжении появились лекарственные средства, которые не просто снижают уровень глюкозы в крови, что, конечно, имеет принципиальное значение, но при этом они еще и уменьшают смертность, что гораздо важнее.

В руководстве ADA/EASD2018 года большое внимание уделяется коррекции гипергликемии в зависимости от имеющейся сопутствующей патологии – сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек. Влияет ли наличие этих заболеваний на выбор гипогликемического препарата первого ряда?

– После длительных дискуссий эксперты пришли к выводу, что препаратом первого ряда остается метформин. Многие эксперты выступали против этого, поскольку доказательная база эффективности метформина гораздо меньше таковой ингибиторов SGLT2 или агонистов рецепторов ГПП-1.

Вместе с тем метформин является лекарственным средством, в безопасности которого мы уверены, поскольку он применяется уже более 60 лет. Также метформин – очень дешевый препарат, что не менее важно. Более того, метформин применяется и во всех современных исследованиях по изучению эффективности и безопасности новых сахароснижающих агентов, ведь обычно новые препараты назначаются на базе уже осуществляемого лечения метформином.

Итак, метформин остается препаратом первого ряда вне зависимости от коморбидной патологии. А вот препараты второго ряда назначаются с учетом имеющейся сопутствующей патологии – сердечно-сосудистых заболеваний, патологии почек, ожирения.

В еще одних практических рекомендациях ADA «Стандарты медицинской помощи при диабете», также вышедших в свет в 2018 году, уделяется большое внимание диагностике и лечению коморбидной патологии, осложняющей течение СД. Появления каких сопутствующих патологических состояний можно ожидать у больных СД?

– Большое внимание уделяется когнитивным нарушениям – снижению памяти, внимания, исполнительных функций. Действительно, если больной забудет принять препарат, не имеет значения, насколько тот эффективен и снижает ли смертность.

Мы должны учитывать эти факторы, но воздействовать на них пока не можем. К сожалению, на сегодня лечения когнитивных нарушений с доказанной эффективностью нет. Склонным к забывчивости больным необходимо назначать более простые режимы терапии с минимальным риском развития гипогликемии.

Также важно обращать внимание на состояние печени. Неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатоз и стеатогепатит очень часто сочетаются с СД 2 типа. Не следует упускать из виду и ожирение. Это не только этиологический фактор развития СД 2 типа, но и сопутствующее заболевание.

Коморбидная патология должна учитываться при выборе препаратов. Мы обязаны подобрать лечение СД, которое не только не ухудшает течение сопутствующих заболеваний, но и, по возможности, улучшает существующую ситуацию. Например, при ожирении следует назначать ингибиторы SGLT2 или агонисты рецепторов ГПП-1, которые снижают массу тела, при когнитивных нарушениях – упрощать режим терапии и минимизировать риск развития гипогликемии.

Больные СД неохотно дают согласие на проведение профилактических прививок, считая, что это может ухудшить течение основного заболевания. Вакцинацию против каких возбудителей можно смело рекомендовать больным СД?

– Отказываться от проведения иммунизации, конечно же, неправильно. Обязательно нужно вакцинировать тех, для кого инфекции представляют особую опасность. Больные СД относятся именно к этой категории.

Пациентам с СД необходимо рекомендовать плановые прививки (против кори, дифтерии, столбняка и т. д.), вакцинацию против гриппа, пневмококковой инфекции.

И хотя иммунизация против гриппа не является общеобязательной, больным СД нужно ее проводить. Любая инфекция на фоне диабета приводит к худшим последствиям, чем в его отсутствие. Поэтому мы должны максимально защищать пациентов с СД от инфекций.

Больные СД входят в группу риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и патологии почек. Кроме этих «привычных» осложнений СД, эксперты ADA рекомендуют проводить скрининг неопластических образований. Какие виды опухолевых образований следует исключить в первую очередь?

– Действительно, установлено, что у больных СД повышен риск развития злокачественных новообразований – рака матки, печени, других локализаций. Точные причины на сегодня неизвестны; возможно, играют роль инсулинорезистентность и ожирение.

Необходимо помнить о повышенном риске возникновения онкопатологии у таких больных. Мы должны рекомендовать определение простатспецифического антигена у мужчин, обязательный осмотр гинеколога у женщин. Однако не думаю, что нужно проводить тотальный скрининг на все онкологические заболевания.

Нужно ли обследовать всех больных СД на наличие аутоиммунного поражения щитовидной железы и тонкого кишечника?

– Обязательно нужно проверять функцию щитовидной железы и уровень антител у больных СД 1 типа. Сочетание СД и поражения щитовидной железы встречается достаточно часто, поэтому мы должны регулярно наблюдать за больными и проверять уровень тиреотропного гормона.

Что касается тонкого кишечника, не думаю, что есть необходимость в обязательных скрининговых мероприятиях.

Течение СД часто ассоциируется с возникновением переломов. Необходимо ли больным СД рекомендовать дополнительный прием каких-либо медикаментов, чтобы снизить данный риск?

– Да, действительно, у пациентов с СД риск переломов повышен. Поэтому, во-первых, мы должны помнить, что ряд препаратов, например тиазолидиндионы (пиоглитазон), увеличивают вероятность переломов. Кроме того, в исследовании CANVAS было обнаружено, что канаглифлозин также повышает риск переломов. К счастью, эмпаглифлозин и дапаглифлозин остаются нейтральными.

Во-вторых, мы должны рекомендовать больным проходить обследование на выявление остеопороза и определение уровня витамина D. Вместе с тем иногда у больных СД мы не наблюдаем выраженного остеопороза, а переломы возникают по другим механизмам. При гиповитаминозе D нужно проводить коррекцию этого состояния.

В-третьих, больным рекомендовано увеличить в рационе долю продуктов, богатых кальцием, особенно женщинам в период менопаузы. Это позволит снизить риск развития остеопороза и, соответственно, переломов.

Многих больных СД беспокоит вероятность возникновения гипогликемии. Некоторые испытывают страх перед необходимостью использования инъекционных препаратов для коррекции гликемии. Как справиться с такими проявлениями?

– Гипогликемия – это очень важный фактор, который ограничивает эффективность сахароснижающей терапии, но с этим можно бороться. Во-первых, необходимо обучение пациентов. Они не должны бояться развития гипогликемии, их нужно научить купировать данное состояние.

Во-вторых, нужно выбирать препараты (будь то таблетированные или инъекционные) с меньшим риском развития гипогликемических состояний, то есть не вызывающие выброс инсулина. Если мы говорим об инсулине, то лучше отдавать предпочтение аналогам.

Пациенты с СД часто отмечают снижение сексуальной активности, появление эректильной дисфункции. Может ли коррекция уровня гликемии способствовать восстановлению либидо?

– Действительно, в 50% случаев и более больные диабетом мужчины имеют эректильную дисфункцию. В силу известных причин пациенты часто не говорят об этом.

Трудно сказать, влияет ли коррекция гликемии на восстановление либидо и эректильной функции. В любом случае мы должны стремиться к компенсации диабета, поскольку выраженная декомпенсация ухудшает функцию практически всех органов и систем.

Итак, компенсация СД является необходимой, но не всегда достаточной для восстановления эректильной функции. В ряде случаев требуется специализированное лечение (консультация уролога, сексопатолога).

Предрасположены ли больные СД к возникновению депрессии, психических заболеваний? Следует ли проводить скрининг данных нарушений у лиц, страдающих СД?

– Несомненно. Примерно у каждого 10-го больного диабетом возникает большое депрессивное расстройство, у 30% пациентов имеются депрессивные симптомы (Egede, 2004). Это нужно учитывать, потому что больные с депрессивной симптоматикой не будут соблюдать рекомендаций врача относительно режима питания, физической активности, приема препаратов. Для скрининга можно использовать шкалу Гамильтона. При наличии каких-либо подозрений следует направлять больных к психиатру.

Подготовила ***Ксения Брящей***

Роль бенфотіаміну в комплексному лікуванні цукрового діабету

Кожен ендокринолог знає, що першочерговим завданням у лікуванні цукрового діабету (ЦД) є досягнення адекватного глікемічного контролю. Але не менш важливим питанням є запобігання цьому захворюванню та лікування його ускладнень, у тому числі полінейропатії. Традиційно в терапії нейропатій різного ґенезу застосовують вітаміни групи В. На особливу увагу клініцистів заслуговує бенфотіамін – жиророзчинна форма вітаміну B_1, яку вважають набагато ефективнішою, ніж водорозчинна, що доведено в ході багатьох клінічних досліджень.

В Одесі пройшла науково-практична конференція для лікарів-ендокринологів, у рамках програми роботи якої було заслухано доповідь **професора, завідувача відділенням внутрішньої медицини Клініки Шон (м. Нюрнберг Фюрт, Німеччина) Аліна Штірбана**. На прикладі двох клінічних випадків доктор Штірбан розповів про використання α-ліпоєвої кислоти (АЛК) та бенфотіаміну в терапії сенсомоторної діабетичної нейропатії (ДН).

У першому випадку пацієнт звернувся до відділення швидкої допомоги з виразками на нозі. Під час збору анамнезу було встановлено, що пацієнт грів ногу пляшкою з гарячою водою, при цьому ніякого дискомфорту він не відчував. Уже наступного дня він побачив рани на стопі, які насправді були опіками. У ході обстеження виявлено відсутність больової чутливості нижніх кінцівок.

У другому випадку пацієнт звернувся до лікувального закладу, де працює доктор А. Штірбан. Пацієнт скаржився на поколювання в стопах і біль при дотику до них. Ці симптоми частіше виникали ввечері та вночі, що призводило до порушення сну, втоми та розвитку депресії. Під час клінічного обстеження чутливість стоп виявилася нормальною, але виникав спонтанний біль.

Симптоми в обох пацієнтів є типовими проявами сенсорно-моторної ДН. Зазвичай пацієнти з цим ускладненням ЦД скаржаться на постійний пекучий тупий чи пароксизмальний стріляючий біль, дизестезії (болючі парестезії), гіпералгезію, аллодинію чи оніміння кінцівок. При клінічному огляді виявляється зменшення больової, температурної та вібраційної чутливості, зниження рефлексів.

Для діагностики нейропатії скринінг у пацієнтів із ЦД 1 типу проводять щонайбільше через 5 років після встановлення діагнозу, а потім – не рідше 1 разу на півроку. При ЦД 2 типу обстеження проводять після встановлення діагнозу, а потім – не менше як 1 раз на рік. Скринінг ДН триває менше 5 хвилин, він складається з простих тестів (рис. 1) і може проводитися як лікарем (у тому числі – загальної практики), так і медичною сестрою.

У Німеччині нещодавно проводилося дослідження, яке включало 1100 осіб, 154 (14%) з яких мали ДН. При цьому виявилося, що 91% учасників із прediабетом та 77% хворих на діабет не знали про наявність у них нейропатії. Серед пацієнтів із ДН 32% ніколи раніше не обстежували нижні кінцівки.

Дуже важливим завданням лікаря є запобігання розвитку ДН. Для цього слід дотримуватися таких рекомендацій: уникати гіпо- і гіпертермії нижніх кінцівок, регулярно оглядати стопи і носити спеціальне взуття, призначене для хворих на діабет (таке, що не стискає та не обмежує кровообіг).

Лікування ДН

Основні принципи лікування ДН відображено на рисунку 2. Це – адекватний глікемічний контроль, патогенетична терапія, що покращує чутливість нервів та кровообіг, симптоматичне лікування.

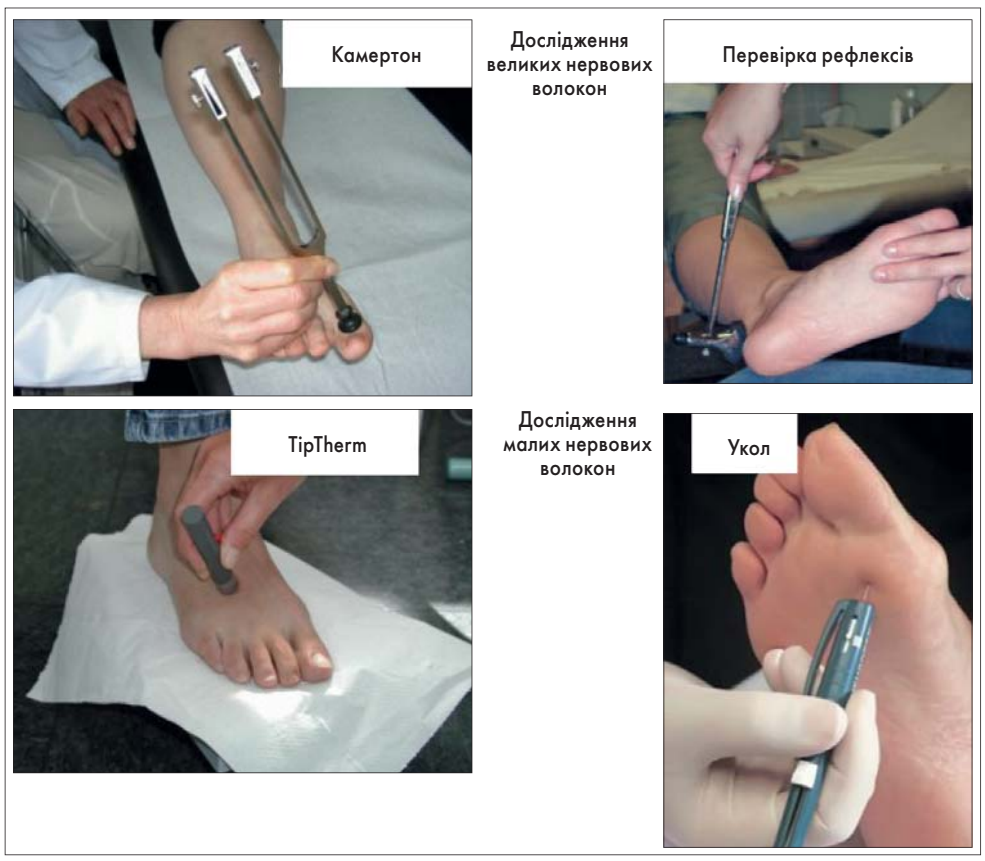


Рис. 1. Тести в рамках скринінгу ДН

Для патогенетичного лікування ДН в Європі використовують наступні препарати з доведеною ефективністю:

- АЛК;
- бенфотіамін;
- інгібітор альдозоредуктази.

Ще у 80-х роках АЛК було визнано сильним антиоксидантом. Вона утворюється в організмі як тварин, так і людини. АЛК – це єдиний жиро- й водорозчинний антиоксидант. Джерелом АЛК є картопля, капуста броколі, м'ясо, печінка. Дуже важливо, що ефективність цього засобу в лікуванні ДН є доведеною. Так, багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження SYDNEY2 (Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al.) включало 181 пацієнта з ЦД 2 типу, які приймали АЛК перорально в дозі 600, 1200 та 1800 мг на добу. Після 5 тиж лікування показники по шкалі загальних симптомів (ШЗС) достовірно покращилися в усіх досліджуваних групах (рис. 3).

Показники шкали невропатичного дефіциту NIS (Neuropathy Impairment Score) суттєво покращилися в групі, учасники якої приймали препарат у дозі 1200 мг/добу.

Дослідження NATHAN1 (Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., 2011) показало, що прийом АЛК у дозі 600 мг/добу сприяв достовірному покращенню невропатичного дефіциту (NIS), але це не супроводжувалося покращенням швидкості проведення по нервових волокнах.

У наступному дослідженні (Ruessmann H.J., 2009) 443 пацієнти з ЦД і хронічною нейропатією та больовим синдромом лікувалися АЛК у дозі 600 мг/добу перорально у середньому протягом 5 років. Після закінчення курсу терапії 293 особи було переведено на габапентин (600-2400 мг/добу), а 150 залишилися без лікування через відсутність гострих симптомів. Виявилося, що перехід від тривалого лікування АЛК до таких центральних аналгетичних препаратів, як габапентин, супроводжувався вищим рівнем побічних ефектів, частішим рівнем амбулаторних викликів і щоденними витратами на лікування. Тому варіант патогенетичного лікування становить для клінічного діабетолога ефективний, безпечний та економічно вигідний для більшості пацієнтів із ДН.

Бенфотіамін – жиророзчинна форма тіаміну (вітаміну B_1). Його біодоступність перевищує таку тіаміну гідрохлориду в 5-6 разів.

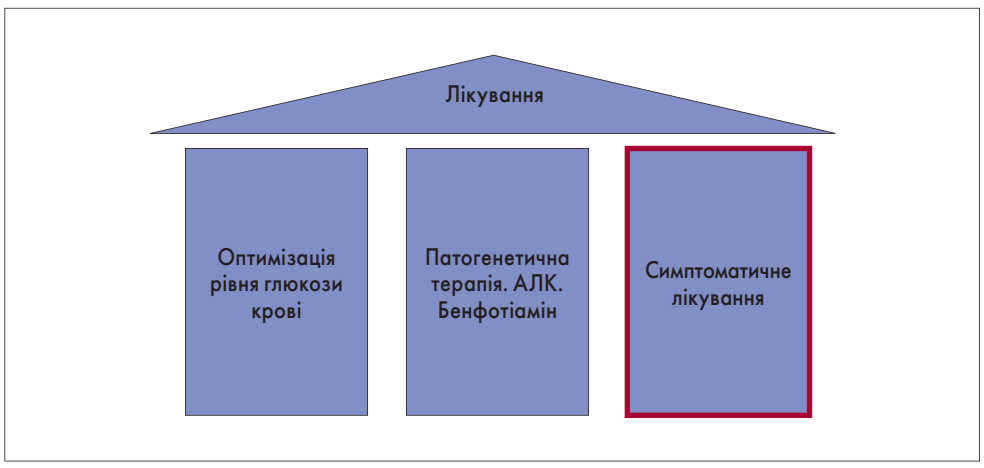


Рис. 2. Основні принципи ведення хворих із ДН

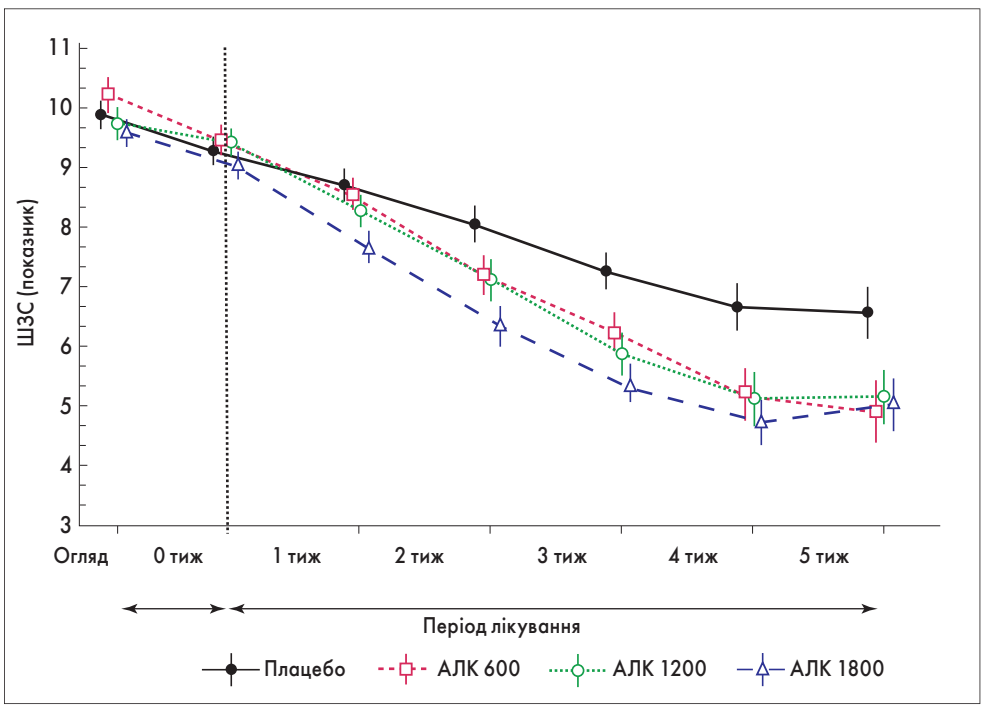


Рис. 3. Інтегральні результати дослідження SYDNEY2

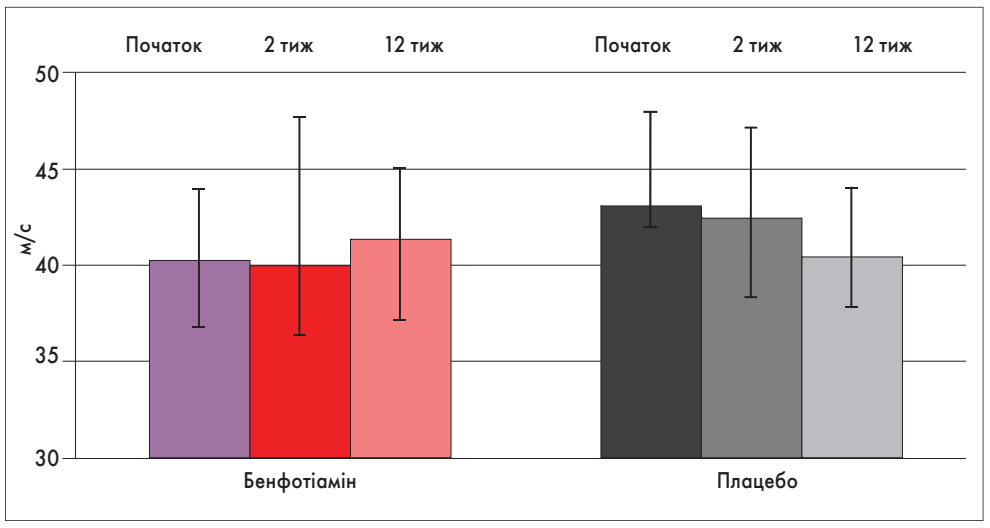


Рис. 4. Показники провідності малогомілкового нерва на тлі 12-тижневої терапії бенфотіаміном (p=0,006) (Stracke H., Lindemann A., Federlin K., 1996)

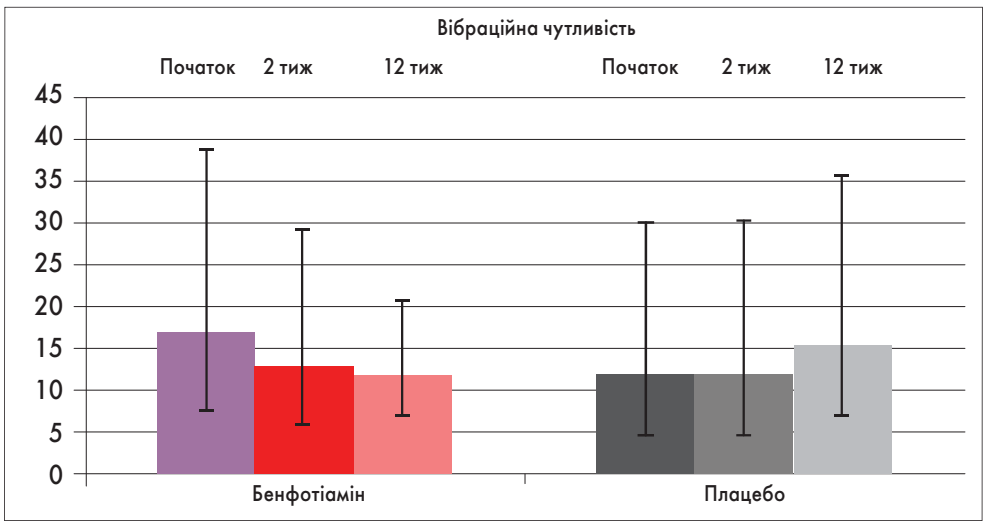


Рис. 5. Результати щодо сприйняття вібрації (Stracke H., Lindemann A., Federlin K., 1996)

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні H. Ledermann і K.D. Wiedey (1989) пацієнти отримували 320 мг бенфотіаміну (+ вітамін B_6 + вітамін B_{12}). У результаті визначалося покращення больової (з 1,7 до 0,9; $p<0,01$), тактильної (з 1,5 до 1,0; $p<0,05$) та вібраційної чутливості (з 0,84 до 2,22; $p<0,05$).

У дослідженні H. Stracke, A. Lindemann, K. Federlin (1996) протягом 12 тиж оцінювали застосування бенфотіаміну (+ піридоксин + ціанокобаламін). Перші 2 тиж (початкова терапія) бенфотіамін призначався в дозі 320 мг, а наступні 10 тиж – 120 мг. Згідно з отриманими даними, у досліджуваній групі покращувалася провідність нервового імпульсу, знижувався поріг вібраційної чутливості стопи (рис. 4-5).

У дослідженні BEDIP (Haupt E., Ledermann H., Kopcke W., 2005) пацієнти протягом 3 тиж приймали бенфотіамін 400 мг на добу протягом 3 тижнів. Згідно з отриманими результатами в пацієнтів значуще знижувався больовий синдром (рис. 6).

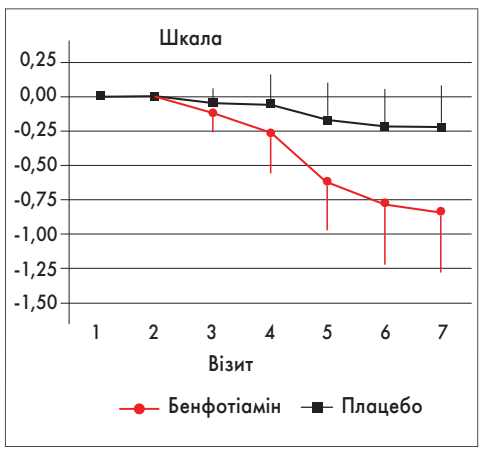


Рис. 6. Зниження больової чутливості на тлі терапії бенфотіаміном (Haupt E., Ledermann H., Kopcke W., 2005)

Дослідження BENDIP (Stracke H., Gaus W. et al., 2008) порівнювало використання бенфотіаміну в дозі 300 мг, 600 мг з плацебо у хворих на ДН. Симптоми захворювання оцінювалися за шкалами NSS (шкала невропатичних симптомів Young) і TSS (загальна шкала неврологічних симптомів, модифікована за Ziegler). Після курсу лікування кількість балів по шкалі NSS суттєво зменшилася (рис. 7).

Під час оцінки симптомів за шкалою TSS було виявлено, що хворі з групи бенфотіаміну відчували більш значуще поліпшення стану, ніж учасники групи плацебо, при цьому досліджуваний

Продовження на стор. 32.

ЗДОРОВ'Я КОЖНОЇ КЛІТИНИ

Тіогама®

меглюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти

- Оптимальна добова доза 600 мг альфа-ліпоєвої кислоти у флаконі та таблетці[1,2]
- Входить у стандарти лікування діабетичної полінейропатії[3]
- Зменшує оксидантний стрес[1,2]

Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® таблетки. Реєстраційне посвідчення № UA/1523/02/01. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТС A16A X01. **Діюча речовина:** α-ліпоєва кислота; 1 таблетка містить α-ліпоєвої кислоти 600 мг. **Лікарська форма**. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакологічні властивості**. Після перорального прийому α-ліпоєва кислота швидко і майже повністю абсорбується з травного тракту. Виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення бічного ланцюга та кон'югування. Період напіввиведення Тіогами® з сироватки крові становить 10–20 хв. **Показання.** Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають дорослим. Таблетки приймають внутрішньо цілими, запиваючи достатньою кількістю води. Добова доза — 1 таблетка Тіогами® (що відповідає 600 мг α-ліпоєвої кислоти), яку потрібно приймати як разову дозу приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування — 1–4 місяці. У випадках тяжких проявів захворювання лікування бажано розпочинати з парентерального введення Тіогами® Турбо для інфузій. Надалі слід продовжити прийом Тіогами® у таблетках у дозі 600 мг на добу. Одночасний прийом їжі може перешкоджати всмоктуванню препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α–ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату; спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази, при мальабсорбції, тобто порушення всмоктування глюкози та галактози. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: зміна або порушення смакових відчуттів. З боку травного тракту: нудота, блювання, біль у животі та гастроінтестинальний біль, діарея. Метаболічні порушення: зниження рівня цукру в крові. Були повідомлення про випадки гіпоглікемічних станів, а саме — запаморочення, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'янка (уртикарні висипання), свербіж, утруднене дихання. Інші: екзема. **Категорія відпуску**. За рецептом.

Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® Турбо. Реєстраційне посвідчення № UA/1555/01/01. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ A16A X01. **Діюча речовина**: α-ліпоєва кислота; 50 мл розчину містять 1,2% меглюмінову сіль α-ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (що відповідає 600 мг α-ліпоєвої кислоти). **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Фармакологічні властивості.** α-ліпоєва кислота зазнає значних змін при первинному проходженні через печінку. Спостерігаються значні міжіндивідуальні коливання у системній доступності α-ліпоєвої кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається у результаті окиснення бокового ланцюга та кон'югації. Період напіввиведення Тіогами® Турбо із сироватки крові становить 10–20 хвилин. **Показання.** Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять безпосередньо з флакона (тобто без розчинника) у вигляді внутрішньовенної краплинної інфузії дорослим у дозі 600 мг на добу (вміст 1 флакона) протягом щонайменше 30 хв. У зв'язку з тим, що α-ліпоєва кислота чутлива до дії світла, флакони слід зберігати у картонній упаковці до безпосереднього їх застосування. На початку курсу лікування препарат Тіогама® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування — 2–4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препаратів тіоктової кислоти у дозі 600 мг на добу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату, серцева та дихальна недостатність, гостра фаза інфаркту міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, дегідратація, хронічний алкоголізм та інші стани, які можуть призводити до лактоацидозу. **Категорія відпуску.** За рецептом.

1. Шавловська О.А. Тіоктова кислота: антиоксидантна терапія неврологічних захворювань. РМЖ. Ендокринологія. 2014. 2. Галєєва О.Р. і співавт. Лікування діабетичної нейропатії. РМЖ. 2005. 3. Міщенко Т.С., Романова І.П. Основні принципи лікування діабетичної полінейропатії. Здоров'я України. 2010.

Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.

WORWAG PHARMA

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

Роль бенфотіаміну в комплексному лікуванні цукрового діабету:

Продовження. Початок на стор. 30.

препарат найбільше впливав на показник «біль» (рис. 8).

Тривалість терапії бенфотіаміном доки залишається не до кінця вирішеним питанням. Було проведено подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване паралельне дослідження, яке включало 22 пацієнти з ЦД 1 та 2 типу. Критеріями включення були: наявність діабетичної сенсомоторної полінейропатії (кількість балів за опитувальником MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument) ≥4 або кількість балів при огляді MNSI ≥2,5); вік – від 18 до 75 років; рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) ≤9,5%. Досліджувана група отримувала бенфотіамін у дозі 600 мг/добу протягом 3 міс, а потім – 300 мг/добу до 9 місяців. У пацієнтів симптоми ДН оцінювали за шкалою Лікерта та MNSI, а якість життя – за шкалою Neuro-QOL. Результати показали, що після періоду лікування в досліджуваній групі вираженість симптомів, оцінена за шкалою MNSI, значуще зменшувалася.

У пацієнтів, які отримували бенфотіамін, також спостерігалося значне зменшення больового синдрому. Під час огляду пацієнтів основної групи зазначалося суттєве покращення всіх видів чутливості нижніх кінцівок, особливо виражене в період 6-9 міс лікування. Важливо, що на тлі використання бенфотіаміну не було виявлено значного впливу на рівень HbA_{1c} та якості життя, розрахованої за шкалою QOL. За результатом дослідження авторами був зроблений висновок, що терапія бенфотіаміном протягом 6-12 міс у хворих на ДН:

- є безпечною;
- значуще покращує симптоми ДН, передусім знижується відчуття болю;
- має тривати не менше як 6 місяців.

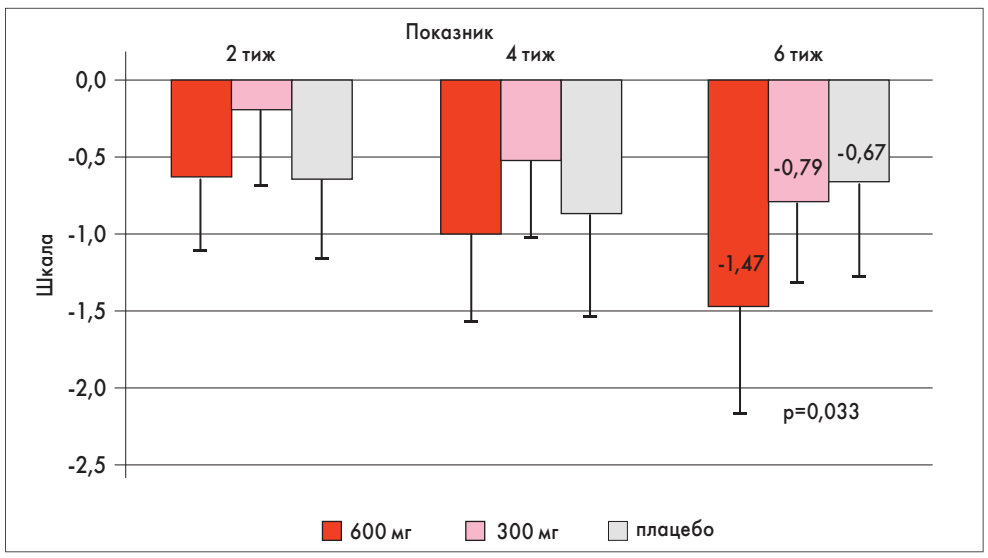


Рис. 7. Результати дослідження BENDIP (Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al., 2008)

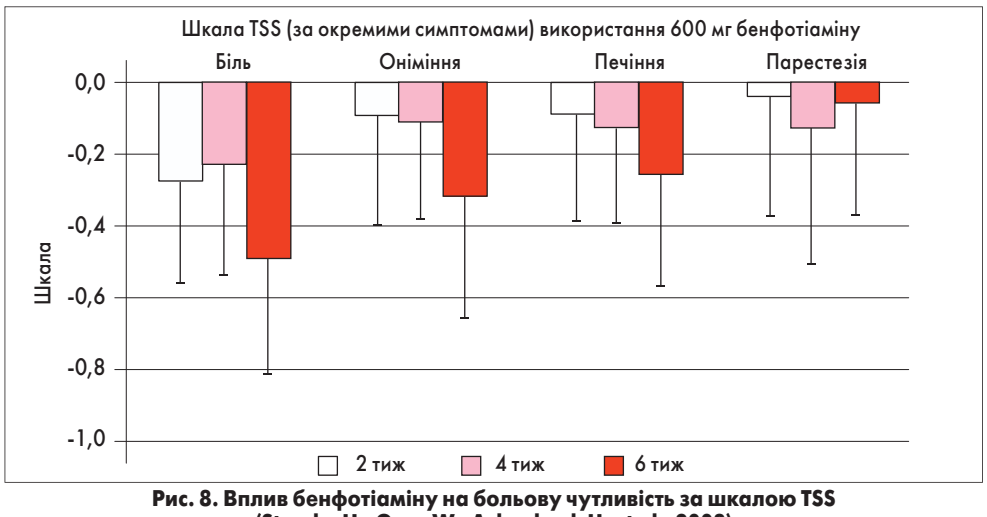


Рис. 8. Вплив бенфотіаміну на больову чутливість за шкалою TSS (Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al., 2008)

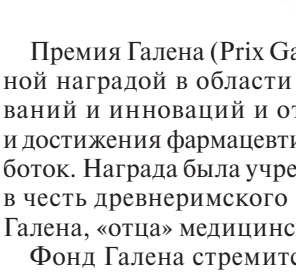
В іще одному дослідженні (Du X., 2008) вивчалося комбіноване застосування бенфотіаміну та АЛК для лікування ускладнень ЦД 1 типу. Вже через 2 тиж спостерігалося значне зменшення токсичних метаболітів, що спричиняють розвиток ускладнень діабету.

Наприкінці своєї доповіді професор А. Штірбан перелічив основні тези свого виступу:

1. ДН часто не діагностується або діагностується несвоєчасно.
2. За технологією скринінг ДН є легким і швидким.
3. Патогенетичне лікування ДН має включати використання АЛК та/або бенфотіаміну як безпечних препаратів.
4. АЛК і бенфотіамін можуть використовуватися для довготривалої терапії (є дані про використання АЛК протягом 4 років, а бенфотіаміну – протягом 1 року).

Отже, використання бенфотіаміну та АЛК має беззаперечні переваги в лікуванні ДН. В Україні бенфотіамін представлений препаратом Бенфогама® 300, АЛК – препаратами Тіогама® таблетки та Тіогама® Турбо (компанія «Вьорваг Фарма», Німеччина). Бенфогаму рекомендовано використовувати по 1 таблетці (300 мг) 1 раз на добу тривало, а Тіогаму Турбо – по 600 мг внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу протягом 2-4 тижнів, а далі – по 1 таблетці Тіогами 600 мг 1 раз на добу 2-4 місяці.

Підготував ***Валерій Палько***



«Берингер Ингельхайм» награждена престижной международной премией Галена за сахароснижающий препарат Джардинс

Boehringer Ingelheim

28 ноября 2018 года семейная фармацевтическая компания «Берингер Ингельхайм», входящая в ТОП-20 ведущих компаний фармацевтической отрасли, удостоена престижной международной премии Галена (Prix Galien International) 2018 в номинации «Лучший фармацевтический продукт». Эта награда, считающаяся в мире эквивалентом Нобелевской премии в области фармацевтических исследований и инноваций, была присуждена препарату Джардинс (эмпаглифлозин) компании «Берингер Ингельхайм», разработанному для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа.

Премия Галена (Prix Galien) является самой престижной наградой в области фармацевтических исследований и инноваций и отмечает выдающиеся усилия и достижения фармацевтических исследований и разработок. Награда была учреждена во Франции в 1970 году в честь древнеримского медика, хирурга и философа Галена, «отца» медицинской науки и фармакологии.

Фонд Галена стремится содействовать, признавать и поощрять выдающиеся достижения в области научных инноваций, призванных улучшить состояние здоровья человека.

Сахароснижающий препарат Джардинс (эмпаглифлозин) производства компании «Берингер Ингельхайм» был признан именно таким. В настоящее время СД 2 типа приобрел характер глобальной пандемии, которая «является огромным вызовом общественному здравоохранению почти во всех странах мира»[1]. Сегодня более 425 миллионов человек во всем мире живут с СД, и ожидается, что к 2045 году их число вырастет на 48%[2].

Оливер Кенке, глава представительства «Берингер Ингельхайм» в Украине, отметил: «Компания «Берингер Ингельхайм» в Украине, как и во всем мире, – стремится улучшить жизнь пациентов, повысить качество их жизни благодаря своим продуктам. Мы инвестируем в исследования и инновации, которые помогают решать проблемы возникающих потребностей, и обеспечиваем комплексные клинические решения в терапии заболеваний. В лечении диабета мы сосредоточились на устранении серьезных факторов риска, связанных с этим заболеванием. Именно за это достижение мы получили премию Галена, чем особенно гордимся».

Доктор Майкл Марк, руководитель глобального подразделения исследований кардиометаболических заболеваний «Берингер Ингельхайм», получивший награду от имени компании, сказал: «Для меня невероятная честь быть среди победителей! Это значимая награда признает наши усилия в поиске инновационных решений, улучшающих качество жизни пациентов».

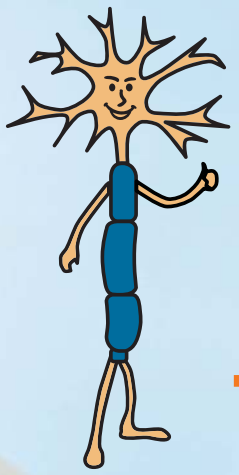
О «Берингер Ингельхайм»

Улучшение здоровья и качества жизни пациентов является целью передовой научно-исследовательской фармацевтической компании «Берингер Ингельхайм». При этом основное внимание уделяется заболеваниям, в отношении которых до настоящего времени не существует удовлетворительного варианта лечения. Поэтому компания концентрируется на разработке инновационных методов лечения, способных продлить жизнь пациентов. В сфере здоровья животных «Берингер Ингельхайм» выступает за передовую профилактику.
Основанная в 1885 году как семейная компания, «Берингер Ингельхайм» является одной из 20 ведущих фармацевтических фирм. Ежедневно 50 тысяч сотрудников создают ценность через инновации для трех бизнес-направлений: фармацевтические препараты для людей, ветеринарные препараты и биофармацевтическое производство. В 2017 году «Берингер Ингельхайм» достигла чистого объема продаж в сумме около 18,1 миллиарда евро. Расходы на научно-исследовательскую деятельность составили более трех миллиардов долларов, что соответствует 17,0% от чистого объема продаж.
Будучи семейной компанией, «Берингер Ингельхайм» фокусируется на запланированном долгосрочном успехе, а не на краткосрочной прибыли. Поэтому компания стремится к органичному росту собственных ресурсов с одновременной открытостью для партнерских отношений и стратегических альянсов в исследованиях. Во всем, что она делает, «Берингер Ингельхайм» берет на себя ответственность перед человечеством и окружающей средой.
Больше информации о компании «Берингер Ингельхайм» можно найти на сайте: www.boehringer-ingelheim.com или в ежегодном отчете: http://annualreport.boehringer-ingelheim.com

Контакты:
Берингер Ингельхайм
РЦВ ГмбХ энд Ко КГ
Представительство в Украине
просп. Степана Бандеры, 28А, БЦ «SP Hall» 3-й этаж
04075 Киев Украина
Телефон: +38 044 494 1275
Телефакс: +38 044494 1271
Email: info.ua@boehringer-ingelheim.com

Ссылки:

1. Hu F.B., Satija A., Manson J.E. Curbing the Diabetes Pandemic: The Need for Global Policy Solutions. JAMA. 2015;313(23):2319-20.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th Edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. Available at: www.diabetesatlas.org/. Last accessed December 2018.



КЕЛТІКАН

той, що сприяє ВІДНОВЛЕННЮ*,1-3

- Стимулює регенерацію мієлінової оболонки[1–3]
- Відновлює проведення нервового імпульсу[1–3]
- Покращує дозрівання і регенерацію аксонів[4]

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу КЕЛТІКАН (KELTICAN)
Склад: *діючі речовини:* 1 капсула містить цитидину-5′-динатрію монофосфату 5,0 мг; уридину-5′-тринатрію трифосфату, уридину-5′-динатрію дифосфату, уридину-5′-динатрію монофосфату – сумарно 3,0 мг (еквівалентно 1,330 мг уридину). **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при захворюваннях нервової системи. Код АТХ N07X X. **Фармакологічні властивості.** Активність препарату Келтікан забезпечують фосфатні групи, що необхідні для об'єднання моносахаридів із церамідами для утворення цереброзидів і фосфатидних кислот, які є основою сфінгомієліну і гліцерофосфоліпідів. Сфінгомієлін і гліцерофосфоліпіди є основними компонентами мієлінової оболонки. Таким чином, при застосуванні препарату Келтікан досягається збільшення трофічних властивостей для дозрівання та регенерації аксонів нервової тканини. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування невропатій кістково-суглобового (такі як ішіас, радикуліт), метаболічного (такі як діабетична, алкогольна полінейропатії), інфекційного (оперізувальний лишай) походження, а також запалення лицьового нерва, трійчастого нерва, міжреберної невралгії та люмбалгії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. **Побічні реакції.** Не описані. Однак можливе виникнення реакцій гіперчутливості. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія/ Ferrer Internacional, S.A., Spain. **Р. П. МОЗ України:** UA/10643/01/01. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики

1. Gerbershagen H.H. Pharmakotherapie im Bereich des peripheren Nervensystems. TW Neurologie/Psychiatrie 6 (1991) 21–23. 2. Moses E.K. et al. Small molecular weight RNAs: altered metabolism in regenerating nerve. Biochem. Int 5 (1982) 177–184. 3. Watting B. et al. Nukleotide beschleunigen die Nervenregeneration, Z. Klin. Med. 46 (1991) 1371–1373. 4. Інструкція для медичного застосування лыкарського засобу Келтікан. * Той, що сприяє відновленню пошкодженних периферичних нервів.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

UA/CYTI/0419/0002

Takeda ferrer

Келтикан в лечении диабетической полинейропатии: эффективность, безопасность и долговременный эффект

Сахарный диабет (СД) – одно из самых распространенных заболеваний в мире. По данным ВОЗ на 2014 год, число больных СД среди взрослого населения увеличилось до 422 млн человек – 8,5%. В 2016 году это заболевание заняло 7-е место в структуре основных причин смертности. При этом доля причин смерти, опосредованных повышенным уровнем сахара в крови, а не напрямую связанных с СД, была вдвое выше. К ним в первую очередь относятся сосудистые осложнения. Но не менее важное значение имеет и развитие диабетической полинейропатии (ДП), которая существенно снижает качество жизни и поражает не менее 50% больных с СД, по оценкам ВОЗ [1], а по данным ряда авторов – достигает 90% [2].

В основе развития ДП лежат несколько механизмов, запуск которых происходит на фоне гипергликемии. Причем гораздо более губительны выраженные колебания гликемии в крови по сравнению со стабильно высоким уровнем сахара, поэтому тяжесть ДП не всегда коррелирует с тяжестью СД. Усугубляющими факторами становятся ожирение, курение, артериальная гипертензия. При этом может быть поражен любой из отделов нервной системы, что обусловливает гетерогенность заболевания и его проявлений. Как правило, клинические проявления ДП манифестируют спустя 10 лет после первых изменений, поэтому и диагноз выставляется поздно. Нередко больные узнают о наличии у них СД 2 типа только при диагностике полинейропатии.

Механизмы развития ДП

• Включение полиолового негликолитического метаболизма глюкозы с образованием токсичных для нервной ткани метаболитов, способствующих развитию отека при их накоплении.

• Блок передачи нервного импульса на фоне снижения уровней миоинозитола и глутатиона при включении полиолового шунта.

• Демиелинизация нервных волокон за счет гликозилирования миелина и тубулина.

• Окисление избыточного количества глюкозы с развитием оксидативного стресса и его прямым цитотоксическим влиянием на нервную ткань.

• Эндоневральная ишемия в результате повышения активности протеинкиназы С и свободных радикалов на фоне окислительного стресса.

• Нарушение синтеза жирных кислот.

• Синтез аутоиммунных комплексов к нервной ткани.

Все эти изменения приводят к локальной или диффузной демиелинизации нервных волокон с нарушением проведения нервного импульса в различных отделах нервной системы. Однако наиболее характерно симметричное поражение дистальных нервных волокон с развитием различных расстройств: двигательных, болевых, трофических. У ряда пациентов с СД полинейропатия может быть выявлена еще на доклинической стадии при использовании дополнительных методов диагностики.

На клиническом этапе, как правило, превалирует нейропатическая боль, которая очень характерно описывается пациентами в виде «жжения», «онемения», «судорог», «прострелов», «уколов», «ползания мурашек». Ее сопровождает сочетание различных сенсорных нарушений, как положительных (с повышением чувствительности), так и отрицательных (со снижением чувствительности). Это указывает на поражение различных участков нервных волокон с выпадением функции или гиперфункцией. И наиболее часто наблюдаемое проявление нейропатической боли – это аллодиния, болевая реакция на неболевые стимулы (например, прикосновение одежды). К длительно персистирующей боли присоединяются невротические и депрессивные состояния, а также нарушение сна, что значительно ухудшает качество жизни и требует комплексного подхода к терапии. Купирование боли особенно важно у пациентов с СД, поскольку она ограничивает физическую активность, которая является одним из основных методов немедикаментозной коррекции данного заболевания.

Учитывая разные механизмы развития ноцицептивной и нейропатической боли, нестероидные противовоспалительные препараты неэффективны у таких пациентов, поэтому должны использоваться другие группы препаратов.

Приоритетная задача у больных с ДП – достижение нормогликемии, которая предупреждает дальнейшее развитие заболевания и в некоторых случаях позволяет достичь определенного регресса у более чем половины пациентов. Однако эта мера не является достаточной и требует дополнительной патогенетической терапии, направленной на восстановление миелиновой оболочки нервных волокон. И одними из немногих средств, обладающих подобными эффектами, являются основные компоненты ДНК и РНК – пиримидиновые нуклеотиды (уридин и цитидин).

Нуклеотиды и их роль в организме

Пиримидиновые нуклеотиды, наряду с витаминами группы В, играют важную роль в репарации нервной ткани, поскольку повышают синтез основных структур клеточных мембран – сфинголипидов и гликопротеидов. Это, в свою очередь, способствует созреванию аксона и миелиновой оболочки. Основная роль в этом процессе отведена уридина монофосфату, который, проникая внутрь нервной клетки, быстро метаболизируется до более активных форм: ди- и трифосфатнуклеотидов, часть из которых подвергается аминированию с образованием цитидина, а другая часть вместе с образовавшимся цитидином входит в структурную основу ДНК и РНК, активирует транскрипцию и трансляцию.

Кроме этого пиримидиновые нуклеотиды (уридин в большей степени) являются эндогенными сигнальными молекулами, стимулирующими репарацию периферического нервного волокна при его повреждении, а также активизируют процесс миграции и адгезии шванновских клеток к аксонам [3].

Таким образом, уридин обладает многофакторным влиянием на нервную ткань, принимая участие в ее репарации и профилактируя дальнейшие изменения [3].

На отечественном фармацевтическом рынке пиримидиновые нуклеотиды представлены препаратом Келтикан, который давно применяется врачами и хорошо себя зарекомендовал.

Доказательная база эффективности применения пиримидиновых нуклеотидов в терапии ДП

Еще в 1990-е годы в ходе экспериментального плацебо-контролируемого исследования по изучению влияния нуклеотидов на структуру нервной ткани было показано, что площадь аксона и миелиновой оболочки значительно увеличились на фоне 60-дневного применения комплекса нуклеотидов, а скорость проводимости по афферентному нерву достоверно возросла после 40-го дня введения [3].

Уже в 2012 году при дальнейшем изучении уридина монофосфата было выявлено его влияние на протеом шванновских клеток посредством P2Y-рецепторов, что приводило к реорганизации ее цитоскелета и облегчало движение (миграцию) [4].

Существенное улучшение показателей восприятия боли и проведения нервного импульса согласно результатам электромиографии у пациентов с ДП было получено в ходе открытых исследований с применением пероральных препаратов [5].

Другое открытое исследование среди пациентов с ДП оценивало эффективность нуклеотидов в отношении снижения порога чувствительности к температурным и болевым раздражителям, а также к вибрации. Значительное улучшение этих показателей было отмечено уже через 2 нед лечения, тогда как в группе контроля, получавшей стандартную терапию, эти изменения были незначимыми [6].

Аналогичные результаты были получены в другом исследовании [7], целью которого было оценить возможность и безопасность применения препарата Келтикан в сочетании с фолиевой кислотой и витамином B_{12} в качестве дополнительного метаболического средства у пациентов с ДП в сочетании с традиционной терапией.

Состояние испытуемых оценивалось с помощью клинического обследования (жалобы, соматический и неврологический статус), опросников по выраженности нейропатической боли DN4 и по качеству жизни EQ-5D, а также по шкале ВАШ.

Продолжительность терапии составила 40 дней, после чего было отмечено значимое улучшение всех показателей по сравнению с контрольной группой, получавшей только стандартную терапию (табл. 1, 2).

Одно из крупных исследований, включивших 2 тыс пациентов с полинейропатией различной этиологии [8], которые получали пиримидиновые нуклеотиды в различных формах, показало, что более 80% больных были удовлетворены результатами лечения и оценили их как «хорошие» или «очень хорошие». Мнение пациентов совпало с мнением врачей. И хотя данное исследование не было подвергнуто статистическому анализу, оно демонстрирует клиническую значимость применения нуклеотидов в лечении пациентов с полинейропатиями (рис.).

Отдельно стоит отметить безопасность применения пиримидиновых нуклеотидов. Это органические соединения, присутствующие в организме человека, которые очень быстро метаболизируются и встраиваются в естественно протекающие процессы, поэтому ни в одном из исследований не было выявлено развития серьезных нежелательных эффектов.

Заключение

Пиримидиновые нуклеотиды играют ключевую роль в репарации нервной ткани. Эффективность их применения у пациентов с ДП доказана в многочисленных исследованиях, которые демонстрируют значительное улучшение состояния пациентов с ДП и качества их жизни на фоне терапии с длительным сохранением положительных эффектов и после завершения лечения.

Таблица 1. **Средний балл по опроснику DN4 до и после лечения**

Баллы	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
	7,3±1,3	5,4±1,1*	7,2±1,2	6,1±1,3*

*Примечание: * p<0,05.*

Таблица 2. **Выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ и его отдельных характеристик до и после лечения**

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Интенсивность боли	6,7±1,2	3,1±1,3**	6,5±1,2	4,8±1,2*
Жжение	6,8±1,3	3,6±1,2*	6,6±1,3	4,4±1,3
Колющие боли	6,6±1,1	3,2±1,1	6,7±1,2	4,5±1,2*
Болезненные судороги	7,1±1,3	3,1±1,2**	6,7±1,3	4,6±1,3

*Примечания: * p<0,05; ** p<0,001.*

Рис. Терапевтические результаты после применения цитидина монофосфата и уридина монофосфата у пациентов с нейропатиями различной этиологии

Литература

1. Информационный бюллетень ВОЗ https://www.who.int/ru
2. Zeigler D. et al., 2009
3. Watting B., Heydenrich F., Schalow G. et al. Nucleotide beschleunigen die Nervenregeneration // Z. Klin. Med. 1991. Vol. 46. P. 1371–1373.
4. Martianez T., Carrascal M., Lamarca A. et al. UTP affects the Schwannoma cell line proteome through P2Y receptors leading to cytoskeletal reorganization // Proteomics. 2012. Vol. 12. № 1. P. 145–156.
5. Gallai V., Mazzotta G., Montesi S., Sarchielli P., Del Gatto F. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electro-physiological study // Acta Neurol Scand. 1999; 86: 3–7.
6. Kramer G. Open study to determine the effectiveness and tolerance of Keltican, a mixture of nucleotides in intravenous administration for 5 days, to 15 patients suffering from diabetic polyneuropathy. 1991. Study N. 1.3.902.91.
7. Шутеева Т.В. Коррекция болевого синдрома при диабетической нейропатии: современный взгляд на проблему // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 3.
8. Hedding-Eckerich. [Treatment of peripheral nerve damage with pyrimidine nucleotides: results of a retrospective analysis of Data on more than 2000 oupatient cases] [Article in German] // Der Allegemeinarzt 2001; 16: 2-7.

Подготовила ***Ирина Чумак***

UA/CYTI/0419/0003

При содействии ООО «Такеда Украина»

Zain A. Al-Safi, A. Polotsky, J. Chosich, L. Roth и др., США

Доказательства нарушения нормального циркадного ритма выработки кортизола у женщин с ожирением

Гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) может играть определенную роль в патогенезе заболеваний, сопутствующих ожирению, в том числе и относительного гипогонадотропного гипогонадизма, что было отмечено в ходе различных исследований. За последние несколько десятков лет распространенность ожирения в США значительно возросла. Сегодня избыточным весом страдает >35% взрослой и >17% молодой популяции. Гендерные различия при этом отсутствуют. На фоне этого повышаются риски развития ряда соматических заболеваний, включая артериальную гипертензию, дислипидемию и сахарный диабет 2 типа, увеличивая связанную с ними смертность. Взаимосвязь между уровнем кортизола и избыточным весом стала предметом глубокого интереса из-за сходства клинических признаков гиперкортицизма и ожирения. Однако данные относительно связи между ожирением и активацией ГГНО противоречивы.

Физиологическая роль кортизола в жировом обмене сложна. С одной стороны, повышение уровня глюкокортикоидов способствует дифференцировке преадипоцитов в зрелые адипоциты. Но в то же время кортизолу свойственны такие эффекты, как липолиз и расщепление триглицеридов, поэтому в ряде случае он, напротив, может способствовать потере веса.

Также неясно, является ли гиперкортицизм причиной или последствием ожирения, потому что нарушение секреции кортизола описывается и как периферическая регуляция его действия, и как дисрегуляция ГГНО.

В ходе различных исследований была показана высокая вариативность уровня свободного кортизола в моче и выраженности нарушений в ГГНО, особенно при центральном ожирении. Причины противоречивых выводов исследований могут быть связаны с применением различных методов определения в разных биологических средах (слюна, моча, кровь), а уровень кортизола между ними не всегда коррелирует. Кроме этого, во всех работах оценка уровня кортизола проводилась по-разному: определялось среднесуточное значение, уровень после пробуждения или действия раздражителя, среднесуточные колебания.

Мы постарались исследовать все эти показатели у женщин, регулярно ездящих на велосипеде, но с различным индексом массы тела (ИМТ). Уровень кортизола определялся в сыворотке крови в течение всего дня и в вечернее время, была оценена его зависимость от приема пищи, а также корреляция с центральным ожирением и артериальным давлением (АД).

Методы

Участники

Это повторный анализ ранее опубликованного исследования, которое было зарегистрировано на ClinicalTrials.gov (NCT01457703).

Были отобраны женщины с нормальным весом (n=10) и ожирением (n=12), которые регулярно ездили на велосипеде.

Критерии включения:

- возраст 18-40 лет на момент исследования;
- ожирение – ИМТ ≥30 кг/м^2;
- нормальный вес – ИМТ ≥18-25 кг/м^2;
- регулярные менструации каждые 25-40 дней;
- исходно нормальные показатели пролактина, тиреотропного гормона и общего анализа крови.

Критерии исключения:

- наличие хронических заболеваний (например, гиперкортицизм);
- применение лекарственных средств, влияющих на репродуктивную систему;
- прием половых стероидов последние 3 мес;
- тренировки >4 ч в неделю;
- планирование беременности.

Все участницы прошли физикальное обследование, тест на беременность и общую метаболическую панель в начале и конце исследования.

Испытание проводилось в центре трансляционных и клинических исследований на базе Медицинского университета штата Колорадо (CTRC).

Наблюдательный совет и все участники эксперимента подписали информированное согласие.

Протокол

Изучение проб крови было запланировано на 6-10-й день после получения положительного результата теста на уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ), тем самым гарантированно доказывая, что женщина находится в лютеиновой фазе менструального цикла. Первые 12 ч кровь набирали с интервалом в 10 минут. Гонадорелин (ГнРГ) (Ferring, IND #74202) в дозе 25 нг/кг был введен внутривенно в 12 ч дня, без прекращения забора крови. Вторая доза ГнРГ 150 нг/кг была введена еще через 2 часа. Общая продолжительность частого забора крови составила 16 ч (с 8:00 до 00:00). Прием пищи был в полдень и в 5 ч вечера. Оценка колебаний постпрандиального кортизола проводилась в образцах крови с интервалом в 20 минут.

Гормональные анализы

Кортизол измерялся при помощи прямого хемилюминесцентного анализа (Advia Centaur; Siemens). Коэффициент вариации (КВ) кортизола в пределах одного анализа составил от 2,98 до 3,82%, а межпробный КВ – от 1,86 до 5,45%.

Определение уровня инсулина проводилось с использованием той же платформы Siemens со специфическими реагентами. КВ инсулина между пробами и в пределах одного анализа составил 6,2 и 1,6% соответственно.

Кортикостероид-связывающий глобулин (КСГ) измеряли по первому образцу сыворотки. КВ в пределах одного анализа и между пробами составил <10% и <12% соответственно.

Статистический анализ

В указанном исследовании не был проведен расчет размера выборки, поскольку это ретроспективный анализ данных, собранных для изучения особенностей секреции ЛГ и прогестерона у женщин с ожирением.

Среднее значение уровней кортизола сравнивалось между женщинами с ожирением и участницами с нормальным ИМТ для всего исследования и для выбранного временного интервала при помощи t-критерия или U-критерия Манна-Уитни на программной платформе SAS (v9.2 x64) (Cary, NC).

Оцениваемые временные интервалы: послеполуденное (12:00-14:00); послеобеденное (17:00-19:00), вечернее (20:00-00:00) время.

Результаты статистического анализа указывались как среднее значение ± стандартное отклонение, если использовался t-критерий, и как медиана (вероятное отклонение), если был применен U-критерий Манна-Уитни. Коэффициент корреляции Пирсона был рассчитан для морфометрических данных и уровней кортизола ($p<0,05$ считали статистически значимым).

Результаты

Основные результаты

Демографические и гормональные данные участников исследования приведены в таблице.

В соответствии с дизайном исследования участницы группы ожирения имели значительно более высокий ИМТ и, соответственно, большую окружность талии и бедер, чем участницы из группы здорового веса. Также женщины с избыточным весом были значительно старше, но отличий по этническому происхождению между группами не было.

В группе ожирения регистрировался более высокий средний уровень кортизола в течение всего периода исследования по сравнению с группой нормального веса (6,2 [4,3; 6,6] против 4,7 [3,7; 5,5] мкг/дл соответственно; p=0,04) (рис. 1).

Инсулин также был значительно выше (18,5 [13; 23,1] против 11,2 [9,6; 14,3] МЕ/л соответственно; p=0,02).

При оценке кортизола в разные временные интервалы было отмечено, что его уровень в послеполуденное время был выше у пациенток с избыточной массой тела (7,2 [6,5; 8,6] против (4,4 [3,7; 6,2] мкг/дл соответственно, $p<0,01$). Вечером у женщин с ожирением также поддерживался высокий уровень кортизола, тогда как у участниц с нормальным весом наблюдалось физиологическое снижение (3,2 [2,3; 4] против 2 [1,5; 3,2] мкг/дл соответственно; p=0,05). Послеобеденный кортизол существенно не отличался в обеих группах.

Средние уровни КСГ в первом образце статистически не отличались между группами (2,7±0,4 против 2,5±0,3 мг/дл).

Корреляции с морфометрией

Средний уровень кортизола умеренно коррелировал с ИМТ (r=0,44; p=0,05) и соотношением талии и бедер (СТБ) (r=0,48; p=0,03) (рис. 2), особенно в вечернее время (r=0,57; $p<0,01$). Среднее значение постпрандиального кортизола также имело сильную корреляцию с ИМТ (r=0,59; $p<0,01$).

При сопоставлении уровня кортизола с сердечно-сосудистыми рисками было отмечено, что он тесно связан как с систолическим, так и с диастолическим АД (r=0,55; $p<0,01$ и r=0,44; p=0,04 соответственно) (рис. 2), при этом корреляция с уровнем вечернего кортизола также была выше (r=0,55; $p<0,01$ и r=0,45; p=0,04) соответственно.

Обсуждение

В указанном перекрестном исследовании среди женщин без синдрома Кушинга в анамнезе у участниц с ожирением были выявлены более высокий средний уровень кортизола в сыворотке и его повышенная продукция в ответ на прием пищи по сравнению с женщинами с нормальным весом.

Также в группе ожирения был зафиксирован более высокий вечерний кортизол – отсутствовало физиологическое снижение, характерное для нормального

Таблица. **Демографические и гормональные характеристики обеих групп**

	Женщины с ожирением	Женщины с нормальным весом	p
Возраст (лет)	32 (28,5; 35,0)	28 (26, 29)	0,02
ИМТ (кг/м^2)	34,3 (31,8; 37,5)	22,4 (21; 22,7)	
Инсулин (МЕ/л)	18,5 (13,0; 23,1)	11,2 (9,6; 14,3)	0,02
Кортизол (мкг/дл)	6,2 (4,3; 6,6)	4,7 (3,7; 5,5)	0,04
Постпрандиальный кортизол (мкг/дл) (12:00 – 14:00)	7,2 (6,5; 8,6)	4,4 (3,7; 6,2)	< 0,01
Вечерний кортизол (мкг/дл) (8:00 – 0:00)	3,2 (2,3; 4)	2,0 (1,5; 3,2)	0,049
Кортикостероидсвязывающий глобулин (мкг/дл)	2,7±0,4	2,5±0,0	0,016

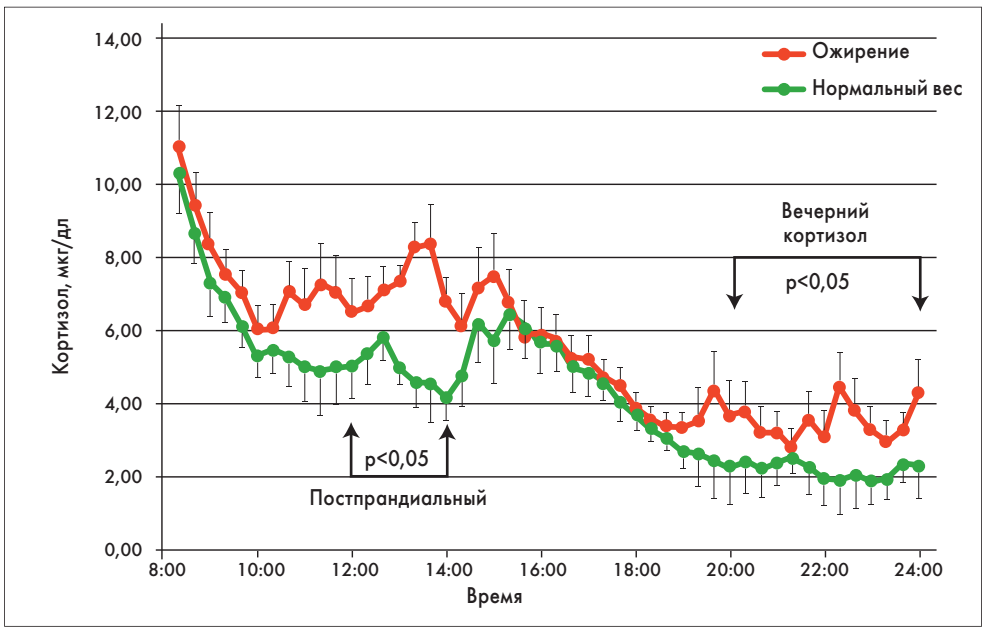


Рис. 1. Средний уровень кортизола в течение всего периода забора крови (стрелками помечен вечерний и постпрандиальный кортизол)

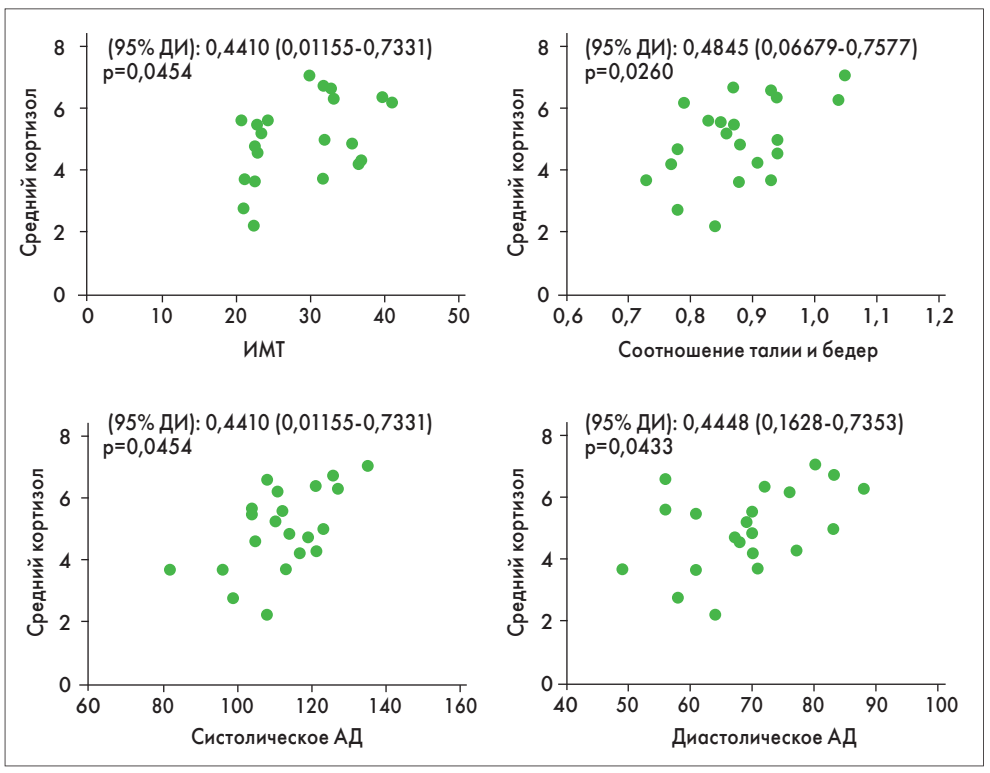


Рис. 2. Диаграмма рассеивания морфометрических показателей и среднего уровня кортизола. Коэффициент корреляции Пирсона 95% и соответствующий доверительный интервал (ДИ)

циркадного ритма выработки кортизола. Такая измененная динамика ГГНО пролила свет на ассоциацию кортизола с ожирением, поскольку количество проб в этом исследовании было значительно более высоким по сравнению с большинством предыдущих работ. Кроме этого была определена взаимосвязь уровня кортизола с действием различных стимулов, таких как прием пищи.

Предыдущие исследования не учитывали такого большого количества параметров. Оценка общего суточного уровня кортизола давала противоречивые результаты, возможно – из-за различных дизайнов и методов оценки. Четыре исследования, которые определяли метаболиты свободного кортизола в моче, показали его повышенный уровень при генерализованном и/или абдоминальном ожирении. Другие работы, напротив, не обнаружили никакой связи между повышенной продукцией кортизола и ожирением. Но в одном из этих исследований проводилась оценка только двух утренних проб, а в другом изучались лишь 6 слюнных образцов, набранных в течение 3 дней.

Наши результаты позволяют получить более полную картину по суточной выработке кортизола за счет частого забора крови в течение длительного времени – каждые 20 мин в течение 16 ч (48 образцов на человека). И они демонстрируют повышение среднего уровня сывороточного кортизола у женщин с ожирением.

Нормальная кривая суточной концентрации кортизола в крови характеризуется отрицательным градиентом, так как уровень кортизола резко возрастает сразу после пробуждения, а затем плавно снижается в течение дня, что свидетельствует о нормальной функции ГГНО. При оценке суточных колебаний уровня кортизола была установлена корреляция между плато вечернего кортизола и отрицательными результатами физического и психического здоровья. Результаты предыдущих исследований не дали четкого понимания, существует ли постоянная связь между кортизолом и ожирением, но некоторые работы продемонстрировали корреляцию между ИМТ и плато вечернего кортизола.

Данное исследование продемонстрировало, что у женщин с ожирением отсутствует типичное снижение уровня кортизола в вечернее время, характерное для участниц с нормальным весом. Это может указывать на нарушение активации ГГНО и на то, что сохранение высокого уровня кортизола в его самой низкой точке способствует ожирению. Наши выводы перекликаются и с результатами другого перекрестного исследования, в котором уровень кортизола в слюне перед сном растет пропорционально с увеличением ИМТ.

Как было отмечено, повышение уровня кортизола в ответ на физиологические раздражители, такие как прием пищи, позволяет оценить реактивность ГГНО. И результаты нашего исследования согласуются с этими выводами, демонстрируя более высокие уровни кортизола после обеда у лиц с избыточным весом и их корреляцию с абдоминальным ожирением у женщин.

Преимущества этого исследования: высокая частота выборки, синхронизация всех участниц по менструальному циклу, высокая надежность проведенных анализов. Тем не менее имеются и слабые стороны, ограничивающие выводы, – это вторичный характер исследования и отсутствие ночной выборки, что ретроспективно могло дать больше информации.

Дизайн этой работы позволяет выявить ассоциации, но возможность построения причинно-следственных связей минимальна. Существует вероятность того, что возрастные различия могли повлиять на уровни кортизола, как это было показано в одном из исследований с участием 54 мужчин и женщин разных возрастных групп, где возраст положительно коррелировал с суточным уровнем свободного кортизола в плазме и повышением его выработки независимо от ИМТ. Тем не менее эти различия прослеживались только при сравнении самых пожилых (от 54 до 70 лет) с наиболее молодыми (от 19 лет до 41 года) участниками. Поэтому маловероятно, что в нашем исследовании возраст имел решающее значение, поскольку в него вошли женщины от 22 до 39 лет, тем более что диапазон вариативности ИМТ был очень широк (от 19 до 64 кг/м^2).

Выводы

У женщин с ожирением отмечается более высокий средний уровень кортизола в сыворотке крови наряду с повышением его продукции в ответ на прием пищи через дисрегуляцию ГГНО и физиологического циркадного ритма. Эти нарушения коррелируют с показателями АД и абдоминальным ожирением. Но для получения более точных данных будущее исследование должно быть разработано специально для оценки взаимосвязи уровня кортизола с ожирением.

Список литературы находится в редакции.

Zain A. Al-Safi, Alex Polotsky, Justin Chosich, Lauren Roth, Amanda A. Allshouse, Andrew P. Bradford & Nanette Santoro (2018) Evidence for disruption of normal circadian cortisol rhythm in women with obesity, Gynecological Endocrinology, 34:4, 336-340.

Перевод с англ. ***Ирины Чумак***

Анкета читача

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2 (колишня Механізаторів).

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

Прізвище, ім'я, по батькові .....

.....

.....

Спеціальність, місце роботи .....

.....

Індекс .....
місто .....
село .....
район ..... область .....
вулиця ..... будинок .....
корпус ..... квартира .....
Телефон: дом. .....
роб. .....
моб. .....
E-mail: .....

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис _____

Здоров'я України

Для нас важливо знати вашу думку!

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

.....

Назвіть три найкращі матеріали номера.

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

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

.....
.....

Публікації яких авторів вас цікавлять? .....
.....

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

.....

На яку тему? .....
.....

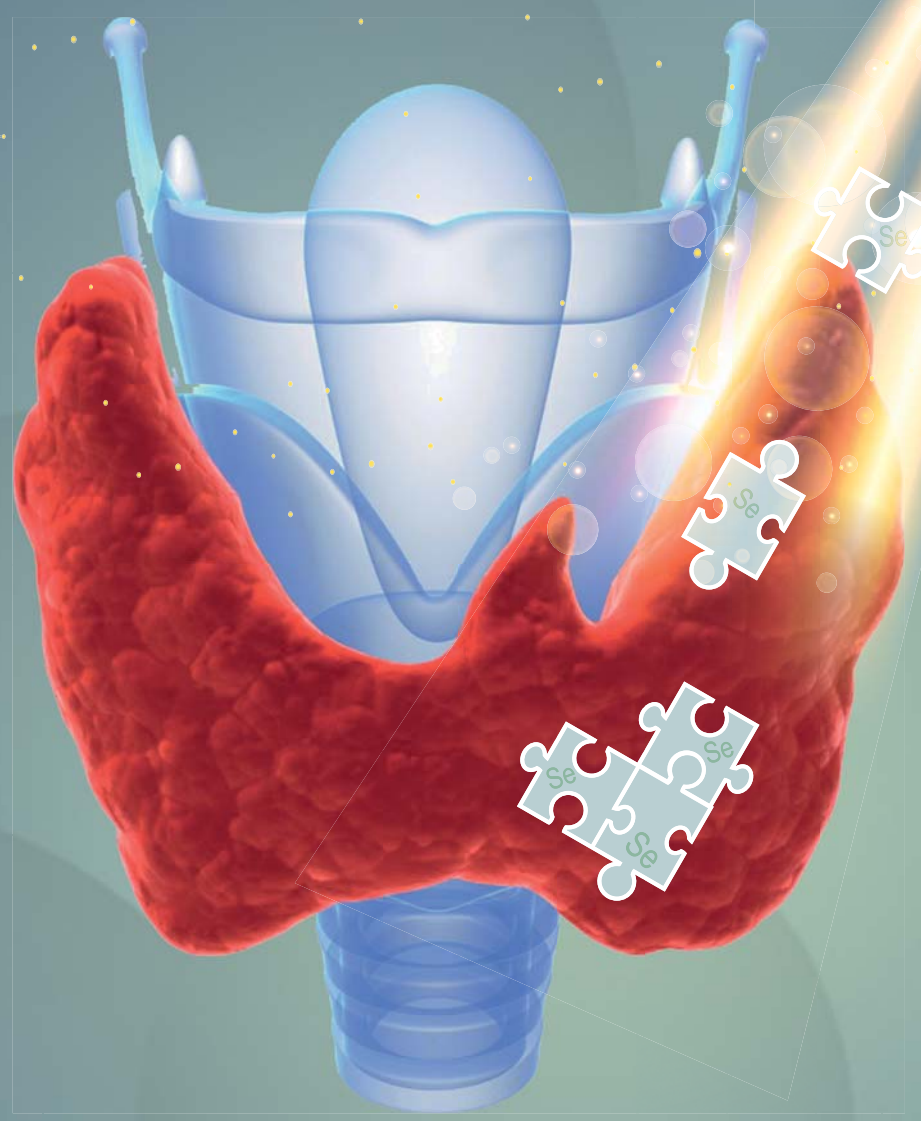
Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації? .....
.....

Cefasel

Цефасель

Антиоксидантний щит

Єдиний в Україні лікарський засіб, що містить селен у дозах 100 мкг та 300 мкг*



Відтепер у двох дозуваннях 300 мкг та 100 мкг

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 A12C E02. 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.

*Державний реєстр лікарських засобів України

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

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

Роль селена в лечении болезни Грейвса и аутоиммунного тиреоидита

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (ЩЖ) – довольно распространенные органоспецифические патологические состояния, которые возникают в основном у женщин среднего возраста (30-50 лет). Во всем мире 2-4% женской популяции и до 1% мужской страдают от этих заболеваний, а их распространенность увеличивается с возрастом. Клинически аутоиммунная патология ЩЖ может проявляться как гипотиреозом (аутоиммунный тиреоидит Хашимото), так и гипертиреозом (болезнь Грейвса – БГ).

Распространенность аутоиммунного тиреоидита (АИТ) среди взрослого населения разных стран мира колеблется от 2 до 4%. У женщин он встречается в 10-15 раз чаще, чем у мужчин. Дети болеют АИТ несколько реже, чем взрослые (1% детского населения), при этом девочки – в 3 раза чаще мальчиков [2]. БГ встречается реже и имеет тенденцию поражать более молодых людей [1]. В США и Англии частота БГ варьирует от 30 до 200 новых случаев на 100 тыс населения в год [3].

Этиопатогенез АИТ основан на сложном и плохо изученном взаимодействии между генетической восприимчивостью и рядом триггерных факторов окружающей среды, а лечение в основном направлено не на аутоиммунный процесс, а на нормализацию функции ЩЖ [4].

Согласно рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидной ассоциации препаратом выбора в лечении АИТ является левотироксин. Цель терапии состоит в достижении эутиреоза и устранении симптомов гипотиреоза путем коррекции дозы левотироксина до нормализации уровня сывороточного тиреотропного гормона (ТТГ) [5].

Согласно всестороннему обзору 2006 года качество жизни, связанное с состоянием здоровья, ухудшается у большинства пациентов с доброкачественными заболеваниями ЩЖ. Крупномасштабные исследования продемонстрировали ухудшение самочувствия у пациентов с первичным компенсированным гипотиреозом. Это свидетельствует о том, что восстановление эутиреоза не является единственным показателем хорошего качества жизни у пациентов с АИТ [6, 7]. Фактически гипотиреоз, даже при адекватном лечении, связан с повышенной заболеваемостью и смертностью [8-11].

В одном из перекрестных исследований были проанализированы показатели опросника качества жизни, связанного с ЩЖ,– «ThyPRO», в зависимости от объема ЩЖ, ее функций и показателя к ней аутоантител. Было установлено, что наличие антител к тиреоидной пероксидазе (АТПО) ЩЖ само по себе может быть связано с симптоматическим дистрессом у пациентов с АИТ [12].

Следовательно, для улучшения качества жизни и прогноза пациентов с АИТ логично искать тот препарат, который уменьшал бы уровень АТПО. Перспективным в достижении этой цели является использование препаратов селена.

Многие исследования подтвердили решающую роль селена в поддержании иммуноэндокринной функции, метаболизма и клеточного гомеостаза. Селен содержится в ЩЖ в составе селенопротеинов. Некоторые из них обладают выраженной антиоксидантной активностью, способствуя антиоксидантной защите ЩЖ за счет удаления свободных радикалов кислорода, образующихся при выработке тиреоидных гормонов. Входя в состав йодтиронин дейодиназы, селен также играет важную роль в метаболизме гормонов ЩЖ. В доклинических исследованиях было показано, что при дефиците селена супрессорные Т-клетки не угнетают синтез некоторых интерлейкинов (IL), в результате чего стимулируются аутореактивные Т-клетки, что сопровождается продукцией аутоантител (рис.). Таким образом, дефицит селена может быть составляющей патогенеза всех аутоиммунных заболеваний ЩЖ [13].

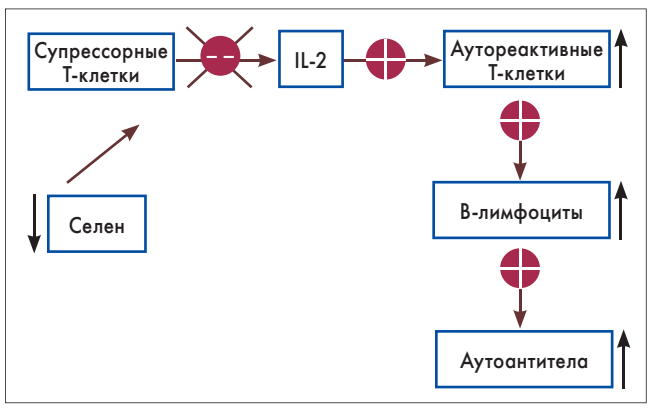


Рис. Связь селена и продукции аутоантител к ЩЖ

Влияние селена на уровень АТПО подтвержден в ряде рандомизированных контролированных исследований. В частности, в проведенном **Gartner и соавт.** оценивалось влияние селенита натрия в дозе 200 мкг/сут в течение 90 дней на уровень АТПО и антител к тиреоглобулину (АТТГ) у 71 пациента с АИТ, принимавших левотироксин. Участников разделили на 2 группы: пациенты из группы исследования дополнительно принимали селенит натрия, участники контрольной группы продолжали лечение левотироксином в качестве монотерапии. В конце исследования в 1-й и 2-й группах концентрация АТПО снизилась на 40% и 10% соответственно, и у 9 из 36 (25%) больных полностью нормализовался АТПО, а также улучшилась эхогенность ЩЖ. Пациенты, дополнительно получавшие селенит натрия, сообщили о том, что чувствуют себя лучше, по сравнению с участниками контрольной группы [14].

В проспективном плацебо-контролированном исследовании **Gartner и Gasnier** с участием 47 больных АИТ, лечившихся левотироксином, было показано, что добавление к терапии селенита натрия в дозе 200 мкг/сут в течение 6 мес значительно снижает концентрацию АТПО у тех участников, кто уже принимал селен ранее или принимал его после плацебо; с другой стороны, у пациентов, прекративших прием добавок, было зарегистрировано последующее увеличение АТПО [15].

В ходе проспективного исследования **Nacamulli и соавт.** было выявлено, что добавление физиологических доз селена (80 мкг/день селенита натрия) в течение 12 мес снижает эхогенность ЩЖ и уровни АТПО и АТТГ, не оказывая значительного влияния на концентрацию ТТГ или тироксина (Т4) [16].

В основе БГ также лежит аутоиммунный процесс, однако клинически состояние проявляется симптомами гипертиреоза, коррекция которого является целью лечения.

Согласно клиническим рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации (АТА) по ведению пациентов с тиреотоксикозом (гипертиреоз и другие причины) при диагностированной БГ применяются такие виды лечения [17].

Антитиреоидные препараты (АТП)

Предпочтение им следует отдавать:

- при условии высокой вероятности выздоровления (если пациенты женского пола; при тиреотоксикозе средней тяжести, низких уровнях антител (АТ) к рецепторам ТТГ (рТТГ), небольшом объеме ЩЖ);
- у беременных;
- при наличии противопоказаний к хирургическому лечению;
- у пациентов преклонного возраста и с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни;
- у больных, перенесших операцию в области шеи или ее облучение;
- у пациентов с тиреотоксикозом, нуждающихся в быстрой стабилизации состояния, в т.ч. с активной эндокринной орбитопатией среднетяжелой и тяжелой степени.

Тиреоидэктомия

Этот метод лечения следует выбирать:

- при больших размерах ЩЖ;
- у женщин, планирующих беременность менее чем через 6 мес;
- в случае подозрения на злокачественный процесс или первичный гиперпаратиреоз;
- при наличии очень высоких титров АТ к рТТГ;
- у пациентов с активной эндокринной орбитопатией среднетяжелой и тяжелой степени.

Радиоактивный йод (I_{131}).

Предпочтение при выборе метода лечения в пользу I_{131} следует отдавать:

- у женщин, планирующих беременность более чем через 6 мес;
- у лиц с противопоказаниями к хирургическому лечению и приему АТП;
- в случае повторных оперативных вмешательств.

β-адреноблокаторы (пропранолол, атенолол, метопролол и др.)

Рекомендуется применять:

- у всех пациентов с симптомами тиреотоксикоза;
- обязательно – у больных пожилого возраста с тахикардией (частота сердечных сокращений ≥90 уд./мин) и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Задачей еще нескольких исследований было оценить влияние селена у пациентов с БГ. Так, **V.B. Vrca и соавт.** изучали влияние добавок с фиксированной комбинацией антиоксидантов (витамины С и Е, β-каротин и селен) на скорость достижения эутиреоза у пациентов с БГ, получавших метимазол. Было показано, что пациенты, использовавшие добавки с антиоксидантами в дополнение к терапии метимазолом, достигли эутиреоза быстрее, чем участники на монотерапии метимазолом [18].

В исследовании **Wang и соавт.** оценивали эффективность терапии селеном при рецидивирующем гипертиреозе, вызванном БГ, у 41 пациента, получавшего метимазол. Участники были почти поровну разделены на 2 группы: пациенты 1-й группы (n=21) в течение 6 мес принимали селен в дополнение к основному лечению. Спустя 2 мес наблюдения авторами было обнаружено, что по сравнению с контрольной группой в группе селена больше снизились уровни Т3 и Т4, больше увеличился уровень ТТГ, а уровень АТ к ТТГ был значительно ниже. Доля пациентов с нормальным уровнем АТ к ТТГ в следующий контрольный визит была также значительно выше в группе селена. Как предполагают ученые, антиоксиданты, вводимые одновременно с АТП, могут обеспечить более быстрый контроль клинических проявлений и привести к более быстрой нормализации функции ЩЖ [19].

Орбитопатия Грейвса – это состояние, имеющее тесную клиническую связь с гипертиреозом, что объясняется их общей этиологической основой. Фактически, почти 50% пациентов с БГ имеют симптомы орбитопатии. В связи с этим была исследована важность включения селена в состав комплексной терапии больных орбитопатией Грейвса [20].

Marcocci и соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролированное исследование, в котором изучали влияние селена и пентоксифиллина в терапии 152 пациентов с легкой орбитопатией Грейвса. Участников разделили на 3 группы: пациенты 1-й группы получали селенит натрия в дозе 100 мкг 2 р./день, пациенты 2-й – пентоксифиллин в дозе 600 мг 2 р./день, участники 3-й – плацебо в течение 6 мес; после этого пациенты наблюдались еще 6 мес после прекращения лечения. Было обнаружено, что лечение именно селеном связано с улучшением качества жизни, меньшим вовлечением глаз и замедленным прогрессированием орбитопатии Грейвса через 6 месяцев. Повторно все участники исследования были оценены спустя 12 мес (через 6 мес без приема селена, пентоксифиллина или плацебо), и полученные в ходе первой оценки результаты были подтверждены [21].

Несмотря на то что данные об эффективности селена при орбитопатии Грейвса получены из этого единственного рандомизированного контролированного исследования, рекомендация по его применению в легких случаях была включена в недавние рекомендации Европейской группы по орбитопатии Грейвса (EUGOGO) [22].

Таким образом, роль дефицита селена в патогенезе как АИТ, так и БГ, а также эффективность добавления селенита натрия в состав комплексной терапии указанных заболеваний подтверждены в ряде исследований высокой степени доказательности и отображены в клинических рекомендациях.

На отечественном фармацевтическом рынке селенит натрия немецкого качества представлен под торговым названием Цефасель (ООО «Мегаком», г. Харьков, Украина). Лекарственное средство Цефасель в виде минеральной добавки выпускается в таблетках по 100 и 300 мкг.

Литература

1. Manorama Swain, Truptirekha Swain and Binoy Kumar Mohanty. Autoimmune thyroid disorders – an update. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 2005, 20 (1) 9-17.
2. Аутоімунний тиреоїдит // Здоровье Украины.– № 22/1, ноябрь – Диабетология. Тиреоидология. Метаболические расстройства.
3. В.Э. Ванушко, В.В. Фадеев. Болезнь Грейвса (клиническая лекция).
...
22. Bartalena L., Baldeschi L., Boboridis K. et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. European Thyroid Journal. 2016;5(1):9-26.

Полный список литературы находится в редакции.

Подготовила ***Анна Кирпач***

Sofia M. Dick, Marina Queiroz, Barbara L. Bernardi, Angelica Dall'Agnol та ін., Бразилія

Оновлені рекомендації діагностики та лікування первинного гіперальдостеронізму

Первинний альдостеронізм (ПА) – це група патологічних станів, за яких утворюється надмірна кількість альдостерону. Така неадекватна продукція цього гормону призводить до патології серцево-судинної системи (ССС), у тому числі артеріальної гіпертензії (АГ), затримки натрію, пригнічення реніну плазми крові та розвитку гіпокаліємії. Перший випадок згаданого захворювання був описаний у 1953 р. польським лікарем-терапевтом Міхалом Літинським. У 1955 р. доктор Джером В. Кон (Jerome W. Conn), професор медицини в Університеті Мічігану (США), описав стан, який супроводжувався АГ, зниженням активності реніну плазми, а також збільшенням утворення альдостерону. Пізніше ПА отримав назву «синдром Кона». Вважають, що ПА виявляють у 3,2-12,7% хворих на АГ.

Рання діагностика ПА має дуже важливе значення, адже це захворювання здатне несприятливо вплинути на ССС і функцію нирок. Було чітко показано, що ПА призводить до зростання кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка, потовщення стінок шлуночків порівняно з пацієнтами, які страждають на есенціальну гіпертензію (гіпертонічну хворобу, ГХ). У перехресному дослідженні, в якому порівнювали частоту серцево-судинних подій у пацієнтів із ПА та ГХ, співвідношення шансів у групі ПА становило 2,6 щодо розвитку інфаркту міокарда; 1,9 – симптоматичної повторно реваскуляризованої ішемічної хвороби серця; 2,9 – симптоматичної серцевої недостатності (СН) та 5,0 – фібриляції передсердь (ФП). Згідно з результатами метааналізу вплив на нирки проявлявся більшим зростанням гломерулярної гіперфільтрації в пацієнтів із ПА, ніж у хворих на ГХ [12]. Крім того, за умови однакового рівня артеріального тиску (АТ) в пацієнтів із ПА мікроальбумінурія виявлялася вдвічі частіше, ніж у пацієнтів із ГХ.

Вибір потрібного лікування ПА (хірургічного – у разі аденоми чи карциноми наднирників, терапевтичного – у разі [гіперплазії наднирників] ГН) залежить від точності діагнозу, ось чому так важливо визначити механізм розвитку захворювання. Саме тому метою цього огляду є висвітлення сучасних принципів діагностики та ведення пацієнтів із ПА.

Патогенез

Є дві основні причини ПА: двобічна ГН – 60% випадків, альдостерон-продукуюча аденома (АПА) – 30% випадків. Двобічна ГН, або ідіопатичний альдостеронізм, зазвичай проявляється у вигляді мікронодулярної (рідко макронодулярної) гіперплазії. АПА, відома також як аденома Кона, дещо частіше виявляється в жінок, ніж у чоловіків. Пацієнти з цією формою захворювання зазвичай молодші, ніж особи з двобічною ГН, а також частіше мають тяжку форму АГ, поєднану з вираженою гіпокаліємією. АПА часто є односторонньою одиничною пухлиною <1,5 см у діаметрі.

Рідшими причинами ПА є одностороння ГН, альдостерон-продукуюча карцинома та такі спадкові форми захворювання, як сімейний гіперальдостеронізм (СГА). Це рідкісний підтип ПА, представлений трьома формами: СГА 1 типу, або глюкокортикоїд-пригнічувальний альдостеронізм, СГА 2 та 3 типу. У ході аналізу даних 300 пацієнтів із ПА у двох був діагностований СГА 1 типу (поширеність 0,66%). З-поміж решти 199 сімей у 12 був діагностований СГА 2 типу (6%).

Клініко-лабораторні ознаки ПА

Зазвичай наслідками ПА є АГ, гіпокаліємія та метаболічний алкалоз. Надмірне утворення альдостерону призводить до збільшення обсягу плазми крові й підвищення периферичного опору судин, які лежать в основі розвитку резистентної гіпертензії.

У ході вивчення даних пацієнтів із ПА та хворих на ГХ Milliez та співавт. показали зростання ризику інсульту (12,9 проти 3,4% відповідно), нефатального інфаркту міокарда (4,0 проти 0,6% відповідно) та ФП (7,3 проти 0,6% відповідно). Ще приблизно 10 років тому було встановлено взаємозв'язок між гіперальдостеронізмом і ФП.

Лише в 9-37% пацієнтів із ПА спостерігається гіпокаліємія. У більшості випадків рівень калію сироватки крові є нормальним, а ймовірність розвитку гіпокаліємії зростає у тяжких випадках. Відсутність гіпокаліємії не вказує на відсутність у пацієнта ПА, оскільки знижений рівень калію сироватки крові має низьку чутливість у діагностиці цього захворювання. У тяжких випадках, які супроводжуються зниженням рівня калію <2,0 мЕкв/л, може розвинутися рабдоміоліз. Крім того, наявність гіпокаліємії може стати причиною нефрогенного нецукрового діабету, який може виникнути через резистентність ниркових канальців до антидіуретичного гормону, що призводить до легкої поліурії, полідипсії та ніктурії. Реабсорбція великої кількості натрію в пацієнтів із ПА веде до розвитку гіперволемії, але периферичні набряки виникають рідко, за умови, що функції серця та нирок залишаються збереженими. Виділення йонів водню в дистальних ниркових канальцях веде до розвитку метаболічного алкалозу, який зазвичай є незначним та не має жодних негативних наслідків.

Кому показаний скринінг ПА

Згідно з нещодавно опублікованими рекомендаціями Ендокринологічного товариства (Endocrine Society) скринінг ПА проводять пацієнтам:

- з АТ >150/100 мм рт. ст. після 3 вимірів, проведених у різні дні;
- з АГ, рефрактерною до 3 стандартних антигіпертензивних препаратів (АГП), а також із контрольованою АГ, якщо вони приймають ≥4 АГП;
- з АГ, асоційованою зі спонтанною чи діуретик-зумовленою гіпокаліємією, апное під час сну та сімейним анамнезом раннього розвитку АГ чи інсультів у молодому віці;
- з АГ, якщо їхні родичі першого ступеня мають ПА.

Важливим є виявлення ПА в пацієнтів з інциденталомами наднирників (ІН). Для визначення характеру утворення наднирника (доброякісне чи злоякісне) призначають МРТ, КТ чи позитронно-емісійну томографію з 18F-2-дезокси-D-глюкозою. ІН – це додаткове утворення наднирника, виявлене випадково під час проведення візуалізаційного методу дослідження з приводу будь-якого стану, не пов'язаного із захворюванням наднирників. Особливо важливою є оцінка характеру ІН у дітей, підлітків, вагітних та в осіб у віці <40 років, оскільки в цих когортах пацієнтів є велика ймовірність малігнізації утворення.

Діагностика захворювання

Альдостерон-ренінове співвідношення (АРС), яке отримують шляхом визначення концентрації альдостерону плазми (КАП) та активності реніну плазми (АРП) чи концентрації реніну плазми (КРП), є основним показником у скринінгу ПА і розглядається як абсолютно надійний метод діагностики. Щоб розрахувати АРС, показник КАП (нг/дл або пмоль/л) ділять на показник АРП (нг/мл/год) чи КРП (мЕд/л або нг/л). АРС має найвищу чутливість і специфічність у діагностиці захворювання та значні переваги перед ізольованим визначенням КАП, позаяк на значення останнього можуть впливати такі фактори, як вага тіла, його положення перед забором крові, прийом діуретиків й солі (табл. 1).

Таблиця 1. **Порогові значення АРС***

	АРП, нг/мл/год	АРП, пмоль/л/хв	КРП, мЕд/л	КРП, нг/л
КАП, нг/дл	20	1,6	2,4	3,8
КАП, пмоль/л	750	60	91	144

*Примітка: * – показники, вищі за наведені в таблиці, свідчать про можливу наявність ПА.*

Радіоімунний аналіз (РІА) раніше широко використовувався для визначення КАП, проте поступово він був витіснений хемілюмінесцентним імуноаналізом (ХЛІА). Між ХЛІА і РІА з часом було виявлено значну відмінність. Крім того, ХЛІА – більш простий і дешевий тест, до того ж більш безпечний для довкілля.

У ході визначення АРС можуть бути отримані як хибно-позитивні (ХП), так і хибно-негативні (ХН) результати. Це зумовлено цілою низкою факторів. Якщо є будь-які сумніви щодо інтерпретації результату чи впливу на нього тих чи інших медикаментів, тест потрібно повторити. Такі фармакологічні препарати, як β-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну чи оральні контрацептиви, впливають на результати скринінгу захворювання (табл. 2). За можливості АГП мають бути замінені на блокатори кальцієвих каналів та/або доксазозин принаймні за 3 тиж, а якщо застосовувався спіронолактон – за 6 тиж до дослідження.

Положення тіла під час дослідження – ще один фактор, який може впливати на значення АРС, тому пацієнт під час процедури може лежати, сидіти або стояти. Згідно з рекомендаціями Європейської спілки ендокринологів АРС є більш чутливим, коли зразки для дослідження беруться вранці, не менше ніж через 2 год після вставання з ліжка та після 5-15 хв відпочинку сидячи.

Тести виключення

Для остаточного підтвердження ПА визначення АРС недостатньо. Кожен пацієнт має пройти принаймні одне з таких обстежень: тест із пероральним чи внутрішньовенним натрієвим навантаженням: тест із каптоприлом; супресивний тест із флудрокортизоном (табл. 3). Проте пацієнтам зі спонтанною гіпокаліємією, реніном плазми нижчим за норму, КАП >20 нг/дл (0,555 нмоль/л), підтверджувальні тести не потрібні. Проте дехто з авторів стверджує, що ці тести різняться за чутливістю, специфічністю та достовірністю і що відсутні певні докази переваги будь-якого з них, тому вибір методу обстеження має базуватися на оцінці його вартості, коплаєнсу пацієнта, можливостях лабораторії та досвіду спеціалістів.

Гіперсекреція альдостерону при ПА може бути як двобічною (при ГН), так і однобічною (у разі альдостерон-продукуючої аденоми чи однобічної ГН). Цю різницю дуже важливо враховувати при виборі методу лікування, яке може бути хірургічним або медикаментозним. Для ідентифікації субтипу ПА потрібно провести КТ/МРТ та дослідити кров із вен наднирників.

Візуалізація надниркових залоз

Візуалізація надниркових залоз може бути корисною перед проведенням додаткових інвазивних обстежень. Перевага віддається КТ, адже вона дає можливість виключити наявність великих утворень, які можуть виявитися альдостерон-продукуючою карциномою. Крім цього, за допомогою вказаного методу можна отримати інформацію про анатомічне розташування вен наднирників перед проведенням їх катетеризації. Треба зазначити, що гіперплазія надниркових залоз та альдостерон-продукуючі аденоми малих розмірів на КТ виявляються не завжди. Крім того, КТ не надає інформації про секреторну активність вузлів, адже вони можуть бути нефункціонуючими, особливо в пацієнтів >35 років. Це все веде до збільшення кількості ХП результатів.

Ladurner і співавт. вважають, що передопераційної МРТ чи КТ для визначення локалізації процесу при ПА недостатньо. Забір крові з вен наднирників є важливим

Таблиця 2. **Препарати, здатні вплинути на появу ХП чи ХН результатів при визначенні АРС**

Препарат	Вплив на альдостерон плазми	Вплив на ренін плазми	Вплив на АРС
β-блокатори	↓	↓↓	↑ (ХП)
Центральні агоністи (клонідин, метилдопа)	↓	↓↓	↑ (ХП)
НПЗП	↓	↓↓	↑ (ХП)
Калій-втрачаючі діуретики	→↑	↑↑	↓ (ХН)
Калій-зберігаючі діуретики	↑	↑↑	↓ (ХН)
Інгібітори АПФ	↓	↑↑	↓ (ХН)
Блокатори рецепторів ангіотензину	↓	↑↑	↓ (ХН)
Дигідропіридинові антагоністи кальцію	→↓	↑	↓ (ХН)
Інгібітори реніну	↓	↓↑	↑↓ (ХП, ХН)
Оральні контрацептиви	↑	↓	↑ (ХП)

Примітка: НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати.

Таблиця 3. **Рекомендації щодо проведення підтверджувальних тестів для визначення ПА**

Тест з інфузією сольового розчину	Оральне навантаження натрієм	Тест із каптоприлом	Супресивний тест із флудрокортизоном
Процедура: інфузія 2 л 0,9% розчину NaCl протягом не менше ніж 4 години. Зразки крові беруться перед інфузією та через 4 год після (вимірюються ренін, альдостерон, кортизол та калій). *Інтерпретація:* мала ймовірність ПА – КАП <5 нг/дл (0,139 нмоль/л); велика ймовірність ПА – постінфузійний рівень КАП >10 нг/дл (0,277 нмоль/л). Проміжне значення КАП цінності не має	*Процедура:* вживають >6 г (>200 ммоль) на день протягом 3 днів. Альдостерон, натрій і кератинін визначають у добовій сечі, зібраній за 3-ю добу. *Інтерпретація:* рівень альдостерону сечі >12 мкг/24 год (>33 нмоль/день) у добовій сечі асоціюється з ПА	*Процедура:* 25-50 мг каптоприлу призначають перорально. Зразки крові беруть перед прийомом та 1-2 год потому. Визначають рівень КАП, реніну та кортизолу. *Інтерпретація:* зменшення концентрації КАП більше як на 30% вказує на відсутність ПА	*Процедура:* перорально приймають 0,1 мг флудрокортизону кожні 6 год протягом 4 днів; на 4-й день о 7-8-й, а потім о 10-й год беруть зразки крові для виміру рівня кортизолу, КАП, АРП і кортизолу. *Інтерпретація:* КАП >6 нг/дл (0,167 нмоль/л) асоціюється з ПА, якщо ренін <1 нг/мл/год, рівень калію – нормальний, а рівень кортизолу о 10-й год нижчий за такий о 7-8-й год

Таблиця 4. **Інтерпретація дослідження крові з надниркових вен**

Індекс селективності: ККП з кожної сторони/ККП НПВ	>2 або >3 (при використанні АКТГ) підтверджує правильність катетеризації вен наднирників
Індекс латералізації: КАП дом/ККП дом: КАП ндом/ККП ндом	>2 або >4 (при використанні АКТГ) показує латералізовану надмірну продукцію альдостерону, а <3 – двобічний ПА
Індекс контралатеральної супресії: КАП ндом/ККП ндом: КАП НПВ/ККП НПВ	<1 показує на супресію альдостерону з недомінантної сторони, яка відповідає надмірній продукції альдостерону з іншої сторони
Індекс відносної секреції альдостерону: КАП сторони/РАС НПВ: ККП сторони/ККП НПВ	<0,9 з урахуванням недомінантної сторони виключає випадки не-АПА чи іпсилатеральної АПА

Примітки: ККП (РСС) – концентрація кортизолу плазми; КАП (РАС) – концентрація альдостерону плазми; НПВ (IVC) – нижня порожниста вена; ндом – недомінантна сторона, сторона з нижчою КАП; дом – домінантна сторона, сторона, з вищою КАП.

діагностичним кроком для визначення субтипу захворювання. МРТ призначають за неможливості виконати КТ, бо МРТ більш дорожчий за вартістю метод і характеризується нижчою роздільною здатністю, ніж КТ.

Забір крові з надниркових вен

Забір крові з надниркових вен є найбільш достовірним методом визначення субтипу ПА, чутливість якого становить 95%, а специфічність – 100%. Прийом медикаментозних препаратів потрібно припинити за 3 тиж до обстеження, а при використанні альдостерону – за 6, аби уникнути стимуляції протилежної надниркової залози, маскуючи однобічне утворення альдостерону. Перед процедурою важливо скорегувати гіпокаліємію, адже вона може призвести до зниження секреції альдостерону та потенційно замаскувати однобічну АПА. Зазвичай катетеризацію надниркових вен проводить інтервенційний радіолог із використанням феморального доступу. Використання індексу селективності (ІС) та індексу латералізації (ІЛ) дають можливість підтвердити правильність катетеризованої ділянки та виявити латералізоване надмірне утворення альдостерону, якщо воно наявне (табл. 4).

ІЛ використовується для діагностики надлишкової продукції альдостерону з певної сторони. ІЛ визначається як співвідношення альдостерону/кортизону домінантної сторони до альдостерону/кортизону недомінантної сторони. Концентрація альдостерону плазми з кожної сторони ділиться на відповідну концентрацію кортизолу для уникнення потенційного ефекту розведення. Якщо процедура проводиться зі стимуляцією косинтропіном, латералізація підтверджується тоді, коли скоректоване кортизолом співвідношення альдостерону домінантної до альдостерону недомінантної сторони становить більш як 4:1; двобічна гіперсекреція альдостерону є ймовірною, якщо співвідношення менше ніж 3:1. Значення між 3:1 та 4:1 має розглядатися з урахуванням клінічної картини, результатів КТ, допоміжних тестів і, якщо це можливо, повторного проведення дослідження крові вен наднирників. Є докази, що значення ІЛ між 2 та 4 можуть бути наявні в пацієнтів без підтвердженого ПА.

Контралатеральний супресивний тест (КСТ) застосовується для визначення супресії альдостерону в недомінантній надниркові залозі, адже може бути надмірна продукція альдостерону з протилежної сторони. Контралатеральна супресія розглядається тоді, коли альдостерон-кортизолове співвідношення у недомінатному надниркові менше, ніж співвідношення в нижній порожнистій вені чи в пробі з периферичної вени. КСТ може застосовуватися тоді, коли провести канюляцію іншої надниркової вени неможливо, або коли ІЛ знаходиться між 3:1 та 4:1. Є докази того, що наявність КСТ може бути предиктором успішного хірургічного лікування АГ в пацієнтів із ПА. Проте результат КСТ є недостатнім показником однобічного ПА, оскільки до 30% пацієнтів із двобічною надниркової гіперплазією мають супресію при проведенні КСТ. Слід урахувати, що наявності гіперпродукції альдостерону при альдостерон-продукуючій аденомі часто недостатньо для супресії утворення альдостерону контралатеральним наднирником.

Лікування

У пацієнтів із підтвердженим однобічним ПА рекомендовано проведення однобічної лапароскопічної адреналектомії. Якщо пацієнту неможливо провести хірургічне лікування або він від нього відмовляється, хворому пропонують фармакологічну терапію з використанням антагоністів мінералокортикоїдів (табл. 5). Якщо пацієнт зі зміненим АРС не хоче чи не може пройти подальші обстеження, йому також рекомендують медикаментозне лікування.

Фармакологічне лікування

Спіронолактон є препаратом першої лінії в лікуванні ПА, а дані літератури свідчать, що його використання ефективне не лише щодо АГ, але й для захисту деяких органів-мішеней. Препарат є конкурентним антагоністом рецепторів альдостерону та андрогенів, а також діє як слабкий агоніст рецепторів прогестерону. Спіронолактон пригнічує реабсорбцію натрію головними клітинами базолатеральної мембрани збірних ниркових каналів шляхом пригнічення Na/K-АТФ-ази та опосередковано інгібує натрієві канали епітелію. Натрійуретичний ефект зберігається декілька днів після припинення прийому препарату, у той час як вплив на секрецію реніну може зберігатися протягом декількох діб. Це треба взяти до уваги, якщо пацієнтам потрібно провести біохімічне обстеження для діагностики ПА: за 6 тиж до обстеження прийом спіронолактону необхідно припинити. Незважаючи на пряму кореляцію між дозою препарату та кількістю небажаних явищ, останні навіть при використанні спіронолактону в дозі 25-50 мг/добу спостерігаються доволі часто. В одному дослідженні було показано, що гінекомастія виникає в 7% пацієнтів після 6 міс лікування спіронолактоном у дозі <50 мг/добу, та у 52% – у дозі >150 мг/добу.

Еплеренон – це селективний антагоніст мінералокортикоїдів, в якого відсутні антиандрогенний і прогестероновий ефекти, завдяки чому кількість побічних реакцій є мінімальною. Активність еплеренону становить 50% мінералокортикоїдної активності спіронолактону. Його краща переносимість мала бути збалансована з високою вартістю та з тим, що спіронолактон може більш активно знижувати АТ у пацієнтів із ПА. Еплеренон є хорошою альтернативою в разі розвитку побічних реакцій спіронолактону.

Амілорид – блокатор натрієвих каналів епітелію, який є калій-зберігаючим діуретиком і може покращувати контроль АГ та ступінь гіпокаліємії в пацієнтів із ПА. Препарат добре переноситься і не має негативного впливу на статеві стероїд-залежні побічні реакції спіронолактону, але не покращує функціонування ендотелію. Цей препарат можна використовувати, коли пацієнт погано переносить побічні явища на тлі прийому спіронолактону та еплеренону. Амілорид додають до антагоністів мінералокортикоїдів, щоби зменшити їхню дозу, а відповідно, і кількість побічних ефектів.

Блокатори кальцієвих каналів, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину – ефективність цих препаратів оцінювалася в невеликій кількості пацієнтів із ПА, позаяк основною їхньою дією є антигіпертензивна, без впливу на активність мінералокортикоїдів. А втім вони часто застосовуються для зниження АТ (у комбінації з антагоністами мінералокортикоїдів), якщо його показники перевищують нормальні.

Фінеренон хоча і є конкурентним антагоністом мінералокортикоїдів, але має більший натрійуретичний ефект, ніж спіронолактон і еплеренон. Безпека та переносимість фінеренона вивчалася в дослідженні ARTS у пацієнтів із СН та хронічною хворобою нирок легкого та середнього ступеня. При використанні зазначеного препарату гіперкаліємія, на відміну від прийому спіронолактону, виникала рідше. Тривалі ефекти фінеренону продовжують вивчатися в ході III фази дослідження лікування пацієнтів із СН.

Інгібітори альдостерон-синтази (FAD286). Ключовим ферментом у процесі утворення альдостерону є альдостерон-синтаза (CYP11B2), яка переважно наявна в наднирниках, хоча також виявляється в тканинах ССС та мозку. R – це енантіомер фадрозолу, який спочатку використовувався в терапії раку молочної залози, а пізніше показав переваги в лікуванні серцево-судинних розладів на експериментальних моделях, які включали наявність захворювання ССС та ЦД. II фаза дослідження з іншим агентом, LCI699, показала, що в пацієнтів із ПА, які мають тяжку гіпертензію та гіпокаліємію, спостерігалося зворотне та дозозалежне (на 70-80%) зменшення концентрації альдостерону в плазмі та сечі зі значним накопиченням альдостеронового попередника – деоксикортикостерону в плазмі.

Хірургічне лікування

Однобічна лапароскопічна адреналектомія є найкращим методом лікування більшості пацієнтів із локалізованою альдостерон-продукуючою аденомою та однобічною гіперплазією наднирника, оскільки цей метод лікування успішно нормалізує секрецію альдостерону, гіпокаліємію, покращує контроль АТ і зменшує кількість препаратів, необхідних для цього, що є економічно вигідним. Переваги зазначеної процедури набагато вищі за можливі ризики. Проте підвищений АТ може зберігатися після адреналектомії, особливо це стосується тих випадків, коли ГХ асоціюється з ПА.

Після оперативного втручання необхідно виміряти концентрацію альдостерону плазми та активність реніну, для того щоби переконатися в задовільній біохімічній відповіді. Рівень реніну зразу може не знизитися. Слід припинити прийом калію, спіронолактону та переглянути інтенсивність АГТ на 1-й день після операції. Крім того, протягом 1-го тижня після операції рекомендована дієта з високим вмістом натрію, аби уникнути розвитку гіперкаліємії. Цей феномен виникає через гіпоальдостеронізм, який пов'язаний із хронічною супресією контралатерального наднирника. Персистуючий гіпоальдостеронізм може розвинутися у 5% пацієнтів після адреналектомії, після чого вони будуть потребувати замісної мінералокортикоїдної терапії з використанням флудрокортизону.

Висновки

АРС є тестом вибору для скринінгу ПА. Для підтвердження ж діагнозу проводять тест із пероральним натрієвим навантаженням (oral sodium loading, OSL) або тест з інфузією фізіологічного розчину (saline infusion test, SIT). Різниця між гіперплазією надниркових залоз та альдостерон-продукуючою аденомою наднирника є важливою для вибору необхідного лікування. Такі візуалізаційні методи обстеження, як КТ чи МРТ, або ж інвазивні дослідження, наприклад катетеризація вен надниркових залоз, є важливими для визначення підтипу ПА. Залежно від цього призначається лікування: хірургічне – для альдостерон-продукуючої аденоми, та фармакологічне – для гіперплазії надниркових залоз.

Sofia M. Dick, Marina Queiroz, Barbara L. Bernardi, Angelica Dall'Agnol, Leticia A. Brondani and Sandra P. Silveiro: Update in diagnosis and management of primary aldosteronism, Clin Chem Lab Med 2018; 56(3):360-372.

Переклав з англ. ***Валерій Палько***

Таблиця 5. **Фармакологічне лікування ПА**

Препарат	Механізм дії	Доза	Побічні ефекти
Спіронолактон*	Конкурентний антагоніст альдостерону та рецепторів альдостерону, також діє як слабий агоніст рецепторів прогестерону	Розпочинають із 12,5-25 мг у день одноразово. Максимальна доза – 100 мг/день	З боку ендокринної системи: гінекомастія, мастодинія, еректильна дисфункція, розлади менструації, гіперкаліємія. Неендокринологічні побічні явища: м'язові спазми, неспецифічні нейропсихічні ефекти (нудота, слабкість, уповільнення мислення, відчуття втрати реальності)
Еплеренон*	Селективний антагоніст мінералокортикоїдів, без антиандрогенного та прогестеронового ефектів	Початкова доза – 25 мг 2 рази на добу, максимальна доза – 100 мг/добу	Такі самі, як у спіронолактону, але менш інтенсивні та виникають рідше
Амілорид	Калій-зберігаючий діуретик	2,5-20 мг/добу	Запаморочення, гіперкаліємія, гінекомастія, гіперхлоремічний метаболічний ацидоз, гіпонатріємія, кашель, задишка

*Примітка: * – у пацієнтів з 3 стадією хронічної ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м²) спіронолактон і еплеренон клініцисти мають використовувати з обережністю через ризик розвитку гіперкаліємії; у пацієнтів із 4 стадією захворювання антагоністи мінералокортикоїдів призначати не можна.*

Возможности карбимазола в терапии тиреотоксикоза у пациентов с апластической анемией

В Великобритании карбимазол используется в качестве препарата первой линии терапии тиреотоксикоза. Хотя и очень редко, но встречающимися осложнениями антитиреоидной терапии карбимазолом являются непереносимость препарата и риск развития нейтропении. В литературе описаны случаи индуцированной АТП нейтропении, вероятный механизм развития которой включает угнетение функции костного мозга наряду с воздействием на GCSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор). Данные относительно применения карбимазола для лечения тиреотоксикоза у пациентов с апластической анемией в анамнезе весьма ограничены. Поэтому опубликованный Z. Zaidi и соавт. (2018) случай успешного применения карбимазола при тяжелом тиреотоксикозе у пациентки с апластической анемией представляет не только практический, но и научный интерес.

Из истории болезни: пациентка с апластической анемией в стадии ремиссии наблюдалась амбулаторно по поводу тахикардии и сердечной недостаточности; в процессе обследования щитовидной железы был выявлен тяжелый тиреотоксикоз. После консультации гематолога и хирурга-отоларинголога пациентка согласилась на прием низкодозового карбимазола под контролем соответствующих гематологических показателей с целью предупреждения возможного рецидива апластической анемии. В течение 6 месяцев терапии карбимазолом было достигнуто состояние клинического и биохимического эутиреоза без рецидива апластической анемии, после чего пациентка была направлена к хирургу для оперативного лечения.

Авторы публикации отмечают, что хотя в описываемой клинической ситуации рассматривался вариант йодтерапии перед оперативным вмешательством, однако существовал высокий риск развития тиреотоксического криза. Поэтому было принято решение использовать низкие дозы карбимазола с постоянным контролем гематологических показателей (дважды в неделю) для мониторинга возможного рецидива апластической анемии. Этот клинический случай демонстрирует взвешенный подход, при котором использование в течение ограниченного времени низких доз карбимазола в терапии тиреотоксикоза у пациентов с апластической анемией в анамнезе может рассматриваться в качестве предоперационной подготовки.

На сегодня в Украине зарегистрирован единственный антитиреоидный препарат карбимазола – ЭСПА-КАРБ (esparma GmbH, Германия). Важными преимуществами препарата ЭСПА-КАРБ для украинских пациентов являются наиболее благоприятный профиль безопасности, что подтверждают данные Кокрановского обзора (2010), и доступная цена.

https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0059/ea0059EP110.htm

Добавление карбимазола к левотироксину повышает уровень трийодтиронина и улучшает прогноз у пациентов с первичным гипотиреозом

Целью интервенционного нерандомизированного исследования Kh.N. Elfayoumy и соавт. (2017) было повышение эффективности терапии первичного гипотиреоза (ПГТ) в результате добавления в схему лечения малых доз карбимазола (10 мг/день) у пациентов с непереносимостью левотироксина.

Известно, что многие пациенты с ПГТ или не отвечают на терапию левотироксином, или ее результаты оказываются неудовлетворительными вследствие непереносимости больными этого препарата, который попрежнему является основным средством заместительной терапии при тиреоидите Хашимото (ТХ). Пациенты, получающие заместительную терапию левотироксином, чаще страдают депрессией и отмечают худшее качество жизни (даже при достижении состоянии биохимического эутиреоза) по сравнению с лицами, не страдающими гипотиреозом. Кроме того, у многих пациентов отмечается непереносимость левотироксина, которая проявляется сердцебиением, беспокойством и головными болями даже в случае повышения уровней тиреотропного гормона (ТТГ) с сохранением низких уровней тиреоидных гормонов в плазме.

В ранних исследованиях при ТХ использовались большие дозы как левотироксина, так и антитиреоидных препаратов (АТП) – карбимазола. Такой подход исследователи объясняли тесной взаимосвязью между ТХ и болезнью Грейвса, имеющими одинаковую аутоиммунную природу. Руководство Американской ассоциации щитовидной железы (АТА) при непереносимости левотироксина рекомендует использовать альтернативную схему терапии гипотиреоза в виде добавления малых доз карбимазола к сниженным дозам левотироксина по принципу «блокируй и замещай». Иммуномодулирующие свойства карбимазола являются дополнительным преимуществом в таком подходе к терапии. Kh.N. Elfayoumy и соавт. (2017) предположили, что карбимазол при добавлении к левотироксину может значительно улучшить прогноз у пациентов с ПГТ, которые плохо переносят заместительную монотерапию в больших дозах. В исследовании приняли участие 19 пациенток с ПГТ и непереносимостью левотироксина. Участницы были разделены на 2 группы: в 1-ю группу включили 10 пациенток с ТХ и 2 пациентки с неуточненным ПГТ, во 2-ю группу вошли 7 пациенток с субтотальной тиреоидэктомией по поводу болезни Грейвса. Пациентки в обеих группах, помимо левотироксина (25 мкг 3 раза в неделю), получали карбимазол (10 мг/день) в течение 10 недель.

В конце периода наблюдения у всех участниц исследования отмечалось значительное повышение уровня свободного трийодтиронина (FT3) и толерантности к левотироксину, сопровождавшиеся снижением проявлений депрессии и улучшением самочувствия. В 1-й группе также наблюдалось несущественное повышение ТТГ (p=0,053). Что касается пациенток 2-й группы, то, несмотря на статистически значимое повышение ТТГ (p=0,007) и незначительное снижение свободного тироксина (FT4), уровень FT3 повысился несущественно. По мнению авторов исследования, этот факт нуждается в дальнейшем изучении, как и определение оптимальных доз карбимазола в различных клинических ситуациях. Кроме того, в дальнейшем необходимо выяснить, улучшает ли карбимазол непосредственно состояние пораженной щитовидной железы или стимулирует периферическое дейодирование Т4 до Т3 в плазме или других тканях, обусловливая таким образом клиническое улучшение при ПГТ.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5410895/

Заместительная терапия Т4 не предотвращает репродуктивных потерь у женщин с циркулирующими антителами к ТРО

Результаты нового исследования R.K. Dhillon-Smith и соавт. были представлены на ежегодном собрании сообщества эндокринологов, которое проходило в Нью-Орлеане (США, 2019). Исследователи установили, что прием левотироксина до зачатия женщинами с нормальной функцией щитовидной железы и антителами к тиреопероксидазе (thyroid peroxidase, TPO) не снижает частоту репродуктивных потерь. Предыдущие исследования показывали примерно 4-кратное повышение риска выкидышей у женщин с выявленными антителами к ТРО, в том числе с рецидивами спонтанных абортов и бесплодием в общей популяции. В свою очередь, исследования, в которых изучалось применение левотироксина во время беременности (в том числе с использованием вспомогательных репродуктивных технологий) у женщин с антителами к ТРО и эутиреозом, показали неоднозначные результаты.

В двойном слепом плацебо-контролированном рандомизированном исследовании R.K. Dhillon-Smith и соавт. приняли участие 1 тыс женщин с эутиреозом и выявленными антителами к ТРО. У всех участниц исследования в анамнезе было невынашивание беременности и/или бесплодие. Участницы 1-й группы от зачатия до конца беременности принимали левотироксин однократно в суточной дозе 50 мкг, 2-й – плацебо в аналогичном варианте. По результатам исследования в обеих группах не было выявлено достоверных различий в показателях случаев доношенной беременности и благополучных родов. Результаты вторичных исходов (включая преждевременные роды, репродуктивные или неонатальные потери) также оказались сопоставимыми как в группе левотироксина, так и в группе плацебо. Как отметила руководитель коллектива авторов исследования R.K. Dhillon-Smith, важным результатом, несмотря на некоторое разочарование специалистов, является то, что женщинам с эутиреозом и выявленными антителами к ТРО не надо давать ложную надежду и использовать заместительную терапию для предотвращения репродуктивных потерь. Более того, результаты исследования ставят под сомнение всю практику скрининга антител к ТРО у женщин с бесплодием и/или репродуктивными потерями в анамнезе, так как это не влияет на течение и исходы беременности.

https://www.medscape.com/viewarticle/910859

Низкие уровни витамина D связаны с когнитивными нарушениями у пациентов с ТХ

Тиреоидит Хашимото – распространенное хроническое аутоиммунное заболевание щитовидной железы. Одним из проявлений ТХ является нарушение когнитивной функции, сопровождающейся депрессией и значительным ухудшением качества жизни пациентов.

Ранее было установлено, что низкие уровни витамина D в сыворотке крови ассоциируются с развитием когнитивных нарушений в общей популяции. В дополнение к общеизвестному значению в регуляции метаболизма кальция и фосфора также были выявлены нейропротекторные и антиоксидантные свойства витамина D, рецепторы к которому во множестве присутствуют в структурах мозга, необходимых для осуществления когнитивной функции (гиппокамп, гипоталамус, кора, область подкорки). Результаты уже опубликованных клинических исследований сообщают о найденной ассоциации между низкими уровнями витамина D и когнитивными нарушениями при таких заболеваниях, как хроническая болезнь почек (ХБП), сахарный диабет (СД) 2 типа и болезнь Альцгеймера. У пациентов с ТХ часто констатируют дефицит витамина D, однако до настоящего времени связь между уровнями витамина D в сыворотке крови и развитием когнитивных нарушений не изучалась.

В перекрестном исследовании J. Xu и соавт. (2018) впервые изучили связь различных уровней витамина D в плазме с риском развития когнитивных нарушений при ТХ. Участниками исследования стали 194 пациента с ТХ и 200 здоровых добровольцев. Для группы пациентов с ТХ критериями включения в исследование были: этническая принадлежность (китайцы); возраст от 18 до 60 лет; стабильная заместительная терапия левотироксином; наличие готовности дать информированное согласие. В исследование не включались добровольцы, в анамнезе у которых присутствовали: психические и когнитивные расстройства; другая эндокринная патология; остеопороз; заместительная терапия витамином D. Когнитивные нарушения (mild cognitive impairment, MCI) были диагностированы у 55 (28,4%) из 194 пациентов с ТХ.

В обеих группах участников уровни сывороточной концентрации 25-гидроксивитамина D (25-(OH) D) измеряли методом конкурентного связывания белка. Уровни FT3, FT4, антител к тиреоглобулину (Tg) и ТРО в сыворотке крови определяли с помощью наборов для автоматического иммунохемилюминесцентного анализа. Нейропсихологическое тестирование проводилось с помощью одностраничного 30-балльного теста MoCA (Монреальская шкала оценки когнитивной функции) психологом, который не был ознакомлен с результатами лабораторных исследований пациентов с ТХ. При многофакторном статистическом анализе полученных данных использовались модели логистической регрессии.

Полученные в ходе исследования результаты показали, что уровни концентрации сывороточного 25-(OH) D в группе пациентов с ТХ были заметно ниже, чем у здоровых добровольцев: 40,4 (34,3-46,9) и 58,3 (52,1-64,8) нмоль / л соответственно (p<0,001). Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, образованию, индексу массы тел, а также по исходным уровням ТТГ, FT3 и FT4 (p>0,05). Наиболее значительные различия были выявлены в двух подгруппах пациентов с ТХ: с диагностированными MCI и без них. Так, пациенты с MCI имели значительно более низкие уровни 25-(OH) D по сравнению с больными ТХ без когнитивных расстройств (33,9±6,2 и 44,3±9,6 нмоль/л соответственно; p<0,001), тогда как уровни тиреоидных гормонов и антител к Tg и ТРО не отличались в обеих подгруппах. В подгруппе больных ТХ с MCI также была выявлена положительная корреляция между уровнями 25 (OH) D и показателями MoCA (p<0,001) и отрицательная – с уровнями антител к ТРО (p<0,001).

Несмотря на более ранние исследования, J. Xu и соавт. не обнаружили корреляции между уровнем 25 (OH) D и полом. Тем не менее J. Xu и соавт. установили важную связь между уровнями витамина D в сыворотке крови и когнитивными нарушениями у пациентов с ТХ. В заключение авторы исследования отмечают, что точный механизм участия витамина D в патофизиологии когнитивных нарушений при ТХ все еще не ясен и требует дальнейших исследований.

https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-018-0314-7#Sec2

Подготовила ***Наталия Позднякова***

Л.К. Соколова, д. мед. н., заведующая отделом диабетологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Рекомендации ADA/EASD по лечению гипергликемии у больных сахарным диабетом 2 типа (2018): что нового?

Л.К. Соколова

В 2018 г. Американская ассоциация диабетологов (American Diabetes Association, ADA) и Европейская ассоциация по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) обновили рекомендации от 2015 г. по лечению гипергликемии у взрослых больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Обновленное руководство освещает самые разнообразные подходы к нормализации уровня гликемии: от коррекции образа жизни, рационализации питания, приема различных гипогликемических препаратов (ГПП) до проведения метаболического хирургического вмешательства.

Отличительной особенностью актуализированных рекомендаций стало определение подхода к назначению ГПП в зависимости от наличия у пациента сопутствующей сердечно-сосудистой патологии атеросклеротического генеза (ССПАГ), хронической болезни почек (ХБП), сердечной недостаточности (СН), ожирения, в том числе необходимость минимизировать вероятность развития гипогликемии или стоимость медикаментозного лечения (табл. 1-4). Несмотря на внесение множества поправок и изменений в текст рекомендаций, одно положение остается бессменным на протяжении многих лет: препаратом первого выбора для проведения сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа остается метформин. Его назначение попрежнему считается эффективным и безопасным даже при наличии самой разнообразной сопутствующей патологии. Ниже мы рассмотрим особенности назначения безынъекционной гипогликемической терапии первой и второй линии.

ССПАГ, СН и ХБП

Комментируя сформулированные рекомендации в отношении больных, имеющих сопутствующую ССПАГ, ХБП, СН, представители ADA/EASD советуют начинать терапию с назначения метформина. Объясняя свои последующие рекомендации в отношении выбора ингибитора SGLT2 или АР ГПП-1, эксперты демонстрируют результаты широкомасштабных клинических исследований.

Кардиопротекторные свойства АР ГПП-1 доказаны в нескольких трайлах. Исследование LEADER (n=9340) подтвердило, что прием лираглутида на протяжении 3,8 года ассоциирован с абсолютным уменьшением риска (АУР) на 1,9% (отношение рисков (ОР) 0,87; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,78-0,97; p=0,01) достижения такой первичной составной конечной точки, как кардиоваскулярная смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и нефатальный инсульт (значимые нежелательные сердечно-сосудистые события, MACE) по сравнению с плацебо. Лираглутид способствовал снижению вероятности развития кардиоваскулярного летального исхода (ОР 0,78; 95% ДИ 0,66-0,93; p=0,007; АУР 1,7%), а также уменьшал показатели общей летальности (ОР 0,85; 95% ДИ 0,74-0,97; p=0,02; АУР 1,4%). В исследовании SUSTAIN6 (n=3297), сравнившем нюансы терапии семаглутидом и плацебо, зафиксированы высокие показатели АУР в отношении MACE (2,3%; ОР 0,74; 95% ДИ 0,58-0,95; p=0,02), однако преимущественно за счет уменьшения риска возникновения инсульта, а не кардиоваскулярной смерти. Исследование EXSCEL (n=14 752) подтвердило кардиобезопасность эксенатида длительного высвобождения по сравнению с плацебо, но не смогло представить доказательства его превосходства над препаратом сравнения в отношении предупреждения MACE (АУР 0,8%). При этом уровень общей летальности был недостоверно ниже при приеме эксенатида (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77-0,97; АУР 1%). Основываясь на представленных данных, эксперты ADA/EASD предлагают следующую цепочку так называемого предпочтительного назначения АР ГПП-1: лираглутид > семаглутид > эксенатид длительного высвобождения.

Среди ингибиторов SGLT2 представители ADA/EASD отдают предпочтение эмпаглифлозину, кардиопротекторные свойства которого убедительно подтверждает исследование EMPA-REG OUTCOME (n=7020). Прием эмпаглифлозина на протяжении 3,1 года сопровождается снижением риска достижения первичной составной конечной точки – нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, кардиоваскулярная смерть (ОР 0,86; 95% ДИ 0,74-0,99; p=0,04; АУР 1,6%). Эмпаглифлозин уменьшает вероятность кардиоваскулярной смерти (ОР 0,62; 95% ДИ 0,49-0,77; p<0,001; АУР 2,2%), а также летального исхода по любой причине (ОР 0,68; 95% ДИ 0,57-0,82; p<0,001; АУР 2,6%). Подобные данные в отношении канаглифлозина предоставили исследования CANVAS и CANVAS Renal (n=10 142): вероятность кардиоваскулярного летального исхода у больных СД 2 типа, принимавших этот препарат, была достоверно меньше по сравнению с плацебо (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75-0,97; p=0,02).

В руководстве сформулированы следующие положения.

Положения руководства ADA/EASD по коррекции гипергликемии у больных СД (2018)

- Больным СД 2 типа с сопутствующей ССПАГ или СН (если она вызывает особое беспокойство) рекомендуется назначить ингибиторы SGLT2.
- У больных СД 2 типа с сопутствующей ХБП с/без сердечно-сосудистой патологии следует рассмотреть целесообразность назначения ингибитора SGLT2 для предотвращения прогрессирования ХБП либо при наличии противопоказаний или непереносимости АР ГПП-1, доказавшего свою способность предотвращать прогрессирование ХБП.

Таблица 1. **Выбор ГПП у пациентов с подтвержденной ССПАГ или ХБП**

Использовать основные принципы ухода	Чтобы избежать клинической инертности, регулярно пересматривать и корригировать терапию (3-6 мес)	
Использовать метформин при отсутствии противопоказаний и непереносимости **Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто:** • продолжить прием метформина при отсутствии противопоказаний (помнить о возможности коррекции дозы / отмены метформина при снижении СКФ) • добавить ингибитор SGLT2 или АР ГПП-1 с доказанным кардиоваскулярным действием[1] **Если целевое значение HbA_{1c} достигнуто:** • если пациент принимает ≥2 гипогликемических препарата, но не получает ингибитор SGLT2 или АР ГПП-1, рассмотреть целесообразность назначения одного из этих препаратов с доказанным кардиоваскулярным действием[1] **ИЛИ** пересмотреть/снизить индивидуальные целевые значения и назначить ингибитор SGLT2 либо АР ГПП-1 **ИЛИ** повторно оценить уровень HbA_{1c} через 3 мес и добавить ингибитор SGLT2 либо АР ГПП-1, если уровень HbA_{1c} превышает целевые значения		
Преобладает ССПАГ		**Преобладает СН или ХБП**
АР ГПП-1 с доказанным кардиоваскулярным действием[1]	**ОБА/ИЛИ** Ингибитор SGLT2 с доказанным кардиоваскулярным действием[1] при сохраненной СКФ	Ингибитор SGLT2 с доказанным свойством предупреждать прогрессирование СН и/или ХБП в ШИКИ при сохраненной СКФ **ИЛИ** Если ингибитор SGLT2 противопоказан или плохо переносится либо СКФ ниже нормативных значений, добавить АР ГПП-1 с доказанным кардиоваскулярным действием
Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто		**Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто**
Если в дальнейшем понадобится интенсификация терапии или пациент не переносит АР ГПП-1 и/или ингибитор SGLT2, выбрать препараты с кардиоваскулярной безопасностью: • рассмотреть целесообразность добавления препарата из другой группы (АР ГПП-1 и/или ингибитор SGLT2) с доказанным кардиоваскулярным действием[1] • ингибитор ДПП-4, если пациент не принимает АР ГПП-1 • базальный инсулин • ТЗД • СМ		• Исключить ТЗД при СН Выбрать препараты с кардиоваскулярной безопасностью: • рассмотреть целесообразность назначения препаратов других групп с доказанным кардиоваскулярным действием[1] • ингибитор ДПП-4 (не саксаглиптин) при наличии СН (если пациент не получает АР ГПП-1) • базальный инсулин • СМ

Примечания: SGLT2 – натрийзависимый переносчик глюкозы 2 типа; АР ГПП-1 – агонист рецепторов глюкагон-подобного пептида-1; HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин; ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4; ТЗД – тиозолидиндионы; СМ – сульфонилмочевина; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ШИКИ – широкомасштабные исследования кардиоваскулярных исходов; 1 – в группе АР ГПП-1 обширная доказательная база накоплена в отношении лираглутида > семаглутида > эксенатида длительного высвобождения; среди ингибиторов SGLT2 – эмпаглифлозин > каналифлозин.

Избыточная масса тела, ожирение

В разделе, освещающем особенности выбора ГПП у больных СД с избыточной массой тела / ожирением, уделяется большое внимание модификации образа жизни и снижению массы тела. Эксперты ADA/EASD подчеркивают, что рационализация питания, в частности соблюдение средиземноморской диеты, способствует снижению массы тела и улучшению гликемического контроля: пациенты, придерживавшиеся этой диеты, на 37% реже нуждаются в назначении ГПП по сравнению с лицами, исключающими из рациона жиры (ОР 0,63; 95% ДИ 0,51-0,86). Средиземноморская диета способствует уменьшению уровня HbA_{1c} по сравнению с контрольной диетой (различие средних значений – 3,3 ммоль/моль; 95% ДИ от -5,1 до -1,5 ммоль/моль). Помимо изменения рациона, представители ADA/EASD настаивают на увеличении физической активности больных СД, что также позволяет улучшить контроль над гликемией: аэробные и/или силовые упражнения ассоциированы со снижением уровня HbA_{1c} на 6,6 ммоль/моль (0,6%).

В некоторых случаях, при необходимости усиления эффекта нормализации массы тела, эксперты рекомендуют стратегию назначения ГПП, которая представлена в таблице 2. В данном случае терапией первой линии является метформин, при необходимости (недостаточном снижении уровня HbA_{1c}) могут назначаться ингибиторы SGLT2 и/или АР ГПП-1. Несмотря на то что различные медикаменты,

одобренные в США и Европе для снижения массы тела, доказали свою способность улучшать контроль над гликемией при СД, эксперты ADA/EASD не рекомендуют включать их в схемы лечения больных СД из-за высокой стоимости последних, умеренной эффективности и наличия разнообразных побочных действий.

Минимизация риска гипогликемии и экономическая доступность

Метформин остается препаратом выбора при необходимости минимизировать вероятность возникновения гипогликемии или назначить наиболее экономически доступную гипогликемическую терапию (табл. 3, 4).

Таблица 2. **Выбор ГПП при необходимости минимизировать повышение массы тела или способствовать ее снижению**

У пациентов без дтвержденной ССПАГ или ХБП				
Использовать основные принципы ухода	Чтобы избежать клинической инертности, регулярно пересматривать и корригировать терапию (3-6 мес)		Применять стратегии по максимальному снижению массы тела	
Терапия первой линии – метформин Если HbA_{1c} ≥17 ммоль/моль (1,5%) превышает индивидуальные целевые значения, рассмотреть целесообразность ранней комбинированной терапии			**Общие рекомендации по изменению образа жизни:** • нутритивная поддержка • режим питания • физическая активность	**Нехирургическое ограничение калорий для снижения массы тела** Снижение веса на 15 кг может привести к ремиссии СД 2 типа у пациентов с длительностью заболевания <6 лет, **рассмотреть доказательные программы по снижению массы тела**
Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто			**Рассмотреть целесообразность назначения медикаментов для снижения массы тела**	**Рассмотреть целесообразность метаболической хирургии**
АР ГПП-1 с хорошей эффективностью в отношении снижения массы тела	**ОБА/ИЛИ**	Ингибитор SGLT2 при сохраненной СКФ		
Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто				
Ингибитор SGLT2 при сохраненной СКФ		АР ГПП-1 с хорошей эффективностью в отношении снижения массы тела		
Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто				
Если необходима тройная терапия или ингибитор SGLT2 и/или АР ГПП-1 противопоказаны либо не переносятся, использовать режим с минимальным риском увеличения массы тела **ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНО** Ингибитор ДПП-4 (если пациент не принимает АР ГПП-1) без учета массы тела				
Если ингибитор ДПП-4 не переносится либо противопоказан или пациент уже принимает АР ГПП-1, будьте осторожны при добавлении: • СМ • ТЗД • базального инсулина				

Таблица 3. **Выбор ГПП при необходимости минимизировать вероятность гипогликемии**

	У пациентов БЕЗ подтвержденной ССПАГ или ХБП		
Использовать основные принципы ухода	Чтобы избежать клинической инертности, регулярно пересматривать и корригировать терапию (3-6 мес)		Выявить пациентов из группы высокого риска развития гипогликемии и установить и/или скорригировать целевые значения HbA_{1c} для минимизации риска гипогликемии
Терапия первой линии – метформин Если HbA1c ≥17 ммоль/моль (1,5%) превышает индивидуальные целевые значения, рассмотреть целесообразность ранней комбинированной терапии			
Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто			
Ингибитор ДПП-4	**АР ГПП-1**	**Ингибитор SGLT2, если СКФ не изменена**	**ТЗД**
Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто	**Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто**	**Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто**	**Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто**
Ингибитор SGLT2 или ТЗД	Ингибитор SGLT2 или ТЗД	АР ГПП-1 или ингибитор ДПП-4 ТЗД	Ингибитор SGLT2, или ингибитор ДПП-4, или АР ГПП-1
Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто			
Продолжить терапию, добавив один из вышеперечисленных препаратов			
Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто			
Рассмотреть целесообразность добавления СМ ИЛИ базального инсулина: • выбрать препарат СМ из представителей последнего поколения с низким риском гипогликемии • рассмотреть целесообразность базального инсулина с минимальным риском гипогликемии			

Таблица 4. **Выбор ГПП в ситуациях, когда стоимость имеет большое значение**

	У пациентов БЕЗ подтвержденной ССПАГ или ХБП	
Рассмотреть дополнительные ОССП для снижения / поддержания и предотвращения гипогликемии	Использовать основные принципы ухода	Чтобы избежать клинической инертности, регулярно пересматривать и корригировать терапию (3-6 мес)
Терапия первой линии – метформин Если HbA_{1c} ≥17 ммоль/моль (1,5%) превышает индивидуальные целевые значения, рассмотреть целесообразность ранней комбинированной терапии		
Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто		
СМ		**ТЗД**
Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто		
ТЗД		**СМ**
Если целевое значение HbA1c не достигнуто		
Инсулинотерапия: базальный инсулин с минимальной стоимостью **ИЛИ** **Рассмотреть целесообразность ингибитора ДПП-4 или** ингибитора SGLT2 с наименьшей стоимостью		

Примечание: ОССП – обучение самопомощи при СД и поддержка.

Особое значение как для общества в целом, так и для многих пациентов имеет стоимость медикаментов, поэтому при выборе ГПП следует учитывать расходы на приобретение, соотношение стоимость/эффективность. В таких случаях рекомендуется отдавать предпочтение относительно недорогим препаратам, доступным в различных географических регионах: производным СМ, пиоглитазону и рекомбинантному человеческому инсулину (табл. 4).

Особенности ГПП

Красной нитью через все руководство проходит предпочтительность назначения метформина: этот препарат является средством выбора при наличии разнообразной сопутствующей патологии (ССПАГ, ХБП, СН, ожирение), необходимости предотвращения гипогликемии или назначения недорогостоящего препарата. Такое активное использование данного медикамента эксперты объясняют особенностями механизма гипогликемического действия метформина, наличием разнообразных форм выпуска (немедленного и пролонгированного высвобождения), сопоставимой эффективностью и безопасностью каждой из них. Представители ADA/EASD рекомендуют начинать прием метформина немедленного высвобождения с дозы 500 мг 1-2 р./сут вместе с едой и затем постепенно увеличивать ее до достижения целевой дозы 1 000 мг 2 р./сут. Максимальная суточная доза метформина в США составляет 2550 мг, в странах Евросоюза – 3000 мг. Среди особенностей действия метформина эксперты обращают внимание на вероятное появление гастроинтестинальных побочных действий при увеличении дозы препарата (они могут уменьшаться с течением времени или при снижении дозировки), а также рекомендуют корректировать дозу препарата при СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2, а при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 отказаться от его приема. Разнообразные преимущества метформина (высокая эффективность, низкая стоимость, минимальный риск гипогликемии, снижение массы тела) в сочетании с хорошим профилем безопасности, низкой стоимостью делают этот препарат средством выбора для лечения большинства больных СД 2 типа.

Рассматривая достоинства **ингибиторов SGLT2**, эксперты подчеркивают механизм действия препаратов этой группы, которые снижают уровень гликемии посредством экскреции глюкозы с мочой. Выраженность гипогликемического действия ингибиторов SGLT2 зависит от функциональной активности почек, поэтому перед назначением этих медикаментов / их длительном приеме необходимо оценить / тщательно контролировать СКФ. Ингибиторы SGLT2 обладают высокой эффективностью в снижении уровня глюкозы при неизменной выделительной функции почек. К преимуществам представителей этой группы относят пероральную форму выпуска, сопутствующее снижение массы тела и артериального давления, низкую вероятность развития гипогликемии при использовании данных препаратов в виде монотерапии или в сочетании с метформином. Несмотря на то что эмпаглифлозин и канаглифлозин оказывают благотворное влияние на состояние сердца и почек, их применение ассоциировано с высокой вероятностью развития микотического поражения гениталий (вагинита, баланита). Учитывая тот факт, что прием ингибитора SGLT2 может спровоцировать острое поражение почек, дегидратацию, ортостатическую гипотензию, рекомендуется чрезвычайно осторожно подойти к их назначению у лиц, принимающих диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина.

В отличие от вышеперечисленных препаратов, **АР ГПП-1** предназначены исключительно для парентерального (подкожного) введения. Они стимулируют секрецию инсулина и уменьшают синтез глюкагона, усиливают чувство насыщения и содействуют снижению массы тела. Структурные различия среди представителей АР ГГП-1 обуславливают различную продолжительность их действия: дулаглутид, эксенатид пролонгированного высвобождения, семаглутид, которые применяются 1 р./нед, лираглутид и ликсисенатид вводятся 1 р./сут. Наибольшей гипогликемической способностью среди АР ГПП-1 обладает семаглутид,

Продолжение на стр. 46.

Л.К. Соколова, д. мед. н., заведующая отделом диабетологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Рекомендации ADA/EASD по лечению гипергликемии у больных сахарным диабетом 2 типа (2018): что нового?

Продолжение. Начало на стр. 44.

за ним следуют дулаглутид, лираглутид и эксенатид длительного высвобождения. Прием любого АР ГПП-1 сопровождается снижением массы тела, однако только лираглутид и семаглутид способны улучшать кардиоваскулярные исходы. АР ГПП-1 характеризуются минимальным риском развития гипогликемии, но при комбинированном приеме с инсулином и производными СМ они увеличивают гипогликемический потенциал последних.

Ингибиторы ДПП-4, принимаемые перорально, увеличивают секрецию инсулина и уменьшают синтез глюкагона. Эти препараты обладают умеренным гипогликемическим действием, оказывают нейтральное воздействие на массу тела, характеризуются минимальным риском развития гипогликемии (при применении в виде монотерапии). В то же время эксперты ADA/EASD подчеркивают, что при сочетанном приеме ингибиторов ДПП-4 и производных СМ риск гипогликемии возрастает на 50% по сравнению с монотерапией СМ. Также в руководстве отмечается, что результаты ШИКИ подтвердили кардиоваскулярную безопасность, но не кардиоваскулярные преимущества ингибиторов ДПП-4 (саксаглиптин, алоглиптин, ситаглиптин).

ТЗД (пиоглитазон, розиглитазон) – пероральные препараты, увеличивающие чувствительность к инсулину и имеющие высокую гипогликемическую активность. Однако терапия ТЗД ассоциирована с увеличением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, вероятной задержкой жидкости в организме, увеличением массы тела, переломами и риском развития рака мочевого пузыря. Поэтому данные препараты не являются средствами первой линии в коррекции гипергликемии.

Производные СМ, также предназначенные для перорального приема, снижают уровень гликемии, стимулируя секрецию инсулина панкреатическими β-клетками. Они значительно, но непродолжительно снижают содержание глюкозы в крови. СМ широко применяются, они экономически доступны, но их прием ассоциирован с ростом массы тела, возрастанием риска гипогликемии (наибольшая вероятность отмечается при использовании глибенкламида, минимальная – при терапии глипизидом, глимепиридом и гликлазидом). СМ последнего поколения характеризуются низким риском гипогликемии, имеют более низкую стоимость, хорошую эффективность и оптимальный профиль безопасности. Поэтому СМ последнего поколения признаны экспертами ADA/EASD разумным выбором при назначении гипогликемической терапии больным, уделяющим большое внимание экономической доступности терапии.

Положения руководства ADA/EASD по коррекции гипергликемии у больных СД (2018)

- Метформин остается препаратом выбора для инициации гипогликемической медикаментозной терапии у больных СД 2 типа; его следует использовать в добавление к модификации образа жизни у впервые выявленных больных СД.
Эта рекомендация основана на эффективности метформина, безопасности, переносимости, низкой стоимости и большом клиническом опыте его применения.
- При инициации комбинированной терапии рекомендуется пошаговое /постепенное добавление ГПП.

Нюансы безинъекционной гипогликемической терапии

В рассматриваемом руководстве подробно описываются нюансы снижения уровня гликемии с применением одного/двух и более ГПП. При инициации гипогликемической терапии эксперты рекомендуют отдавать предпочтение монотерапии метформином.

Раннее введение базального инсулина предусматривается при очень высоких уровнях HbA_{1c} (>97 ммоль/моль, или 11%), наличии признаков гипергликемии и усиленного катаболизма (снижения массы тела). Результаты клинических исследований поддерживают использование ингибиторов SGLT2, АР ГПП-1 с целью интенсификации гипогликемической терапии у больных СД с уровнем HbA_{1c} >53 ммоль/моль (>7%) и подтвержденной сердечно-сосудистой патологией. Эксперты рекомендуют воздержаться от сочетания СМ с инсулином, учитывая резкое возрастание риска гипогликемии (табл. 3).

При недостаточном ответе на сочетанную терапию двумя ГПП, представители ADA/EASD рекомендуют оценить приверженность пациента к терапии, а также исключить наличие аутоиммунного (1 типа) или панкреатогенного СД. В отличие от солидной доказательной базы, накопленной в отношении двойной терапии, особенности назначения ≥3 ГПП изучены недостаточно полно. Как правило, интенсификация терапии, предполагающая назначение 3-го препарата, осуществляется согласно тем же принципам, что и при добавлении 2-го препарата. Эксперты подчеркивают, что прогрессивное увеличение количества медикаментов сопряжено с увеличением риска побочных действий, стоимости лечения и влечет за собой снижение приверженности к терапии.

Таким образом, обновленные рекомендации ADA/EASD по коррекции гипергликемии у больных СД основаны на первоочередном анализе имеющейся сопутствующей патологии: ССПАГ, ХБП, СН – факторов, оказывающих первоочередное влияние на выбор оптимального ГПП, обладающего доказанным кардиоваскулярным действием.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України на 2019 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28:

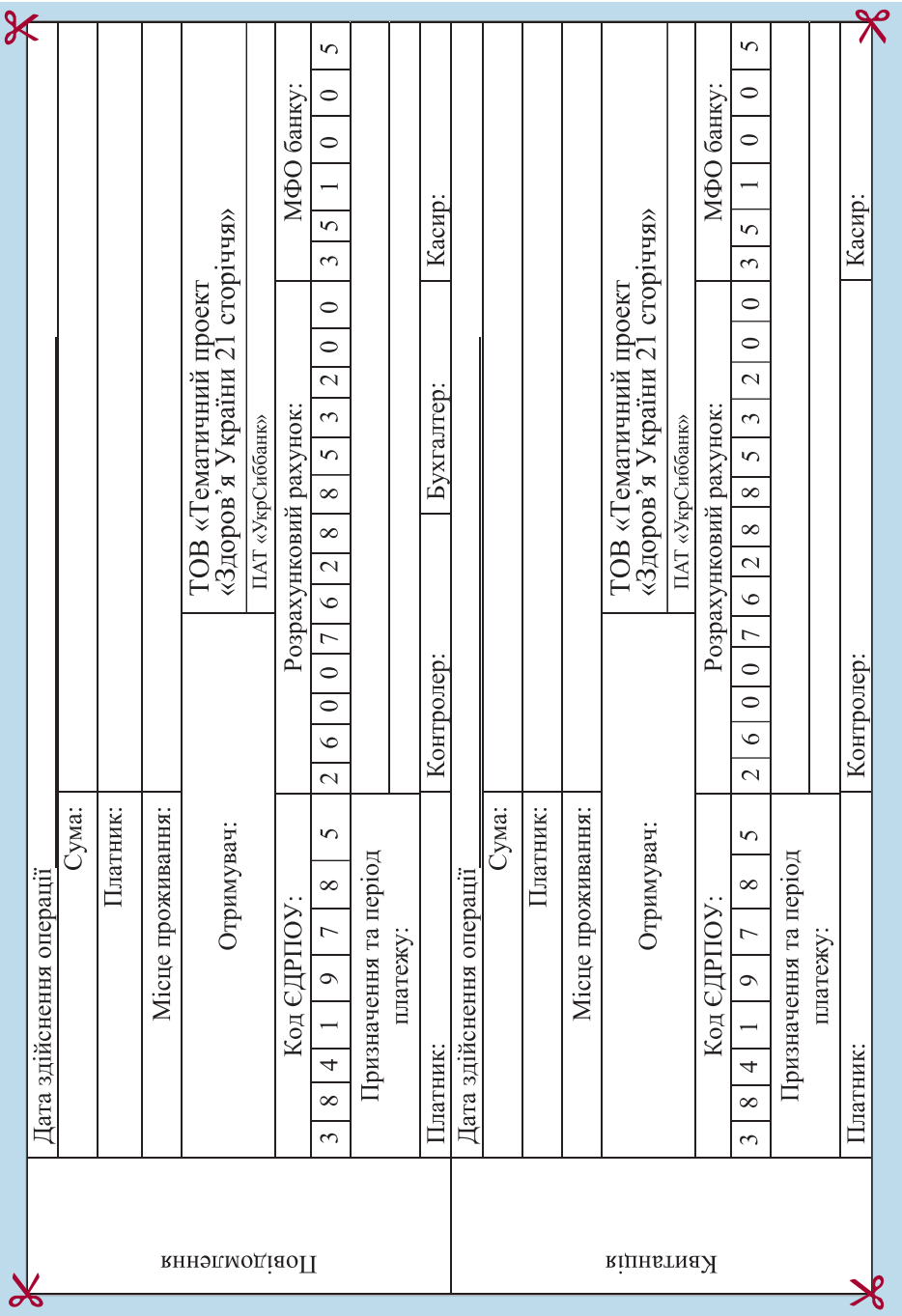
Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати – 340,00 грн.

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами:
  р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005,
  код ЄДРПОУ 38419785
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: «Медична газета «Здоров'я України»,
03035,м. Київ, вул. Генерала Шаповала (колишня Механізаторів), 2
Телефон відділу передплати (044) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com



WORLD THROMBOSIS DAY

11.10.2019

III науково-практична конференція,
Присвячена WORLD THROMBOSIS DAY

«Тромбопрофілактика в Україні. Сучасні світові тенденції»

м. Київ, вул. Антоновича 52, конференц-хол ДЕПО

Надається можливість On-line перегляду
Учасники отримують національний та міжнародний сертифікати

Захід включено до реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2019 рік

Обов'язкова реєстрація на сайті wtd-ukraine.org

ЗА ПІДТРИМКИ:

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕПАРТАМЕНТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я КИЇВСЬКОЇ МІСЬКОЇ ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ
ISTH International Society on Thrombosis and Haemostasis
Ukrainian Association of Cardiology
GOOD CME PRACTICE GROUP

ОРГАНІЗАТОРИ:

Група компаній МедЕксперт
siyemi

Реєструйтеся на сайті:
www.chil.com.ua

XII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС «ЛЮДИНА ТА ЛІКИ» - УКРАЇНА 2019

27–28 березня м.Київ «Президент-Готель» вул. Госпітальна, 12

24 травня м. Чернівці
Готель «Буковина», вул.Головна, 141

11-13 вересня м. Дніпро
КДЦ «МЕНОРА», вул.Шолом-Алейхема, 4/26

4-5 жовтня м. Одеса
Медичний Дім «ODREX», вул.Розкидайлівська, 69/71

18 жовтня м. Львів
Готель «ТАУРУС», пл.Князя Святослава, 5

7-8 листопада м. Запоріжжя
«Славутич Арена», вул.Лобановського, 21

28-29 листопада м. Харків
«Прем'єр Палац Готель Харків», пр.Незалежності, 2

Оргкомітет:
ТОВ «НЬЮ ВІВО»
вул. С.Петлюри, 13/135, оф. 23
тел./факс: + 38 044 287 07 20
e-mail: office@newvivo.com.ua

Глюкофаж Глюкофаж XR

Метформіну гідрохлорид

Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові[1, 2]
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)[3, 4]
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності[5]
- Низький ризик диспепсій при застосуванні Глюкофажу XR[4, 6]

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR
Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом. **Р. п. МОЗ України.** Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.

1. Garber Aj. et al. Am J Med 1997:103(6)6491–7. 2. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515–29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854–865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003.

GLUC-IMI-122017-004
RUS-CIS/GLUP/0318/0052

ТОВ Фарма Старт | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK acino

Школа ендокринолога 2019: діагностика й лікування прediабету

21-22 лютого в Києві, у рамках науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога», започаткованого в Україні з 2016 року, відбулося чергове засідання. У ньому взяли участь провідні ендокринологи та лікарі суміжних спеціальностей з усієї країни. Найбільшої уваги було приділено мультидисциплінарному підходу до ведення пацієнтів з ожирінням, прediабетом та цукровим діабетом.

В.Л. Орленко

Проблемі прediабету присвятила свій виступ **завідувач науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», кандидат медичних наук Валерія Леонідівна Орленко**.

Акцент на прediабет

Сьогодні прediабет вважають уже початком розвитку цукрового діабету (ЦД). Світова медицина прогнозує невпинне зростання захворюваності на ЦД (з 8,8% у 2015-му до 10,4% у 2040 році). Захворюваність на прediабет також виявляє схильність до зросту, і у 2017 р. вона сягнула 6,7%. Тобто кількість осіб із прediабетом майже зіставна з такою хворих на ЦД. У світі 352 млн осіб мають ризик розвитку ЦД. Проблема полягає не тільки в тому, що ЦД 2 типу діагностується несвоєчасно (у 50% уперше виявлених пацієнтів рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) >9%), але й що наявність прediабету часто недооцінюють. Щороку в 11% осіб із прediабетом розвивається ЦД 2 типу. Крім того, ці пацієнти мають високий ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ). Було доведено, що у хворих на ЦД 2 типу, які не лікувалися на етапі прediабету, частіше виникають мікросудинні ускладнення.

Прediабет – це порушення вуглеводного обміну, яке підвищує ризик розвитку ЦД, але наявних показників глюкози плазми ще недостатньо для встановлення діагнозу.

Про наявність прediабету свідчать порушення глюкози натще (ПГН) та порушення толерантності до глюкози (ПТГ) (табл. 1).

Основна увага лікарів спрямована на корекцію модифікованих факторів (табл. 2), адже завдяки цьому можна запобігти розвитку захворювання. Найважливішим з-поміж модифікованих факторів є ожиріння. Підвищення індексу маси тіла (ІМТ) лише на одиницю (2,7-3,6 кг) підвищує ризик розвитку ЦД 2 типу на 12,1%. Слід зазначити, що інсулінорезистентність виникає ще за нормальних показниках глюкози крові та зберігається протягом усього періоду захворювання. Вплив на інсулінорезистентність є одним із найважливіших патогенетичних факторів у лікуванні пацієнтів цієї категорії.

Таблиця 1. **Показники обміну глюкози крові при ЦД і прediабеті**

	HbA_{1c}, %	ПГН, ммоль/л	ПТГ, ммоль/л
ЦД	≥6,5	≥7,0	≥7,0
Прediабет	5,7-6,4	6,1-7,0	7,8-11,1
Норма	<5,7	<6,1	<7,8

(ADA. Diabetes Care 2015;38:1-93; 2. de Vegt F. et al. JAMA 2001;285(16):2109-2113; 3. Santaguida P.L. et al. Evidence Report/Technology Assessment No. 128. 2005. AHRQ publication no. 05-E026-2)

Таблиця 2. **Фактори ризику розвитку прediабету**

Немодифіковані	Модифіковані
Вік	Фізична активність
Етнічна чи расова приналежність	Надмірна вага або ожиріння
Гендерний фактор	Артеріальна гіпертензія
Генетична схильність	Куріння
	Порушення ліпідного обміну

(American Diabetes Association. Diabetes Care. 2014:37:14-80)

Прediабет як передвісник ЦД

У дослідженні Stephen Twigg і співавт. приблизно 10 років спостерігали за пацієнтами з розладами обміну глюкози (рис. 1). У 46% пацієнтів із ПТГ розвився ЦД 2 типу, ПТГ виявлялося у 30%, і лише у 24% учасників дослідження були нормальні показники обміну глюкози. У 38% пацієнтів із ПГН виник ЦД, у 17% – ПТГ, підвищення глюкози натще виявилося у 7%, а нормальні показники – лише в 38%. Зважаючи на це, ми маємо всі підстави очікувати розвитку ЦД щонайменше в 50% осіб із прediабетом. Тому заходи, спрямовані на запобігання та лікування цього стану, є надзвичайно важливими.

У ще одному метааналізі, який тривав 5,6 року (16 досліджень за участю 44 203 пацієнтів) (Zhang X., Gregg E.W. et al., 2010), було виявлено кореляцію між значенням HbA_{1c} і ризиком розвитку діабету (табл. 3).

Прediабет і ризик ССЗ

І ПТГ, і ПГН вважаються незалежними факторами ризику ССЗ (Ford E.S., Zhao G. et al., 2010). У разі порушень вуглеводного обміну ризик виникнення порушень з боку серцево-судинної системи підвищується в 3,2 раза (Hu F. et al., 2002).

За наявності у вагітних жінок гестаційного ЦД ризик гіперглікемії є навіть у ранньому післяпологовому періоді (Retnakaran R. et al., 2010). У 17% жінок через 3 міс після пологів існує високий ризик розвитку гіперглікемії.

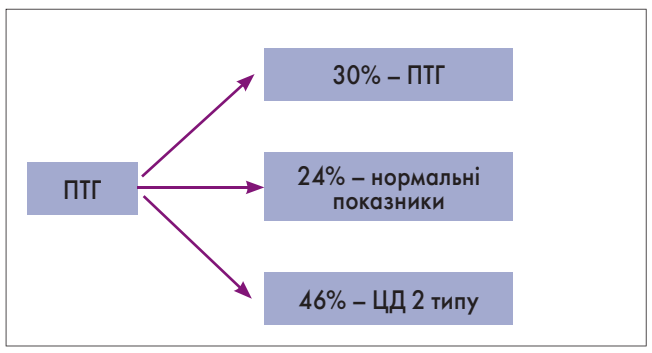


Рис. 1. Віддалені наслідки ПТГ

Таблиця 3. **Вплив рівня HbA_{1c} на ризик розвитку ЦД**

HbA_{1c},%	Ризик розвитку ЦД,%
<5,0	0,1
5,0-5,4	5,4
5,5-6,0	9-25
>6,0-6,5	25-50

Зв'язок між ожирінням, ЦД і вітаміном D

У пацієнтів із надмірною вагою та ожирінням спостерігається кореляція між рівнями інсуліну натще ($r=-0,26$; $p<0,01$), глюкози крові та інсуліну через 2 год після їжі ($r=-0,31$; $p<0,01$ и $r=-0,29$; $p<0,01$ відповідно) та концентрацією вітаміну D у сироватці крові (Srinath K.M., Shashidhara K.C., Rajeev Reddy G. et al., 2016). Навіть якщо організм отримує достатню кількість вітаміну D, останній депонується в жировій тканині. Через це в пацієнтів із надмірною вагою розвивається дефіцит вітаміну D, і їм потрібно призначати не профілактичні, а лікувальні дози цього вітаміну (мінімум 4000 ОД на добу), передусім в осінньо-зимовий період. Встановлено, що додавання вітаміну D до стандартного лікування ожиріння призводить до зниження маси тіла на 2-3 кг.

Фактори ризику ЦД:

- низька фізична активність;
- приналежність до раси / етнічної групи високого ризику щодо розвитку ЦД;
- у вагітних жінок – народження дитини вагою >4 кг або наявність гестаційного діабету;
- наявність артеріальної гіпертензії (артеріальний тиск >140/90 мм рт. ст. або прийом гіпотензивних препаратів);
- рівень ліпопротеїнів високої щільності <0,9 ммоль/л та/або рівень тригліцеридів >2,82 ммоль/л;
- наявність таких асоційованих з інсулінорезистентністю клінічних станів, як ожиріння тяжкого ступеня або синдром полікістозних яєчників;
- ССЗ в анамнезі.

Залежно від наявності факторів ризику потрібно:

- розглянути можливість скринінгу всіх дорослих із ІМТ ≥25 кг/м^2 та додатковими факторами ризику;
- у разі відсутності факторів ризику в пацієнта рекомендувати йому провести скринінг у віці не старше 45 років;
- якщо результати скринінгу нормальні, повторювати процедуру з інтервалом ≥3 роки;
- за наявності факторів ризику скринінг слід проводити частіше;
- за наявності прediабету скринінг треба проводити щороку.

Діагностика ЦД у дітей

Усе частіше ЦД 2 типу виявляється серед дитячої популяції. Це пов'язано з неправильним харчуванням, недостатньою фізичною активністю, несприятливими умовами довкілля та іншими факторами. Скринінг потрібно проводити в дітей, в яких є надмірна вага та не менше двох із таких факторів:

- наявність діабету в родичів першої чи другої лінії;
- приналежність до певної раси / етнічної групи високого ризику щодо ЦД;
- ознаки інсулінорезистентності або асоційовані з нею стани;
- гестаційний ЦД у матері.

Скринінг рекомендовано проводити кожні 3 роки, починаючи з 10-річного віку.

Продовження на стор. 50.

Школа ендокринолога 2019: діагностика й лікування прediабету

Продовження. Початок на стор. 49.

Застосування HbA_{1c} у діагностиці ЦД

Часто для діагностики діабету використовують визначення глікозильованого гемоглобіну, але є низка умов, за яких його значення може бути неінформативним. А саме:

- 2-й і 3-й триместри вагітності;
- серпоподібноклітинна анемія;
- проведення гемодіалізу;
- нещодавня крововтрата чи переливання крові;
- прийом еритропоетину.

Для діагностики ЦД у таких пацієнтів необхідно визначати рівень глюкози в плазмі крові.

Дослідження DPP

У рамках програми запобігання діабету було проведено дослідження DPP (Diabetes Prevention Program, 1996-2002) та DPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study, 2002-2013).

Завданням DPP було оцінити вплив активного способу життя та прийому метформіну (препарат Глюкофаж від компанії Acino Group, Швейцарія) на ризик розвитку ЦД 2 типу в осіб із прediабетом (ПТГ і ПГН). У дослідженні взяли участь понад 3 тис учасників, яких було рандомізовано на 3 групи. 1-ша група отримала рекомендації щодо активного способу життя (із запланованою втратою приблизно 7% ваги) та виконання фізичних вправ протягом 150 хв на тиждень. 2-га група, крім стандартних рекомендацій щодо зміни способу життя, отримувала Глюкофаж у дозі 850 мг 2 р./день. 3-я група учасників також мала дотримуватися рекомендацій, а ще – приймати плацебо. Спостереження в середньому тривало 2,8 року.

Через 4 роки в досліджуваних групах середня маса тіла знизилася на 5,6; 2,1 і 0,1 кг відповідно. У 2-й групі (метформіну) частота ЦД знизилася на 31%, у 1-й (активного способу життя) – на 58%.

Протягом наступних 10 років у групі Глюкофажу маса тіла залишалася зниженою, у той час як у групі фізичної активності збільшилася у 30% пацієнтів. Якщо пацієнт не виконує регулярно фізичні вправи та не дотримується дієти, йому призначають найбільш ефективний у профілактиці діабету 2 типу препарат. Як показали результати дослідження, метформін був ефективним як у молодих (25-44 роки), так і у старших за 60 років пацієнтів, як в осіб із ІМТ 22-30 кг/м^2, так і в учасників з ожирінням, які мали ІМТ >35 кг/м^2. Це є важливим, адже навіть у молодих пацієнтів із нормальною чи помірно підвищеною вагою тіла доцільне використання метформіну, особливо за наявності інших факторів ризику.

Висновки дослідження DPP:

- метформін є менш ефективним, ніж активна зміна способу життя;

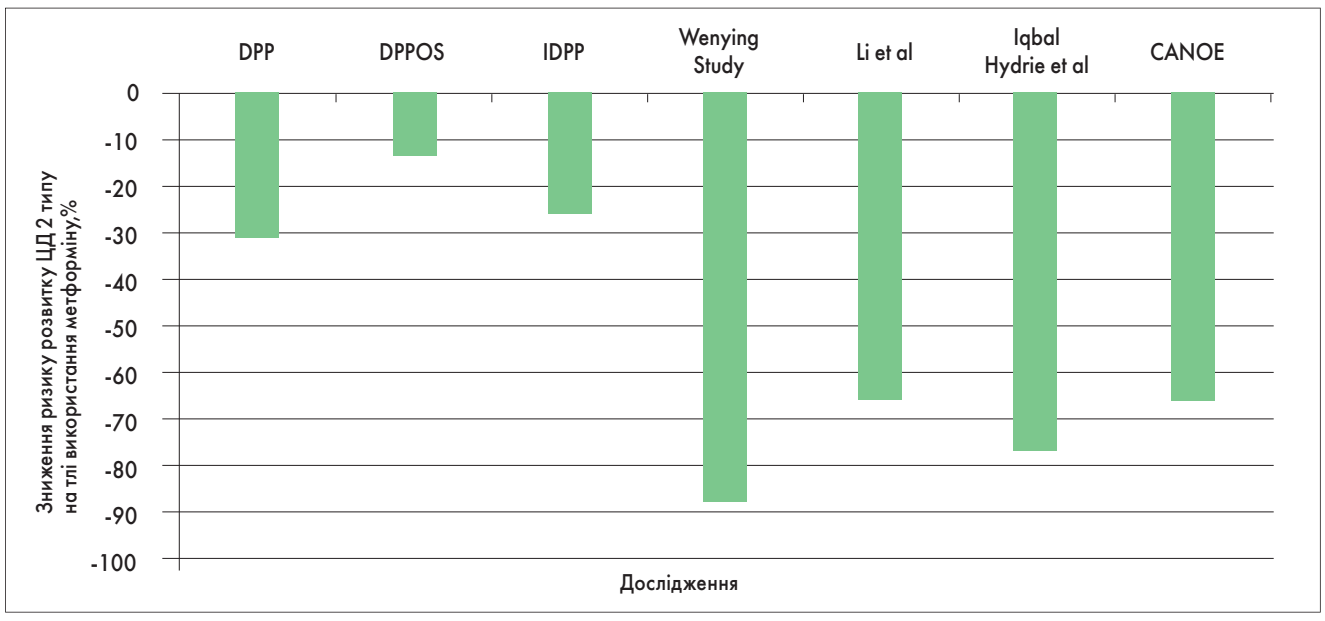


Рис. 2. Результати клінічних досліджень впливу метформіну на ризик розвитку ЦД 2 типу

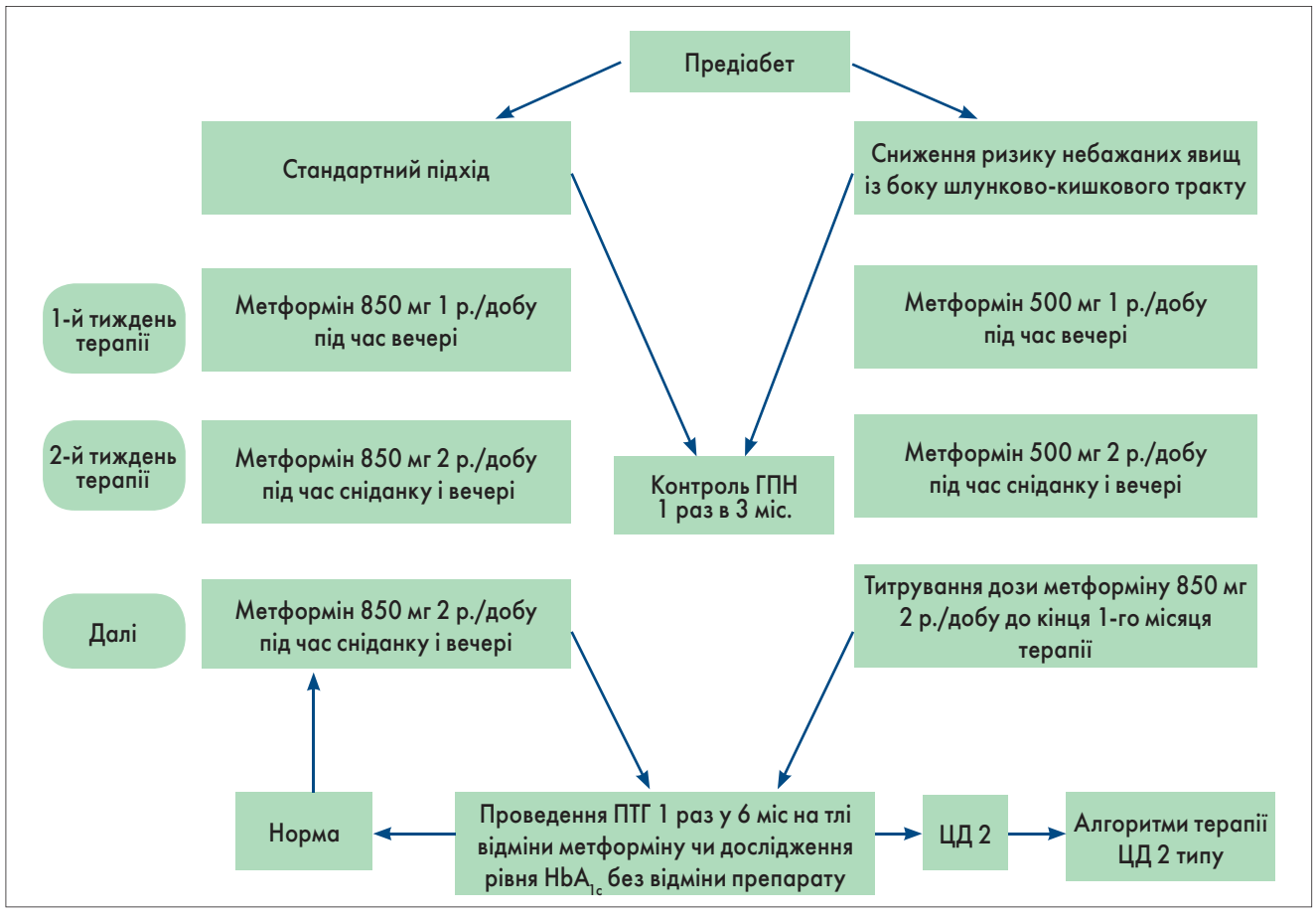


Рис. 3. Інтегрований алгоритм призначення метформіну пацієнтам із прediабетом

- інтенсивна зміна способу життя включала зниження маси тіла ≥7%, ретельне додержування низькокалорійної дієти з обмеженням жирів та помірні фізичні навантаження протягом 150 хв на тиждень;
- прихильність (передусім тривала) до заходів з інтенсивної зміни способу життя була низькою. У соціальному середовищі реалізувати цю рекомендацію дуже важко;
- стандартні заходи щодо корекції способу життя менш ефективні, ніж використання метформіну (більшості пацієнтів вдається досягти лише стандартної, а не інтенсивної зміни способу життя).

Дослідження DPPOS

У цьому дослідженні вивчалися ефективність тривалої зміни способу життя та використання метформіну (протягом 10 років) у запобіганні ЦД 2 типу. Було показано, що в групі інтенсивної зміни способу життя ризик розвитку ЦД знижувався на 27%, а в групі метформіну – на 18%. Згідно з отриманими результатами на тлі прийому метформіну спостерігалося значуще зниження глікемії натще, а потреба в додатковому використанні цукрознижувальних препаратів була меншою (рис. 2).

Відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA) метформін рекомендовано призначати всім пацієнтам із прediабетом (ПТГ і ПГН) та рівнем HbA_{1c} >5,7%, насамперед молодшим за 60 років і з ІМТ >35 кг/м. На рисунку 3 представлено інтегрований алгоритм призначення метформіну пацієнтам із прediабетом.

Рекомендації Американської діабетичної асоціації (ADA) щодо модифікації способу життя в пацієнтів із прediабетом

Фізична активність

Дорослі з прediабетом

Програмою вправ передбачається:

- ≥150 хв на тиждень аеробної активності середньої інтенсивності (з частотою серцевих скорочень 50-70% від максимальної).
- Заняття протягом ≥3 днів на тиждень, але не більш як 2 послідовні дні без вправ.
- Силові вправи ≥2 рази на тиждень (за відсутності таких протипоказань, як неконтрольована гіпертензія, тяжка вегетативна чи периферична нейропатія, ураження стопи, нестабільна проліферативна ретинопатія чи захворювання периферичних артерій).

Рекомендації лікарям: перш ніж радити навантаження, необхідно, по-перше, перевірити, чи немає в пацієнтів протипоказань щодо певних вправ; по-друге – ураховувати вік пацієнта та рівень його фізичної активності.

Діти з прediабетом

Програма вправ має включати ≥60 хв фізичної активності щодня.

У метформіну (Глюкофаж) є численні лікувальні властивості, які забезпечили йому ключові позиції не лише в терапії ЦД, а й у його запобіганні,– це висока клінічна результативність, безпека, хороша переносимість і позитивні плейотропні ефекти. В Україні зареєстровані оригінальний метформін – Глюкофаж та метформін пролонгованої дії – Глюкофаж XR (компанія Acino Group, Швейцарія). Особливістю Глюкофажу XR є мінімізація небажаних явищ із боку шлунково-кишкового тракту та можливість одноразового прийому препарату зі збереженням всіх його переваг.

UA-GLUC-PUB-042019-019

Підготував ***Валерій Палько***

В.І. Паньків, д.мед.н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Взаємозв'язок патології щитоподібної залози та цукрового діабету

В.І. Паньків

Сучасні уявлення про структурно-функціональну організацію гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі та механізми регуляції її функціональної активності

Однією з найважливіших функцій центральної нервової системи є узгодження діяльності периферичних органів і тканин, а також підтримання організмом енергетичного гомеостазу. Ключову роль у цьому процесі відіграє гіпоталамус – спеціалізована ділянка мозку з широким спектром функцій. До головних функцій гіпоталамуса належить забезпечення інтеграції центральних і периферичних регуляторних систем, а також взаємодія між нервовою й ендокринною системами в складі єдиної нейроендокринної системи з центральним управлінням і контролем за роботою периферичних ендокринних залоз.

У гіпоталамусі розташовані нейросекреторні ядра та центри, що беруть участь у регуляції синтезу й секреції гормонів аденогіпофіза. Гіпоталамічні нейрони секретують до периферичного кровотоку як гіпоталамічні гормони (вазопресин, окситоцин, нейротензин тощо), так і короткоживучі гіпофізотропні пептидні регулятори – рилізинг-гормони (тиреоліберин, люліберин, соматостатин, кортиколіберин, соматоліберин тощо). Ці речовини вивільняються в портальну систему гіпофіза, досягають клітин передньої його частки (аденогіпофіза) та безпосередньо впливають на секреторну активність, пригнічуючи або стимулюючи вироблення гіпофізарних гормонів, які, своєю чергою, стимулюють роботу периферичних залоз внутрішньої секреції.

Передня частка гіпофіза – один із найважливіших органів, які здійснюють контроль основних функцій організму. Тут виробляються шість тропних гормонів: тиреотропний гормон (ТТГ), адренокортикотропний, соматотропний (гормон росту), пролактин і два гонадотропні гормони – фолікулостимулюючий і лютеїнізуючий. Гіпофіз тісно пов'язаний із гіпоталамусом: їх розглядають як сполучну ланку між мозком, периферичною нервовою системою та системою кровообігу.

Найважливішим компонентом як нейроендокринної, так і ендокринної системи є гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна вісь, яка містить декілька рівнів регуляції – гіпоталамічний, гіпофізарний і периферичний (щитоподібна залоза – ЩЗ). Тиреоліберин активує спеціалізовані клітини – тиреотрофи, відповідальні за вироблення ТТГ. Секреція ТТГ гальмується за допомогою тиреоліберину й тиреоїдних гормонів за механізмом негативного зворотного зв'язку. Регуляція секреції ТТГ здійснюється й низкою інших гормонів, нейромедіаторів і цитокінів, у тому числі соматостатином, інсуліном, дофаміном, інтерлейкіном 1β та 6, фактором некрозу пухлини-α.

ТТГ впливає на фолікулярні клітини ЩЗ – тиреоцити, в яких із білка-попередника тиреоглобуліну (ТГ) здійснюється синтез тиреоїдних гормонів – тироксину (T_4) й основного ефекторного гормона тиреоїдної системи трийодтироніну (T_3). Далі тиреоїдні гормони надходять до периферичного кровотоку, де основна їх частина перебуває у зв'язаному з білками-переносниками стані. У вільному стані перебувають лише 0,03% T_4 та 0,2-0,4% T_3, що циркулюють у крові, але саме вони визначають біологічну активність пулу тиреоїдних гормонів. Специфічно впливаючи на внутрішньоклітинні рецептори, тиреоїдні гормони регулюють енергетичний обмін, функціонування серцево-судинної, нервової, репродуктивної та інших систем організму.

З огляду на виняткову важливість гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі в контролі багатьох життєво важливих функцій в організмі, можна констатувати, що порушення в цій осі призводять до широкого спектра захворювань – як первинних, так і вторинних. У першому випадку порушення функціонування тиреоїдної системи, наприклад унаслідок аутоімунних процесів з ураженням фолікулярних клітин ЩЗ, спричиняють патологічні зміни в органах і тканинах, які залежать від тиреоїдних гормонів. У другому випадку захворювання ЩЗ виникають унаслідок розвитку інших патологій, за яких генеруються патогенетичні чинники, котрі зумовлюють виникнення дисфункції тиреоїдної системи на рівні гіпофізотропних нейронів, що секретують тиреоліберин, тиреотрофів аденогіпофіза чи тиреоцитів ЩЗ. До таких чинників належать порушення окисно-відновного балансу, посилення негативного впливу на клітини та тканини активних форм кисню й інших вільних радикалів, підвищення активності факторів запалення, патологічні зміни в імунній системі та вироблення аутоантитіл на ключові компоненти тиреоїдної системи, порушення ліпідного й вуглеводного гомеостазу з характерними для них підвищенням рівня глюкози, індексу атерогенності, дисліпідемією.

Цукровий діабет, інсулінорезистентність і захворювання ЩЗ

Відомо, що цукровий діабет (ЦД) 1 та 2 типів належить до поширених, соціально значущих захворювань, які особливо небезпечні своїми численними ускладненнями, що призводять до втрати працездатності, інвалідизації та передчасної смерті пацієнтів.

У світі налічується понад 420 млн хворих на ЦД, із них майже 1,3 млн проживають в Україні. Майже 90% пацієнтів мають ЦД 2 типу, для якого характерні гіперглікемія, зниження чутливості тканин до інсуліну, дисліпідемія, атеросклеротичні зміни в судинах і порушення циркуляції крові. ЦД 1 типу супроводжується абсолютним дефіцитом інсуліну, вираженою гіперглікемією, значними метаболічними й гормональними порушеннями, розвитком мікро- та макроангіопатій.

Поєднання характерних для ЦД 2 типу інсулінорезистентності та дисліпідемії з розладами серцево-судинної системи розглядають як метаболічний синдром, який відносять до хвороб XXI століття з охопленням дедалі більшого контингенту населення, в тому числі молодого віку [1].

Найчастішими ускладненнями ЦД є діабетична кардіоміопатія, нефро-, ретино- та нейропатія. Значно менше уваги приділяють ускладненням ЦД, які пов'язані з порушеннями функцій ендокринної системи. Водночас останніми роками накопичується дедалі більше експериментальних і клінічних даних, які свідчать, що за наявності ЦД порушуються функції репродуктивної системи, ЩЗ, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі з виникненням захворювань ендокринної системи. Це призводить до погіршення перебігу основного захворювання (ЦД) і його ускладнень. **Своєчасна діагностика ендокринних дисфункцій і розроблення підходів до їх лікування, в тому числі при ЦД, належать до перспективних шляхів поліпшення якості життя людей із цією патологією та запобігання розвитку в них багатьох тяжких ускладнень.**

Численні клінічні й епідеміологічні дослідження, проведені останніми десятиліттями, встановили тісний взаємозв'язок між обома типами ЦД і захворюваннями ЩЗ. Причинно-наслідкові зв'язки між ЦД і тиреоїдною патологією досить складні та різноманітні.

Ще у 20-х роках XX століття при вивченні ролі ЩЗ у розвитку ЦД було встановлено, що в пацієнтів із гіпертиреозом значно частіше трапляються порушення вуглеводного обміну. Також було доведено, що хірургічне видалення частини ЩЗ справляє позитивний вплив на глюкозний гомеостаз у пацієнтів із поєднанням гіпертиреозу та ЦД. У 80-ті роки минулого століття опубліковані дані про те, що в пацієнтів із ЦД 1 типу істотно підвищений ризик розвитку аутоімунного тиреоїдиту (АІТ). Надалі було показано, що частота АІТ і субклінічних гіпо- та гіпертиреоїдних станів у пацієнтів із ЦД 1 типу, особливо в дітей, набагато перевищує аналогічний показник у популяції без ЦД [2-4]. У середньому майже в третини пацієнтів із ЦД 1 типу були виявлені порушення функції ЩЗ.

У пацієнтів із ЦД 2 типу частота виникнення тиреоїдної патології також достовірно вища, ніж в інших досліджуваних групах, але ці відмінності були не такими значними, як при ЦД 1 типу [5, 6].

Висока частота захворювань ЩЗ у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів зумовлена впливом багатьох чинників, у тому числі генетичних. Зокрема, виявлено, що низка генних мутацій, асоційованих із розвитком ЦД, із високою частотою виявляється й у пацієнтів з АІТ [7-9].

Вивчення патогенетичних механізмів розвитку АІТ та інших дисфункцій ЩЗ у пацієнтів із ЦД, а також пошук ефективних шляхів лікування захворювань ЩЗ, які розвиваються при ЦД, є актуальними питаннями сучасної ендокринології. Своєчасні діагностика та лікування тиреоїдної патології в пацієнтів із ЦД сприяють поліпшенню глікемічного контролю, зниженню ризику розвитку ускладнень ЦД із боку серцево-судинної, видільної, ендокринної, нервової та інших систем організму.

Показано, що підвищення рівня тиреоїдних гормонів за умов асоційованого з ЦД 1 типу гіпертиреозу призводить до посилення всмоктування глюкози в кишечнику, інтенсифікації глікогенолізу та глюконеогенезу, підвищення викиду глюкози печінкою, послаблення функціональної активності інсулінової сигнальної системи, що в підсумку ще більшою мірою підвищує рівень глікемії [10]. Унаслідок цього у хворих на ЦД із підвищеним рівнем T_4 значно погіршується глікемічний контроль і розвивається кетоацидоз [11].

Маніфестний тиреотоксикоз спричиняє розвиток тахікардії, аритмії, застійної серцевої недостатності й систолічної артеріальної гіпертензії, що належить до найчастіших причин смерті хворих на ЦД [12].

За гіпотиреоїдного стану, насамперед при АІТ, навпаки, відбувається пригнічення викиду глюкози печінкою, зниження глюконеогенезу, рівня глюкози в крові з виникненням епізодів гіпоглікемії. У дітей та підлітків із ЦД 1 типу, котрі мають субклінічний гіпотиреоз із підвищеним рівнем ТТГ і нормальним рівнем тиреоїдних гормонів, гіпоглікемічні стани трапляються набагато частіше та протікають тяжче, ніж у хворих на ЦД без порушень функцій ЩЗ [13].

Субклінічний гіпотиреоз, як і ЦД 2 типу, зазвичай супроводжується ожирінням, інсулінорезистентністю, дисліпідемією, атеросклерозом, для нього характерні підвищений рівень загального холестерину, тригліцеридів, атерогенного холестерину ліпопротеїнів низької щільності й аполіпопротеїну В та знижений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності [14, 15].

Контроль функції ЩЗ необхідний у післяпологовому періоді в жінок із ЦД 1 типу, оскільки в них значно частіше, ніж у породіль без ЦД, діагностують післяпологовий тиреоїдит – аутоімунне захворювання, що розвивається в перший рік після вагітності.

ЦД 1 типу та патологія ЩЗ

Як було зазначено, у хворих на ЦД 1 типу значно частіше трапляється субклінічний гіпотиреоз із підвищеним рівнем ТТГ і нормальним умістом тиреоїдних гормонів. Серед чоловіків із ЦД 1 типу субклінічний гіпотиреоз було виявлено в 6% пацієнтів, серед жінок – у 17% [16]. Подальші дослідження продемонстрували ще вищу частоту гіпотиреоїдних станів, зокрема АІТ, у пацієнтів із ЦД 1 типу – в середньому у 2-5 разів вище, ніж в іншій популяції [17-19].

У результаті було виділено самостійне захворювання – аутоімунний полігландулярний синдром 3 типу, що являє собою поєднання ЦД 1 типу й АІТ [8]. Ризик виникнення АІТ у пацієнтів із ЦД 1 типу істотно вищий в осіб жіночої статі, підвищу-

Продовження на стор. 52.

В.І. Паньків, д.мед.н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Взаємозв'язок патології щитоподібної залози та цукрового діабету

Продовження. Початок на стор. 51.

ється зі збільшенням віку пацієнтів і тривалості ЦД 1 типу, що стосується як дорослого, так і дитячого контингенту хворих [20-22].

Також виявлені деякі етнічні особливості розвитку АІТ при ЦД 1 типу. Наприклад, якщо серед хворих на ЦД 1 типу дітей – жителів Європи й Африки близько 17% мають антитіла до специфічних білків ЩЗ – тиреоїдної пероксидази (ТПО) та ТГ, то серед дітей – жителів Кавказу цей показник досягає 50% [21]. У дітей – уродженців Єгипту частота наявності антитіл до ТПО та ТГ становила 9,5 та 6,3%. При цьому були виявлені її позитивні кореляції з тривалістю ЦД 1 типу, підвищеним рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), а також із підвищеним рівнем ТТГ [22]. Слід зазначити, що наявність антитіл до ТПО, котра бере участь у синтезі тиреоїдних гормонів, і до білка ТГ, який є безпосереднім попередником тиреоїдних гормонів, є найважливішим діагностичним показником розвитку аутоімунних процесів у ЩЗ, які надалі переходять в АІТ.

Одне з наймасштабніших досліджень із вивчення синдрому гіпотиреозу в пацієнтів із ЦД 1 типу було проведено O. Kordonouri та співавт., які обстежили 7097 осіб віком до 20 років. Вони виявили, що 1530 із них (21,6%) мали позитивну реакцію на антитіла до ТПО та ТГ [3, 19]. Частота підвищеного титру антитіл до ТПО та ТГ у пацієнтів із ЦД 1 типу підвищувалася зі збільшенням віку та тривалості захворювання й була достовірно вище в осіб жіночої статі. У пацієнтів із ЦД 1 типу, що мали антитіла до ТПО та ТГ, був достовірно підвищений уміст ТТГ. Так, у пацієнтів із позитивною реакцією на антитіла до ТПО концентрація ТТГ у середньому становила 3,34 мкМО/мл і була на 82% вище, ніж у пацієнтів із негативною реакцією на ці антитіла [19]. У пацієнтів, які мали обидва типи антитіл (до ТПО та ТГ), концентрація ТТГ була ще вище – в середньому 4,55 мкМО/мл. Схожі результати отримані й іншими авторами, котрі вивчали розвиток АІТ у дітей із ЦД 1 типу [23]. Вважається, що наявність цих антитіл свідчить про більш виражені порушення в тканині ЩЗ.

Дослідження за участю пацієнтів із ЦД 1 типу віком від 1 до 21 року показало, що 15,5% із них мають підвищений титр антитіл до ТПО та ТГ, причому серед осіб жіночої статі його частота була вдвічі вище (21,9%), ніж серед осіб чоловічої статі (11,5%) [21].

Через 6 років після встановлення діагнозу ЦД 1 типу частота наявності антитіл серед осіб жіночої та чоловічої статі становила 30 і 15% відповідно, що свідчить про зростання захворюваності на АІТ при збільшенні тривалості ЦД 1 типу. У 8,1% хворих на ЦД 1 типу був діагностований клінічний гіпотиреоз, причому всі вони мали позитивну реакцію на антитіла до ТПО та ТГ. Середній інтервал між встановленням діагнозу ЦД 1 типу й виявленням антитіл до ТПО та ТГ становив 1,7 року, між початком ЦД 1 типу й розвитком клінічно вираженого гіпотиреозу – 3,3 року [24].

Показано, що пік розвитку АІТ зазвичай припадає на пубертатний період. На користь підвищення титру антитіл при збільшенні тривалості ЦД 1 типу свідчать і дані грецьких авторів, які в ході обстеження хворих дітей виявили, що при ЦД 1 типу тривалістю до 3 років антитіла до ТГ і ТПО виявляють у 3,1 та 9,2% пацієнтів, при тривалості захворювання від 3 до 6 років – у 3,1 та 15,6%, при тривалості захворювання понад 6 років – у 28,3 та 30,4% відповідно [17]. У вікових групах 5-10, 10-15 і старше 15 років антитіла до ТГ були виявлені у 2,9; 6,5 та 22,2%, антитіла до ТПО – у 8,8; 11,3 та 25,0% пацієнтів, причому в 55-60% дітей із позитивною реакцією на обидва типи антитіл був діагностований клінічно виражений АІТ [22].

Встановлена позитивна кореляція між розвитком АІТ у пацієнтів із ЦД 1 типу та рівнем антитіл до декарбоксилази глутамінової кислоти (ДГК), які є маркером аутоімунного ураження підшлункової залози [25]. У пацієнтів, що мали позитивну реакцію на антитіла до ДГК, аутоімунні захворювання ЩЗ розвивалися вдвічі частіше, ніж у пацієнтів із негативною реакцією на них. У хворих на ЦД 1 типу чи латентний аутоімунний ЦД спостерігалася позитивна реакція на антитіла до ТПО та ТГ, істотно частіше виявляли антитіла до ДГК порівняно з хворими, котрі не мали антитіл до білків ЩЗ, причому титр антитіл до глутаматдекарбоксилази в першому випадку був значно вище [26]. У зв'язку з цим слід зазначити, що мішенями антитіл до ДГК є не тільки підшлункова залоза, а й фолікулярні клітини ЩЗ, унаслідок чого ці антитіла можуть бути залучені в процес аутоімунного ураження тканин ЩЗ, у тому числі при ЦД 1 типу [25].

При АІТ спостерігається інфільтрація ЩЗ Т-лімфоцитами, що призводить до порушення її функціонування, й важливу роль у цьому процесі відіграють прозапальні цитокіни. Отримано дані, що в дітей із ЦД 1 типу, котрі мають антитіла до ТПО та ТГ, достовірно підвищений рівень інтерлейкіну-2 [23]. Це свідчить про порушення функцій Т-лімфоцитів при ЦД 1 типу, що може бути одним із патогенетичних механізмів розвитку АІТ.

Варто зазначити, що АІТ, який не пов'язаний із ЦД 1 типу, також характеризується підвищенням рівня факторів запалення, в тому числі інтерферону-γ та фактора некрозу пухлини-α, причому спостерігається позитивна кореляція між титром антитіл до ТПО та числом Т-лімфоцитів, які продукують фактори запалення [24].

У дітей із ЦД 1 типу в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом при рівні ТТГ >10 мкМО/мл відзначається відставання в рості та фізичному розвитку порівняно з хворими дітьми, що мають нормальний або незначно підвищений рівень ТТГ [21]. Замісна терапія препаратами тиреоїдних гормонів сприяє зниженню концентрації ТТГ і відновленню швидкості росту, але таке лікування було ефективним тільки в дітей із ЦД 1 типу, котрі перебували в препубертатному періоді. **Це означає, що рання діагностика АІТ у дітей із ЦД 1 типу та своєчасна корекція левотироксином дають змогу запобігти характерній для них затримці росту й фізичного розвитку.**

Оскільки причинами обох захворювань – ЦД 1 типу й АІТ – є аутоімунні реакції, в які залучені Т-лімфоцити, то не дивно, що визначальну роль в етіології й патогенезі цих захворювань відводять генетичним чинникам. Серед генетичних маркерів ЦД 1 типу й АІТ – гени тканинної сумісності HLA, зокрема алелі HLA-DR3 та HLA-DR4. Алель HLA-DR3 асоційована з такими аутоімунними захворюваннями ЩЗ, як АІТ, дифузний токсичний зоб і післяпологовий тиреоїдит. У пацієнтів із ЦД 1 типу й АІТ із високою ймовірністю трапляється поліморфізм генів CTLA4 (хромосома 2q33), PTPN22 (1p13), IFIH1 (2q24), CD25 (10p15), C12orf30 (12q24), ERBB3 (12q13), PTPN2 (18p11), KIAA0350 (16p13), CD226 (18q22), INS (11p15), FCRL3 (1q23) та гена, що кодує рецептор ТТГ (14q31) [27].

Важливість генетичних чинників у розвитку тиреоїдної патології при ЦД 1 типу доведена дослідженнями тиреоїдного статусу в родичів хворих на ЦД першого ступеня споріднення. У результаті обстеження 40 пацієнтів із ЦД 1 типу та 40 їхніх найближчих родичів показано, що в обох групах частота патології ЩЗ була зіставною й становила 22,5 та 27,5% відповідно. Не було виявлено відмінностей у концентраціях у крові таких маркерів функцій тиреоїдної системи, як ТТГ, вільний T_4, наявність антитіл до ТПО [28]. Отримані дані свідчать, що дисфункції ЩЗ тісно пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ЦД 1 типу, а механізми патогенезу АІТ і ЦД 1 типу мають подібні ознаки.

Зважаючи на результати клінічних досліджень, можна зробити висновок про необхідність ретельного обстеження функціонального стану ЩЗ у родичів хворих на ЦД першого ступеня споріднення, а в разі виявлення в них тиреоїдної патології таких пацієнтів слід відносити до групи підвищеного ризику розвитку ЦД 1 типу.

Поєднання тиреоїдної патології та ЦД 2 типу

Попри істотні відмінності в етіології й патогенезі ЦД 1 та 2 типів, частота розвитку дисфункцій ЩЗ при ЦД 2 типу також достовірно вище, ніж в іншій популяції. Понад 20 років тому з'явилися перші дослідження, в яких було встановлено, що 13,4% пацієнтів із ЦД 2 типу мають дисфункції ЩЗ, причому в жінок частота тиреоїдної патології становила 31,4%, що істотно вище, ніж у чоловіків (6,9%) [14].

При обстеженні пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі проживають у Греції й Саудівській Аравії, захворювання ЩЗ були виявлені у 12,3 та 16% випадків, що істотно вище, ніж у пацієнтів без ЦД. У 2013 році при обстеженні 411 хворих на ЦД 2 типу жителів Саудівської Аравії у 28,5% із них були виявлені ознаки тиреоїдної патології. В основної частини пацієнтів із поєднаною патологією (25,3%) був діагностований клінічний (15,3%), субклінічний (9,5%) і явний гіпотиреоз (0,5%), тоді як іще в 3,2% – субклінічні (2,7%) і явні (0,5%) форми гіпертиреозу [29]. При обстеженні 202 пацієнтів із ЦД 2 типу (61 чоловік і 141 жінка) було виявлено, що 139 із них (68,8%) мали нормальну функцію ЩЗ, 33 (16,3%) – субклінічний гіпотиреоз (10 чоловіків і 23 жінки), 23 (11,4%) – явний гіпотиреоз (6 чоловіків і 17 жінок), 4 (2%) – субклінічний гіпертиреоз, тоді як іще 3 (1,5%) – явний гіпертиреоз. Максимальне число випадків гіпотиреозу, як субклінічного, так і клінічного, спостерігалося в пацієнтів у віковому діапазоні від 45 до 64 років, а також у пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ) >25 кг/м^2 [30].

Інші автори повідомляють про дещо нижчу частоту дисфункцій тиреоїдної системи при ЦД 2 типу, але відмінності з іншою популяцією також були статистично значущими. Так, у ході обстеження 1112 хворих на ЦД 2 типу ознаки гіпотиреозу виявлено в 7,1% із них, тоді як осіб без ЦД 2 типу – лише в 4,8%. Відмінності між хворими на ЦД і без нього були найбільшою мірою виражені в осіб віком понад 65 років, а також у тих, хто мав ураження великих і дрібних кровоносних судин (діабетична мікроангіопатія) [30].

Мексиканські дослідники обстежили 1848 пацієнтів із ЦД 2 типу та 3313 пацієнтів без ЦД і виявили, що серед хворих на ЦД частота гіпотиреозу становить 5,7%, в іншій популяції – всього 1,8% [31]. Як і в разі ЦД 1 типу, ймовірність виникнення гіпотиреозу вища в жінок із ЦД 2 типу, підвищується зі збільшенням віку, тривалості та тяжкості захворювання, частіше в осіб із підвищеним рівнем артеріального тиску й позитивно корелює з індексом інсулінорезистентності [32].

У пацієнтів із ЦД 2 типу значно частіше діагностували АІТ, на що вказує підвищення рівня антитіл до ТПО: вони були виявлені майже в 10% хворих. Встановлено, що серед пацієнтів, у яких поєднуються ЦД 2 типу й гіпотиреоз, істотно частіше (32,8%) трапляються тяжкі форми діабетичної ретинопатії (непроліферативної та проліферативної) порівняно з пацієнтами з ЦД 2 типу в стані еутиреозу (19,6%) [33].

Отримано дані про те, що пацієнти з поєднанням гіпотиреозу та ЦД 2 типу мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань і нефропатії.

За даними Т.Ю. Юзвенко [34], структурні зміни ЩЗ діагностовані в 92% хворих на ЦД 2 типу з ожирінням, у 88,6% хворих на ЦД 2 типу без ожиріння, в 91,4% хворих на ожиріння без ЦД і в 57,1% осіб контрольної групи (без ЦД й ожиріння). Усі типи структурних змін ЩЗ достовірно частіше трапляються при ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням. Структурні зміни у вигляді вузлових утворень виявляються достовірно частіше при ЦД 2 типу з ожирінням (37,7%) і при ЦД 2 типу без ожиріння (29,0%). При ЦД 2 типу вузлові утворення трапляються у 2,1 раза частіше, ніж при ожирінні без ЦД, й у 2,9 раза частіше, ніж у контрольній групі. Структурні зміни у вигляді вузлових утворень зі збільшенням тривалості ЦД виявляються достовірно частіше в обох групах хворих. За наявності ожиріння вони частіше діагностуються при тривалості ЦД від уперше виявленого до 5 років і від 6 до 10 років. При ЦД 2 типу й ожирінні структурні зміни в ЩЗ розпочинаються набагато швидше, ніж при ЦД без ожиріння. Структурні зміни ЩЗ залежать від ступеня ожиріння. При збільшенні маси тіла кількість вузлових утворень у ЩЗ достовірно зростає.

Усе вищесказане вказує на необхідність ретельного скринінгу пацієнтів із ЦД 2 типу щодо можливої патології ЩЗ, що є одним із найперспективніших підходів, які дають змогу уникнути негативного сценарію розвитку поліендокринопатії (ЦД 2 типу й тиреоїдна патологія). Для розробки таких підходів необхідно вивчення механізмів, у тому числі генетичних, які зв'язують ЦД 2 типу із захворюваннями ЩЗ.

ЦД і рак ЩЗ

Питання про причинно-наслідкові зв'язки між ЦД і злоякісними пухлинами ЩЗ також до кінця не з'ясоване. Однак отримані численні докази на користь того, що в пацієнтів із ЦД 2 типу, переважно

жіночої статі, захворюваність на рак ЩЗ достовірно вища, ніж в іншій популяції [35]. Так, при обстеженні великої кількості жінок із ЦД 2 типу відношення ризиків (ВР), що характеризує ймовірність розвитку раку ЩЗ порівняно з пацієнтами без ЦД, становило від 1,37 до 1,61 [36].

У чоловіків із ЦД 2 типу частота раку ЩЗ лише дещо підвищена (ВР від 1,2 до 1,3) [37]. Більше того, згідно з даними багатьох авторів, ризик розвитку раку ЩЗ у чоловіків із ЦД 2 типу й без нього практично не відрізняється (значення ВР близькі до одиниці) [38].

Слід зауважити, що при ЦД 2 типу підвищений, іноді значною мірою, ризик розвитку інших онкологічних захворювань, у тому числі раку товстої кишки, підшлункової залози, печінки, нирок, молочної залози, сечового міхура, передміхурової залози, а також неходжкінських лімфом [39, 40].

Поряд із вищою частотою раку ЩЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу саме захворювання має зазвичай агресивніший перебіг, супроводжується інтенсивним метастазуванням і характеризується високою смертністю. При спостереженні протягом 5 років хворих на ЦД 2 типу з високодиференційованим раком ЩЗ у 24,6% було виявлено прогресування пухлини, що на 41% перевищує відповідний показник у пацієнтів без ЦД [41]. П'яти-, десяти- та двадцятирічна виживаність пацієнтів із високодиференційованим раком ЩЗ у групах із ЦД 2 типу й без нього становила 82,2 та 94,9; 72,9 та 91,4; 36,5 та 61,3% відповідно.

Менш сприятливий прогноз щодо раку ЩЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу необхідно враховувати під час вибору стратегії його лікування, віддаючи перевагу хірургічним методам [41]. Основними чинниками, котрі можуть бути залучені в розвиток раку ЩЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу, є збільшення ІМТ, підвищення рівня інсуліну та ТТГ, тривалий вплив на організм підвищеного рівня глюкози та тригліцеридів, дефіцит вітаміну D, використання протидіабетичних препаратів – інсуліну й похідних сульфонілсечовини [42-44].

Незважаючи на те що захворюваність на рак ЩЗ у пацієнтів із ЦД 1 типу практично не вивчена, для цього типу також характерна наявність низки чинників, які можуть спровокувати розвиток тиреоїдної онкопатології. Серед них підвищення вмісту ТТГ (наслідок АІТ), транзиторне підвищення рівня інсуліну внаслідок неадекватної інсулінової терапії, виражена гіперглікемія, окислювальний стрес, порушення ліпідного обміну й посилення активності факторів запалення. Найважливішим фактором, що провокує рак ЩЗ, вважають підвищений рівень ТТГ, який виявляється в значної частини пацієнтів із ЦД [43]. Цей гормон діє на фолікулярні клітини ЩЗ і запускає в них сигнальні каскади, котрі беруть участь у регуляції їх росту та диференціювання [44].

ЦД може впливати на ріст і проліферацію фолікулярних клітин ЩЗ декількома шляхами. В умовах гіперінсулінемії, притаманної для ЦД 2 типу, інсулін, який структурно та функціонально близький до інсуліноподібного фактора росту-1 як потужного мітогена й онкогенного ростового чинника, здатний чинити виражену ростостимулюючу дію на фолікулярні клітини. Високі концентрації ТТГ гіперактивують сигнальний каскад, що містить рецептор ТТГ, G-білок стимулюючого типу й ефекторні білки-ферменти [45].

Збільшення маси тіла викликає підвищення продукції адипокінів, які мають мітогенний потенціал. Протидіабетичні препарати, такі як похідні сульфонілсечовини, й певні види інсуліну також впливають на підвищення рівня інсуліну. Гіперглікемія та гіпертригліцеридемія порушують окисно-відновний баланс і генерують активні форми кисню, що мають сильно виражену ростостимулюючу дію. Дефіцит вітаміну D знижує активність D_2-дейодинази, рівень T_3 і експресію гена, котрий кодує інсулінозалежний глюкозний транспортер GLUT4, що призводить до підвищення рівнів ТТГ і інсуліну та додатково посилює мітогенний потенціал [37].

Підвищення рівня інсуліну також може запускати процеси канцерогенезу в ЩЗ, оскільки інсулін чинить потужну мітогенну дію та стимулює проліферацію фолікулярних клітин ЩЗ як через власні рецептори, так і через рецептори інсуліноподібного фактора росту-1. Разом із цим інсулін підсилює регуляторні ефекти самого ТТГ [45]. Є дані про взаємозв'язок між резистентністю до інсуліну, типовою для ЦД 2 типу й метаболічного синдрому, та підвищеним ризиком розвитку раку ЩЗ і вузлового зоба [46-48]. Так, у ході обстеження 20 жінок із диференційованим раком ЩЗ у 50% була виявлена резистентність до інсуліну, тоді як у контрольній групі цей показник не перевищував 10%. Більше того, якщо в пацієнтів з ІМТ <25 кг/м^2 асоціація між раком ЩЗ та інсулінорезистентністю була виявлена в 30% випадків, то в пацієнтів з ІМТ >25 кг/м^2 – в 70%.

Показано також, що в пацієнтів із папілярним раком ЩЗ резистентність до інсуліну відзначалася в 56% випадків, а в пацієнтів із фолікулярним раком ЩЗ – у 25% [46]. Про онкогенний потенціал інсуліну свідчать дані, що лікування пацієнтів інсуліном і особливо його пролонгованими аналогами може призводити до підвищення ризику виникнення онкологічних захворювань, у тому числі колоректального раку [48].

Певний вплив на підвищення рівня ТТГ та інсуліну має значне зниження вмісту вітаміну D, яке спостерігається в 70% хворих на ЦД [49]. Зниження концентрації вітаміну D призводить до зниження активності D_2-дейодинази, котра перетворює T_4 на T_3. Зниження рівня T_3 за механізмом зворотного зв'язку підвищує вміст ТТГ, а також помітно послаблює експресію інсулінозалежного глюкозного транспортера GLUT4 в м'язовій і жировій тканинах, що спричиняє інсулінорезистентність і підвищення рівня інсуліну.

Одночасне підвищення рівнів ТТГ та інсуліну зумовлює посилення їхнього канцерогенного потенціалу щодо фолікулярних клітин ЩЗ [50]. Важливу роль у розвитку раку ЩЗ при ЦД відіграє посилення активності прооксидантних систем і підвищення вмісту активних форм кисню. Отримані дані свідчать про те, що в умовах ЦД основними причинами посилення окислювального стресу в ЩЗ є не тільки зниження рівня інсуліну та ТТГ або розвиток резистентності тиреоцитів до ТТГ, а й гіперглікемія.

Тож усім хворим на ЦД рекомендовано проводити щорічний моніторинг тиреоїдного статусу з метою своєчасного виявлення та лікування патології ЩЗ. Для своєчасної діагностики патології ЩЗ в осіб з ознаками метаболічного синдрому також слід здійснювати щорічне обстеження (ультразвукова діагностика ЩЗ, визначення вмісту ТТГ у крові).

Список літератури знаходиться в редакції.

ШАНОВНИЙ КОЛЕГО!

Запрошуємо Вас до участі у IX науково-практичній конференції «Діагностика, лікування та профілактика серцевої недостатності у коморбідних пацієнтів: роль інноваційних стратегій»

У ПРОГРАМІ КОНФЕРЕНЦІЇ
- Сучасні методи візуалізації серця та судин при серцевій недостатності
- Особливості клінічного перебігу ХСН у пацієнтів з різними видами коморбідної патології
- Актуальні питання лікування пацієнтів з ХСН та супутніми патологічними станами
- Профілактика серцевої недостатності: нові дані
- Кардіохірургічна секція
- Конкурс молодих вчених

Заявки на конкурс молодих вчених приймаються на E-mail: orgmetod2017@gmail.com (з поміткою «на Серцеву недостатність» до 20.03.2019 р.)

РЕЄСТРАЦІЯ 11 квітня – з 8.30 до 15.00 *(матеріали, сертифікат)*

ПОПЕРЕДНЯ РЕЄСТРАЦІЯ дає право на безкоштовне отримання пакета учасника *(матеріали, обід, сертифікат)*

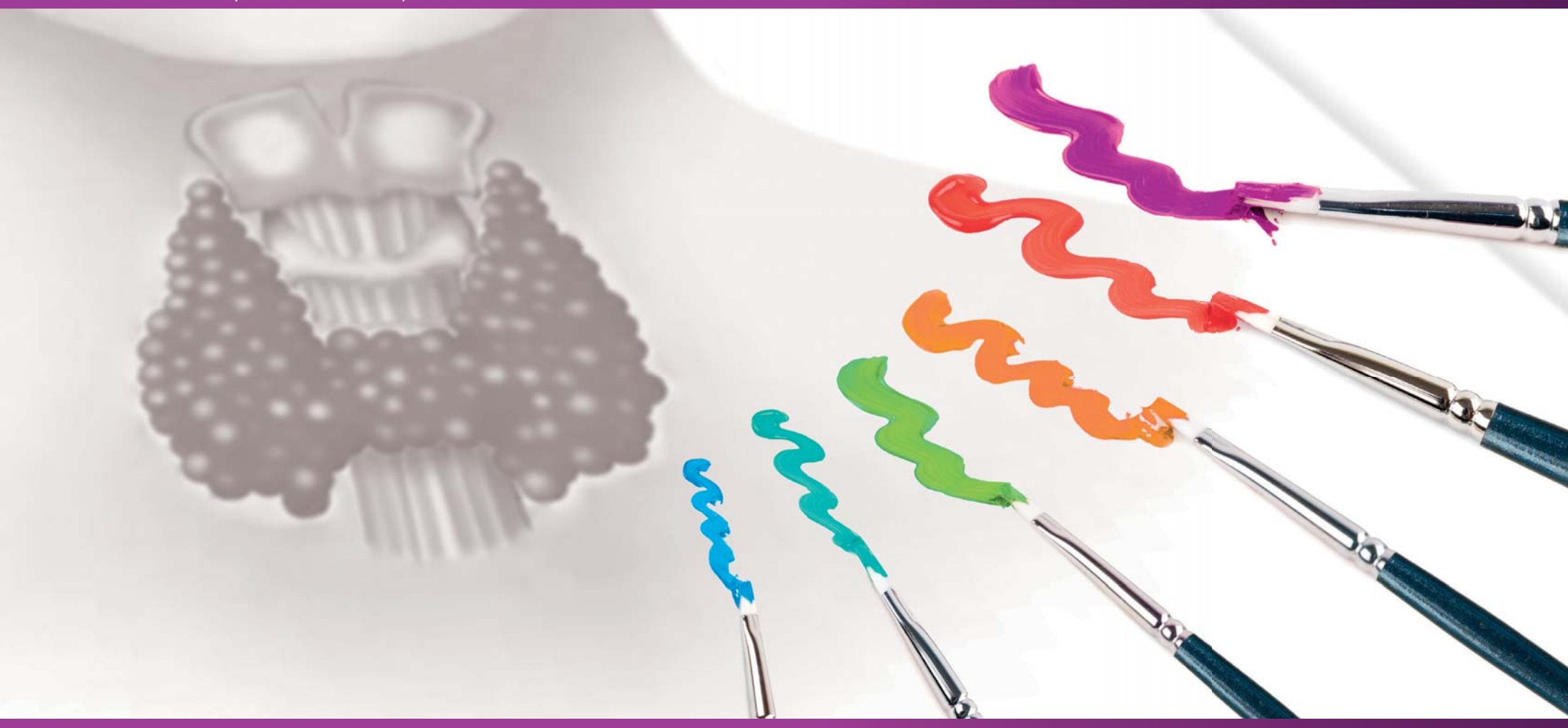
Як попередньо зареєструватися?
1. Скачати анкету на сайті www.strazhesko.org.ua в розділі «Конференція з серцевої недостатності»
2. Заповнити анкету
3. Надіслати заповнену анкету на E-mail: orgmetod2017@gmail.com
4. Отримати підтвердження від оргкомітету

Тел. для довідок (044) 249-70-03, 275-66-22

Повна версія програми буде розміщена на сайті **www.strazhesko.org.ua**

Еутирокс

Левотироксин натрію



Оптимальний **підбір** дози до індивідуальних потреб

- Єдиний в Україні левотироксин у 6 дозуваннях[1]
- Оригінальний левотироксин європейської якості[2]
- Індивідуальний підхід до лікування гіпотиреозу[3]
- Благоприємний профіль безпеки[4]

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс
Діюча речовина: левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксину натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. **Фармакологічні властивості.** Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитовидною залозою. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину. **Показання. Еутирокс 25–200 мкг.** Лікування доброякісних захворювань щитовидної залози. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба. Як замісна терапія при гіпотиреозі. Супресивна терапія раку щитовидної залози. **Еутирокс 25–100 мкг.** Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. **Еутирокс 100/150/200 мкг.** Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату; недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися; гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкардит; комбінована терапія левотироксином та антитиреоїдними засобами у період вагітності не призначається. **Побічні реакції.** Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, приливи, головний біль, безсоння, відчуття тривоги, псевдотумор мозку, тремор, блювання, діарея, зменшення маси тіла, підвищена пітливість, м'язова слабкість та судоми, підвищення температури тіла, розлади менструального циклу (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. **Виробник.** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

EUTH-MM-012018-001
RUS-CIS/EUT/0418/0005

1. Державний реєстр лікарських засобів України http://www.drlz.com.ua/. 2. Р. п. МОЗ України: №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс. Р. п. МОЗ України: №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. 4. ATA (2014): Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism (Jonklaas J. et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014;24 (12):1670–1751.

ТОВ Фарма Старт | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua