



Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

ISSN 2412-4451

№ 24 (469) грудень 2019 р.
Передплатний індекс 35272

www.health-ua.com



Член-кореспондент НАМН України
Борис Маньковський



**Підсумки року в діабетології:
вражаючі нові дослідження
та кардинальні зміни рекомендацій**



Читайте в рубриці **Ендокринологія**
на сторінці **8**

Академік НАМН України
Микола Тронько



**Школа ендокринолога:
сучасні тенденції в діагностиці
та лікуванні ендокринних
захворювань**

Читайте на сторінці **18**

Доктор медичних наук, професор
Олена Колеснікова



**Стан підшлункової залози
у хворих із метаболічними
порушеннями**

Читайте на сторінці **3**

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН...— ОПТИМАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ¹



Зменшує продукцію глюкози печінкою²



**Сповільнює всмоктування глюкози
в кишечнику²**



**Покращує утилізацію глюкози
тканинами²**



**Понижує рівень загального
холестерину, ХС ЛПНЩ
та тригліцеридів²**



**Покращує активність
усіх відомих
транспортерів глюкози²**



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. Для метформіну зумовлена трьома механізмами:

1) зменшення продукування глюкози у печінці за рахунок пригнічення глікогеногенезу та глікогенолізу;

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 чинить спротивну дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах понижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності 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 гіпокісію тканин, наприклад, декомпенсована серцева 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. Глінкер Берг 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Виробник. Сіофор® 500 та Сіофор® 850 – Берлін-Хемі АГ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкер Берг 125, 12489 Берлін, Німеччина.

За детальною інформацією звертайтеся 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.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Мезим® – після їжі легше з ним!



Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Реклама безрецептурного лікарського засобу. Перед прийомом ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування Мезим® форте 10000 від 11.05.2018 № 908 та проконсультуйтеся з лікарем. **Діюча речовина:** 1 таблетка кишковорозчинна містить порошок із підшлункових залоз (свиней) 80,00–111,111 мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну аміполітичну активність 7500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 375 ОД ЄФ. **Показання для застосування.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. Р.П. МОЗ України № UA/7977/01/01. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до панкреатину свинячого походження, азорубінового лаку або до інших допоміжних речовин препарату. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення (але епізодичне застосування можливе у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти при наявності розладів функції підшлункової залози). Препарат не слід застосовувати хворим з обтураційною непрохідністю кишечника. **Побічні ефекти.** Тахікардія та інші. **Виробник:** Берлін Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. **Адреса Представництва** "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ" в Україні – м.Київ, вул. Березняківська,29. Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89 UA_MEZ-10-2018-V1-visual затв. 10/09/2018



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

О.В. Колеснікова, д.м.н., професор, **А.В. Потапенко**, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Стан підшлункової залози у хворих із метаболічними порушеннями

Темп життя сучасної людини призводить до раннього виникнення метаболічних порушень, які найчастіше розвиваються на тлі інсулінорезистентності (ІР), і фактично до лікарів потрапляють пацієнти не тільки з наявними факторами ризику розвитку захворювань, а з патологічними станами, що вже відбулися. Метаболічно аномальний фенотип формується в результаті дії таких факторів, як низька або відсутня фізична активність, куріння, ожиріння, дисліпідемія, стрес.

Ураження органів травлення має місце не лише в умовах ІР, для них характерні поліморбідність, відсутність виражених клінічних проявів (латентний перебіг), маскування змін із боку органів травлення серцево-судинними й іншими проявами, перехрест клінічних симптомів, наявність ішемічних ушкоджень, пов'язаних із порушеннями мікроциркуляції. Усе це призводить до пізньої діагностики гастроентерологічної патології, що не може не викликати занепокоєння у зв'язку з не завжди задовільними результатами лікування через його несвоєчасний початок.

Ще 1933 року R.F. Ogilvie виявив, що підшлункова залоза (ПЗ) осіб з ожирінням містить 17% жиру, тоді як осіб із низькою масою тіла – лише 9% [1]. Через 40 років було встановлено кореляції відкладення жиру в ПЗ із віком, масою тіла [2], цукровим діабетом (ЦД) і генералізованим атеросклерозом [3]. Дотепер справжня причина виникнення стеатозу ПЗ не з'ясована, утім, у цій сфері було виконано тільки 2 масштабні дослідження – С.W. Choi і співавт. [4] і P.S. Serpe і співавт. [5], які показали гіперехогенність ПЗ у 27,8-46% учасників. Було продемонстровано, що причинами розвитку стеатозу ПЗ може бути ожиріння та метаболічний синдром (МС); вроджені синдроми, як-от муковісцидоз, синдром Швахмана-Даймонда та Йохансона-Блізард; стероїдна терапія, хіміотерапія, прийом глюкокортикоїдів; вірус імунodefіциту людини, хронічна інфекція гепатиту В, С. При гемохроматозі залізо відкладається в різних органах, у тому числі в ПЗ, що спричиняє жирове заміщення та розвиток зовнішньо- і внутрішньосекреторної недостатності [6-8].

З функціональною недостатністю ПЗ пов'язують ІР унаслідок секреторної дисфункції острівцевого апарату, підвищення активності перекисного окиснення ліпідів у результаті гіпоксії залози [9]. Установлено, що ожиріння спричиняє жирову дистрофію ацинарних клітин і ліпідоз ПЗ, появу великої кількості цитотоксичних вільних жирних кислот у тканині залози внаслідок інтенсивного гідролізу тригліцеридів (ТГ) під впливом ліпази [7]. Жирові клітини продукують лептин, адипонектин, резистин, роль яких у патології ПЗ нині активно вивчають. Вважають, що низький рівень адипонектину може бути важливішим маркером ураження, ніж високий уміст лептину [9]. Зовнішньосекреторна недостатність ПЗ в осіб із надлишковою масою тіла чи ожирінням виникає переважно у вигляді порушення продукції ліпази, бікарбонатів і рідкої частини секрету, частіше – за умов гіперліпопротеїнемій ІІа та ІV типу.

Неалкогольна жирова хвороба ПЗ включає широкий спектр захворювань – від накопичення жиру в ПЗ (ожиріння ПЗ, панкреатичний стеатоз) до запалення (неалкогольний стеатопанкреатит) і можливого фіброзу ПЗ. З клінічного погляду, стеатоз ПЗ характеризується формуванням метаболічно аномального фенотипу у вигляді підвищення рівня глюкози натще, ТГ, загального холестерину (ХС), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), аланінамінотрансферази, γ-глутамілтранспептидази, лептину та зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і ліпази сироватки крові; наявністю ІР, ознак МС і підвищеного рівня як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску [10].

Дисфункція ПЗ при цукровому діабеті

ЦД у 14,2% випадків супроводжується стеатозом ПЗ. Н. Stamm (1984) виявив, що ЦД 2 типу і тяжкий генералізований атеросклероз зустрічаються значно частіше в пацієнтів, ПЗ яких містить понад 25% жиру (р<0,01). Поєднання стеатозу ПЗ та печінки зустрічається у 25-50% випадків ЦД, в основному в разі ЦД 2 типу з відносною інсуліновою недостатністю,

при цьому в 5-10% хворих має місце ЦД 1 типу, зумовлений аутоімунною деструкцією β-клітин із розвитком абсолютної інсулінової недостатності. Втрата β-клітин унаслідок апоптозу призводить до зменшення маси β-клітин. Хоча острівці Лангерганса становлять лише 1% об'єму ПЗ, дослідження аутопсії продемонстрували зменшення розмірів ПЗ при ЦД 1, 2 та 3 типу [11]. При ЦД 1 та 2 типу зменшення розмірів ПЗ може бути також пов'язане з екзокринною панкреатопатією. Ожиріння ПЗ значною мірою асоціюється з тривалим зниженням здатності до секреції ендогенного інсуліну у хворих на ЦД 2 типу [11, 12]. Унаслідок ІР β-клітини ПЗ починають виробляти більше інсуліну. Апоптоз β-клітин виникає в результаті їх виснаження. Потім площа органа, звільнена внаслідок загибелі клітин, заміщується жировою тканиною. Наразі не відомі механізми впливу жирової інфільтрації ПЗ на функцію β-клітин; проте, ймовірно, деякі механізми пов'язані з ліпотоксичністю, запаленням острівців або ремоделюванням іннервації ПЗ [13]. Панкреатогенний ЦД (діабет 3 типу) пов'язують із прогресуючим склерозом та деструкцією інсулярного апарату. Деякі вчені не включають аутоімунних причин розвитку захворювання. На відміну від ЦД 2 типу, діабет 3 типу розвивається в результаті прямого пошкодження β-клітин ферментами. Клінічно виокремлюють 2 варіанти ендокринних порушень з боку ПЗ при хронічному панкреатиті (ХП): гіперінсулінізм, перебіг якого супроводжується частими епізодами гіпоглікемії, та вторинний ЦД (тобто панкреатогенний, або ЦД 3 типу), що має низку особливостей (відсутність або пізня маніфестація, схильність до гіпоглікемії, добра переносимість високої глікемії, часті інфекції, рідкісний розвиток мікроангіопатій та ін.) [6, 14, 15].

Американська діабетологічна асоціація (ADA) 2006 року внесла в класифікацію ЦД в частині його причин розділ «Хвороби екзокринної частини ПЗ», уточнивши, що «зумовити діабет може будь-який процес, який дифузно ушкоджує ПЗ», та віднісши до таких травму, інфекцію, панкреатит, панкреатектомію і панкреатичну протокову аденокарциному, кістозний фіброз і гемохроматоз [16]. У 2011 р. ADA класифікувала ЦД унаслідок хвороб екзокринної частини ПЗ як панкреатогенний (ЦД типу 3с). Паралельно в рамках PancreasFest (щорічних конгресів за участю вчених різного профілю з інтересами в області ПЗ) була створена робоча група, яка розробила консенсус із використанням терміна «ЦД типу 3с», підкресливши, що порушення вуглеводного обміну є поширеними ускладненнями ХП, і надавши чіткі рекомендації щодо діагностики та верифікації цього типу ЦД [17]. На відміну від діабету 1 і 2 типу, ЦД типу 3с представлено цілою групою гетерогенних екзокринних захворювань ПЗ [18, 19]. У клінічній практиці до найчастіших причин ЦД типу 3с відносяться ХП (76-79%), рак ПЗ (8-9%), спадковий гемохроматоз (7-8%), кістозний фіброз (4%) і панкреатектомія (2-3%) [10]. Незважаючи на обмежені дані щодо ЦД типу 3с, пацієнти з панкреатогенним діабетом мають такий само ризик мікро- і макроангіопатії, як і при ЦД 1 і 2 типу [7, 20, 21]. Тому вважають, що цих пацієнтів слід однаково контролювати відповідно до рекомендацій, спостерігаючи в динаміці за розвитком ретинопатії, нефропатії, нейропатії [20].

При вираженому стеатозі ПЗ виникають порушення зовнішньосекреторної функції з класичними проявами мальабсорбції (діарея, стеаторея, втрата маси тіла, гіповітаміноз). Як відомо, ПЗ має великий функціональний резерв: досить збереження 10% функціонуючої паренхіми, щоб задовольнити потреби травлення в ліпазі й інших ферментах панкреатичного

соку. Отже, при незначному або помірному накопиченні жиру в ПЗ клінічна симптоматика відсутня. При цьому клінічною ознакою стеатозу ПЗ або наявності ХП у хворих із метаболічно асоційованими станами може бути симптом червоних крапельок (крапельок кривавої роси) – червоні цятки правильної округлої форми (судинні аневризми), що не зникають при натисканні та розташовані на верхній половині тулуба і животі [2, 10].

Виявлення стеатозу ПЗ здійснюється інструментальними методами за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД), магнітно-резонансної (МРТ) і комп'ютерної томографії (КТ) [22].

З метою ранньої діагностики стеатозу ПЗ рекомендується обстежувати всіх осіб з ожирінням, ЦД (незалежно від типу), дисліпідемією й ознаками МС. У план обстеження необхідно включати біохімічний аналіз крові з визначенням ліпідного профілю, аланінамінотрансферази, γ-глутамілтранспептидази, ліпази, глюкози і проведення УЗД черевної порожнини. При УЗД у разі стеатозу ПЗ спостерігаються дифузне підвищення ехогенності органа, однорідність структури; розміри зазвичай на рівні верхньої межі норми, контури рівні, часто нечіткі. У нормі ехогенність ПЗ дорівнює або незначно вища за ехогенність нормальної печінки.

Ступінь стеатозу ПЗ також важливо оцінювати в клінічній практиці. Описано декілька підходів до визначення ступеня стеатозу ПЗ. Відповідно до класифікації J.S. Lee і співавт. та I.A. Smereczyski і K. Koiaszyk, розрізняють 3 ступені тяжкості стеатозу ПЗ [23, 24]:

- І ступінь – ехогенність ПЗ дорівнює ехогенності жирової тканини в області верхньої брижової артерії, розміри ПЗ не збільшені, ехогенність рівномірно підвищена, контур гладкий, добре візуалізуються селезінкова вена, верхня брижова артерія і панкреатична протока;

- II ступінь – підвищена ехогенність на тлі ослабленого сигналу у віддаленій, дорсальній частині ПЗ (знижена провідність акустичного сигналу, згасання УЗ-сигналу за задньою поверхнею ПЗ), нечіткі краї селезінкової вени і протоки ПЗ з областю верхньої брижової артерії, яка не візуалізується;

- III ступінь – зниження УЗ-провідності ПЗ, хвилеподібні (звиті) нечіткі контури, не візуалізуються область верхньої брижової артерії і протока ПЗ.

КТ дозволяє визначити структуру, кількісно оцінити щільність тканини ПЗ (в одиницях Хаунсфілда), завдяки чому можна відстежувати динаміку змін, а також порівнювати результати різних досліджень, розробити кількісні критерії діагностики стеатозу. Ознаками стеатозу ПЗ за даними прямого контролю за густиною аналізу при КТ є зниження коефіцієнтів ослаблення в одиницях Хаунсфілда (щільність ПЗ <30 одиниць Хаунсфілда, нижча щільності селезінки, при вираженому стеатозі – зіставна зі щільністю прилеглої позачеревної клітковини або нижча за неї), а також однорідна чи неоднорідна зміна структури ПЗ: дольчаста будова залози з вираженими жировими прошарками.

За допомогою сучасної МРТ-техніки можливо не тільки констатувати розміри органа та гомогенні зміни структури при стеатозі, а й оцінити зміст ліпідів, а при протонній магнітно-резонансній спектроскопії – кількісно оцінити вміст ТГ [8]. Разом із тим досліджень із цієї проблеми дуже мало, до того ж відсутні загальноприйняті критерії МРТ-діагностики стеатозу ПЗ.

Продовження на стор. 26.



О.В. Колеснікова

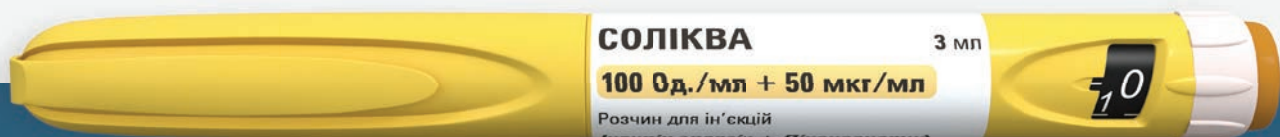
ЗАЛИШІТЬ ПОЗАДУ

високі показники HbA1c

9%



СОЛІКВА – перша комбінація для кращої компенсації^{1,2}



- На **45,5%** більше пацієнтів досягають цілі зниження HbA1c^{2*}
- Зниження частоти епізодів гіпоглікемії на **40,6%**^{2*}
- Зниження ризику набору ваги на **61,8%**^{2*}
- Краща ШКТ переносимість^{**3}
- Одна ін'єкція на добу³

Посилання:

* Переваги продемонстровано для пацієнтів, що отримували препарат Соліква у порівнянні з інсуліном гларгін 100 ОД/мл та досягли рівня HbA1c < 7%. ** У порівнянні з прийомом препарату агоністу рецепторів ГПП-1. 1. Згідно <http://www.drlz.com.ua/> станом на 26.09.2019. 2. Aroda VR et al. Diabetes Care. 2016 Nov;39(11):1972-1980. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Соліква (розчин для ін'єкцій, 1 мл розчину містить 100 ОД/мл інсуліну гларгін + 50 мкг/мл ліксисенатиду). РП UA/16774/01/01 Наказ МОЗ України № 1187 від 21.06.2018.

Інформація про препарат Соліква Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/16774/01/01 Наказ МОЗ України № 1187 від 21.06.2018. Склад. Діюча речовина: інсулін гларгін, ліксисенатид. 1 мл розчину для ін'єкцій містить 100 одиниць інсуліну гларгін та 50 мкг ліксисенатиду. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інсуліни та їхні аналоги тривалої дії для ін'єкційного введення. Код АТХ A10AE54. Фармакологічні властивості. Препарат Соліква – це комбінація двох діючих речовин із взаємодоповнюючими механізмами дії для покращення контролю глікемії, а саме інсуліну гларгін (аналог інсуліну, головною метою якого є контроль рівнів глюкози в плазмі крові натще) та ліксисенатиду (агоніст рецепторів до GLP-1, головною метою якого є контроль постпрандіальних рівнів глюкози). Показання. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих в комбінації з метформіном з метою покращення контролю глікемії, якщо контроль глікемії не досягається при застосуванні метформіну у вигляді монотерапії або метформіну в комбінації з іншим пероральним цукрознижувачем або базальним інсуліном. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Спосіб застосування та дози. Діапазон дозування становить 10-40 одиниць інсуліну гларгін у комбінації з 5-20 мкг ліксисенатиду (шприц-ручка Соліква (10-40)). Дозування повинно підбиратись індивідуально з урахуванням індивідуальної відповіді хворого, а його титрування здійснюється відповідно до потреби пацієнта в інсуліні. Дозування ліксисенатиду підвищується або знижується разом з дозуванням інсуліну гларгін. Ін'єкція препарату Соліква повинна здійснюватись один раз на добу в межах однієї години перед їжею. Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялось під час лікування препаратом Соліква, були гіпоглікемія та розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Упаковка. № 3: по 3 мл у картриджі, вмонтованому у одноразову шприц-ручку, по три шприц-ручки у картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептом. Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату, затвердженій наказом МОЗ України № 1187 від 21.06.2018.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату. ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилинська, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00

Зображення моделей, що не є портретами реальних пацієнтів, використовується за ліцензією shutterstock.com

SAUA.SQA.19.09.0645
Oct. 2019

SANOFI

Инновационный подход к интенсификации лечения пациентов с сахарным диабетом

Научно-практическая конференция, состоявшаяся в рамках образовательного проекта «Школа эндокринолога» (31 октября – 2 ноября, г. Одесса), традиционно собрала большую аудиторию. В ходе мероприятия ведущие специалисты в области эндокринологии представили доклады, посвященные нюансам лечения сахарного диабета (СД), заболеваний параситовидных желез, менопаузальных гормональных расстройств и др.

Большое внимание было уделено вопросам контроля СД, а именно современной инъекционной терапии, месту отдельных групп препаратов в новых рекомендациях по лечению данного заболевания, особенностям ведения пациентов пожилого возраста, лечению диабетической ретинопатии и кетоацидоза.



Заведующий эндокринологическим отделением КП ХОС «Харьковская областная клиническая больница», кандидат медицинских наук Иван Иванович Смирнов посвятил доклад интенсификации лечения пациентов с СД.

– В наше время для терапии СД 2 типа доступны несколько классов сахароснижающих препаратов: инсулины (нейтральный протамин Хагедорна (НПХ-инсулин), обычный человеческий инсулин, аналоги базального инсулина, аналоги инсулина быстрого действия, предварительно смешанный человеческий инсулин и его аналоги); метформин; тиазолидиндионы; препараты сульфонилмочевин; ингибиторы натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2 типа, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1); ингибиторы дипептидилпептидазы-4; ингибиторы α -глюкозидазы. Данные классы воздействуют на различные этапы метаболизма глюкозы. Так, ингибиторы натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2 типа противодействуют реабсорбции глюкозы, арГПП-1 потенцируют глюкозозависимую секрецию инсулина, тиазолидиндионы влияют на потребление глюкозы и выброс свободных жирных кислот.

Однако, несмотря на развитие фармакотерапии и медицинских технологий для лечения СД 2 типа (с 2005 г. появилось около 40 новых терапевтических опций), доля пациентов, достигающих $HbA_{1c} < 7\%$, в мире не демонстрирует существенного роста. В 1999-2002 гг. этот показатель составлял 44,3%, в 2003-2006 гг. – 56,8%, в 2007-2010 гг. – 52,2%, в 2011-2014 гг. – 50,9%. Возможно, причинами некоторого снижения качества гликемического контроля являются повышение частоты гипогликемий при активном лечении и сопутствующие этому опасения врачей и больных.

Количество пациентов, достигающих гликемической цели, сильно зависит от исходного уровня HbA_{1c} . Систематический обзор 218 рандомизированных контролируемых исследований ($n=78\,945$) выявил, что при стартовом уровне данного показателя $\leq 7,5\%$ целевой гликемии достигают 58% больных, при стартовом уровне $< 8\%$, $< 8,5\%$, $< 9\%$, $< 10\%$, $\geq 10\%$ – 51%, 43%, 36%, 27%, 21% соответственно (Esposito K. et al., 2012).

Гликемический контроль также зависит от приверженности пациента к лечению, простоты и удобства схемы терапии. Приверженность к инсулинотерапии является важным фактором достижения целевого уровня HbA_{1c} . L.A. Donnelly и соавт. (2007) выявили, что в среднем пациенты принимают 70,6% назначенных доз инсулина. Чаще всего пропускают инъекции больные, находящиеся на базально-болюсном режиме терапии. Таким образом, чем больше количество назначенных инъекций, тем выше вероятность нарушения режима терапии. Несомненно, введение препарата один раз в сутки существенно повышает приверженность к лечению.

Этапы интенсификации терапии СД предусматривают поочередное добавление второго и третьего перорального сахароснижающего препарата, далее – инсулина, далее – арГПП-1, смешанного и болюсного инсулинов. К сожалению, поэтапный подход осложняется значительной инертностью в отношении своевременной интенсификации лечения. Большинство врачей в наше

время хорошо осведомлены о действии и дозировке метформина и легко и быстро назначают данный препарат. Назначение второго сахароснижающего препарата также происходит достаточно быстро, в то время как период до добавления третьего перорального сахароснижающего средства значительно затягивается, составляя в среднем 6,9-7,2 года. До добавления инсулина также проходит около 7 лет. Причины клинической инерции со стороны врача включают недостаток обучения, отсутствие времени для обучения пациентов, нехватку вспомогательного персонала; со стороны пациента – недостаток поддержки от семьи, боязнь неудачи, неуверенность, представления о сложности инсулинотерапии. И для врачей, и для пациентов характерны опасения по поводу увеличения веса и боязнь гипогликемии.

Один из этапов интенсификации лечения СД 2 типа – сочетание базального инсулина с арГПП-1. Комбинация базального инсулина и арГПП-1 характеризуется высоким потенциалом обеспечения гликемического контроля и улучшения переносимости при одновременном смягчении некоторых побочных эффектов, обусловленных отдельными компонентами. Однако такой терапии в виде отдельных инъекций свойствен ряд недостатков, в том числе набор веса, вероятность развития гипогликемий, необходимость выполнения 2-3 инъекций в день.

И Европейская ассоциация по изучению диабета, и Американская диабетическая ассоциация признали важную роль фиксированных комбинаций в лечении пациентов, не способных достичь целевого уровня HbA_{1c} иными способами. Преимущества таких комбинаций включают отсутствие повышения риска гипогликемий; отсутствие увеличения массы тела; контроль и глюкозы натощак, и постпрандиальной гликемии; меньшее количество инъекций; лучшую переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с монотерапией ликсисенатидом.

Препарат Соликва*, раствор для инъекций 100 ЕД/мл + 50 мкг/мл (производитель – компания «Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ») – это новая фиксированная комбинация базального инсулина (инсулин гларгин 100 ЕД/мл) и арГПП-1 (ликсисенатид 50 мг), предназначенная для взрослых пациентов с СД 2 типа (инъекция 1 р/день). Данная фиксированная комбинация была одобрена Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) в ноябре 2016 г., Европейским агентством лекарственных средств – в январе 2017 г.

В рамках программы клинических исследований III фазы проводилась оценка эффективности и безопасности препарата Соликва у пациентов с СД 2 типа, которым не удалось достичь компенсации заболевания с помощью пероральных сахароснижающих препаратов и базального инсулина. В ходе исследования Lixilan-О препарат Соликва продемонстрировал преимущество в снижении HbA_{1c} у пациентов, получающих метформин в качестве монотерапии или в сочетании с другими пероральными сахароснижающими препаратами, по сравнению с гларгином и ликсисенатидом по отдельности. В исследовании Lixilan-L Соликва доказала преимущество над монотерапией в снижении HbA_{1c} на фоне одинаковых показателей безопасности (отсутствие повышения массы тела и возрастания количества эпизодов гипогликемии).

В исследовании Lixilan-L приняли участие пациенты с СД 2 типа, получающие базальный инсулин > 6 мес в стабильной дозе 15-40 Ед/день в качестве монотерапии или в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами. Уровень HbA_{1c} у участников исследования

составлял 7,5-10%, глюкоза плазмы крови – < 11 ммоль/л. Пациенты были рандомизованы в группы инсулина гларгина ± метформин и препарата Соликва ± метформин. По сравнению с гларгином применение препарата Соликва обеспечивало более выраженное снижение HbA_{1c} . За 30 нед лечения целевого показателя $HbA_{1c} < 7\%$ достигли 54,9% пациентов группы, где использовалась Соликва, и лишь 29,6% участников группы инсулина гларгина, более жесткого целевого показателя $HbA_{1c} < 6,5\%$ – 33,9% и 14,2% пациентов соответственно. Содержащийся в препарате Соликва ликсисенатид позволяет четко контролировать постпрандиальную гликемию. Так, в группе, получавшей комбинированное лекарственное средство Соликва, данный показатель снизился на 4,7 ммоль/л, в то время как в группе гларгина – лишь на 1,4 ммоль/л. При применении препарата Соликва также было зафиксировано снижение массы тела (в среднем на 0,7 кг), тогда как терапия инсулином гларгином сопровождалась возрастанием веса на 0,7 кг.

Целевого показателя HbA_{1c} без увеличения веса за 30 нед лечения достигли 34% пациентов группы, в которой использовалась Соликва, и 13% лиц, принимавших гларгин. Без документированной гипогликемии целевого уровня HbA_{1c} удалось достичь соответственно 32% и 19% участников проанализированных групп, без увеличения веса и документированной гликемии – 20% и 9% соответственно.

У взрослых с СД 2 типа препарат Соликва показан к применению в комбинации с метформином с целью улучшения контроля гликемии, если таковой не достигается при использовании метформина в монотерапии или в комбинации с другим пероральным сахароснижающим средством либо базальным инсулином. Перечень противопоказаний ограничен и включает только гиперчувствительность к действующим веществам или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата. Соликва не рекомендована к приему у женщин репродуктивного возраста, не использующих средства контрацепции. Данный медикамент не должен применяться во время беременности. Если пациентка планирует беременность или беременность уже наступила, лечение комбинированным средством Соликва следует прекратить. Препарат Соликва не должен применяться для лечения СД 1 типа или диабетического кетоацидоза. В случае подозрения на панкреатит введение лекарственного средства Соликва следует прекратить, а при подтверждении данного диагноза – не назначать какие-либо препараты ликсисенатида. Соликва не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелым нарушением функции почек и терминальными стадиями хронической болезни почек. Данный препарат не предусмотрен для использования у детей.

Типичного пациента, нуждающегося в приеме препарата Соликва, можно охарактеризовать следующим образом. Это больной с уровнем $HbA_{1c} > 9\%$, нормальным или повышенным уровнем глюкозы крови натощак, повышенными показателями постпрандиальной гликемии, принимающий метформин, базальный инсулин и, возможно, другие пероральные сахароснижающие препараты (кроме ингибиторов дипептидилпептидазы-4).

Итак, главное преимущество препарата Соликва – взаимодополняющие механизмы действия составляющих. Соликва обеспечивает контроль уровней глюкозы плазмы натощак и постпрандиальной гликемии, эффективное снижение содержания HbA_{1c} , достижение целевого уровня гликемии при отсутствии риска увеличения веса и более низком риске гипогликемии по сравнению с базальным инсулином, лучшую переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с монотерапией арГПП-1. Сочетание инсулина гларгина и арГПП-1 в одной шприц-ручке усиливает достоинства и нивелирует недостатки каждого из этих препаратов, позволяя оптимизировать лечение пациентов с декомпенсированным СД.

Подготовила **Лариса Стрильчук**

* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Соліква, розчин для ін'єкцій, 100 Од/мл + 50 мкг/мл. Р.П. № UA/16774/01/01. Наказ МОЗ України № 1187 від 21.06.2018.

Глюкофаж Глюкофаж XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

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



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR

Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози 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. Глюкофаж XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **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, симпозиумах 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. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393–403.

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK  **acino**

ЗМІСТ



Инновационный подход к интенсификации лечения пациентов с сахарным диабетом
И.И. Смирнов.....5

Підсумки року в діабетології: вражаючі нові дослідження та кардинальні зміни рекомендацій
Б.М. Маньковський..... 8-9

Влия метформину на микробиоту кишечника та імунну систему як поле майбутніх досліджень
M. Pollak..... 10-11

Стан щитоподібної залози та йодний дефіцит як барометр погоди в суспільстві
В.І. Паньків..... 12-13

Профілактика серцево-судинних ускладнень при цукровому діабеті 2 типу: нові доказові дані – нові реальні можливості14-16

Школа ендокринолога: сучасні тенденції в діагностиці та лікуванні ендокринних захворювань
М.Д. Тронько, А.М. Кваченюк, С.А. Тихонова та ін..... 18-19
За матеріалами науково-практичної конференції, 31 жовтня – 2 листопада, м. Одеса

Нові дані про базальні інсуліни – нові можливості в лікуванні цукрового діабету
Ю.І. Комісаренко, В. Пател20-21
За матеріалами наукового симпозиуму, 4-5 грудня, м. Київ

Школа ендокринолога: окремі аспекти інфузійного лікування цукрового діабету
Л.К. Соколова, О.А. Галушко23-24
За матеріалами науково-практичної конференції, 31 жовтня – 2 листопада, м. Одеса

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Стан підшлункової залози у хворих із метаболічними порушеннями
О.В. Колеснікова, А.В. Потапенко 3, 26-27

Кисты поджелудочной железы: особенности диагностики, тактика ведения.....28-29
По материалам практического руководства ВГО (2019)

Синдром раздраженного кишечника: етіологія, патогенез і лікування
Г.А. Соловйова.....30
За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю, 21-22 листопада, м. Київ

РЕВМАТОЛОГІЯ

Можливості сучасної терапії остеоартриту: в центрі уваги Піаскледин®38-39

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Инфекция *Helicobacter pylori* и негастроэнтерологические заболевания33-34

СВІТОВИЙ КОНГРЕС

Европейська дерматовенерологія: досягнення та перспективи
А.В. Петренко.....32

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Оперативно про головне31

АСПЕКТИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Лабораторний аутсорсинг: важливі аспекти партнерства лабораторії та комунальних неприбуткових підприємств
О.В. Бабич.....35
За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю, 4-5 грудня, м. Київ

Фармакогенетическое тестирование для персонализации дозирования варфарина
А.А. Мельник36-37

Роль дефицита альфа₁-антитрипсина в развитии бронхолегочной патологии
А.А. Мельник 44-45
За матеріалами конгресу EADV, 10-13 жовтня, м. Мадрид

Мезим® – після їжі легше з ним!

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

BERLIN-CHEMIE MENARINI

ДЕВ'ЯТА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ

«СУЧАСНІ АСПЕКТИ КЛІНІЧНОЇ НЕВРОЛОГІЇ»

с. Поляниця, Буковель

16-17 березня 2020 року

Міністерство охорони здоров'я України, Івано-Франківський національний медичний університет та Громадська організація «АРМЕД» запрошують до участі в роботі

ДЕВ'ЯТОЇ ЩОРІЧНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ «СУЧАСНІ АСПЕКТИ КЛІНІЧНОЇ НЕВРОЛОГІЇ»,

яка відбудеться **16 – 17 березня 2020 р.** у с. Паляниця, Буковель Івано-Франківської області, відповідно до проекту Реєстру з'їздів, конгресів, симпозиумів, науково-практичних конференцій на 2020 р. Запрошуємо взяти участь у конференції фахівців: неврологів, нейрохірургів, психіатрів, сімейних лікарів та всіх бажаючих.

МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ:	Конференц-центр готелю «Radisson Blu Resort, Bukovel».
ПОЧАТОК РЕЄСТРАЦІЇ:	16 березня 2020 року о 11:00.
ПОЧАТОК ВИСТАВКИ:	16 березня 2020 року о 12:00.
ВІДКРИТТЯ КОНФЕРЕНЦІЇ:	16 березня 2020 року о 13:00.
РОБОЧІ МОВИ КОНФЕРЕНЦІЇ:	українська, російська, англійська.
ДЕЛЕГАТИ КОНФЕРЕНЦІЇ:	неврологи, нейрохірурги, психіатри, терапевти, сімейні лікарі.
ОЧІКУВАНА КІЛЬКІСТЬ:	250 - 300 делегатів.

Довідки:
Сторінка в інтернеті: http://armed.org.ua/bukovel_2020_anons_ukr/
з питань наукової програми:
(067) 676-71-17 — к.м.н., доцент Дорошенко Олександр Олександрович;
з питань реєстрації, розміщення у готелях, організації подорожі:
(097) 367-98-76 – директор ГО «АРМЕД» Громадська Марія Євгенівна.

Підсумки року в діабетології: вражаючі нові дослідження та кардинальні зміни рекомендацій

В останньому місяці року, що минає, прийнято підбивати його підсумки та намагатися зазирнути в перспективу року прийдешнього. У рамках уже традиційної для «Медичної газети «Здоров'я України» рубрики ми разом із провідними експертами згадуємо й аналізуємо найважливіші події року, котрі істотно впливатимуть на клінічну практику в певній галузі медицини. Цьогоріч укр. значні зміни й інновації відбулися в ендокринології, зокрема у веденні пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД).



Про те, що ж принципово нового приніс 2019 рік у практику світової та вітчизняної діабетології, в ексклюзивному інтерв'ю нашому виданню розповів визнаний експерт у цій галузі – член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Борис Микитович Маньковський.

? Не лише контроль глікемії: у фокусі – вплив на перебіг ЦД 2 типу та його ускладнення

– 2019 рік, який добігає кінця, приніс дійсно революційні зміни у світову діабетологію, наслідки котрих усі ми спостерігатимемо в клінічній практиці протягом наступних років. Ідеться про результати цілої низки великих багаточентрових клінічних досліджень, які були завершені в галузі лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та вже стали підставою для створення нових міжнародних рекомендацій. Ключове значення має те, що ці результати виявилися позитивними з точки зору впливу на ризик розвитку серцево-судинних і нефрологічних ускладнень у пацієнтів із ЦД 2 типу. Насамперед це дослідження з вивчення впливу інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT2) на ризик розвитку ускладнень у хворих на ЦД 2 типу. На сьогодні у світі вже налічується декілька препаратів цього класу (емпагліфлозин, дапагліфлозин, канагліфлозин, ертугліфлозин і сотагліфлозин), в Україні ж поки що доступні два з них – емпагліфлозин і дапагліфлозин. Ці препарати дуже активно вивчаються в рамках великих клінічних досліджень, і вже декілька років тому були отримані сенсаційні та неочікувано добрі результати щодо їх здатності знижувати ризик розвитку серцевої недостатності (СН) і покращувати функцію нирок, а щодо емпагліфлозину – навіть знижувати рівень смертності.

У 2019 році були представлені результати масштабного дослідження CREDENCE, які продемонстрували, що інгібітор SGLT2 канагліфлозин здатний сповільнювати розвиток і прогресування хронічної хвороби нирок і ризик розвитку її термінальної стадії у хворих на ЦД 2 типу з порушеною нирковою функцією. У низці попередніх досліджень уже був показаний позитивний вплив інгібіторів SGLT2 на функцію нирок, але вони не були спеціально сплановані для вивчення саме цього ефекту. З позиції ж доказової медицини для того, щоб упевнено говорити про той чи інший ефект, слід отримати позитивні результати дослідження, в ході яких саме він оцінювався як первинна кінцева точка. Дослідження CREDENCE стало тим самим першим дослідженням, у якому первинною кінцевою точкою виступала функція нирок. Його результати підтвердили, що канагліфлозин чинить нефропротекторну дію. Найімовірніше, це буде підтверджено і для інших препаратів цієї групи (дапагліфлозину й емпагліфлозину), вивчення яких із точки зору ризику розвитку ниркової недостатності наразі триває в ході досліджень за участю пацієнтів із порушеною функцією нирок.

У вересні цього року на Європейському конгресі кардіологів, а згодом і на конгресі Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) були представлені дані ще одного важливого плацебо-контрольованого рандомізованого клінічного дослідження – DAPA-HF, до якого були включені пацієнти як із ЦД 2 типу, так і без нього, котрі мали СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Було встановлено, що на тлі прийому інгібітора SGLT2 дапагліфлозину відзначається достовірне зниження ризику смерті; при цьому вкрай важливо, що цей ефект спостерігається як за наявності ЦД 2 типу, так і за його відсутності. Позитивний вплив інгібітора SGLT2 на ризик розвитку та прогресування СН уже був раніше продемонстрований для емпагліфлозину, канагліфлозину та дапагліфлозину, але дослідження DAPA-HF стало першим, до якого були включені пацієнти із СН без ЦД 2 типу й у якому було виявлено, що в них також спостерігається цей позитивний ефект.

Наступного року ми очікуємо на оголошення результатів рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження EMPEROR, у якому вивчається можлива наявність таких самих ефектів у емпагліфлозину. Найімовірніше, позитивний вплив на перебіг СН виявиться класовим ефектом інгібіторів SGLT2, а отже, препарати цього класу можуть використовуватися кардіологами не тільки в пацієнтів із ЦД 2 типу, а й у пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, котрі не мають цього захворювання. Тобто від перших клінічних досліджень з оцінки ефективності та безпеки інгібіторів SGLT2 ми вже отримуємо позитивні результати більш прицільних досліджень, зокрема з включенням пацієнтів із порушеною функцією нирок і СН.

Інший клас інноваційних цукрознижувальних препаратів, який нині також привертає пильну увагу лікарів і науковців, – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). У цьому році були представлені результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження REWIND, у якому було показано, що представник цього класу цукрознижувальних

засобів – дулаглутид – достовірно знижує ризик серцево-судинних захворювань. Отже, з огляду на результати цього дослідження можна констатувати, що на сьогодні наявні позитивні дані щодо зниження кардіоваскулярної захворюваності на тлі застосування таких агоністів рецепторів ГПП-1, як ліраглутид, семаглутид, альбіглутид і дулаглутид. Окрім того, раніше також було продемонстровано зниження серцево-судинної смертності при застосуванні ліраглутиду в ході дослідження LEADER. Сьогодні цей препарат присутній на українському фармацевтичному ринку та вже активно застосовується в клінічній практиці.

Цьогоріч у сфері застосування агоністів рецепторів ГПП-1 відбулося без перебільшення революційне досягнення: в Європі та США була зареєстрована пероральна лікарська форма агоніста рецепторів ГПП-1 семаглутиду, що може призначатися внутрішньо лише 1 раз на тиждень. До цього моменту агоністи рецепторів ГПП-1 були доступні лише у формах для ін'єкційного введення. Тому поява першого агоніста рецепторів ГПП-1, призначеного для перорального прийому, безумовно, стала великим кроком уперед. Звичайно, постає питання про те, чи виявиться пероральний семаглутид настільки ж ефективним, як і ін'єкційна форма цього препарату, щодо зниження кардіоваскулярного ризику. Відповісти на це запитання покликане дослідження SOUL, яке триває наразі й вивчає кардіоваскулярні ефекти пероральної форми семаглутиду. Приємно відзначити, що в цьому дослідженні бере участь і Україна. Вочевидь, ефекти пероральної форми семаглутиду мають відповідати таким формам для парентерального введення. У рамках програми PIONEER це вже було продемонстровано щодо цукрознижувальної дії та впливу на масу тіла.

Заслужують на увагу зовсім нещодавно опубліковані результати 5-річного багаточентрового подвійного сліпого рандомізованого клінічного дослідження VERIFY, у ході якого проводилося порівняння тактики раннього застосування комбінованого режиму цукрознижувальної терапії у вигляді високоселективного інгібітора дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) відагліптину та метформіну з покроковою монотерапією метформіном у хворих з уперше діагностованим ЦД 2 типу. Було показано, що комбінована терапія виявилася не тільки очікувано більш успішною й ефективною в плані стабільності глікемічного контролю, але ще й дала змогу відтермінувати призначення інсуліну. Отже, це дослідження вкотре підтвердило доцільність початку цукрознижувальної терапії саме з комбінації препаратів.

Дуже цікавими також є результати масштабного подвійного сліпого рандомізованого дослідження CAROLINA – найтривалішого на сьогодні клінічного випробування, в ході якого обидва активні препарати (інгібітор ДПП-4 лінагліптин і похідне сульфонілсечовини глімепірид) порівнювали не з плацебо, а між собою. Було встановлено, що показники серцево-судинної захворюваності та смертності достовірно не відрізнялися в групах пацієнтів, які отримували лінагліптин і глімепірид. Отже, обидва ці препарати засвідчили свою кардіоваскулярну безпеку.

? Оновлення рекомендацій ESC/EASD із ведення пацієнтів із ЦД 2 типу

– Результати описаних вище досліджень стали основою для створення оновлених рекомендацій із лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та переддіабетом, які цього року були спільно видані Європейським товариством кардіологів (ESC) та EASD (Cosentino F. et al., 2019). У цьому документі викладена диференційована тактика ведення пацієнтів залежно від того, до якої з двох категорій вони належать: хворі з уперше виявленим ЦД 2 типу чи пацієнти з ЦД 2 типу, котрі вже отримували лікування. Згідно з новими рекомендаціями, в пацієнтів із уперше виявленим ЦД 2 типу передусім слід оцінити кардіоваскулярний ризик: якщо він високий або дуже високий (тобто наявні вже діагностоване серцево-судинне захворювання/ускладнення чи багато факторів серцево-судинного ризику), то терапія має розпочинатися не з метформіну, як це було раніше, а з тих інноваційних препаратів, які мають доведені кардіопротекторні властивості, тобто з інгібіторів SGLT2 або агоністів рецепторів ГПП-1. Звісно, в умовах реальної клінічної практики, коли в більшості пацієнтів діагноз ЦД 2 типу встановлюється пізно та відзначаються істотно підвищені рівні глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), стартову терапію доцільно відразу розпочинати з комбінації цукрознижувальних засобів, яка включає в тому числі й метформін (але в будь-якому разі – інгібітори SGLT2 або агоністи рецепторів ГПП-1). Якщо ж у хворого з уперше виявленим ЦД 2 типу констатують наявність невисокого кардіоваскулярного ризику (особо віком до 50 років, без відповідних факторів ризику), стартова терапія може розпочинатися з призначення метформіну.

Що ж стосується категорії пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі вже отримують цукрознижувальну терапію із включенням метформіну, то згідно з новими рекомендаціями в разі виявлення в них високого / дуже високого кардіоваскулярного ризику до схеми лікування обов'язково повинні бути додатково включені інгібітори SGLT2 або агоністи рецепторів ГПП-1, причому навіть тоді, коли рівень HbA_{1c} перебуває в межах цільових значень. Якщо ж у хворого невисокий кардіоваскулярний ризик і на тлі лікування метформіном у нього немає потреби в інтенсифікації терапії, то її можна продовжити або обирати між усіма наявними класами препаратів.

Отже, на сьогодні інгібітори SGLT2 та агоністи рецепторів ГПП-1 розглядаються не тільки (й не стільки!) як власне цукрознижувальні засоби, а і як препарати, що здатні сприятливо впливати на прогноз перебігу ЦД 2 типу, зменшуючи ризик ключових ускладнень. Слід звернути увагу на те, що в нових рекомендаціях лікарю надається право обирати, препарат якого саме класу застосовувати – інгібітор SGLT2 або агоніст рецепторів ГПП-1. Це зумовлено тим, що препарати обох класів характеризуються позитивним впливом на прогноз ЦД 2 типу. Тому, якщо на тлі застосування, наприклад, інгібіторів SGLT2 згодом виникає потреба в інтенсифікації терапії,

слід додатково призначити агоністи рецепторів ГПП-1. Або ж навпаки: якщо терапія була розпочата з агоністів рецепторів ГПП-1, то за потреби в її подальшій інтенсифікації варто включити до схеми лікування інгібітори SGLT2. Хочу підкреслити, що як лікарю мені легше призначати ці засоби порівняно з іншими препаратами, котрі впливають на прогноз у хворих із високим або дуже високим кардіоваскулярним ризиком, – наприклад, тими ж статинами. Причина цього в тому, що попри абсолютно безсумнівний, багаторазово доведений із позицій доказової медицини вплив статинотерапії на смертність і кардіоваскулярні наслідки ані лікарі, ані пацієнти не бачать на тлі їх застосування безпосередніх «негайних» результатів. Водночас терапія інгібіторами SGLT2 та агоністами рецепторів ГПП-1 сприяє очевидному зниженню маси тіла й артеріального тиску. Тобто це ті препарати, на тлі застосування яких пацієнти самі бачать швидкі позитивні наслідки впливу лікування на такі легко вимірювані об'єктивні параметри.

? А що нового в дослідженнях за участю пацієнтів із ЦД 1 типу?

– Безперечно, поява в арсеналі лікарів інноваційних препаратів із класів інгібіторів SGLT2 та агоністів рецепторів ГПП-1 кардинально змінила підходи до лікування пацієнтів із ЦД 2 типу. Більше того, була зроблена перша спроба впровадити їх і в лікування пацієнтів із ЦД 1 типу: до Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) були подані заявки щодо можливого схвалення їх застосування в цієї категорії хворих. Проте ці заявки були відхилені, оскільки перебіг ЦД 1 типу характеризується підвищеним ризиком кетоацидозу, й експерти FDA вважають, що через це ризик застосовування цих препаратів за наявності ЦД 1 типу перевищує користь. Однак Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) дозволило застосування дапагліфозину при ЦД 1 типу.

Стосовно основи лікування пацієнтів із ЦД 1 типу – інсулінотерапії – цього року було завершено цікаве клінічне дослідження CONCLUDE, у рамках якого здійснювалося порівняння двох сучасних базальних інсулінів тривалої дії (інсулін деглюдек та інсулін гларгін). Його результати були представлені в Барселоні на цьогорічному конгресі EASD. Проте їх слід трактувати з обережністю, оскільки первинна кінцева точка у вигляді загального ризику гіпоглікемії достовірно не відрізнялася на тлі застосування обох цих препаратів, але частота нічних гіпоглікемій і тяжких гіпоглікемій усе ж виявилася меншою на тлі застосування інсуліну деглюдек.

І нарешті, завжди великий інтерес становлять дослідження, що стосуються можливостей запобігання розвитку ЦД 1 типу. На останньому конгресі Американської діабетологічної асоціації (ADA) були представлені дані дослідження за участю хворих із переддіабетом 1 типу (тобто з підвищеним титром антитіл до антигенів ostrівцевих клітин підшлункової залози, що є предиктором розвитку ЦД 1 типу) й показано, що препарат ефілізумаб, який являє собою блокатор CD3-рецепторів, здатний знизити ризик розвитку маніфестного ЦД 1 типу. Звичайно, мрією всього людства є унеможливлення розвитку ЦД 1 типу, але, на жаль, до цього ще дуже далеко. Подальші дослідження в цьому напрямі, безумовно, варті продовження.

? Технології моніторингу глікемії потребують ширшого впровадження в практику

– У веденні пацієнтів із ЦД дедалі більшого значення набуває використання сучасних технологій моніторингу показників глікемії, і ми також дуже активно намагаємося впроваджувати в клінічну практику найсучаснішу з них – метод безперервного моніторингу рівня глюкози крові (CGMS). У рамках конгресу EASD у Барселоні були представлені цікаві дані про те, що у хворих, яким проводили CGMS і вводили інсулін за допомогою помпи, моніторинг мав більше значення в плані покращення контролю захворювання. CGMS дає змогу в режимі реального часу орієнтуватися в показниках глікемії, і це дуже зручно як для хворих, так і для лікарів. В ідеалі кожний хворий на ЦД 1 типу та значна частка хворих на ЦД 2 типу мають користуватися методами CGMS: створені для цього сучасні прилади мініатюрні, легкі в користуванні й оснащені системою екстреного сповіщення про високий або низький рівень глюкози крові.

? Забезпечення хворих препаратами інсуліну: що далі?

– Що стосується України, то в нас продовжує працювати система реімбурсації вартості інсулінів та успішно функціонує електронний реєстр хворих на ЦД. У цьому контексті варто згадати, що перший електронний рецепт у нашій країні був виписаний саме ендокринологом, і впровадження цієї системи, безперечно, варто продовжувати. Проте як саме механізм реімбурсації реалізовуватиметься наступного року, поки що лишається незрозумілим, оскільки вже з 1 квітня 2020 року забезпечення інсуліном має перейти до відома Національної служби охорони здоров'я. Ми підтримуємо медичну реформу й розуміємо, що в системі забезпечення хворих на ЦД лікарськими засобами потрібні зміни, проте «червона лінія» має полягати в тому, що хворі на ЦД навіть на короткий період не мають залишитися без інсулінів. Сподіваюся, що цього в Україні ніколи не станеться.

Крім того, хочу зазначити, що в міру реалізації медичної реформи дедалі більшу роль у веденні пацієнтів із ЦД 2 типу відіграватимуть сімейні лікарі та лікарі загальної практики. У цьому контексті вчені-ендокринологи нашої країни готові й надалі брати активну участь в освітніх програмах із залученням усіх лікарів, що стикатимуться з хворими на ЦД 2 типу в межах первинної ланки охорони здоров'я. Зокрема, від імені колективу кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика й Української діабетологічної асоціації я радий запросити не тільки ендокринологів, а й лікарів усіх спеціальностей, які хочуть поглибити свої знання у сфері ведення пацієнтів із ЦД, до участі в щорічній конференції Української діабетологічної асоціації, що відбудеться 23-25 квітня 2020 року в м. Одеса. Також важливо підкреслити, що вперше з усіх конференцій нашої країни в зазначеній галузі ця конференція отримала європейську акредитацію, що дасть її учасникам змогу отримати 17 кредитних годин європейської післядипломної освіти, що зараховується з триразовим коефіцієнтом у нашій країні.

Підготувала **Олена Зотова**



«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»^{©®}

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Феценко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.м.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

Засновник – Ігор Іванченко

ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ 21 СТОРІЧЧЯ»

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»^{©®}

Свідоцтво KB № 15650-4122ПР від 03.09.2009.

Передплатний індекс: 35272

Представлена в базі даних «Наукова періодика України» та індексується Google Scholar

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Ельвіра Сабадаш**

Контактні телефони

Редакція **+380 (44) 521-86-86**
Відділ маркетингу **+380 (44) 521-86-93**
Відділ передплати..... **+380 (44) 364-40-28**

Адреса для листів

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,
м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.
Підписано до друку 27.12.2019.
Замовлення № 586243. Тираж **33 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.
Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Тираж з 15.08.2014 р. та 8700 електронних адрес (дата держреєстрації з 02.01.2012).

Вплив метформіну на мікробіоту кишечника та імунну систему як поле майбутніх досліджень

Історія розвитку метформіну, що вивела його на позиції найбільш застосовуваного засобу для лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу, не була типовим продуманим шляхом розробки ліків. Навпаки, значну роль відіграли інтуїтивне застосування та вивчення робіт середньовічних лікарів-травників. Неочікувані молекулярні механізми дії метформіну були з'ясовані пізніше і дотепер залишаються остаточно не вивченими.

Середньовічне лікування поліурії передбачало застосування екстракту козлятника лікарського (*Galega officinalis*) [1]. Коли в середині XX ст. розпочали пошук ліків від діабету, було з'ясовано, що активними інгредієнтами цієї рослини виступають гуанідин і галегін. Експерименти показали, що ці речовини здатні зменшувати гіперглікемію, глюкозурію та поліурію, однак клінічне застосування галегіну обмежене його токсичністю. Ці знахідки індукували пошук потенційного глюкозознижувального агента серед бігуанідів – похідних гуанідину. Найкращі показники продемонстрував метформін – диметилбігуанід, який було вперше впроваджено у європейську клінічну практику в 1950-х рр., а в північноамериканську – лише в 1990-х. Попри створення в подальшому кількох різних класів медикаментів для лікування ЦД 2 типу метформін залишається наріжним каменем терапії цієї хвороби у зв'язку з ефективністю та безпекою. Цей препарат представлений багатьма генериками і є одним із найдешевших протидіабетичних засобів.

Молекулярні мішені

Механізми дії метформіну широко вивчалися [2-5]. Хоча цьому препарату властиві кілька молекулярних мішеней [6, 7], більшість досліджень фокусувалися на респіраторному комплексі I ланцюга переносу електронів [8, 9]. Точний механізм взаємодії між крихтеною молекулою бігуаніда та велетенським багатобілковим комплексом не встановлений. Багато більш ранніх лабораторних досліджень були дещо неточними, оскільки головним механізмом називали загальне зниження споживання кисню клітинами. Нещодавно дослідження виявило активність бігуанідів, у тому числі метформіну, в ізольованих мітохондріях [11] та ізольованому комплексі I [9]. Окисне фосфорилування гальмують більшість бігуанідів, але існують певні особливості різних речовин стосовно внутрішньоклітинної та мітохондріальної концентрації, а також накопичення в місці дії, що може визначати активність препарату [9].

Більш давні літературні джерела [2, 4, 5] приписували клітинні ефекти пригнічення комплексу I переважно дефіциту АТФ унаслідок зниження інтенсивності окисного фосфорилування. Цей дефіцит безпосередньо призводить до змін у перебігу АТФ-залежних біохімічних реакцій, а також опосередковано – до активації АМФ-активованої протеїнкінази (ААПК), яка перепрограмує енергетичний обмін у клітинах у бік зменшення споживання енергії та збільшення виробітку АТФ. Активация ААПК має низку наслідків,

зокрема гальмування синтезу жирних кислот та інгібування сигнального шляху механістичної мішені рапаміцину (mTOR) [12], що, своєю чергою, веде до зниження споживання енергії. Однак нещодавно було з'ясовано, що пригнічення комплексу I має додаткові наслідки, пов'язані з накопиченням НАДФ [13].

На рівні організму дія метформіну залежить від ступеня накопичення цієї речовини. Гетерогенність накопичення метформіну в різних органах після перорального прийому є наслідком низки фармакокінетичних чинників, а також відмінностей в експресії транспортерів препарату на поверхні різних клітин [14]. Класичним місцем

Метформін та мікробіота кишечника

Переконали докази [19, 20] свідчать, що метформін індукує значимі зміни в мікробіоті кишечника людини (наприклад, зменшення кількості представників певних підвидів *Intestinibacter*) та відповідному метаболомі (як-от підвищення продукції масляної кислоти). Ці спостереження було зроблено в ході спроб підтвердити та розширити попередні дані стосовно зв'язку складу мікробіоти, ожиріння та ЦД [21-23]. Було виявлено, що на результати деяких попередніх досліджень (наприклад, [24]) могла впливати дія метформіну на мікробіоту кишечника.

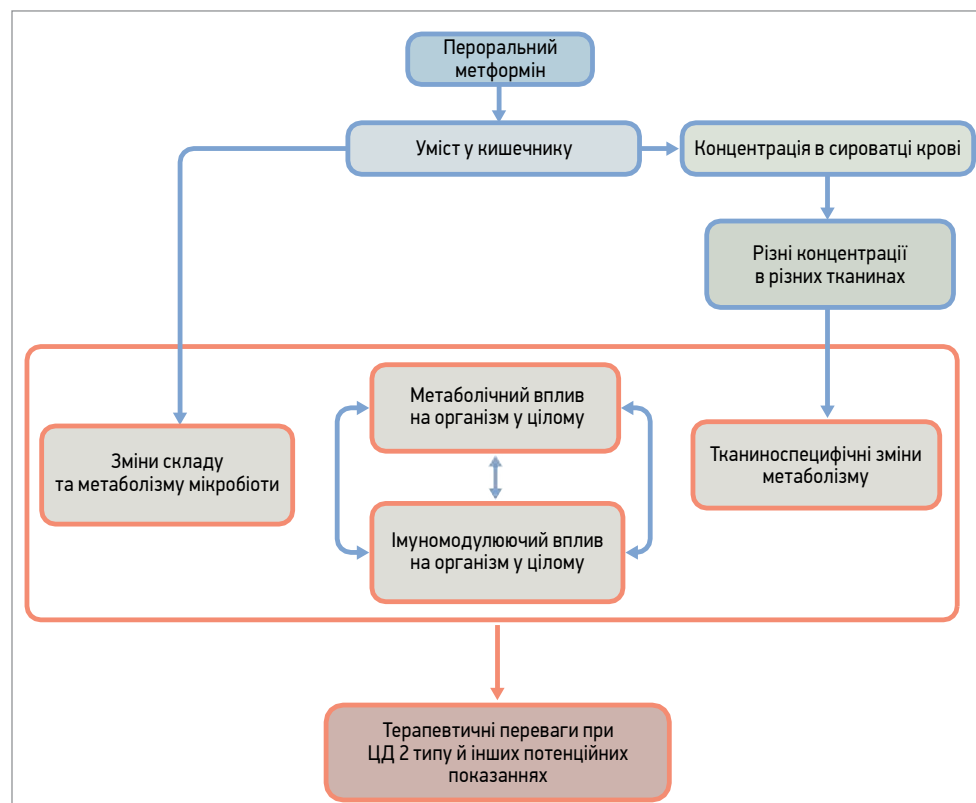


Рис. Системні та шлунково-кишкові ефекти метформіну та можливість їх перетворення на терапевтичні переваги

дії метформіну є печінка, яка після перорального прийому препарату підлягає впливу більшої його концентрації, ніж інші органи, оскільки вміст метформіну в порталній системі перевищує аналогічний показник у системному кровообігу. Енергодефіцит унаслідок гальмування окисного фосфорилування під дією метформіну зумовлює пригнічення глюконеогенезу в гепатоцитах, спричиняючи зниження викиду глюкози печінкою. Це сприяє зниженню гіперглікемії та, вторинно, гіперінсулінемії. Крім того, існують докази, що метформін знижує окисне фосфорилування в м'язовій тканині [15], що, ймовірно, має наслідком компенсаторне зростання захоплення глюкози та гліколізу, забезпечуючи корекцію гіперглікемії. Нещодавно також з'явилася зацікавленість впливом метформіну на мікробіоту кишечника й імунну систему.

Механізм цієї дії лишається невідомим. Було показано, що бігуаніди гальмують комплекс I бактерій аналогічним чином до гальмування комплексу I ссавців [9]. Утім, це не є однозначним свідченням того, що вплив метформіну на мікробіоту кишечника є наслідком інгібування комплексу I та, відповідно, гальмування ланцюга переносу електронів бактеріальних клітин. У бактерій *Caenorhabditis elegans* метформін здатен подовжувати тривалість життя шляхом впливу на метаболізм фолатів, хоча специфічна молекулярна мішень цього впливу наразі не визначена [25]. Відомо, що бігуанідам властива антибактеріальна активність [26], але точні її механізми також не відомі.

Слід зауважити, що концентрація метформіну в просвіті кишечника може більш ніж у 100 разів перевищувати аналогічний показник у сироватці

крові. Це може свідчити про те, що для реалізації впливу на мікробіоту потрібна висока концентрація, досягнути якої в системному кровообігу неможливо [28]. Вміст метформіну в кишечнику залежить від інтенсивності системного всмоктування та часу кишкового транзиту. Біодоступність препарату становить 30-60%, і близько половини спожитої дози визначається в фекаліях, хоча обидва ці показники характеризуються значною індивідуальною варіабельністю. Таким чином, ступінь впливу на кишкову флору визначається чинниками з боку організму-хазяїна.

Враховуючи докази, що індивідуальні особливості складу мікробіоти кишечника можуть бути пов'язані з ризиком ожиріння та ЦД [18], цікавим є визначення ступеня впливу кишкових ефектів препарату (які включають зміни мікробіоти, але не обмежуються ними) на терапевтичні переваги. Докази того, що препарати метформіну з низьким рівнем всмоктування також мають глюкозознижувальний ефект [16, 29] свідчать про те, що хоча б частково терапевтичні впливи цього препарату є наслідком дії в шлунково-кишковому тракті.

Як препарат, який діє лише в межах кишечника, може впливати на системний обмін вуглеводів? З порушенням толерантності до глюкози пов'язані специфічні профілі мікробіоти [30]. Зміни останньої можуть впливати на метаболізм кишечника, в тому числі на виробіток масляної й оцтової кислот [24, 31]. Своєю чергою, ці метаболіти впливають на інсулінорезистентність організму-хазяїна та, відповідно, на контроль глікемії. Мікробіота кишечника також модифікує обмін глюкагоноподібного пептиду-1. Наприклад, зменшення вмісту лактобацил асоціюється з резистентністю до останнього внаслідок змін продукції оксиду азоту кишковими нейронами [32].

Слід, однак, зауважити, що метформін здатен впливати й на системний обмін вуглеводів через шлунково-кишкові механізми, не пов'язані з мікробіотою. Такими механізмами є зміни фізіології жовчних кислот і гормонів кишечника [27], а також гальмування глюконеогенезу в печінці під дією дуоденальної ААПК [33].

Метформін та імунна система

Клінічний досвід не надав доказів значимого впливу метформіну на функцію імунної системи, оскільки ні імунодефіцит, ні аутоімунні реакції не є його побічними ефектами. Хоча в клінічних дослідженнях дії метформіну на імунітет також не виявлено, лабораторні дослідження продемонстрували низку імуномодулюючих ефектів [34-45].

Було показано, що ААПК впливає на ефекторні відповіді Т-лімфоцитів [34]. Таким чином, наведені раніше докази того, що метформін гальмує окисне фосфорилування, спричиняючи активацію ААПК, можуть пояснювати вплив цього препарату на імунні

функції. Хоча здатність метформіну впливати на імунну систему шляхом зміни енергообміну клітин, які її утворюють, встановлена, залишається невідомим, на які субпопуляції імунних клітин найбільш виражено діє препарат і яким буде його ефект у різних клінічних ситуаціях. Нещодавні онко-імунологічні дослідження свідчать про активацію імунних функцій під дією метформіну [36-38], натомість випробування в інших галузях (при туберкульозі, розсіяному склерозі) демонструють протизапальний вплив [40-45].

Експеримент, у якому порівнювали ефективність метформіну як протипухлинного препарату в інтактних мишей і мишей з імунодефіцитом [36], продемонстрував його потужну протипухлинну активність у тварин із робочою імунною системою за рахунок збільшення кількості CD8-лімфоцитів, що інфільтрують пухлину. Ця активність була опосередкована впливом на ААПК. У лабораторному дослідженні також були отримані докази підсилення протипухлинного імунітету під дією іншого бігуаніда фенформіну [37], проте в цьому випадку бігуанід покращував функціонування імунної системи шляхом пригнічення гранулоцитарних супресорних клітин мієлоїдного походження. У лабораторній моделі вплив метформіну на імунну пам'ять асоціювався з покращенням ефективності протипухлинної вакцини зі значним зростанням виживаності організму-хазяїна [35]. Перспективами подальших досліджень є встановлення клінічної цінності отриманих даних, з'ясування

механізму дії метформіну та виявлення дозозалежності зв'язку.

Хоча наведені вище результати досліджень дозволяють припустити, що імуномодуюча дія бігуанідів може бути підґрунтям протипухлинної активності, є важливі застереження. По-перше, деякі моделі [4, 46] продемонстрували гальмування пухлинного росту під дією бігуанідів у мишей з імунодефіцитом, що може свідчити про включення в роботу механізмів, відмінних від імуномодуляції. По-друге, має бути доведена значимість проведених доклінічних досліджень для клінічної медицини, оскільки, незважаючи на багатообіцяючі доклінічні дані [47], перше рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження застосування метформіну в лікуванні раку підшлункової залози не змогло довести переваг цього препарату над плацебо [48].

Окремі дослідження свідчать про те, що в певних умовах метформін може виступати протизапальним чи імуносупресивним агентом. Так, в експерименті було отримано потужні докази на користь того, що метформін може пригнічувати запалення, яке асоціюється зі старінням [40] і раковими пухлинами [41]. В обох випадках було зафіксовано зменшення активації ядерного фактора κВ (nuclear factor κB, NF-κB) із відповідним зниженням секреції прозапальних цитокінів. Однак точний молекулярний механізм дії метформіну, що веде до інгібування NF-κB, ще потребує визначення. В експериментальному дослідженні також продемонстровано гальмування метформіном

вродженої імунної відповіді на грибову інфекцію ААПК-залежним шляхом [42], але клінічна цінність цього спостереження не відома.

У пілотному клінічному дослідженні за участю пацієнтів із розсіяним склерозом було показано, що метформін зменшує запалення в центральній нервовій системі та покращує прогноз хвороби [43], проте ці дані потребують підтвердження. Показано, що метформін здатен впливати на метаболізм CD4-лімфоцитів і зменшувати вираженість аутоімунних реакцій, покращуючи перебіг системного червоного вовчака в експериментальній моделі [44]. Метформін також зменшує запалення, асоційоване з туберкульозом легень [49], але для встановлення клінічної важливості цих даних необхідні подальші дослідження.

Як поєднати вражаючі та різноманітні впливи метформіну на імунну систему, виявлені в експерименті, і клінічний досвід, який не продемонстрував явних імуномодуючих ефектів препарату? Більшість клінічних досліджень функцій імунної системи в осіб, які вживають метформін, наприклад [50], застосовували відносно прості кінцеві точки на кшталт рівня С-реактивного протеїну. Хоча було виявлено зниження цього неспецифічного запального маркера під впливом метформіну, клінічна цінність цієї знахідки невідома. Імовірно, дія метформіну на імунну систему залежить від вихідного стану останньої. Наприклад, якщо певні аутоімунні хвороби асоціюються з експресією транспортерів метформіну на поверхні імуоефекторних клітин,

наслідки його прийому можуть відрізнятися від таких у пацієнтів із ЦД 2 типу, які лікуються цим препаратом. Таким чином, наразі невідомо, чи можуть бути важливими в клінічних умовах дані, отримані експериментальним шляхом.

Висновки

Метформін забезпечує низку клінічних переваг десяткам мільйонів людей із ЦД 2 типу. Лабораторні дослідження, розпочаті через кілька декад після схвалення цього препарату для лікування діабету, продовжують з'ясовувати механізми його дії. Як показано на рисунку, метформін чинить вагомий вплив на шлунково-кишковий тракт, оскільки концентрація препарату в просвіті кишечника значно перевищує концентрацію в крові. Ці шлунково-кишкові ефекти мають як місцеві, так і системні наслідки, в тому числі вплив метформіну, що всмоктався, на класичні (печінка) та нещодавно виявлені (імунна система, новоутворення) мішені. Дія метформіну на мікробіоту й імунну систему дозволяє потенційно застосовувати препарат не лише в лікуванні діабету, а й в онкології та геронтології [51-53]. Завданням майбутніх досліджень є визначення клітинної фармакокінетики метформіну та встановлення клінічної цінності наявних лабораторних досліджень [14].

Pollak M. The effects of metformin on gut microbiota and the immune system as research frontiers. Diabetologia. 2017; 60: 1662-1667.

Переклала з англ. Лариса Стрільчук



АНОНС

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

Харківська медична академія післядипломної освіти

Харківський національний медичний університет

Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Досягнення й перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» (19-ті Данилевські читання)

27-28 лютого 2020 року, м. Харків

Про місце проведення конференції буде повідомлено додатково.

Пріоритетні програмні питання

- Чинники та механізми формування ендокринопатій.
- Епідеміологія ендокринних захворювань: тенденції та прогнози.
- Сучасні методи діагностики, терапії та реабілітації хворих із ендокринною патологією.
- Удосконалення надання спеціалізованої ендокринологічної допомоги населенню.

Оргкомітет

Контакти: (057) 700-45-39, 700-45-42; тел./факс: (057) 700-45-38.
Олександр Вікторович Козаков: (067) 571-86-00.
Михайло Іванович Зубко: (067) 919-01-27.

Українська Асоціація клінічних ендокринологів

www.iem.net.ua

www.lavconsult.com.ua

facebook.com/EndoSchool

Науково-освітній Проект

Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:
Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ)
Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л. Шупика
Головні позаштатні лікарі-ендокринологи обласних УОЗ

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:
Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ),
Президент Української Асоціації клінічних ендокринологів, д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік М.Д. Тронько

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ»

ФОРМАТ:
інтерактивні лекції, майстер-класи, розбір клінічних випадків

ФАХ УЧАСНИКІВ:
ендокринологи, терапевти, лікарі загальної практики

Календар попередній ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2020:

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

- 20-22.02.20

- 23-25.04.20

- 18-20.06.20

- 10-12.09.20

- 29-31.10.20

- Київ

- Ужгород

- Івано-Франківськ

- Львів

- Одеса

044 33 77 951

www.lavconsult.com.ua

facebook.com/EndoSchool

endoschool@ukr.net

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів

Здоров'я України

11

В.І. Паньків, д.м.н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Стан щитоподібної залози та йодний дефіцит як барометр погоди в суспільстві

Сучасна медицина переживає період грандіозних, дійсно революційних змін, пов'язаних із широким упровадженням в усі сфери охорони здоров'я інноваційних технологій та результатів наукових досліджень. Унікальні можливості для діагностики та лікування надає й персоналізована медицина, підґрунтям для якої є не тільки великі масиви даних, але й індивідуальний підхід до кожного пацієнта.

Відомий канадський лікар, історик медицини і філософ сер Уільям Ослер ще понад століття тому стверджував, що медицина – це наука невизначеності та мистецтво вірогідності. Ми живемо в новому тисячолітті, і з нами – уся сила доказової медицини. Однак, на мою думку, цитата й досі залишається актуальною.

Ендокринологія, безумовно, належить до найзахоплюючого розділу медицини. Гормони здійснюють регуляцію функцій усіх систем органів людського організму. Відповідно, щоби добре розумітися в ендокринній патології, треба знати на достатньому рівні й усі суміжні спеціальності – від офтальмології до гнійної хірургії. Нам завжди є про що поговорити з колегами практично будь-якої іншої спеціальності. Безумовно, у своїй професійній діяльності лікарі різного фаху спілкуються один з одним. Але ви не так часто побачите пульмонолога і гастроентеролога, які спільно надають допомогу одному хворому. Кардіологи – не найчастіші учасники гінекологічних консилиумів. Ендокринологи ж постійно залучені в спілкування з більшістю своїх колег. Це потребує від нас не лише високого знання своєї спеціальності, але й добрих комунікативних навичок.

Часто вважають, що ендокринологи нічим, крім цукрового діабету й патології щитоподібної залози (ЩЗ), не займаються. Звісно, рутини, як і скрізь, вистачає. Трапляються дні, коли весь прийом заповнюють пацієнти без специфічних скарг, які мають у кращому разі банальний аутоімунний тиреоїдит у стані еутиреозу. Однак такі люди переконані, що всі проблеми в їхньому житті пов'язані з гормонами. Але так буває не завжди.

Зранку ви обговорюєте з кардіологом варіанти антиаритмічної терапії в пацієнта з аміодарон-індукованим тиреотоксикозом 2 типу, можливості корекції порушень фосфорно-кальцієвого обміну в пацієнта з хронічною хворобою нирок, після чого поспішаєте до хворого з підозрою на інсуліному. Під час цієї консультації телефонує невролог, щоби погодити план гормонального обстеження пацієнта з виявленою інциденталомою гіпофіза, а в двері стукає колега і просить оглянути пацієнтку з порушенням менструального циклу і безпліддям. Ми вже не зачіпаємо тему замісної гормональної терапії гендерно-інконгруентних людей, особливостей ведення пацієнтів, які віддають перевагу фармакологічній стимуляції набору м'язової маси, й інших наслідків ятрогенного використання гормональних препаратів. Ось саме таке різноманіття й зумовлює погляд на ендокринологію як на найцікавішу галузь медицини.

Вважаю, що всі міжнародні протоколи лікування захворювань, усі настанови, рекомендації – це шаблон, необхідний передусім для того, щоб не наробити дурниць і не завдати шкоди пацієнтам. Але далі лікар має думати і вирішувати, спираючись на контакт із людиною, в якій є певні проблеми. При менеджменті ендокринних захворювань ми діємо емпірично – йдемо шляхом підбору дози інсуліну й інших препаратів, заздалегідь оцінивши супутні патології, стан інших органів.

Необхідно враховувати все – від генетики до способу життя. Урешті-решт у медицині теж потрібний творчий підхід. Лікар не має боятися сумнівів, учитися мислити не завжди шаблоном, працюючи на перспективу пацієнта. А для цього треба постійно «тримати руку на пульсі» всіх інновацій науки.

Ось візьмемо цукровий діабет 2 типу. Тема актуальна та дуже цікава з усіх боків. Великі кошти в цій галузі стимулюють фармацевтичні компанії шукати нові препарати, проводити клінічні дослідження, так що доказової бази достатньо. Лікарі мають знати основні тралі та їхні результати, щоб орієнтуватися в спеціальності. UKPDS, VADT, ACCORD, ADVANCE, ORIGIN, STENO, EXAMINE, SAVOR, EMPA-REG, LEADER, CANVAS та інші – це не набір слів, а цілком реальні дані. Загалом основні аспекти все більше зміщуються в бік кардіології, яку ендокринологам також слід знати на належному рівні. Мій учитель – академік Андрій Семенович Єфімов ще півстоліття тому стверджував, що цукровий діабет (інсулінонезалежний, нині – 2 типу) – серцево-судинне захворювання, яке асоціюється з дуже високим кардіоваскулярним ризиком.

Щодо проблем тиреоїдології, то аж надто багато шарлатанів паразитують на цій проблемі, повний темряви й усіляких жахів. Разом із тим дуже важливо в цій сфері зберігати здоровий глузд, критично оцінювати і перевіряти ще раз усю інформацію, яка надходить. Утім, як і в будь-якій іншій сфері.

25 травня, якось непомітно на тлі бурхливих подій в Україні, промайнув Всесвітній день щитоподібної залози. Нагадаю, що він був започаткований з ініціативи Європейської тиреоїдної асоціації і відзначається щорічно з 2012 р. Ідея отримала широку підтримку у світовому професійному співтоваристві. Цього дня в багатьох країнах світу проводяться заходи, мета яких – підвищення рівня інформованості населення про захворювання ЩЗ, методи їх лікування й профілактики. Справді, частота захворювань ЩЗ постійно зростає, а зниження тиреоїдної функції відзначається у 2% людей і 8% осіб старше 60 років. Вузлові утворення ЩЗ виявляють за допомогою сучасних методів практично у 30% дорослих людей, зоб – збільшення розміру ЩЗ у регіонах йодного дефіциту, до яких, на жаль, належить уся Україна, – у 10-20% населення. Аналогічна ситуація спостерігається в більшості країн світу, і число пацієнтів із захворюваннями ЩЗ вимірюється вже десятками мільйонів. На різні захворювання ЩЗ страждає не менше 1/3 населення земної кулі.

Українці споживають утричі менше йоду, ніж необхідно, законопроекти щодо поетапного впровадження йодування солі відсутні. Тому годі й сподіватися на розв'язання проблеми йодного дефіциту в Україні в найближче десятиліття. Добре відомо, що причиною 65% випадків захворювань ЩЗ у дорослих і 95% дітей є недостатнє надходження йоду з їжею. Дефіцит йоду призводить до багатьох тяжких патологій: від невиношування вагітності аж до хвороби Альцгеймера. Дефіцит йоду має й соціальні наслідки. Так, він може посилювати девіантну



В.І. Паньків

поведінку підлітків і бути однією з причин низької успішності школярів. Згідно з Global Iodine Nutrition Scorecard щороку в Україні 382 тис. (80%) дітей народжуються з ризиком розладів через йодний дефіцит і далі розвиваються без споживання необхідної кількості йоду з їжею.

Водночас найефективніший, із погляду як медицини, так й економіки, спосіб боротьби з йодним дефіцитом – це максимально можливий перехід на використання йодованої харчової солі в побуті та харчовій промисловості. Успішний досвід ліквідації йододефіцитних захворювань саме в такий спосіб був реалізований у багатьох країнах. Подібна модель застосовується сьогодні в сусідній із нами Білорусі. В Україні йодовану сіль у харчуванні поки вживає менше 30% населення.

Тому в якості першого кроку пропоную використання йодованої солі, наприклад, у хлібобулочному виробництві. За висновком фахівців цієї галузі, це не лише не погіршує, а й покращує властивості хліба, не кажучи вже про користь завдяки поповненню йоду в раціоні. Послідовно застосування йодованої солі має впроваджуватися в інших галузях харчової промисловості та в побуті.

Настав час позбутися міфів про шкоду вживання йодованої солі. Лікарі підтверджують її абсолютну безпеку, адже йод міститься в солі у фармацевтичних концентраціях. **Прийом йоду не здатен призвести до надмірного утворення гормонів ЩЗ. Всесвітня організація охорони здоров'я вважає безпечною дозу йоду в 1000 мкг (1 мг) на добу.**

Безумовно, споживання йодованої солі позитивно позначиться на IQ тих, хто буде зачатий уже після початку її використання і перебуватиме на грудному вигодовуванні. У дітей віком понад 3 роки достатнє споживання йодованої солі приведе до зменшення числа випадків зоба, зокрема вузлових його форм. Такі діти (якщо розпочнеться реальна масова профілактика) на момент ліквідації йодного дефіциту розумнішими не стануть, але їхні діти й онуки отримають можливість реалізувати генетичний потенціал завдяки підвищенню на 10-15 пунктів свого IQ і зменшенню вдвічі вже через 10 років числа операцій на ЩЗ. Щодо популяції загалом, то звичка вживання йодованої солі захистить від шкідливого впливу на ЩЗ радіоактивного йоду.

Одразу хотілося б відповісти на ймовірні запитання щодо гіпертиреозу. Останній, як встановлено, не має жодного відношення до ліквідації йодного дефіциту, крім одного: це різко знизить уже через декілька років число функціональних автономій із гіперфункцією. Захворювань, при яких протипоказаний прийом йодованої солі, немає. Уникати вживання такої солі рекомендують лише в період підготовки до лікування радіоактивним йодом після видалення ЩЗ із приводу папілярної або фолікулярної карциноми за наявності метастазів.

Останніми роками ми спостерігаємо доволі тривожну тенденцію: багато ефективних профілактичних програм, і навіть обов'язкова вакцинація та збагачення харчових продуктів мікронутрієнтами, зазнають постійних атак із боку надзвичайно агресивно налаштованих груп із вельми своєрідними поглядами. І хоча цих людей очевидна меншість, вони, на жаль, паралізують багато ініціатив,

бенефіціарами яких можуть стати все або принаймні більшість населення. **Тому побоююся, що не тільки окремі індивідууми, а й суспільство в цілому перебуває нині в стані певного когнітивного дисонансу. Проблема в тому, наскільки цей дисонанс вплине на розумові здібності майбутніх поколінь.**

Що можна порадишити почати робити прямо зараз? Замініть звичайну сіль йодованою та додавайте її в готові охолоджені страви, щоби йод не випаровувався через нагрівання. Адже доволі складно щодня контролювати споживання денної норми йоду. Україна, як уже було зазначено, залишається однією з небагатьох країн, де відсутній закон про обов'язкове йодування солі. У більш як 140 країнах світу це дієвий метод боротьби з йододефіцитом. Природні джерела йоду – морепродукти, насамперед морська капуста. Жоден інший продукт не містить стільки йоду. Страви для дітей від першого року життя чи тих малюків, які вже перебувають на прикормі, мають бути приготовлені з використанням йодованої солі. Рекомендується також час від часу перевіряти рівень тиреотропного гормону (ТТГ).

Попри те що медицина – стародавня наука, у медичній практиці буває так, що нові методи діагностики й лікування застосовуються нарівні зі старими, а деякі традиційні підходи, які раніше не мали надійного обґрунтування, отримують солідну наукову підтримку. Це нагадує течію води в річці: бурхливу й стрімку в бистрині, повільну вздовж берегів і тиху – у затоках, де на дні можна побачити принесений паводками різноманітний непотріб та сміття, яке час від часу несподівано спливає на поверхню.

Улітку 2018 р. на популярному англомовному інтернет-сайті для лікарів «Medscape» з'явилася інформація про відклик компанією Westminster Pharmaceutical з аптечної мережі в США препарату гормонів ЩЗ через можливе забруднення сировини, яка виробляється в Китаї. Зрозуміло, що, з огляду на торговельну війну між двома державами,

ця публікація викликала численні коментарі. При цьому винуватцем скандалу був не просто фармацевтичний препарат, а «натурпродукт» із ЩЗ свиней, проблема ж виникла внаслідок низької культури заготівлі біологічної сировини на китайських бойнях. Препарати на основі подрібненої та висушеної ЩЗ мають доволі тривалу історію. Так, уперше лікування мікседеми препаратом з екстракту ЩЗ було науково описане в Англії ще в 1891 р., і майже впродовж століття цей засіб широко використовувався в клінічній практиці, аж поки в 1970-80-х рр. не був замінений синтетичним левотироксином (LT₄).

Відомо, що в США за кількістю виписаних рецептів (120 млн у 2014 р.) LT₄ перебуває на першому місці серед усіх лікарських препаратів, не враховуючи, звісно, тих, які вільно можна придбати в аптеках. На цьому величезному ринку завжди знайдеться місце й такому засобу, як лікарський продукт із висушеної і подрібненої ЩЗ свиней. Причина популярності препарату частково пояснюється аббревіатурою «NP», що означає «натуральний продукт». А для певної (і не такої вже маленької) групи споживачів залишається однозначною альтернативою невинної «хімії». Оскільки в тиреоїдних препаратах, які виробляються з біологічної сировини, присутній не лише тироксин (T₄), але й трийодтиронін (T₃), вони також можуть мати перевагу в пацієнтів із гіпотиреозом і можливим порушенням конверсії T₄ в T₃. Тому «антикварний препарат» отримав у США нове життя.

У 2013 р. було опубліковано подвійне сліпе перехресне рандомізоване дослідження, в якому «натуральний» тиреоїдний препарат (Armor) порівняли із синтетичним LT₄ (Syntroid). Цікаво, що автори не виявили суттєвих відмінностей у динаміці зменшення й зникнення симптомів гіпотиреозу і показників нейрофізіологічних тестів між двома групами. У той же час у пацієнтів на «натурпродукті» маса тіла зменшилася в середньому на 2,86 фунта (1,3 кг) більше проти тих, хто отримував LT₄.

Після завершення експерименту майже половина (49%) пацієнтів забажала продовжити лікування «натуральним» засобом, 13% – LT₄, а 23% не побачили відмінностей між препаратами. Однак у пацієнтів, які лікувалися препаратом зі свинячої ЩЗ, рівні ТТГ і T₃ в крові були достовірно вищі, а вільного й загального T₄ – нижчі в порівнянні з групою на LT₄.

Згадаємо, що наприкінці 1980-х рр. більшість пацієнтів із гіпотиреозом використовували тиреоїдні препарати, отримані з ЩЗ тварин. Згодом ці препарати були практично повністю витіснені синтетичним LT₄. Аналізуючи думки вчених, слід зазначити, що ризик від застосування «натуральних» тиреоїдних препаратів не більше за такий від призначення невеликих доз T₃ тим пацієнтам, в яких клінічні симптоми гіпотиреозу персистують на тлі лікування LT₄.

На мою думку, цей приклад слугує ілюстрацією того факту, що в клінічній практиці можливе співіснування нетрадиційних засобів (а висушена ЩЗ свиней використовувалася ще в Стародавньому Китаї) і сучасних синтезованих препаратів. Водночас необхідно наголосити: потрібен ретельний контроль якості і старовинних, і новітніх лікарських засобів. Наприклад, уміст T₄ і T₃ в препаратах із висушених ЩЗ свиней виробники сьогодні оцінюють методом мас-спектрометрії (а не просто за вмістом йоду, як того вимагає Фармакопея США).

Останніми роками, із розвитком інформаційних технологій і нагромадженням величезного обсягу знань, змінилися вимоги до поняття «хороший лікар». Інформації настільки багато, і з'являється вона настільки швидко з різних джерел, що практично неможливо прочитати кожну нову статтю, вивчити кожний новий факт навіть у рамках однієї спеціальності. Наразі хорошим є не той лікар, хто просто більше знає, а той, хто може знайти кращу інформацію найбільш ефективним шляхом і правильно застосувати її у своїй реальній практиці.

3



PRO/PRE BIOTIC

PRO/PRE BIOTIC 2020 II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС ПРО КОРИСНІ МІКРООРГАНІЗМИ

21 ЛЮТОГО 2020 року, м. Київ

PRO/PRE BIOTIC 2020 – це:

- Єдиний конгрес в Україні з питань про- та пребіотичної терапії.
- Сертифікат - 50 БАЛІВ.
- Колаборація міжнародного та вітчизняного досвіду з питань використання про- та пребіотиків.
- 7 іноземних спікерів-експертів у сфері гастроентерології, педіатрії, нутриціології, гінекології.
- Доповіді від провідних українських експертів.
- Більше 25 наукових доповідей, **БЕЗ РЕКЛАМИ.**

ДО УЧАСТІ ЗАПРОШУЮТЬСЯ ЛІКАРІ НАСТУПНИХ СПЕЦІАЛІЗАЦІЙ:

- Педіатрія та сімейна медицина
- Гінекологія, акушерство та неонатологія
- Гастроентерологія (доросла та дитяча)
- Дієтологія
- Алергологія та імунологія
- Дерматологія та косметологія

ЗАРЕЄСТРУВАТИСЯ НА ПОДІЮ ВЖЕ СЬОГДНІ:
WWW.PROPREBIOTIC.COM.UA
 +38 099 018 73 69, Сніжана



Головні спікери:

- BRUNO POT (Brussels)
- ARTHUR OUWENHARD (Finland)
- MARIYA PETROVA (Belgium)
- ALOJZ BOMBA (Slovakia)
- MAGALI COTDAILLAT-SIMMONS (France)
- HANS VERSTRAELLEN (Belgium)
- GORAN HAUSER (Croatia)



Львівський медичний форум

2020
07-09 квітня
ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ (вул. Коперника, 17)
26 МЕДИЧНА ВИСТАВКА
«ТанMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Організація та оснащення медичних закладів;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції;
- Страхова медицина

В рамках виставки:

- V спеціалізована експозиція «Медичний туризм»
- V спеціалізована експозиція «Реабілітація»

ОСНОВНІ ЗАХОДИ ФОРУМУ:

- 07 КВІТНЯ Міжнародна науково-практична конференція «НЕВРОЛОГІЧНА ПАТОЛОГІЯ – НОВІ ТЕНДЕНЦІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ З ПОЗИЦІЇ МІЖДИСЦИПЛІНАРНОГО ПІДХОДУ»
- 08 КВІТНЯ Всеукраїнська науково-практична конференція «РЕПРОДУКТИВНІ АСПЕКТИ ПІНЕКОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ»
- 08 КВІТНЯ Міжнародна науково-практична конференція «СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФІЗИЧНОЇ ТА РЕАБІЛІТАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ»
- 09 КВІТНЯ Науково-практична конференція з міжнародною участю «ДИТЯЧА АЛЕРГОЛОГІЯ ВЧОРА, СЬОГОДНІ І ЗАВТРА»
- 09 КВІТНЯ ПРАКТИЧНИЙ МАЙСТЕР-КЛАС ПО НОВІТНІМ ТЕХНОЛОГІЯМ В ГАЛУЗІ РЕАБІЛІТАЦІЇ

ПАРТНЕР ФОРУМУ: **ЮРИЯ-ФАРМ**

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ: **Гала-ЕКСПО**

Інформаційні партнери: **Гала-ЕКСПО**

Організатор форуму: **Гала-ЕКСПО**

www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/



Профілактика серцево-судинних ускладнень нові доказові дані —

Як відомо, цукровий діабет (ЦД) 2 типу являє собою дуже поширене в популяції дорослих осіб хронічне та прогресуюче захворювання, що характеризується розвитком мікро- й макроваскулярних ускладнень (Meigs J.B., 2003). Хоча сьогодні в арсеналі лікарів існують ефективні та різноманітні лікарські засоби для досягнення глікемічного контролю, смертність пацієнтів із ЦД 2 типу досі залишається високою. При цьому провідною її причиною стають серцево-судинні ускладнення. Так, серед пацієнтів із ЦД показник серцево-судинної смертності в 3 рази перевищує такий серед осіб без цього захворювання, а смертності від усіх причин – у 2 рази (Preis S.R. et al., 2009; Taylor K.S. et al., 2013).

Саме тому згідно з останніми рекомендаціями провідних асоціацій ендокринологів і кардіологів – Американської діабетологічної асоціації (ADA, 2018), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD, 2019), Американської колегії кардіологів (ACC, 2018), Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019) – профілактика фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій наразі розглядається як ключова мета лікування пацієнтів із ЦД 2 типу (Davies M.J. et al., 2018; Das S.R. et al., 2018; Cosentino F. et al., 2019). Задля її досягнення хворим у складі комплексної терапії традиційно призначають лікарські засоби 2 фармакотерапевтичних класів – антигіпертензивні та гіполіпідемічні препарати. Утім, протягом останніх років у розпорядженні клініцистів з'явилися принципово нові дані про те, що деякі інноваційні протидіабетичні препарати, зокрема представники класу агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), також мають здатність знижувати кардіоваскулярний ризик (Zelniker T.A. et al., 2019).

Отже, застосування цих сучасних препаратів відкриває можливості не тільки контролю глікемії та маси тіла, а й позитивного впливу на стан серцево-судинної системи у хворих на ЦД 2 типу.

ГПП-1 являє собою есенціальний інкретиновий гормон, який чинить трофічні ефекти на β -клітини підшлункової залози. ГПП-1 здатний стимулювати біосинтез інсуліну й експресію генів інсуліну, що робить його потужним цукрознижувальним агентом, який може модифікувати природний перебіг ЦД 2 типу (Lovshin J.A., 2017). Великим досягненням сучасної фармакології стало створення рекомбінантних аналогів ГПП-1, упровадження яких у клінічну практику дало змогу кардинально покращити комплексне лікування ЦД 2 типу.

Про неабиякий інтерес учених до багатогранних ефектів агоністів рецепторів ГПП-1 свідчить той факт, що останніми роками була проведена ціла низка досліджень із метою оцінки кардіоваскулярної безпеки та їх ефективності в пацієнтів із ЦД 2 типу. Кількість цих досліджень уже стала достатньою для систематизації їх результатів, і в другому півріччі 2019 р. побачили світ результати одразу 3 незалежних масштабних метааналізів рандомізованих клінічних досліджень (РКД), присвячених оцінці саме кардіоваскулярних наслідків терапії агоністами рецепторів ГПП-1. Безперечно, їх результати та висновки заслуговують на ретельний розгляд.

Так, у серпні цього року на сторінках авторитетного журналу The Lancet Diabetes & Endocrinology групою вчених із Великої Британії та Данії (Kristensen S.L. et al., 2019) був представлений систематичний метааналіз клінічних досліджень з оцінки впливу терапії агоністами рецепторів ГПП-1 на частоту серцево-судинних подій, смертність і ниркову функцію в пацієнтів із ЦД 2 типу.

У цьому огляді була зроблена спроба синтезувати доступні докази щодо насамперед кардіоваскулярних ефектів цих препаратів з огляду на різницю в їхній структурі та тривалості дії. З цієї метою в базах даних MEDLINE та в Кокранівському центральному реєстрі контрольованих клінічних випробувань автори виконали пошук плацебо-контрольованих досліджень (до 16 червня 2019 р.), у результатах яких повідомлялося би про частоту тяжких небажаних серцево-судинних подій (major adverse cardiac events – MACE). Із використанням моделі випадкових ефектів була здійснена оцінка загальних показників відносного ризику (BP) виникнення MACE, смерті

від усіх причин, госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН), погіршення ниркової функції та ключових критеріїв безпеки (тяжка гіпоглікемія, панкреатит і рак підшлункової залози). Також був здійснений окремий аналіз частоти MACE у декількох підгрупах на основі характеристик пацієнтів (анамнез серцево-судинного захворювання, індекс маси тіла (ІМТ), вік, вихідний рівень HbA_{1c} та вихідна розрахункова швидкість клубочкової фільтрації – рШКФ), тривалості дослідження, інтервалу дозування призначеного препарату та його структурної гомології.

Із 27 ідентифікованих під час скринінгу публікацій було відібрано 7 клінічних випробувань за участю загалом 56 004 учасників (табл. 1): дослідження ELIXA (ліксисенатид), LEADER (ліраглутид), SUSTAIN 6 (семаглутид), EXSCAL (екзенатид), Harmony Outcomes (албіглутид), REWIND (дулаглутид) і PIONEER 6 (пероральний семаглутид). Метааналіз їх результатів у цілому продемонстрував, що лікування агоністами рецепторів ГПП-1 знижувало частоту виникнення MACE на 12% (BP 0,88; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,82-0,94; $p<0,0001$) (табл. 2).

Лікування агоністами рецепторів ГПП-1 сприяло зниженню смертності від усіх причин на 12% (BP 0,88; 95% ДІ 0,83-0,95; $p=0,001$), госпіталізації з приводу СН – на 9% (BP 0,91; 95% ДІ 0,83-0,99; $p=0,028$), фатального чи нефатального інсульту – на 16%, ІМ – на 9%, комбінованої кінцевої точки погіршення функції нирок (поява мікроальбумінурії, зниження рШКФ або підвищення рівня креатиніну, прогресування хвороби нирок до термінальної стадії чи смерть через ураження нирок) – на 17% (BP 0,83; 95% ДІ 0,78-0,89; $p<0,0001$) (табл. 3). При цьому на тлі лікування агоністами рецепторів ГПП-1 не було виявлено жодного підвищення ризику розвитку тяжкої гіпоглікемії, панкреатиту чи раку підшлункової залози.

Таблиця 1. Вихідні характеристики та застосування агоністів рецепторів ГПП-1 у 7 дослідженнях, включених до метааналізу S.L. Kristensen і співавт. (2019)

	ELIXA (n=6068)	LEADER (n=9340)	SUSTAIN 6 (n=3297)	EXSCAL (n=14 752)	Harmony Outcomes (n=9463)	REWIND (n=9901)	PIONEER 6 (n=3183)
Препарат	Ліксисенатид	Ліраглутид	Семаглутид	Екзенатид	Албіглутид	Дулаглутид	Семаглутид
Структурна основа препарату	Екзендин-4	Людський ГПП-1	Людський ГПП-1	Екзендин-4	Людський ГПП-1	Людський ГПП-1	Людський ГПП-1
Шлях введення	Підшкірний	Підшкірний	Підшкірний	Підшкірний	Підшкірний	Підшкірний	Пероральний
Середній вік (стандартне відхилення)	60 (10) років	64 (7) років	65 (7) років	62 (9) років	64 (7) років	66 (7) років	66 (7) років
Стать							
Чоловіки	4207 (69%)	6003 (64%)	2002 (61%)	9149 (62%)	6569 (69%)	5312 (54%)	2176 (68%)
Жінки	1861 (31%)	3337 (36%)	1295 (39%)	5603 (38%)	2894 (31%)	4589 (46%)	1007 (32%)
Середній ІМТ (стандартне відхилення)	30,1 (5,6) кг/м ²	32,5 (6,3) кг/м ²	32,8 (6,2) кг/м ²	32,7 (6,4) кг/м ²	32,3 (5,9) кг/м ²	32,3 (5,7) кг/м ²	32,3 (6,5) кг/м ²
Тривалість ЦД 2 типу, років	9,2 (8,2)	12,8 (8,0)	13,9 (8,1)	13,1 (8,3)	14,2 (8,8)	10,6 (7,2)	14,9 (8,5)
Середній HbA_{1c} , %	7,7 (1,3)	8,7 (1,6)	8,7 (1,5)	8,1 (1,0)	8,7 (1,5)	7,3 (1,1)	8,2 (1,6)
Діагностоване ССЗ	6068 (100%)	7598 (81%)	2735 (83%)	10 782 (73%)	9463 (100%)	3114 (31%)	2695 (85%)
СН в анамнезі	1358 (22%)	1667 (18%)	777 (24%)	2389 (16%)	1922 (20%)	853 (9%)	388 (12%)
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	129 (17)	136 (18)	136 (17)	135 (17)	135 (17)	137 (17)	136 (18)

Таблиця 2. Ризик MACE та кожного з їх компонентів окремо на тлі застосування агоністів рецепторів ГПП-1 порівняно з плацебо (об'єднані дані)

	Агоністи рецепторів ГПП-1, n/N (%)	Плацебо, n/N (%)	BP (95% ДІ)	Значення p
MACE загалом (включає три компоненти – серцево-судинну смерть, ІМ або інсульт)	2948/27 977 (11%)	3304/28 027 (12%)	0,88 (0,82-0,94)	<0,0001
Серцево-судинна смерть	1277/27 977 (5%)	1471/28 027 (5%)	0,88 (0,81-0,96)	0,003
Фатальний або нефатальний ІМ	1540/27 977 (6%)	1662/28 027 (6%)	0,91 (0,84-1,00)	0,043
Фатальний або нефатальний інсульт	721/27 977 (3%)	852/28 027 (3%)	0,84 (0,76-0,93)	<0,0001

Таблиця 3. Смертність від усіх причин, частота госпіталізацій із приводу СН і несприятливих наслідків із боку нирок (об'єднані дані)

	Агоністи рецепторів ГПП-1, n/N (%)	Плацебо, n/N (%)	BP (95% ДІ)	Значення p
Смертність від усіх причин	1916/27 977 (7%)	2246/28 027 (8%)	0,88 (0,83-0,95)	0,001
Госпіталізація з приводу СН	936/27 977 (3%)	1016/28 027 (4%)	0,91 (0,83-0,99)	0,028
Комбінована кінцева точка ураження нирок (у тому числі мікроальбумінурія)	1716/20 160 (9%)	2017/20 142 (10%)	0,83 (0,78-0,89)	<0,0001
Погіршення ниркової функції	555/20 753 (3%)	662/20 762 (3%)	0,87 (0,73-1,03)	0,098

при цукровому діабеті 2 типу: нові реальні можливості

Результати цього найбільшого на сьогодні метааналізу, до якого були включені об'єднані дані 7 масштабних досліджень, продемонстрували, що агоністи рецепторів ГПП-1 достовірно знижують смертність, ризик серцево-судинних подій та погіршення функції нирок у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Більше того, порівняно з попередніми метааналізами, до цього були включені дані щодо більшої кількості пацієнтів без діагностованого захворювання серцево-судинної системи та дані щодо двох додаткових препаратів (дулаглутид і пероральна форма семаглутиду). Результати демонструють, що лікування агоністами рецепторів ГПП-1 знижувало ризик виникнення MACE та їх окремих складових, а також зменшувало смертність від усіх причин, частоту госпіталізацій із приводу СН і досягнення комбінованої кінцевої точки ураження нирок. Перевага впливу лікування цими препаратами на частоту виникнення MACE була стабільною в усіх підгрупах за винятком однієї, тому було висловлено припущення про те, що похідні екзендину-4, можливо, чинять менш виражений сприятливий кардіоваскулярний ефект. Стабільні й узгоджені ефекти агоністів рецепторів ГПП-1 були зафіксовані в підгрупах пацієнтів, виділених залежно від анамнезу серцево-судинного захворювання, ІМТ, віку, вихідного рівня HbA_{1c}, вихідної рШКФ, тривалості дослідження й інтервалу дозування призначеного препарату.

Практичні наслідки отримання вказаних доказів полягають у тому, що виявлені кардіопротекторні ефекти агоністів рецепторів ГПП-1, а також зменшення на тлі їх застосування ризику СН і погіршення ниркової функції відкривають перед лікарями важливі терапевтичні можливості зниження серцево-судинної захворюваності та смертності в пацієнтів із ЦД 2 типу.

У жовтні 2019 р. італійськими вченими (Manucci E. et al.) у журналі *Diabetes Obesity and Metabolism* був представлений оновлений метааналіз і підгруповий аналіз РКД із вивчення кардіоваскулярних ефектів терапії агоністами рецепторів ГПП-1 у пацієнтів із ЦД 2 типу із серцево-судинними подіями в анамнезі чи без таких.

Пошук контрольованих досліджень із вивчення впливу агоністів рецепторів ГПП-1 на кардіоваскулярні кінцеві точки здійснювався в базах даних MEDLINE, EMBASE, Кокранівській базі даних і на ресурсі *clinicaltrials.gov*. Обов'язковими критеріями включення дослідження виступали оцінка кардіоваскулярних наслідків лікування та тривалість періоду подальшого спостереження за хворими не менш ніж 52 тиж. Загалом до метааналізу було включено 7 плацебо-контрольованих клінічних досліджень високої якості, в ході яких агоністи рецепторів ГПП-1 (екзенатид, ліраглутид, ліксисенатид, албіглутид, дулаглутид і семаглутид) порівнювали з плацебо (табл. 4). Як головна кінцева точка в цьому метааналізі розглядалася частота MACE; як вторинні кінцеві точки – ІМ (нефатальний і фатальний), інсульт, серцево-судинна смертність і смертність від усіх причин, а також госпіталізація з приводу СН. За можливості проводився також порівняльний аналіз частоти розвитку MACE у таких підгрупах:

- пацієнти з уже діагностованим серцево-судинним захворюванням атеросклеротичного генезу порівняно з пацієнтами з наявністю лише декількох факторів кардіоваскулярного ризику;
- пацієнти чоловічої статі порівняно з пацієнтами жіночої статі;
- пацієнти віком ≥65 років порівняно з пацієнтами віком <65 років;
- пацієнти з різним ІМТ (≥30 кг/м² порівняно з <30 кг/м²);
- пацієнти, котрі проживають у різних географічних регіонах (Північна Америка, Європа, Азіатсько-Тихоокеанський регіон);
- пацієнти з різною рШКФ (<60 мл/хв порівняно з ≥60 мл/хв).

До того ж окремі підгрупові аналізи були проведені з метою порівняння ефектів агоністів рецепторів ГПП-1 короткої та тривалої дії, а також препаратів на основі рекомбінантного людського ГПП-1 (ліраглутид, албіглутид, дулаглутид, семаглутид) порівняно з агоністами рецепторів ГПП-1, подібними до екзендину (екзенатид, екзенатид із повільним вивільненням і ліксисенатид).

Загалом у всіх 7 дослідженнях, включених до цього метааналізу, було зареєстровано 2937 випадків MACE у групах застосування агоністів рецепторів ГПП-1 та 3309 – у контрольних групах.

Отримані результати засвідчили, що лікування агоністами рецепторів ГПП-1 було асоційоване з достовірним зменшенням частоти розвитку MACE (BP за критерієм Мантеля-Гензеля 0,87; 95% ДІ 0,81-0,93) (табл. 5).

Також було констатовано зниження серцево-судинної смертності (BP за критерієм Мантеля-Гензеля 0,88; 95% ДІ 0,80-0,96) та смертності від усіх причин (BP за критерієм Мантеля-Гензеля 0,90; 95% ДІ 0,82-0,98) (табл. 6), зменшення частоти ІМ (BP за критерієм Мантеля-Гензеля 0,91; 95% ДІ 0,84-0,98) та інсульту (BP за критерієм Мантеля-Гензеля 0,86; 95% ДІ 0,77-0,97). Результати щодо частоти госпіталізацій із приводу СН не були статистично достовірними (BP за критерієм Мантеля-Гензеля 0,93; 95% ДІ 0,83-1,04).

Цікаво, що тоді як терапія агоністами рецепторів ГПП-1 асоціювалася з достовірним зниженням частоти MACE у пацієнтів із діагностованими серцево-судинними захворюваннями атеросклеротичного генезу, в підгрупах пацієнтів із наявністю декількох факторів кардіоваскулярного ризику такого вираженого ефекту не спостерігалось. Можливо, протекторний ефект агоністів рецепторів ГПП-1 є менш вираженим у пацієнтів із низьким ризиком (у ситуації первинної профілактики), ніж у осіб із наявністю серцево-судинних подій в анамнезі. Також подальший статистичний аналіз у підгрупах продемонстрував, що статистично значуще зниження частоти MACE було асоційоване із застосуванням саме людських рекомбінантних агоністів рецепторів ГПП-1, а не препаратів, подібних за своєю структурою до екзендину. Це свідчить про те, що різниця в структурі агоністів рецепторів ГПП-1 також може позначатися на різниці в кардіоваскулярних ефектах.

Окремі метааналізи, виконані в підгрупах пацієнтів, продемонстрували достовірне зниження частоти MACE на тлі застосування агоністів рецепторів ГПП-1 незалежно від статі, віку та наявності ожиріння.

Таким чином, лікування цими інноваційними препаратами асоційовано зі зниженням серцево-судинної захворюваності та смертності в пацієнтів із ЦД 2 типу та високим кардіоваскулярним ризиком.

Але ймовірно, що лікування агоністами рецепторів ГПП-1 може чинити різні ефекти в рамках первинної та вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень, і це питання потребує подальшого ретельного вивчення.

Продовження на стор. 16.

Таблиця 4. Основні характеристики досліджень, включених до метааналізу Е. Мануссі та співавт. (2019)							
Назва дослідження (рік)	Досліджуваний препарат	Препарат порівняння	Тривалість дослідження, років	Пацієнти, n	Вік, років	Жінки, %	Пацієнти із ССЗ атеросклеротичного генезу, %
ELIXA (2015)	Ліксисенатид	Плацебо	2,1	6068	60,3	30,7	100
LEADER (2016)	Ліраглутид	Плацебо	3,8	9340	64,3	35,7	72,5
SUSTAIN 6 (2016)	Семаглутид	Плацебо	2,1	3297	64,6	39,3	83,0
EXSCEL (2017)	Екзенатид LAR	Плацебо	3,2	14752	62,0	38,0	73,1
HARMONY (2018)	Албіглутид	Плацебо	1,6	9463	64,1	30,5	100
REWIND (2019)	Дулаглутид	Плацебо	5,4	9901	66,2	46,4	20,6
PIONEER 6 (2019)	Семаглутид (пероральний)	Плацебо	1,3	3183	66,0	31,6	84,7

Таблиця 5. Ризик розвитку MACE на тлі терапії агоністами рецепторів ГПП-1 порівняно з плацебо в метааналізі Е. Мануссі та співавт. (2019)						
Дослідження	Агоністи рецепторів ГПП-1		Плацебо		BP за критерієм Мантеля-Гензеля (95% ДІ)	
	Події	Загальна кількість пацієнтів	Події	Загальна кількість пацієнтів		
ELIXA	389	3034	397	3034	0,98 (0,84-1,13)	
SUSTAIN 6	608	4668	694	4672	0,86 (0,76-0,97)	
LEADER	108	1648	146	1649	0,72 (0,56-0,94)	
EXSCEL	839	7356	905	7396	0,92 (0,84-1,02)	
Harmony Outcomes	338	4731	428	4732	0,77 (0,67-0,90)	
PIONEER 6	61	1591	76	1592	0,80 (0,56-1,12)	
REWIND	594	4949	663	4952	0,88 (0,78-0,99)	
Загалом (95% ДІ)		27 977		28 027	0,87 (0,81-0,93)	
Загальна кількість подій	2937		3309			

Профілактика серцево-судинних ускладнень при цукровому діабеті 2 типу: нові доказові дані — нові реальні можливості

Продовження. Початок на стор. 14.

Таблиця 6. Частота випадків смерті від усіх причин на тлі терапії агоністами рецепторів ГПП-1 порівняно з плацебо в метааналізі Е. Маніссі та співавт. (2019)					
Дослідження	Агоністи рецепторів ГПП-1		Плацебо		ВР за критерієм Мантеля-Гензеля (95% ДІ)
	Події	Загальна кількість пацієнтів	Події	Загальна кількість пацієнтів	
ELIXA	223	3034	211	3034	1,06 (0,87-1,29)
SUSTAIN 6	62	1648	60	1649	1,04 (0,72-1,49)
LEADER	381	4668	447	4672	0,84 (0,73-0,97)
EXSCEL	507	7356	584	7396	0,86 (0,76-0,98)
Harmony Outcomes	196	4731	205	4732	0,95 (0,78-1,17)
REWIND	536	4949	592	4952	0,89 (0,79-1,01)
PIONEER 6	23	1591	45	1592	0,50 (0,30-0,84)
Загалом (95% ДІ)		27977		28 027	0,90 (0,82-0,98)
Загальна кількість подій	1928		2144		

Нарешті, С.-М. Duan і співавт. у листопаді цього року в журналі Medicine опублікували систематичний огляд і метааналіз РКД за участю пацієнтів із ЦД 2 типу, котрий мав на меті оцінити загальні серцево-судинні наслідки терапії одним із сучасних представників класу агоністів рецепторів ГПП-1 – ліраглутидом – порівняно з плацебо або іншими референтними препаратами.

Ліраглутид являє собою інноваційний рекомбінантний аналог ГПП-1, амінокислотна послідовність якого на 97% ідентична такій ендогенного ГПП-1. Цей препарат чинить тривалу дію та призначається ін'єкційно лише 1 раз на добу. Ефективність ліраглутиду стосовно зниження рівнів глюкози крові була переконливо підтверджена в ході відповідних клінічних досліджень. Окрім того, багато попередніх досліджень продемонстрували, що терапія ліраглутидом асоціюється зі зниженням маси тіла й артеріального тиску (Du Q. et al., 2014; Robinson L.E. et al., 2013; Iepson E.W. et al., 2015).

Для вивчення кардіоваскулярних ефектів ліраглутиду автори відібрали в базах даних PubMed, Embase та Web of Knowledge відповідні РКД, які були

надруковані до 1 вересня 2017 р. Загалом обраним критеріям включення відповідали 8 досліджень, участь у яких у цілому взяли 14 608 пацієнтів (табл. 7).

Згідно з результатами метааналізу, в пацієнтів, які отримували терапію ліраглутидом, відзначався менший, аніж в інших групах порівняння, ризик виникнення тяжких МАСЕ, зокрема гострого ІМ, а також нижчі показники смертності від усіх причин і серцево-судинної смертності (табл. 8).

Проте в ході підгрупового аналізу МАСЕ достовірне зниження їх частоти спостерігалось лише в плацебо-контрольованих дослідженнях (ВР 0,89; 95% ДІ 0,83-0,96; P=0,004), а не в дослідженнях з активними препаратами порівняння. На думку авторів, це може пояснюватися надто малими розмірами вибірки в дослідженнях із порівняння ризику МАСЕ між ліраглутидом та іншими активними референтними препаратами. Крім того, згідно з наявними знаннями ризик виникнення МАСЕ корелював із рівнем HbA_{1c} у пацієнтів із ЦД 2 типу (Selvin E. et al., 2004), і попередні дослідження показали, що агоністи рецепторів ГПП-1 не демонструють достовірної різниці з точки зору зниження рівнів HbA_{1c} порівняно з інсуліну гларгіном і ліксисенатидом (Li W.X. et al., 2010; Htike Z.Z. et al., 2017). У сукупності ці докази можуть пояснити, чому лікування ліраглутидом не демонструє значущої різниці порівняно з іншими референтними препаратами в зниженні ризику МАСЕ у пацієнтів із ЦД 2 типу. Для підтвердження цього результату необхідно провести масштабніші та краще сплановані РКД.

Також метааналіз надав важливі докази щодо профілю кардіоваскулярної безпеки ліраглутиду в пацієнтів із ЦД 2 типу: відповідно до офіційної позиції Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), починаючи з 2009 р. аби препарати для лікування ЦД 2 типу були визнані безпечними, для них мають бути надані формальні докази відсутності будь-якого ризику та зокрема ризику МАСЕ, при цьому верхня

межа 95% ДІ має дорівнювати 1,30. Цей метааналіз виявив, що коефіцієнт захворюваності для МАСЕ при застосуванні ліраглутиду становив <1,0 порівняно з усіма референтними групами; верхня межа 95% ДІ також становила <1,0.

Варто зазначити, що в метааналізі були зроблені висновки стосовно зниження частоти МАСЕ лише для ліраглутиду. Тобто на підставі цих результатів не можна казати про те, що встановлений ступінь зниження кардіоваскулярного ризику є класовим ефектом агоністів рецепторів ГПП-1.

Гіпотетично сприятливий вплив ліраглутиду на кардіоваскулярний ризик можна пояснити певними механізмами. Добре відомо, що метаболічні фактори ризику тісно пов'язані із захворюваністю та смертністю в пацієнтів із ЦД 2 типу, а їх ефективний контроль може знизити як захворюваність, так і смертність (Yakoob M.Y. et al., 2016).

Як повідомлялося раніше, агоністи рецепторів ГПП-1 можуть ефективно впливати на метаболічні фактори ризику, включаючи рівні HbA_{1c}, масу тіла й артеріальний тиск (Sivertsen J. et al., 2012).

Рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе перехресне дослідження виявило, що лікування ліраглутидом може достовірно знижувати рівні біомаркерів кардіоваскулярного ризику, включаючи фактор некрозу пухлини та середньорегіональний проадренормедулін (MR-proADM); при цьому відомо, що зниження рівнів середньорегіонального пропердсердного натрійуретичного пептиду (MR-proANP) пов'язано з клінічними перевагами в пацієнтів із СН (von Scholtten B.J. et al., 2017). Водночас нещодавнє дослідження з вивчення агоніста рецепторів ГПП-1 албіглутиду продемонструвало відсутність його впливу на ризик МАСЕ у пацієнтів із ЦД 2 типу (Fisher M. et al., 2015). Ця різниця може пояснюватися більшою статистичною потужністю цього аналізу порівняно з попередніми. Можуть мати значення й інші фактори: наприклад, різні ефекти агоністів рецепторів ГПП-1 на частоту серцевих скорочень, збільшення якої вважається асоційованим із вищим кардіоваскулярним ризиком (Cooney M.T. et al., 2010; Perret-Guillaume C., 2009). Отже, фактори, що роблять свій внесок у ці розбіжності між албіглутидом і ліраглутидом, мають бути вивчені в наступних дослідженнях.

Підсумовуючи важливі результати, отримані в ході вищеповисаних 3 масштабних метааналізів, можна з упевненістю стверджувати, що впровадження в практику лікування пацієнтів із ЦД 2 типу інноваційних препаратів із класу агоністів рецепторів ГПП-1 (зокрема,

Таблиця 7. Характеристики досліджень, включених у метааналіз з оцінки серцево-судинних наслідків терапії ліраглутидом (Duan C.-M. et al., 2019)													
Автор (рік)	Опис дослідження	Кількість пацієнтів		Стать (чол/жін)	Середні значення				MACE	ІМ	Інсульт	Смертність	
		Ліраглутид	Препарати порівняння		Вік, років	ІМТ, кг/м²	Тривалість ЦД, років	HbA _{1c} , %				Від усіх причин	Серцево-судинна
Marre et al. (2009)	Як доповнення до глімепіриду	695	114 (плацебо)	405/404	56	30,0	7	8,4	3/2	3/2	0/0	0/0	0/0
Nauck et al. (2009)	Як доповнення до метформіну	724	232 (розиглітазон) 121 (плацебо)	462/465 495/350	56 57	29,8 31,2	7 7	8,4 8,4	3/2 6/0	3/2 5/0	0/0 1/0	0/0 1/0	0/0 0/0
Russell-Jones et al. (2009)	Як доповнення до глімепіриду та метформіну	232	242 (глімепірид) 115 (плацебо)	560/406 189/158	57 57	31,2 30,3	7 9	8,4 8,3	6/2 2/1	5/1 1/1	1/0 0/0	1/0 1/2	0/0 0/2
Zinman et al. (2009)	Як доповнення до метформіну та розиглітазону	355	234 (гларгін) 175 (плацебо)	273/193 302/228	57 55	30,8 33,7	9 9	8,3 8,5	2/5 1/0	1/3 1/0	0/0 0/0	1/2 0/0	0/2 0/0
Pratley et al. (2010)	Монотерапія	446	219 (ситагліптин)	352/313	55	32,8	6	8,4	3/2	2/1	0/0	1/2	0/2
Seino et al. (2010)	Монотерапія	268	132 (глібенкламід)	268/132	58	24,4	8	8,8	3/3	3/1	0/2	1/0	0/0
Garber et al. (2011)	Монотерапія	498	248 (глімепірид)	371/375	53	33	5	8,3	2/2	2/2	0/0	0/1	0/0
Marso et al. (2016)	Монотерапія	4668	4672 (плацебо)	6003/3337	64,3	32,5	12,7	8,7	948/1062	292/339	173/199	381/447	219/278

Таблиця 8. Ключові результати метааналізу С.-М. Duan і співавт. (2019)		
Групи	ВР (95% ДІ)	Значення p
МАСЕ (порівняно з усіма референтними препаратами)	0,89 (0,82-0,96)	0,002
МАСЕ (порівняно з плацебо)	0,89 (0,83-0,96)	0,004
МАСЕ (порівняно з іншими референтними препаратами)	0,58 (0,29-1,16)	0,122
ІМ (порівняно з усіма референтними препаратами)	0,85 (0,74-0,99)	0,036
Інсульт (порівняно з усіма референтними препаратами)	0,86 (0,70-1,04)	0,124
Смертність від усіх причин (порівняно з усіма референтними препаратами)	0,84 (0,74-0,96)	0,009
Серцево-судинна смертність (порівняно з усіма референтними препаратами)	0,77 (0,65-0,91)	0,002

ліраглутиду) дійсно відкриє нову сторінку в історії боротьби з цим захворюванням, причому не лише завдяки власне покращенню контролю глікемії, а й унаслідок їх додаткового сприятливого впливу на ризик виникнення серцево-судинних подій, який сьогодні можна вважати доведеним із позицій доказової медицини.

Підготувала Анжела Томічева

VICTOZA®

ВІКТОЗА® ліраглутид

Доведені переваги
для пацієнтів
з цукровим
діабетом 2 типу^{1,2}



Істотне зниження
маси тіла²



Глюкозозалежне
зниження HbA1c²



Зниження ризиків
серцево-судинних
катастроф^{1,2*}

✓ Для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу
2018 ADA^{***}/EASD консенсус рекомендує арГПП-1
з доведеним серцево-судинними перевагами³

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Віктоза® (VICTOZA®)

Реєстраційне посвідчення UA/12124/01/01, Наказ МОЗ України № 341 від 29.03.2017. **Склад:** діюча речовина: liraglutide; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду — аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виробленого за допомогою технології рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*. Одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл; допоміжні речовини: натрію гідрофосфат дигідрат, пропіленгліколь, фенол, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10BJ02. **Показання.** Препарат Віктоза® застосовують для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих як доповнення до дієти та фізичних вправ: - у монотерапії, коли застосування метформіну вважається недоцільним через непереносимість або протипоказання; - у комбінації з іншими засобами для лікування діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату, які вказані у списку допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту початкова доза — 0,6 мг ліраглутиду на добу. Через як мінімум 1 тиждень дозу слід підвищити до 1,2 мг. У деяких пацієнтів очікується поліпшення після збільшення дози з 1,2 мг до 1,8 мг і, ґрунтуючись на відповіді на лікування, для подальшого поліпшення контролю глікемії через як мінімум 1 тиждень лікування дозу можна підвищити до 1,8 мг. Добова доза вище 1,8 мг не рекомендується. Лікарський засіб Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії метформіном або комбінацією метформіну і тіазолідиніону. При цьому дози метформіну і тіазолідиніону, що застосовуються, можуть залишатися незмінними. Препарат Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії сульфонілсечовиною, комбінацією метформіну і сульфонілсечовини або інсуліном. При одночасному застосуванні Віктози® та сульфонілсечовини або інсуліну дозу сульфонілсечовини або інсуліну слід зменшити для того, щоб знизити ризик розвитку гіпоглікемії. **Спосіб введення.** Віктозу® не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат Віктоза® вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. Його можна ввести підшкірно в ділянку передньої черевної стінки, стегна або плеча. Місце і час ін'єкцій можна змінювати без корекції дози. Проте бажано вводити препарат Віктоза® приблизно в один і той же найбільш зручний час дня. **Побічні реакції.** У ході п'яти великих тривалих клінічних досліджень фази 3а більше 2500 пацієнтів отримували препарат Віктоза® окремо або його комбінацію з метформіном, з гліметіридом (з метформіном або без), сульфонілсечовиною (з метформіном або без) або з метформіном + розиглітазоном. Найбільш частими побічними ефектами протягом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічалися нудота і діарея, часто — блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкові розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх вираженість протягом декількох днів або тижнів зазвичай знижується. Також часто відзначалися головний біль і назофарингіт. Крім того, часто виникала гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Віктоза® одночасно з сульфонілсечовиною — дуже часто. Випадки тяжкої гіпоглікемії перш за все спостерігалися при комбінованому лікуванні з сульфонілсечовиною. Далі наведено перелік побічних реакцій, зареєстрованих протягом довготривалих клінічних досліджень фази 3а дослідження LEADER® (довготривале кардіоваскулярне дослідження), а також на основі спонтанних повідомлень, одержаних після виведення препарату на ринок. Частоту всіх побічних реакцій розраховано згідно з частотою поширеності в клінічних дослідженнях фази 3а. Оцінку частоти виникнення побічних ефектів проводили за такою шкалою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (не можна оцінити на підставі наявних даних). У кожній групі побічні ефекти наведені в порядку зниження їх серйозності. Порушення метаболізму і живлення: часто — гіпоглікемія, анорексія, зниження апетиту; нечасто — зневоднення*. Розлади нервової системи: часто — головний біль, запаморочення. Розлади травної системи: дуже часто — нудота, діарея; часто — блювання, диспепсія, біль у верхньому відділі черевної порожнини, запор, гастрит, метеоризм, здуття живота, гастроерозофагеальна рефлюксна хвороба, дискомфорт у шлунку, зубний біль, рідко — кишкова непрохідність; дуже рідко — (панкреатит, в тому числі некротичний панкреатит). Розлади серцево-судинної системи: часто — підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС). Розлади імунної системи: рідко — анафілактичні реакції. Інфекції та інвазії: часто — назофарингіт, бронхіт. Загальні розлади та стан місця введення: часто — втома, реакції в місцях ін'єкцій; нечасто — нездужання. Розлади функції нирок та сечовивідних шляхів: нечасто — гостра ниркова недостатність, порушення функції нирок. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин: часто — висипання; нечасто — кропив'янка, свербіж. Розлади з боку печінки та жовчних проток: нечасто — жовчнокам'яна хвороба, холецистит. Лабораторні дослідження: часто — підвищений рівень ліпази*, підвищений рівень амілази*. * Дані клінічних досліджень фази 3b та 4, в яких вони вимірювались. **Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування — 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°C — 8°C) подалі від морозильної камери. Не заморожувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°C або в холодильнику (2°C — 8°C). Не заморожувати. Для запобігання дії світла зберігати шприц-ручку із закритим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А/Т Ново Нордск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. Дата останнього перегляду 30.01.2019. # Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу перш ніж застосовувати або призначити препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики.

Література

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322.
2. Інструкція з медичного застосування препарату Віктоза®.
3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018;41(12):2669-2701. * У хворих на цукровий діабет 2 типу. ** Ново Нордск. *** Віктоза® — ліраглутид — аналог людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)

ТОВ «Ново Нордск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15. Телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.

Школа ендокринолога: сучасні тенденції в діагностиці та лікуванні ендокринних захворювань

За матеріалами науково-практичної конференції, 31 жовтня – 2 листопада, м. Одеса

Науково-освітній захід у рамках проєкту «Школа ендокринолога» був організований Асоціацією клінічних ендокринологів України і ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ). Учасники події мали змогу ознайомитися із сучасними стратегіями ведення пацієнтів з ендокринними захворюваннями та супутньою патологією відповідно до новітніх міжнародних рекомендацій.



Захід розпочався з виступу наукового керівника Школи ендокринолога, президента Асоціації клінічних ендокринологів України, віце-президента НАМН України, директора ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», академіка

НАМН України, доктора медичних наук, професора Миколи Дмитровича Тронька, який присвятив свою доповідь проблемі акромегалії в Україні.

Згідно з даними популяційних досліджень, поширеність акромегалії у світі становить 50-70 випадків на 1 млн населення, захворюваність – 3-4 нові випадки на 1 млн осіб у рік. Відповідно, розрахункова кількість випадків акромегалії в нашій країні наразі повинна становити 2500 (станом на 1 січня поточного року в Україні було близько 42 млн населення). Натомість фактична кількість хворих дорівнює приблизно 1000 осіб на загальну кількість населення, що свідчить про вкрай низький рівень первинної діагностики акромегалії в Україні.

Унаслідок невчасного виявлення хвороби пацієнти звертаються до лікарів уже за наявності яскравої клінічної картини, коли діагноз акромегалії не викликає сумнівів. Тому навіть за найменшої підозри щодо наявності цієї патології необхідно направити пацієнта на визначення в плазмі крові рівнів соматотропного гормону та ІФР-1. Також професор М.Д. Тронько відзначив важливість проведення програм первинного скринінгу серед осіб, які входять до групи ризику розвитку акромегалії.

На жаль, в Україні досі не розроблено уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги хворим на акромегалію, тож лікарі не мають змоги дотримуватися єдиних державних стандартів лікування цієї патології. З метою вирішення зазначеної проблеми необхідно створити в Міністерстві охорони здоров'я (МОЗ) України робочу групу експертів для оперативного прийняття рішень щодо діагностики, лікування, а також для обґрунтування обсягу державної допомоги хворим на акромегалію. Слід затвердити національний консенсус з діагностики та лікування акромегалії і створити уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на акромегалію.

Насамкінець академік М.Д. Тронько наголосив, що рання діагностика акромегалії є запорукою успішного лікування цього захворювання. Отже, важливою метою проєкту «Школа ендокринолога» є вдосконалення знань лікарів щодо виявлення та надання медичної допомоги як хворим на акромегалію, так і пацієнтам з іншою ендокринною патологією.



Сучасні настанови щодо менеджменту хворих на акромегалію висвітлив у своїй доповіді віце-президент Асоціації ендокринологів України, доктор медичних наук, професор Андрій Миколайович Кваченюк (ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»).

Згідно з документом «Консенсусна заява щодо результатів терапії акромегалії» (A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes, 2018), як первинна терапія пацієнтів з акромегалією рекомендоване хірургічне втручання, а саме метод трансфеноїдальної аденомектомії. Однак навіть у разі використання сучасних нейрохірургічних методик менш ніж у 65% випадків вдається досягти довгострокового контролю біохімічних показників. Саме тому лікування акромегалії та супутньої патології має здійснюватися у висококваліфікованому центрі пухлин гіпофіза та передбачати комплексний підхід із залученням багатопрофільної команди експертів.

У пацієнтів із персистуючим перебігом захворювання, незважаючи на оперативне втручання, рекомендовано застосовувати лікарські засоби 1-ї лінії лікування акромегалії, до яких відносять аналоги соматостатину (АС) I покоління (октреотид або ланреотид) та агоністи дофаміну (каберголін, приймають у комбінації з АС). У випадку мінімальної чи відсутньої відповіді на первинне медикаментозне лікування його змінюють на лікарський засіб 2-ї лінії пасиреотид (група АС).

Особливу увагу доповідач приділив перевагам застосування такого препарату, як пегвісомант, що належить до групи антагоністів рецепторів соматотропного гормону. Цей лікарський засіб використовується за неефективності препарату першого вибору та у хворих на акромегалію із супутнім цукровим діабетом (ЦД). Крім того, пегвісомант застосовується в комбінації з АС I покоління, що вважається оптимальною комбінацією при високому ризику прогресування пухлинного процесу. Пегвісомант вважається найефективнішим лікарським засобом, що дозволяє досягти біохімічного контролю ІФР-1 у понад 90% пацієнтів з акромегалією.

Завершуючи свій виступ, професор А.М. Кваченюк наголосив, що запорукою успішного лікування хворих на акромегалію є вчасне виявлення захворювання

та раціонально підібрана терапія на основі доказової медицини. Крім того, важливим у менеджменті акромегалії є надання медичної допомоги багатопрофільною командою експертів у висококваліфікованих центрах лікування пухлин гіпофіза. Це дозволить отримати максимальний терапевтичний ефект і забезпечити економічну вигоду для таких пацієнтів.



Сучасні рекомендації щодо ведення пацієнтів із ЦД і високим серцево-судинним ризиком (ССР) детально проаналізувала професор кафедри внутрішньої медицини № 2 Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук Сусанна Адольфівна Тихонова. На початку доповіді

професор С.А. Тихонова відзначила, що серцево-судинні захворювання (ССЗ) є однією з основних причин смерті пацієнтів із ЦД, їхня частка в структурі летальності цього контингенту становить приблизно 55%. Ризик розвитку інфаркту й інсульту в пацієнтів із ЦД зростає удвічі. Крім того, в дослідженні Association of Cardiometabolic Multimorbidity with Mortality (Danesh J., 2015) показано, що наявність ЦД і супутніх інфаркту міокарда (ІМ) чи інсульту в чоловіків віком 60 років зменшувало тривалість життя в середньому на 12 років. Відтак, великого значення у веденні хворих на ЦД набувають скринінг і вчасне лікування ССЗ.

Далі доповідач представила огляд оновлених рекомендацій з ведення діабету, предіабету та ССЗ, розроблених Європейським товариством кардіологів (European Society of Cardiology – ESC) спільно з Європейською асоціацією з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes – EASD), які було опубліковано в серпні поточного року. Зокрема, в настановах переглянуто градацію ССР у хворих на ЦД (табл.).

Одним з основних завдань лікарів-ендокринологів і кардіологів при веденні хворих на ЦД із супутньою серцево-судинною патологією є контроль факторів ССР. Насамперед важлива корекція дисліпідемій, що має на меті досягнення в пацієнтів цільових рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Для хворих дуже високого ССР рекомендовано знижувати ХС ЛПНЩ до цільового рівня 1,4 ммоль/л (не менш ніж на 50% від вихідного рівня), а в пацієнтів високого ССР – до 1,8 ммоль/л (не менш ніж на 50% від вихідного рівня). Цільовий рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів помірного ССР становить <2,5 ммоль/л. Препаратами першого вибору в лікуванні дисліпідемій у пацієнтів із ЦД і ССЗ є статини (аторвастатин, розувастатин).

Іншим фактором ризику, що потребує корекції в пацієнтів із ЦД, є супутня артеріальна

Таблиця. Серцево-судинний ризик у пацієнтів із цукровим діабетом (ESC/EASD, 2019)

Ризик	Характеристика пацієнтів
Дуже високий (>10%)	Пацієнти із ЦД та: • встановленим ССЗ; • ураженням органів-мішеней*; • >3 факторами ризику ССР**; • раннім початком ЦД (у віці <10 років) і його тривалістю понад 20 років
Високий (5-10%)	Пацієнти з тривалістю ЦД ≥10 років без ураження органів-мішеней та будь-яким додатковим фактором ССР
Помірний (<5%)	Пацієнти молодого віку (до 35 років у разі ЦД 1 типу та до 50 років при ЦД 2 типу), тривалість ЦД <10 років, відсутність інших факторів ССР

Примітки: * протеїнурія, швидкість клубочкової фільтрації ≤30 мл/хв/1,73 м², гіпертрофія лівого шлуночка, ретинопатія; ** вік, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, куріння, ожиріння.

гіпертензія (АГ). Для осіб із високим ССР цільовими значеннями артеріального тиску (АТ) є $\leq 130/80$ мм рт. ст. при хорошій переносимості. За наявності в пацієнта високого ризику ренальних і церебральних подій рекомендовано зменшувати систолічний АТ (САТ) до нижньої межі цільового рівня – не менше 120 мм рт. ст. В осіб віком понад 65 років слід підтримувати САТ на рівні 130-139 мм рт. ст.

Одним з основних напрямів менеджменту хворих на ЦД є коригування рівнів глюкози крові як самостійного фактора ССР, що передбачає призначення цукрознижувальної терапії. Сучасними гіпоглікемічними препаратами є інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (ІНГКТ-2), а саме емплагліфлозин, що використовується в комплексній цукрознижувальній терапії в пацієнтів із ЦД і високим або дуже високим ССР. За даними дослідження EMPA-REG OUTCOME (2015), використання емплагліфлозину порівняно з плацебо знижує ризик серцево-судинної смерті на 38%, госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН) – на 35%, смерті від різних причин (у тому числі внаслідок ССЗ, нефатального інфаркту чи інсульту) – на 32%. Цей факт свідчить про перевагу застосування емплагліфлозину в пацієнтів із ЦД та супутньою кардіоваскулярною патологією.

Підбиваючи підсумки, професор С.А. Тихонова відзначила, що ранній скринінг ССЗ у хворих на ЦД і вчасна корекція факторів кардіоваскулярного ризику чинять сприятливий прогностичний вплив на перебіг захворювання та подовження тривалості життя.



Не менш цікавою була доповідь **лікаря-ендокринолога, дієтолога Ольги Євгенівни Озерянської** (ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»), яка розглянула особливості різних методик обмеження калорійності раціону, проблему індивідуальної

непереносимості харчових продуктів, важливість збалансованого харчування та вплив біологічно активних речовин на організм людини. Доповідач зазначила, що в структурі факторів, які впливають на здоров'я людини, питома вага способу життя дорівнює приблизно 50%. Тому особливу увагу О.Є. Озерянська приділила темі збалансованого харчування та раціональному вживанню жирів і вуглеводів. За даними дослідження PURE (Prospective Urban and Rural Epidemiological Study, 2018), велика кількість жирів, у тому числі насичених, у раціоні асоціюється зі зниженням ризику смерті. Натомість надмірне споживання вуглеводів має протилежний ефект. Максимально позитивний вплив, що сприяв зниженню ризику смерті серед учасників дослідження, спостерігався при вживанні фруктів, овочів і бобових у кількості приблизно 3-4 порції на день (375-500 г/добу). Крім того, споживання фруктів та овочів мало більшу користь за умови відсутності їх термічної обробки.

Клінічні рекомендації з лікування дисліпідемій Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства атеросклерозу (European Atherosclerosis Society – EAS) зазначають, що для корекції факторів ССР важливою є не лише медикаментозна терапія, а й модифікація способу життя та правильна харчова поведінка. Крім того, ESC та EAS як основу корекції способу життя рекомендують застосування харчових добавок, а саме нутрицевтиків, повідомила О.Є. Озерянська. З урахуванням цього хворим на ЦД варто дотримуватися збалансованої дієти з акцентом на продукти, багаті біологічно активними речовинами, а також додатково приймати натуральні харчові добавки.



Провідний науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Олег Ігорович Іркін на прикладі реального клінічного випадку ознайомив учасників семінару

з алгоритмом лікування гострого ІМ і його ускладнення – СН – у пацієнтів із ЦД 2 типу. Згідно з рекомендаціями ESC (Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, 2017), ведення хворих у гострий період ІМ з рівнем глікемії на момент госпіталізації >10 ммоль/л передбачає таку стратегію цукрознижувальної терапії:

- відміна пероральних цукрознижувальних лікарських засобів і призначення ін'єкційного інсуліну;
- підтримання значень глікемії в межах від 5 до 10 ммоль/л. При цьому слід уникати зниження рівня глюкози крові $<3,9$ ммоль/л з метою попередження розвитку гіпоглікемії;
- здійснення глікемічного контролю кожні 4-6 год у пацієнтів похилого віку з тривалим анамнезом ЦД і ССЗ, а також зі значною супутньою патологією;
- у пацієнтів, які приймають препарати групи бігуанідів та ІНГКТ-2, необхідно здійснювати ретельний моніторинг функціонального стану нирок протягом 3 діб після процедури коронарентрикулографії.

Після стабілізації стану подальше ведення хворих на ЦД спрямоване на попередження розвитку ускладнень основної патології та коморбідного ССЗ. Основними компонентами зазначеної стратегії є раціонально підібрана цукрознижувальна терапія та модифікація способу життя. Згідно з рекомендаціями ADA та EASD (2018), з метою зниження ССР у хворих на ЦД поряд із препаратами базисної цукрознижувальної терапії (метформін) слід застосовувати ІНГКТ-2.

У дослідженні Т.А. Zelniker і співавт. (2019) прийом лікарських засобів цієї групи в пацієнтів із виявленими ССЗ забезпечував достовірне зниження частоти розвитку великих кардіоваскулярних подій на 11%. Крім того, відзначалася здатність ІНГКТ-2 знижувати ризик серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу СН на 23% як у пацієнтів з атеросклеротичним ССЗ і супутньою СН, так і в осіб без кардіоваскулярної патології. Резюмуючи сказане, О.І. Іркін відмітив, що на фоні гіпоглікемічної комбінованої терапії додаткове застосування ІНГКТ-2 дозволяє подовжити тривалість та підвищити якість життя пацієнтів із ЦД та високим і дуже високим ССР.



Логічним продовженням попереднього виступу стала доповідь **кандидата медичних наук Ярослава Михайловича Лутая** (ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»), у якій детально було розглянуто особливості фармакологічного впливу ІНГКТ-2 на функцію нирок. Пацієнтам

із ЦД 2 типу та супутньою СН рекомендовано застосовувати препарати групи ІНГКТ-2, серед яких важливе місце посідає дапагліфлозин, що має клінічно доведені кардіо- та нефропротекторні властивості. Відповідно до результатів дослідження DAPA-HF (2019), терапія дапагліфлозином асоціювалася зі зниженням відносного ризику смерті внаслідок ССЗ і госпіталізації з приводу СН на 26%. Поряд із цим дапагліфлозин також знижував ризик смерті внаслідок різних причин на 17%.

За даними J.V. McMurray і співавт. (2019), дапагліфлозин чинить діуретичний ефект за рахунок впливу на реабсорбцію глюкози в проксимальних відділах ниркових каналців. На відміну від петльових діуретиків цей препарат вибірково зменшує

накопичення інтерстиціальної рідини з мінімальною зміною об'єму циркулюючої крові. Нефропротекторний вплив досягається здатністю розширювати діаметр приносячої артерії і, як наслідок, знижувати внутрішньоклубочковий тиск. Крім того, відмічаються позитивні кардіоваскулярні властивості препаратів завдяки антигіпертрофічному й антиатеросклеротичному ефекту, що потенційно забезпечує збереження функції міокарда, а отже, запобігає розвитку СН.

Наприкінці виступу Я.М. Лутай зазначив, що, згідно з даними сучасних досліджень, ефективність і безпека застосування дапагліфлозину не викликають сумнівів. Таким чином, використання цього препарату в комплексній цукрознижувальній терапії є запорукою успішного лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та супутньою СН.



Керівник відділу гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», доктор медичних наук Лариса Анатоліївна Міщенко детально розглянула стратегії зниження ризику кардіоваскулярних захворювань у пацієнтів із ЦД 2 типу. За даними деяких досліджень, приблизно 70% пацієнтів із ЦД 2 типу помирають від ССЗ атеросклеротичного генезу (ІМ, мозковий інсульт, раптова серцева смерть). Доповідач також вказала на удвічі підвищений у таких хворих ризик смерті від будь-яких причин, натомість ризик смерті від ССЗ у цих пацієнтів зростає в 3,3 разу.

Стратегії ведення пацієнтів із ЦД 2 типу передбачають застосування статинотерапії та лікування, спрямованого на корекцію підвищеного АТ і гіперглікемії. Використання ліпідознижувальних препаратів у разі дисліпідемії попереджує розвиток ССЗ і зменшує ризик смерті від будь-яких причин. Особливу увагу Л.А. Міщенко звернула на проблему АГ, адже понад 90% гіпертензивних пацієнтів страждають на ЦД 2 типу.

Далі лектор розглянула алгоритм цукрознижувальної терапії згідно зі спільними рекомендаціями ESC та EASD (Clinical Practice Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Diseases, 2019). Як зазначалося в попередніх доповідях, у хворих із високим і дуже високим ССР, крім базисного лікування гіперглікемії, рекомендовано застосовувати такі новітні групи цукрознижувальних препаратів, як ІНГКТ-2 та агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1). Ці препарати здійснили революцію в цукрознижувальній терапії завдяки своїй здатності зменшувати кардіоваскулярний ризик.

Особливу увагу доповідач приділила групі арГПП-1, серед яких важливе місце займає ліраглутид. За даними дослідження LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results, 2018), застосування ліраглутиду істотно знижувало частоту кардіоваскулярної смерті, нефатальних ІМ та інсульту. На фоні терапії цим препаратом відзначалися нижчі рівні розвитку та прогресування діабетичної нефропатії (Mann J.F. et al., 2017). Отже, застосування цього гіпоглікемічного засобу має велике значення в сучасній комплексній терапії хворих на ЦД із високим і дуже високим ССР.

Протягом трьох продуктивних і насичених днів науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога» присутні отримали надзвичайно важливу інформацію щодо діагностики та лікування найпоширеніших ендокринологічних захворювань і супутньої патології. Доповіді у форматі інтерактивних лекцій, розгляду клінічних випадків і майстер-класів передбачали активне залучення до обговорення дискусійних питань, що дозволило учасникам заходу максимально засвоїти отримані знання.

Підготувала **Лілія Нестеровська**

Нові дані про базальні інсуліни — нові можливості в лікуванні цукрового діабету

На початку грудня в Києві відбулися прес-ланч і науковий симпозиум, присвячені новим даним про базальні інсуліни та відповідним новим можливостям у лікуванні цукрового діабету (ЦД).



Завідувач кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Юлія Ігорівна Комісаренко представила аудиторії доповідь на тему «Лікування ЦД в Україні: чи потрібні нам зміни?».

Порівняння українських і європейських показників у галузі діабетології невтішне. Так, в Україні інсулінотерапії підлягає 17% хворих на ЦД, а у Європі – 26%. Компенсованими є лише 10% українських хворих і 37% пацієнтів європейських країн. У Євросоюзі переважна кількість пацієнтів лікується аналогами інсуліну. Частота призначення останніх у різних країнах Європи варіює в межах 33-90%. Цікаво, що немає чіткої кореляції між застосуванням аналогових інсулінів і рівнем забезпеченості країни. Наприклад, у Румунії 96,6% інсулінозалежних пацієнтів отримують саме аналоговий інсулін. Безкоштовний людський інсулін є невід'ємною частиною універсальних систем охорони здоров'я майже в усіх країнах Європи. У більшості країн розуміють користь аналогових інсулінів і тому намагаються включити їх до звичайних програм реімбурсації. Наприклад, іспанські статистичні дані 2000-2014 рр. яскраво демонструють поступове зниження частки використання людських інсулінів (нейтральний протамін Хагедорна – НПХ) на тлі збільшення призначення аналогів інсуліну.

В Україні аналоги інсуліну отримують лише 15% із 204,4 тис. інсулінозалежних хворих. Частка осіб, які отримують шанс на терапію аналогами інсуліну, залежить від того, наскільки місцеві бюджети готові виділяти кошти на потреби людей із ЦД. Найбільша частка пацієнтів, які лікуються аналогами інсуліну, визначається в Закарпатській (23% усіх інсулінозалежних хворих), Тернопільській (20%), Сумській (17%), Дніпропетровській (16%), Київській (16%) і Миколаївській (16%) областях, а найменша – в Кіровоградській (9%) і Херсонській (6%) областях.

На думку лікарів, бар'єрами при призначенні аналогів інсуліну є сумніви у вагомих перевагах останніх над НПХ, їх більша вартість, недостатній досвід застосування, певні адміністративні перешкоди.

Чому у світі віддають перевагу аналогам інсуліну? Зокрема, через наближеність профілю фармакокінетики та фармакодинаміки аналогів інсуліну до природної дії цього гормону; тривалішу дію базальних аналогів інсуліну; меншу варіабельність і кращу прогнозованість ефекту; нижчий ризик гіпоглікемії (особливо нічної); сприятливий вплив на масу тіла.

За даними реєстру 2018 р., серед пацієнтів із ЦД в Україні, котрі отримують інсулін, 91% осіб декомпенсовані (Кондрацька І.М., 2018). Серед хворих, які лікуються аналогами інсуліну, ця статистика інакша: декомпенсовані лише 33%, тобто майже втричі менше. Кількість ускладнень у пацієнтів із ЦД, які отримують інсулін, також є досить великою. На 204 тис. таких хворих зафіксовано 3248 ампутацій, 859 інсультів і 440 інфарктів. Унаслідок інвалідизації у зв'язку з ЦД на нашу державу падає велике економічне навантаження. Щорічно в Україні реєструється близько 5 тис. осіб з інвалідністю внаслідок ЦД, із яких 74% – працездатного віку. Втрата валового внутрішнього продукту з цієї причини становить 192 тис. грн на одну працездатну особу щорічно. Середній розмір призначеної місячної пенсії з інвалідності становить 2000 грн, а це близько 120 млн грн додаткових щорічних виплат. Загалом близько 50% витрат, пов'язаних із діабетом, припадають на лікування ускладнень, у тому числі макроваскулярних (14%), мікроваскулярних (10%), діабетичної стопи (10%), гіпоглікемії (14%).

Загальний позитивний вплив аналогових інсулінів на пацієнтів визначається низьким ризиком гіпоглікемії, меншою частотою госпіталізацій і кількістю ін'єкцій на добу, зручністю пристроїв для самостійного введення (Riddel M.C. et al., 2003). Не викликає сумнівів, що аналогові інсуліни, з погляду пацієнта, мають вищий стандарт якості в терапії ЦД.

Метою програми спостереження IDEAL (2011) була порівняльна клініко-економічна оцінка застосування інсуліну гларгін та інсуліну НПХ у 349 пацієнтів із ЦД 2 типу в реальній клінічній практиці в Україні. У роботі програми

взяли участь 30 центрів; за пацієнтами спостерігали впродовж 6 міс. Дослідження IDEAL показало, що застосування інсуліну гларгін супроводжується меншим числом гіпоглікемії (зокрема нічних і тяжких) порівняно з інсуліном НПХ. Проведений фармакоеконічний аналіз виявив: незважаючи на вищу номінальну вартість інсуліну гларгін порівняно з інсуліном НПХ, перший має переваги за такими параметрами, як коефіцієнт «витрати/ефективність» (у 2,8 раза нижчий для інсуліну гларгін); вартість досягнення компенсації впродовж 6 міс (у 2,8 раза нижча для інсуліну гларгін); фінансові втрати внаслідок тимчасової непрацездатності (в 1,8 раза менші для інсуліну гларгін); коефіцієнт ефективності вкладень (у 8 разів більший для інсуліну гларгін) (Бездетко Н.В., Кириченко Н.Н., 2014).

Професор Ю.І. Комісаренко підсумувала, що людським інсулінам властива низка клінічно значущих недоліків. Своєю чергою, аналоги інсуліну характеризуються перевагою над останніми, в тому числі у зв'язку з нижчим ризиком гіпоглікемії, що дає більше можливостей досягнути глікемічних цілей. Отже, цінність аналогів інсуліну перевищує їх вартість.



Почесний лікар-консультант з ендокринології та ЦД, невідкладної медицини, клінічний директор із діабету клініки Вест-Мідлендса (Велика Британія), доктор медичних наук, професор Вінод Пател у своєму виступі охарактеризував клінічне впровадження результатів дослідження BRIGTH і можливості інсуліну гларгін-300 у лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу.

Згідно з результатами британського проспективного дослідження UKPDS, зменшення рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) на 1% сприяє зменшенню ризику ампутацій або захворювань периферичних кровоносних судин із летальним результатом на 43%; мікросудинних ускладнень, наприклад захворювань нирок і втрати зору, – на 37%; летальних випадків, пов'язаних із ЦД, – на 21%; інфаркту міокарда – на 14%; інсульту – на 12%.

Для полегшення контролю за факторами ризику професор В. Пател із колегами розробили та впровадили систему менеджменту ЦД у Великій Британії – так звану алфавітну стратегію лікування, що включає такі пункти: А – Advice on Lifestyle: контроль раціону харчування та маси тіла, фізичні навантаження, утримання від куріння; В – Blood Pressure: цільовий артеріальний тиск $\leq 140/80$ мм рт. ст.; С – Cholesterol & Chronic Kidney Disease Prevention: зниження рівня загального холестерину в крові до рівня ≈ 4 ммоль/л; D – Diabetes Control: цільовий показник HbA_{1c} – 7,5% (звичайна ціль), в ідеалі – 6,5%; додаткова мета контролю – рідкісні епізоди гіпоглікемії або їх повна відсутність; Е – Eyes: офтальмологічне обстеження хоча б раз на рік; F – Feet: обстеження стоп хоча б раз на рік; G – Guardian Drugs: протекторні препарати, в тому числі інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину, ацетилсаліцилова кислота в дозі 75 мг. Цей контрольний список являє собою багатфакторний підхід до ведення пацієнтів із ЦД і перелічує основні параметри, котрі слід контролювати.

Професор В. Пател представив аудиторії клінічний випадок пацієнта 58 років, який страждає на ЦД протягом 8 років. План медикаментозного лікування включає аторвастатин 20 мг на ніч, раміприл 10 мг 1 раз на добу, метформін 850 мг 3 рази на добу, інсулін НПХ 12 одиниць зранку та 12 одиниць на ніч. На тлі лікування рівні глюкози натще дуже мінливі, наявні головні болі. В анамнезі – непереносимість інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2 типу й агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1. Певне покращення спостерігається лише за умови прийому препаратів дипептидилпептидази-4. Клінічні показники хворого: артеріальний тиск – 136/84 мм рт. ст., загальний холестерин – 4,2 ммоль/л, холестерин ліпопротеїнів високої щільності – 2,1 ммоль/л, холестерин ліпопротеїнів низької щільності – 1,0 ммоль/л, HbA_{1c} – 8,4%, глюкоза плазми натще – 3,2-12,2 ммоль/л, постпрандіальна глюкоза – 7-10 ммоль/л, креатинін – 118 мкмоль/л, розрахована швидкість клубочкової фільтрації – 64 мл/хв, сечовина – 4,0 ммоль/л. В анамнезі – лазерне втручання

з приводу діабетичної макулопатії. Доповідач поставив аудиторії запитання стосовно оптимальної тактики в цьому випадку: продовження тієї самої схеми терапії, титрація дози людського інсуліну, перехід на аналог базального інсуліну чи додавання інсуліну короткої дії. Причиною неадекватного контролю діабету в пацієнта може бути неадекватна інсулінотерапія, тому найкращим вибором у такому випадку є перехід на аналог інсуліну.

За даними Р. Aschner і співавт. (2018), 85,9% пацієнтів, які застосовують інсуліни в поєднанні з пероральними цукрознижувальними препаратами, та 79,3% хворих, які лікуються лише інсулінами, не досягають цільового показника HbA_{1c}. Основними причинами неефективності терапії інсуліном є висока вартість аналогів інсуліну, відсутність досвіду титрації в лікарів, недостатнє навчання пацієнта, занадто мала доза інсуліну, страх гіпоглікемії. 75,5% лікарів зізналися, що застосовували б агресивнішу тактику терапії, якби не ризик гіпоглікемії на тлі застосування інсуліну (Russell-Jones D. et al., 2018).

Терапія інсуліном складається з двох етапів: початок терапії / титрація та підтримувальна терапія. У клінічних дослідженнях період титрації відбувається в перші 8-12 тиж після початку інсулінотерапії, хоча в реальному житті поступове нарощення дози інсуліну до досягнення цілей глікемії може тривати й довше. У період титрації спостерігається найбільше зростання дози, що практично не змінюється під час підтримувальної терапії, а також найбільше зниження HbA_{1c}. Період підтримувальної терапії визначається як період, коли доза інсуліну залишається стабільною, крім випадків, коли потрібна корекція дози з міркувань безпеки (наприклад, у разі гіпоглікемії).

До ретроспективного аналізу D. Maurício та співавт. (2016) були включені 40627 пацієнтів із ЦД 2 типу з п'яти європейських країн і США, що розпочинали терапію базальним інсуліном уперше. За 24 міс показника HbA_{1c} $\leq 7\%$ досягли 27,8% учасників. Неспроможність досягти цільового HbA_{1c} через 3 міс була пов'язана з підвищеним ризиком недосягнення його й через 24 міс. Отже, оскільки рання відповідь на терапію була прогностичним фактором тривалішого глікемічного контролю в майбутньому, ці результати підтверджують необхідність раннього контролю глікемії.

Упродовж 24 міс спостереження 8,9% пацієнтів перенесли щонайменше один епізод гіпоглікемії. Аналіз показав, що гіпоглікемія протягом стартового трьохмісячного періоду була прогностичним фактором ризику гіпоглікемії надалі (впродовж 3-24 міс спостереження).

Слід зауважити, що нове покоління аналогів інсуліну тривалої дії набуває ознак ідеального базального інсуліну, до яких належить мінімальний ризик розвитку гіпоглікемії. Це відрізняє аналоги інсуліну від НПХ, за умови застосування якого пацієнт завжди балансує між гіпер- і гіпоглікемією. Чим небезпечні гіпоглікемічні стани? З боку головного мозку – тимчасовою втратою свідомості з подальшим розвитком когнітивної дисфункції, несприятливими психологічними впливами, судомами, розвитком коми чи навіть смертю; з боку опорно-рухового апарату – падіннями, нещасними випадками (наприклад, під час водіння автомобіля), переломами, вивихами; з боку серцево-судинної системи – міокардіальною ішемією (стенокардія й інфаркт міокарда), порушеннями серцевого ритму, тривалою аномальною реполяризацією серця, подовженням інтервалу QT, раптовою смертю.

Історія інсулінів розпочалася в 1922 р., коли цей гормон було вперше введено хворому на ЦД із лікувальною метою. У 1936 р. було створено протамін-цинковий препарат, у 1946 р. – НПХ, у 1951 р. – інсулін ленте. Наступні революційні винаходи було зроблено вже у ХХ ст.: створено аналоги інсуліну I покоління – інсулін гларгін-100 (2000 р.) та інсулін дегетімір (2005 р.). У 2015 та 2017 рр. винайдено аналоги інсуліну II покоління – інсулін гларгін-300 та інсулін деглюдек відповідно (Kirby, 2012). Порівняння гларгіну-300 та деглюдеку виявило більш постійні параметри фармакокінетики та фармакодинаміки в першого (Bailey T.S. et al., 2017; Heise T. et al., 2017).

Роль базальних аналогів інсуліну відповідає потребам пацієнтів. Функція аналогового інсуліну тривалої дії – імітувати ендогенне вироблення інсуліну натще, що спостерігається в здорових людей, тобто забезпечувати постійні та стійкі концентрації інсуліну протягом дня. Інсулін тривалої дії має забезпечувати низькі добові (24 год) коливання глікемії та високу відтворюваність між днями (Becker et al., 2015).

Фармакокінетичні характеристики базальних аналогів інсуліну забезпечують точне дозування та титрацію й дають змогу поліпшити глікемічний контроль за мінімізацією ризику гіпоглікемії. Перевага аналогів інсуліну II покоління порівняно з I поколінням – це безпека щодо зниження ризику гіпоглікемії.

Чи є різниця між аналогами інсуліну II покоління? Дослідження BRIGHT стало першим прямим порівняльним рандомізованим контрольованим дослідженням, метою якого було зіставлення ефективності та безпеки гларгіну-300 та інсуліну деглюдек у пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі раніше не підлягали інсулінотерапії. У дослідженні взяли участь 929 пацієнтів із 155 центрів у Болгарії, Хорватії, Чехії, Данії, Франції, Греції, Угорщині, Ізраїлю, Італії, Румунії, Сербії, Словаччині, Швеції, Швейцарії, Великій Британії та США. Результати виявили однакову ефективність гларгіну-300 та інсуліну деглюдек-100 у зниженні HbA_{1c} та глюкози плазми крові натще. Протягом періоду дослідження та періоду підтримувальної терапії частота гіпоглікемії в будь-який час доби та нічної гіпоглікемії були зіставними. Упродовж періоду титрації (0-12 тиж) частота гіпоглікемії в будь-який час доби та нічної гіпоглікемії були достовірно нижче при застосуванні гларгіну-300. Окремий порівняльний аналіз гларгіну-300 та інсуліну деглюдек у осіб із ЦД 2 типу та порушеннями функції нирок виявив більш значне зниження HbA_{1c} на тлі прийому гларгіну-300 та зіставну частоту гіпоглікемії впродовж усього періоду дослідження (Rosenstock J. et al., 2018).

Отже, яке значення дослідження BRIGHT для клінічної практики? Гларгін-300 та інсулін деглюдек-100 забезпечують аналогічний глікемічний контроль при нижчому ризику гіпоглікемії в період титрації за умови застосування гларгіну-300 (Rosenstock J. et al., 2018). Активна титрація може допомогти пацієнтам досягти глікемічних цілей, оскільки збільшення дози інсуліну прямо пов'язано зі зниженням рівня HbA_{1c} (Khunti K. et al., 2012). Ранні гіпоглікемічні події під час титрації пов'язані з підвищенням частоти припинення терапії, а також із ризиком гіпоглікемії при тривалій інсулінотерапії (Dalal M. et al., 2017; Mauricio D. et al., 2017). Загалом гларгін-300 може дати перевагу в зниженні ризику гіпоглікемії порівняно з інсуліном деглюдек-100 протягом періоду титрації в пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі раніше не отримували терапію інсуліном (Rosenstock J. et al., 2018).

У дослідженні CONCLUDE планувалося порівняти інсулін гларгін-300 та інсулін деглюдек у осіб, які раніше отримували інсулінотерапію. Жодних відмінностей виявлено не було. Оскільки досягти первинної кінцевої точки не вдалося, відповідно до вимог Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) та Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) щодо інтерпретації результатів досліджень, аналіз вторинних кінцевих точок став неможливим.

Наприкінці виступу професор В. Пател зробив такі висновки: 1) для зменшення кількості ускладнень ЦД слід фокусуватися на багатьох факторах, у тому числі усуненні шкідливих звичок, корекції раціону харчування, фізичних вправах, належному глікемічному контролю, контролі артеріального тиску та рівня ліпідів, догляді за стопами, обстеженні очей; 2) досягнення належного глікемічного контролю при $HbA_{1c} < 7,5\%$ та мінімізація ризику гіпоглікемії мають принципове значення для підвищення впевненості пацієнтів і зменшення ускладнень діабету; 3) гларгін-300 є важливим інструментом, можливість призначення якого слід розглядати для досягнення глікемічних цілей у повсякденній клінічній практиці; 4) активна та належна титрація дози інсуліну має принципове значення.

* * *

У ході прес-ланчу доповідачі та присутні журналісти медичних видань обговорили відмінності між медичною допомогою пацієнтам із ЦД в Україні та Великій Британії.

Професор В. Пател повідомив, що у Великій Британії допоміжну роботу з підтримки пацієнтів із ЦД виконують фармацевти, котрі пояснюють необхідність у прийомі тих чи інших ліків, описують типові побічні ефекти та проводять освітню роботу з приводу модифікації способу життя. Крім того, провізори мають право виписувати низку препаратів самостійно. Британська система охорони здоров'я забезпечує те, що 80-90% пацієнтів застосовують сучасні аналогові інсуліни.

Професор Ю.І. Комісаренко зауважила, що важливим моментом є наявність в Україні реєстру пацієнтів із ЦД. Це дає змогу вести точну статистику й облік необхідних препаратів, зокрема інсулінів. Система реімбурсації, що існує в Україні досить нещодавно, дає можливість хворим



отримувати індивідуально підібрані ліки безкоштовно. Оплата найсучасніших інсулінів для пацієнта становить лише 10% від їх повної вартості, проте фінансування вибраних інсулінів залежить від центральних та місцевих бюджетів. При оцінці економічної доцільності певного лікування слід урахувати не лише безпосередню вартість препаратів, а й вартість терапії ускладнень, передусім стаціонарної, котрої можна уникнути за умови призначення дорожчих, але ефективніших і безпечніших засобів.

Раніше акцентом лікування ЦД було рятування життя, проте в наш час фокус змістився на покращення його якості. На жаль, незважаючи на це, в Україні спостерігається висока частка ускладнень ЦД, у тому числі таких, які загрожують життю. Найчастішим ускладненням є інвалідизуючі ампутації.

Аналоги інсуліну є кращими засобами для лікування інсулінозалежного ЦД, ніж звичайні людські інсуліни, проте до застосування перших є низка адміністративних перешкод. Незважаючи на більшу номінальну вартість порівняно з людськими інсулінами, аналоги характеризуються більшою економічною доцільністю, оскільки дають змогу швидше досягнути цільових показників HbA_{1c} та глюкози плазми крові натще. Дуже важливо зберегти наявну прозору систему реімбурсації інсулінів, завдяки якій кожен лікар може призначати, а кожен пацієнт із ЦД – отримувати сучасні інсуліни.

Підготувала Лариса Стрільчук

3

ГОЛОВНІ ПОДІЇ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
ВИРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Конгрес виступить до «Регистру» України, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проведуть у 2020 році, затвердженому НАМН та МОЗ України.
Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають СЕРТИФІКАТИ про відомі кваліфікації

За підтримки: Комітет ВР України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування; Міністерства охорони здоров'я України; Київської міської державної адміністрації

Організатори: LMT, EF, Canon

19–21 травня 2020 року

Виставковий центр ACCO International
Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б ст. метро «Шулявська»

ВСЬО СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВІНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	40	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	8 000	80	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІНОЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках: +380 (44) 206-10-16 med@lmt.kiev.ua
З питань участі у Конгресі: +380 (44) 206-10-99 info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

14-16 квітня 2020 року

ICM

МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

Конгрес виступить до «Регистру» України, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проведуть у 2020 році, затвердженому НАМН та МОЗ України.
Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають СЕРТИФІКАТИ про відомі кваліфікації

Виставковий центр ACCO International

23-25 вересня 2020 року

LAB Complex

XIII МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА LABComplex
АНАЛІТИКА ЛАБОРАТОРІЯ БІОТЕХНОЛОГІЙ HI-TECH

+380 (44) 206-10-15
+380 (44) 206-10-16
+380 (44) 206-10-99

lab@lmt.kiev.ua
labcomplex@lmt.kiev.ua
info@labcomplex.com

WWW.LABCOMPLEX.COM

КОМУ ПОТРІБНА ВИЩА ДОЗА L-АРГІНІНУ?



- ✓ Окружність талії:
 - > 88 см у жінок
 - > 102 см у чоловіків
- ✓ Цукровий діабет з ускладненнями
- ✓ Дисліпідемія
- ✓ Палить



TIVORTIN® 200 мл КОЛИ ЗВИЧАЙНОЇ ДОЗИ L-АРГІНІНУ МАЛО

TIVORTIN®: коротка інструкція для медичного застосування

Склад.

1 мл містить 42 мг аргініну гідрохлориду (у 100 мл міститься 20 ммоль аргініну та 20 ммоль хлоридів).

Фармакологічні властивості.

Тівортін® виявляє антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі. Відомо, що аргінін збільшує вміст у крові інсуліну, глюкагону, соматотропного гормону і пролактину, чинить мембранодеполяризуючу дію. Тівортін® є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до препарату. Тяжкі порушення функції нирок, гіперхлоремічний ацидоз; алергічні реакції в анамнезі; застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спіронолактону. Інфаркт міокарда (у тому числі в анамнезі).

Спосіб застосування та дози.

Препарат вводять внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 10 крапель за хвилину протягом перших 10-15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину.

При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, при виражених явищах

інтоксикації, гіпоксії, астенічних станах дозу препарату можна збільшити до 200 мл на добу.

Максимальна швидкість введення інфузійного розчину не повинна перевищувати 20 ммоль/год.

Дітям віком до 12 років доза препарату становить 5-10 мл на 1 кг маси тіла на добу.

Упаковка. По 100 мл або 200 мл у пляшці № 1 у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Юрія-Фарм».

РП МОЗ України: UA/8954/01/01



Дізнайтесь більше про ефективне лікування

www.tivortin.com



Школа ендокринолога: окремі аспекти інфузійного лікування цукрового діабету

За матеріалами науково-практичної конференції, 31 жовтня – 2 листопада, м. Одеса

Принципи освітнього проекту «Школа ендокринолога», що став уже традиційним, включають оригінальність подачі теоретичного матеріалу, його практичну спрямованість й інтерактивне спілкування. Відповідно до цих принципів учасникам заходу було представлено останні рекомендації з діагностики та лікування ендокринних хвороб, сучасні погляди на деякі патологічні стани і методи їх лікування.

Цього року в рамках Школи ендокринолога відбулося декілька засідань дискусійного клубу «Запитай експерта», на яких були обговорені найбільш суперечливі питання сучасної ендокринології.



Керівник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України (м. Київ), доктор медичних наук Любова Костянтинівна Соколова охарактеризувала особливості терапії пацієнтів похилого віку із цукровим діабетом (ЦД).

– Клінічними особливостями діабету в цього контингенту є безсимптомний перебіг (відсутність специфічних скарг на поліурію, спрагу, сухість у роті), переважання неспецифічних скарг (слабкість, порушення пам'яті тощо), клінічна картина мікро- та макроангіопатій уже на момент виявлення ЦД, комбінована поліорганна патологія. При оцінці лабораторних показників також можлива низка відмінностей: у частини хворих відсутня гіперглікемія натще, часто визначається ізольована постпрандіальна гіперглікемія, підвищення ниркового порога для глюкози (глюкозурія з'являється при рівні глюкози в плазмі крові $>12-13$ ммоль/л). Не слід нехтувати й психосоціальними особливостями пацієнтів похилого віку: соціальною ізоляцією, обмеженими матеріальними можливостями, порушенням когнітивних функцій.

Відповідно до Стандартів медичної допомоги при ЦД (2019), виданих Американською асоціацією діабету, цільовий рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) для відносно здорових осіб похилого віку з невеликою кількістю коморбідних станів, нормальною когнітивною функцією та відсутністю порушень функціонального статусу становить $<7,5\%$, а для пацієнтів, ослаблених великою кількістю коморбідностей, когнітивними розладами чи функціональною залежністю, – $<8,5\%$. Для хворих старшого віку деякі рекомендації вказують навіть цільовий показник $9,0\%$. Загалом цільові рівні глікемії для пацієнтів похилого віку не такі суворі, як для осіб віком до 65 років, проте гіперглікемії слід уникати.

Основні принципи лікування ЦД в осіб похилого віку не відрізняються від таких для молодших людей і включають дотримання дієти, збільшення фізичної активності, прийом пероральних цукрознижувальних препаратів, застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, інсулінотерапію (ІТ) та комбіновану терапію. Оскільки у хворих старшого віку наявний високий ризик гіпоглікемічних реакцій, перевагу варто віддавати препаратам із мінімальним ризиком гіпоглікемії. Для зниження останнього також необхідно уникати надлишкового лікування ЦД, спрощувати терапевтичний режим і встановлювати індивідуальні цілі щодо рівня HbA_{1c} .

Які ж препарати потрібно обирати? Метформін не має обмежень за віком за умов його застосування з урахуванням протипоказань. Тривалий прийом метформіну може супроводжуватися розвитком дефіциту вітаміну B_{12} , тому слід періодично призначати відповідне скринінгове дослідження, особливо за наявності анемії або периферичної полінейропатії. У пацієнтів похилого віку перевагу мають препарати групи інгібіторів дипептидилпептидази-4 як найбільш безпечні щодо розвитку гіпоглікемії та дозволені до застосування при будь-якій стадії хронічної хвороби нирок. Препарати сульфонілсечовини літнім хворим призначають з обережністю через збільшення ризику гіпоглікемії в міру старіння: прийом засобів цієї групи розпочинають з удвічі менших доз, ніж у молодших осіб, а збільшення дозування проводять повільніше. Глібенкламід не рекомендований особам віком понад

65 років. Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу теж застосовуються з обережністю: їх не варто призначати одночасно з діуретиками через небезпеку розвитку гіповолемії й ортостатичної гіпотензії. Тіазолідиніони не показані.

ІТ у літньому віці потрібно розпочинати з базальних інсулінів або комбінованих препаратів. Інтенсифікована ІТ можлива тільки при збереженні когнітивних функцій пацієнта після навчання основним правилам введення інсуліну та самоконтролю рівня глікемії.

В аспекті старіння особливу увагу привертає поєднання ЦД та атеросклерозу. Механізмами атеросклерозу слугують тромбоз, метаболічні розлади, окисний стрес, запалення, ендотеліальна дисфункція. Саме остання, в разі якої має місце порушення синтезу та біодоступності NO, наразі розглядається як ключовий механізм ушкодження судин. Субстратом NO-синтази в ендотеліоцитах є аргінін. На відміну від класичних нейрометаболіків (гемодеривати крові телят, α -ліпоева кислота), препарат L-аргініну Тівортін (компанія «Юрія-Фарм») впливає на причину гіпоксії при діабетичній нейропатії. Класичні нейрометаболіки, посилюючи метаболізм всередині клітини, виснажують її внутрішні ресурси, при цьому не усуваючи причини нейропатії – порушення мікроциркуляції. Тівортін покращує мікроциркуляцію, усуває гіпоксію і таким чином ліквідує причину полінейропатії. Новий посилений подвійною дозою L-аргініну Тівортін 200 мл містить 8,4 г L-аргініну в одному флаконі. При цьому 8,4 г L-аргініну на добу – мінімальне дозування для пацієнтів, яким звичайної добової дози L-аргініну замало. **Посилений подвійною дозою L-аргініну Тівортін потрібен при ускладненнях ЦД, індекси маси тіла >30 кг/м², дисліпідемії, курінні.** Дослідження також демонструють, що L-аргінін сприяє втраті жирової тканини, нормалізації глікемії, поліпшенню метаболічного профілю (Курята О.В., 2019).



Професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Олександр Анатолійович Галушко ознайомив аудиторію із сучасними підходами до менеджменту кетоацидозу.

– Станом на 1.01.2017 в Україні було зареєстровано близько 1 млн 246 тис. пацієнтів із ЦД, що становить 3,04% населення країни. Щорічно кількість таких хворих зростає на 5-7%. За останні 15 років вітчизняні показники захворюваності на ЦД збільшились удвічі, утім, реальна кількість, імовірно, ще більша, адже велика частка випадків ЦД залишається невиявленою.

Відповідно до визначення, наведеного в настановах DUODECIM, діабетичний кетоацидоз (ДКА) являє собою стан вираженої декомпенсації ЦД, зумовлений абсолютним дефіцитом інсуліну, підвищенням рівня контрінсулярних гормонів, різким зниженням утилізації глюкози тканинами, активацією ліполізу та кетогенезу. ДКА вперше описав Дрешфельд у 1886 р. У ті часи та аж до початку застосування інсуліну в 1922 р. смертність від цього ускладнення наближалася до 100%. Широке впровадження ІТ знизило смертність до 30%, а вдосконалення інтенсивної терапії – до 2-5%. Крім дебюту ЦД, причинами ДКА можуть бути неадекватна терапія інфекцій, гострі захворювання (порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда, гострий панкреатит), уживання деяких ліків (клозапін, літій, тербуталін, індинавір, оланзапін, орлістат, інтерферони, антиретровірусні засоби, кортикостероїди), а також порушення функціонування інсулінової помпи.



Загалом ДКА передбачає поєднаний розвиток гіперглікемії, гіперкетонемії, метаболічного ацидозу, дегідратації, дисбалансу електролітів. Клінічна картина ДКА розвивається впродовж кількох годин, іноді – днів. Основні симптоми цього стану – поліурія, полідипсія, поліфагія, ознаки дегідратації, нудота, блювання та біль у животі, дихання Куссмауля (прискорене і глибоке), запах ацетону в повітрі, порушення психоемоційного статусу від сонливості до коми. Виокремлюють такі клінічні форми кетоацидотичної коми, як абдомінальна, кардіоваскулярна, ниркова, енцефалопатична.

За підозри на кетоацидоз слід провести лабораторні аналізи, а саме: визначення рівня глікемії, калію та натрію, креатиніну та сечовини, кетонемії, кетонурії, оцінку кислотно-лужного стану крові, визначення гемоглобіну, гематокриту та лейкоцитарної формули крові, за показаннями – посів крові зі встановленням чутливості до антибіотиків. Рівень глікемії при ДКА може варіювати від незначного до різкого підвищення. Хоча вираженість гіперглікемії не дозволяє дати оцінку тяжкості захворювання, підвищення цього показника понад 30 ммоль/л асоціюється з тяжким перебігом хвороби.

Аналіз сечі не відображає реального ступеня тяжкості кетоацидозу, адже вказує лише на один із трьох типів кетонівих тіл – ацетооцтову кислоту. При погіршенні стану пацієнта зростає насамперед рівень бета-оксимасляної кислоти. Також аналіз сечі реагує на рівень кетонівих тіл відтерміновано, не відображаючи реальну поточну картину. Тому першочергово потрібно орієнтуватися на клінічні ознаки.

Основні напрями лікувальної тактики при ДКА включають регідратацію (інфузійну терапію), ІТ, парціальну корекцію метаболічного ацидозу тяжкого ступеня, препарати антикетогенної дії, компенсацію втрат електролітів (калію), діагностику й усунення причин метаболічної кризи. Необхідно забезпечити постійне спостереження та контроль за станом хворого; пацієнти з ДКА тяжкого ступеня потребують госпіталізації до відділення інтенсивної терапії.

Дефіцит рідини при ДКА може становити до 7 л, що перевищує об'єм крові середньостатистичної людини. Наявність такого дефіциту, що є наслідком внутрішньоклітинного зневоднення, обґрунтовує необхідність активної інфузійної терапії. Протягом перших 30-60 хв лікування слід увести 1000 мл 0,9% розчину NaCl, а якщо в пацієнта гіпернатріємія – 0,45%. Далі інфузію необхідно проводити зі швидкістю 4-14 мл/кг/год залежно від ступеня дегідратації до того моменту, коли рівень глюкози не знизиться до <12 ммоль/л, після чого слід продовжити інфузійну терапію 5% розчином глюкози. У пацієнтів похилого віку та хворих із серцевою недостатністю наведені дози можуть бути зменшені удвічі.

Програма інфузій переважно має базуватися на збалансованих розчинах кристалолідів. На сьогодні найкращим і найсучаснішим розчином вважається Рінгер малат (компанія «Юрія-Фарм»), який містить такі концентрації електролітів: натрію 145 ммоль/л, калію 4 ммоль/л, магнію 1 ммоль/л, кальцію 2,5 ммоль/л, хлоридів 127 ммоль/л, ацетатів 24 ммоль/л, малатів

Продовження на стор. 24.

Школа ендокринолога: окремі аспекти інфузійного лікування цукрового діабету

За матеріалами науково-практичної конференції,
31 жовтня – 2 листопада, м. Одеса

Продовження. Початок на стор. 23.

5 ммоль/л. Осмолярність цього засобу становить 309 мосм/л. Малат має переваги над лактатом, оскільки метаболізм першого не залежить від функціонального стану печінки та супроводжується меншими витратами кисню.

Якщо у хворого рівень глікемії перевищує 13,9 ммоль/л; наявні нудота, блювання, запаморочення, сонливість, суха шкіра та сухість у роті; глибоке шумне дихання; часте сечовипускання, доцільно призначити антикетогенний препарат. Найбільш потужним з останніх є ксилітол. На вітчизняному фармацевтичному ринку наявний ксилітоловмісний препарат Ксилат (компанія «Юрія-Фарм»), який є інсулін-незалежним джерелом енергії та вираженим антикетогенним агентом. Ксилат, окрім антикетогенної дії, також компенсує втрати калію, характерні для кетоацидозу. Третім позитивним ефектом застосування Ксилату є корекція метаболічного ацидозу за рахунок натрій-ацетатного буфера в його складі. Ацетат так само, як і малат, не залежить від функціонального стану печінки та супроводжується меншими витратами кисню, оскільки метаболізується в м'язах.

Причинами невдач у лікуванні ДКА можуть бути неврахування наявності супутніх станів (запальні процеси, гострі захворювання), неадекватна ІТ, недостатня регідратація, застосування колоїдних розчинів, переоцінка лабораторних показників, недостатнє виявлення та неналежна корекція причин кетоацидозу, недостатній моніторинг стану хворого, використання антикетогенних препаратів у недостатніх дозах. Лікарі помилково призначають лише 200 мл Ксилату на добу

при кетоацидозі, це мала та неефективна доза для дорослого пацієнта. Ксилат, згідно з інструкцією, призначається в дозі 10 мл на кілограм маси тіла (не менш як 2 флакони на добу).

Ще одна доповідь професора О.А. Галушка стосувалася алгоритму дій при стійкій рефрактерній гіперглікемії.

– У госпіталізованих пацієнтів для лікування стійкої гіперглікемії ІТ слід розпочинати з рівня 10,0 ммоль/л. Для більшості хворих стартовим цільовим рівнем глюкози є 7,7-9,9 ммоль/л. Особливості ІТ залежать від стану хворого. У пацієнтів, які перебувають у критичному стані, й осіб із пригніченою свідомістю стандартом догляду є безперервне внутрішньовенне введення інсуліну. При легкому та середньотяжкому ДКА суттєвої різниці в результатах застосування внутрішньовенного та підшкірного інсуліну швидкої дії в комбінації з агресивним введенням рідини немає.

Станами, що провокують гіперглікемію, є гострий інфаркт міокарда, адренокортикотропні гормоноподобні пухлини, інсульти, гіпер- та гіпотермія, тромбоз мезентеріальних судин, панкреатит, легенева емболія, ниркова недостатність, тяжкі опіки, тиреотоксикоз, гастроентерити. Також стійку гіперглікемію спричиняє низка лікарських засобів, у тому числі глюкокортикоїди, діазоксид, метадон, блокатори кальцієвих каналів, осмотичні й тіазидні діуретики, пропранолол, фенітоїн, хіміотерапевтичні засоби, хлорпромазин, циметидин, дисплатин.

У разі стійкої гіперглікемії не слід поспішати збільшувати дозу інсуліну. Передусім необхідно забезпечити хворому фізичний та емоційний комфорт (заспокоїти,

дати кисень, напоїти, зігріти, розпочати інфузійну терапію). Крім того, потрібно провести діагностичний пошук джерела інфекції та супутніх патологічних станів; уточнити програму і техніку ІТ цього хворого; виключити інфузійні розчини й інші медикаменти, здатні зумовити гіперглікемію; замінити фторхінолони на антибіотики інших груп. Лише після цього можна збільшувати дозу інсуліну на тлі ретельного моніторингу.

Інфузійна терапія при стійкій гіперглікемії характеризується певними особливостями. Так, розчини, які містять лактат, можуть спричинити гіперглікемію, а в умовах гіпоксії – лактат-ацидоз. Розчини глюкози при ЦД слід вводити лише при невідкладних станах (ДКА) за умов глікемії <14 ммоль/л. Декстрини у випадку ЦД протипоказані, оскільки в ході метаболізму розщеплюються до глюкози та сприяють гіперглікемії. Поряд із цим негативні ефекти декстранів включають несприятливий вплив на систему згортання крові та розвиток так званої декстранової нирки – падіння гломерулярної фільтрації внаслідок підвищення в'язкості сечі при швидкому виділенні нирками фракції декстрану 40. Препарати гідроксиетильованого крохмалю також зумовлюють гіперглікемію, тому небажані при ЦД.

У пацієнтів із ЦД низку переваг демонструють желатини, наприклад Волютенз (компанія «Юрія-Фарм»). Так, Волютенз не накопичується в тканинах, не порушує функцію нирок, не спричиняє дегідратацію внутрішньоклітинного вмісту, не впливає на коагуляцію крові та дуже рідко зумовлює анафілактичні реакції. Важливо, що Волютенз не впливає на вуглеводний обмін. Желатини рекомендовано застосовувати як колоїдну складову програми інфузій по 200 мл на кожні 800-1000 розчинів.

Загалом хворі на ЦД залишаються складною для ведення групою, у тому числі через імовірність розвитку стійкої гіперглікемії. Тож, приймаючи клінічні рішення, слід послуговуватися міжнародними протоколами (DUODECIM, стандарти Американської асоціації діабету). У складних і дискусійних випадках при визначенні програми інтенсивної терапії хворих на ЦД повинні перемагати інтереси хворого та здоровий глузд.

Підготувала Лариса Стрільчук



ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!
Компанія «МЕДІАМЕД» — організатор конференцій, виставок, форумів та конгресів — запрошує взяти участь у науково-практичних конференціях, що відбудуться у 2020 році!
Науково-медичні конференції внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводяться у 2020 році.

ПЛАН РЕЄСТРОВИХ КОНФЕРЕНЦІЙ НА 2020 РІК

26 березня м. Київ	Науково-практична конференція з міжнародною участю «ІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ» Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України
14-15 травня м. Київ	Науково-практична конференція «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДИТЯЧОЇ ГЕПАТОЛОГІЇ» ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
4-5 вересня м. Кам'янець-Подільський	Науково-практична конференція з міжнародною участю «ПОДІЛЬСЬКІ ДНІ ОНКОЛОГІЇ. Сучасні акценти діагностики та лікування злоякісних новоутворень грудної залози, легень, шкіри» Хмельницька обласна державна адміністрація Департамент охорони здоров'я Хмельницької ОДА КНП «Хмельницький обласний протипухлинний центр» ХОР Українське науково-медичне товариство онкологів Національний інститут раку ГО «Асоціація онкологів Хмельниччини»
02 жовтня м. Київ	Науково-практична конференція з міжнародною участю «СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ» Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України
28 жовтня м. Київ	Науково-практична конференція з міжнародною участю «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ ТА ПАРАЗИТАРНИХ ХВОРОБ В УКРАЇНІ» До ювілею кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О. О. Богомольця Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України
5-7 листопада м. Київ	II Науковий конгрес з міжнародною участю «ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА ХХІ СТОЛІТТЯ: РЕАЛІ ТА ПЕРСПЕКТИВИ» Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України

Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію відвідувачів — на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»

Media.med

ВІДВІДУВАННЯ КОНФЕРЕНЦІЙ БЕЗКОШТОВНЕ
Попередня реєстрація можлива на сайті — mediamed.com.ua
Витрати на проїзд та проживання здійснюються за кошти учасників

+38 098 080-72-66 E-mail: info@mediamed.com.ua
www.mediamed.com.ua @mediamedconferences

Оголошення для тебе!

ЯКЩО

- ти прагнеш зробити своє життя цікавішим, змістовнішим, насиченим подіями і сповненим нової якості...
- ти радо спілкуєшся й охоче пишеш на різні теми...
- ти лікар або ж невдовзі ним станеш

це оголошення для тебе!

«Медична газета «Здоров'я України» пропонує творчим, грамотним і відповідальним людям з медичною освітою, досвідом роботи в медичній пресі (бажано), умінням логічно мислити і послідовно викладати свої думки роботу в штаті (для киян) або позаштатно – написання статей/оглядів/інтерв'ю. Час від часу можливі відрадженья.

Усіх охочих випробувати себе просимо телефонувати: +380 (67) 999 65 87 або надсилати резюме на електронну адресу: elvira26122011@gmail.com

Ми чекаємо тих, хто хоче долучитися до нашої дружньої команди, шукає цікаву роботу з можливістю професійного зростання, гнучким графіком і приємною винагородою.

Стан підшлункової залози у хворих із метаболічними порушеннями

Продовження. Початок на стор. 3.

Дисфункція ПЗ при дисліпідемії

Відомо, що атеросклероз та асоційовані з ним метаболічні порушення є суттєвими чинниками в патогенезі панкреатиту, в тому числі гострого (ГП), та факторами ризику збільшення випадків загострень ХП (ЗХП). До тригерів, що ініціюють та підтримують метаболічні порушення, відносять хронічний оксидативний стрес, підвищення продукції прозапальних цитокинів, гіперліпідемію, постпрандіальну гіпертригліцеридемію [25]. Важливим для розуміння патогенезу ЗХП та ускладнень атеросклерозу є той факт, що високий рівень ТГ призводить до утворення модифікованих ЛПНЩ і ЛПВЩ, порушення вуглеводного обміну та активації тромбоутворення [7]. Тяжка гіпертригліцеридемія (>10 ммоль/л) займає чільне місце серед причин ЗХП та виявляється в загальній популяції в 10% випадків. Утім, єдиною думки щодо чіткого порогу ТГ, понад який останні асоціюються із ЗХП, немає. Відповідно до рекомендацій Американської колегії гастроентерології та Ендокринологічного товариства, рівні ТГ >11,3 ммоль/л слід розглядати як фактор ризику ЗХП. При цьому Європейське товариство кардіологів та Європейське товариство з атеросклерозу встановили точку відліку на рівні 10 ммоль/л. Згідно з результатами деяких досліджень, ризик рецидиву панкреатиту збільшується на 4% з кожним збільшенням концентрації ТГ у сироватці крові на 1,12 ммоль/л [26].

Гіпертригліцеридемія виступає як спільний механізм формування жирової інфільтрації ПЗ, що може призводити до формування в подальшому стеатопанкреатиту. У патогенезі гіперліпідемічних панкреатитів набувають значення обструкція судин залози жировими часточками, жирова інфільтрація ацинарних клітин, поява великої кількості цитотоксичних вільних жирних кислот [19]. Вони утворюються внаслідок інтенсивного гідролізу ТГ під впливом ліпази, ендотеліальної ліпопротеїніліпази, що перетворюють ТГ на гліцерин і жирні кислоти. При формуванні атеросклеротичних процесів активність ендотеліальної ліпопротеїніліпази знижується, що зумовлює накопичення в крові ліпопротеїнів, збагачених ТГ. Таким чином, судинний ендотелій постійно контактує з ремнантами (часточками, бідними на ТГ й багатими на ХС) атерогенних ліпопротеїнів, вільними жирними кислотами, що підвищує оксидацію білків і пероксидацію ліпідів, пошкоджує структуру ліпідного шару клітинних мембран, індукує запальну малоінтенсивну генералізовану реакцію [7, 10]. Перевантаження клітин ПЗ ХС може спричинити мітохондріальну дисфункцію і запустити процес апоптозу [27], що в кінцевому підсумку призводить до фіброзування (як кінцевої стадії запального процесу, а при дисліпідемії – через ліпоїдоз, стеатоз ПЗ) [10]. Відомо, що ХС у плазмі крові має дві складові: екзогенний ХС, що надходить із харчовими продуктами, й ендогенний, який утворюється в організмі. Питома вага екзогенного ХС значно менша і становить приблизно 25-30%, що обмежує корекцію гіперхолестеринемії за рахунок дієти [14].

Слід відмітити, що в організмі ХС не перебуває у вільному стані. Він зв'язаний із білками і входить до складу ліпопротеїнів, що здійснюють транспорт ХС з печінки до периферичних клітин (ХС ЛПНЩ та ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності – ЛПДНЩ) та у зворотному напрямку – ХС ЛПВЩ. ХС і ТГ, що входять до складу харчових продуктів, надходять до кишечника, де всмоктуються і стають складовою крупних ліпопротеїнових частинок – хіломікронів. Вони складаються на 90% із ТГ, 5% – це ХС, 4% – фосфоліпіди та 1% – білки. Головна функція хіломікронів – транспорт екзогенних ТГ, ЛПДНЩ через лімфу до плазми крові. ЛПДНЩ формуються в печінці та складаються переважно з ТГ (65%). У капілярах жирової та м'язової тканини ЛПДНЩ під впливом ліпопротеїніліпази гідролізуються з утворенням ТГ і відщепленням жирних кислот. Як наслідок, у ЛПДНЩ зменшується вміст ТГ і збільшується питома вага естерифікованого ХС, що сприяє їхньому перетворенню в ліпопротеїни промислової щільності. Вони катаболізуються в печінці частково шляхом рецепторопосередкованого ендоцитозу, частково – за допомогою печінкової ліпази, втрачають більшу частку ТГ і перетворюються на ЛПНЩ. Серед усіх класів ліпопротеїнів ЛПНЩ містять найбільшу кількість ХС

(70%), і саме їм відводять провідну роль у транспорті ХС з печінки до периферичних клітин. Тому цей клас розглядається як найбільш атерогенний, а за рівнем ХС ЛПНЩ визначають ризик розвитку атеросклерозу й оцінюють ефективність гіполіпідемічної терапії [8].

Поряд із цим відомими фактами є властивість ХС ЛПНЩ знижувати продукцію інсуліну β-клітинами ПЗ (як прояв ліпотоксичності) і властивість аполіпопротеїну В діяти контрінсулярно, конкуруючи з інсуліном за специфічні рецептори. Проте попри агресивне зниження ХС ЛПНЩ, що досягається за допомогою статинів, у 66,7% хворих усе ж відбуваються повторні серцево-судинні події (незалежно від дозування статинів). Ці події також виникали незалежно від показників, яких досягали пацієнти на статинотерапії, оскільки ця група фармакологічних засобів не має значного ефекту на рівень ТГ і суттєво не впливає на атеросклеротичні зміни артеріальної стінки, швидкість затримки в ній ліпопротеїнів, прогресування ендотеліальної дисфункції, зниження серцево-судинної смертності.

Згідно з дослідженням Copenhagen General Population Study (період спостереження – з 2003 по 2015 рік), у якому брали участь 98 649 осіб, навіть при гіпертригліцеридемії легкого та середнього ступеня тяжкості (ТГ 2 ммоль/л) спостерігався високий ризик розвитку ЗХП [28]. Відомо, що при рівнях ТГ >5,56 ммоль/л утворюються хіломікрони, що робить сироватку молочною за кольором (молокоподібна, або лактесцентна, сироватка). Поява лактесцентної сироватки під час нападу ГП була вперше описана Speck у 1846 р. [29]. Пацієнти з гіперліпідемією I, IV і V типу мають підвищений ризик гіпертригліцеридемії. При спадкових гіперліпідеміях здебільшого порушується метаболізм хіломікронів, що призводить до високих рівнів циркулюючих збагачених ТГ хіломікронів (хіломікронемія). Сімейні гіпертригліцеридемії, при яких підвищені концентрації як хіломікронів, так і ЛПДНЩ, зумовлені змінами генів, залучених до зниження катаболізму. У випадках, коли в пацієнтів із гіперліпідемією підвищується рівень ТГ, це пов'язують із чинниками способу життя, включно з ожирінням, надмірним споживанням алкоголю. При аутосомно-домінантному наслідуванні за дефіциту ліпопротеїніліпази, що є генетичним захворюванням, характерною ознакою є наявність тяжкої гіпертригліцеридемії та хіломікронемії, асоційованої з рецидивуючими епізодами ГП. Причини вторинної (набутої) гіпертригліцеридемії включають неадекватно контрольований ЦД, вагітність, ожиріння, надмірне споживання алкоголю та лікарських препаратів.

Гіпертригліцеридемія часто зустрічається в пацієнтів із недостатньо контрольованим ЦД 1 та 2 типу. У пацієнтів із ЦД 1 типу зниження продукції інсуліну призводить до помітного зменшення активності ліпопротеїніліпази, що спричиняє гіпертригліцеридемію. Гіперінсулінемія та ІР у пацієнтів із ЦД 2 типу збільшують вироблення і зменшують кліренс ТГ у плазмі. Механізм, за допомогою якого гіпертригліцеридемія сприяє розвитку ЗХП, залишається предметом дискусій [13]. Одна з теорій полягає в тому, що при високих рівнях ТГ гідролізуються ліпазою ПЗ, локально продукуючи високі рівні вільних жирних кислот. Вони самоагрегуються в міцелярні структури, які, своєю чергою, пошкоджують ацинарні клітини та судинне русло всередині ПЗ, спричиняючи ішемію та запалення. Також було висловлено припущення, що підвищена в'язкість плазми через високий рівень хіломікронів (з високим умістом ТГ) може призвести до порушення кровотоку, а також до ішемії й запалення в ПЗ.

У ретроспективному дослідженні за участю пацієнтів із тяжкою гіпертригліцеридемією (>11,3 ммоль/л) поширеність ГП становила 20%. При цьому в осіб молодого віку (<50 років) поширеність гіпертригліцеридемії була більшою серед чоловіків. Згідно з результатами метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень, застосування статинів знижує ризик розвитку ГП у пацієнтів із нормальним або помірно підвищеним рівнем ТГ.

Клінічні прояви гіпертригліцеридемічного панкреатиту (ГТГП) подібні до таких ЗХП іншої етіології та включають біль в епігастральній ділянці, підвищення рівнів ферментів ПЗ у сироватці. У пацієнтів із ЗХП діагноз ГТГП має ґрунтуватися на вторинних факторах ризику (наприклад, декомпенсований ЦД, вагітність або зловживання алкоголем) і результатах біохімічних аналізів. При діагностиці складно визначити гіпертригліцеридемію як етіологічний

фактор ЗХП, оскільки підвищення рівня ТГ у сироватці зазвичай спостерігається на ранніх стадіях ГП незалежно від причин. У пацієнтів із ГП наявність лактесцентної сироватки є одним з основних маркерів ГТГП. Оскільки ТГ швидко знижуються протягом перших 48 год, рівні ТГ у сироватці крові слід визначати якомога раніше після початку ЗХП. Хоча рівні сироваткової амілази та/або ліпази підвищені в пацієнтів із ЗХП, сироваткові рівні панкреатичних ферментів можуть бути помилково знижені в пацієнтів із гіпертригліцеридемією. Підвищення рівня ТГ у сироватці до ≥11,3 ммоль/л у пацієнта з ГП чітко вказує на гіпертригліцеридемію як причину [10, 11].

У проведеному в Пекіні (Китай) ретроспективному дослідженні, яке тривало протягом 5 років і включало 224 пацієнти з клінічним діагнозом гіпертригліцеридемії, було розглянуто роль підвищених рівнів ТГ (від 5,6 до 11,3 ммоль/л) у клінічному перебігу ГТГП, а також взаємозв'язок між рівнем ТГ і тяжкістю захворювання; при цьому порівнювалися клінічні особливості ГТГП з такими алкогольного та біліарного ГП. У цьому дослідженні пацієнти були розподілені на 2 групи: А (n=122) – з рівнем ТГ ≥11,3 ммоль/л; В (n=102) – з рівнем ТГ у межах від 5,6 до 11,3 ммоль/л за наявності лактесцентної сироватки. Згідно з результатами дослідження, 54,5% пацієнтів мали сироваткову концентрацію ТГ >11,3 ммоль/л, 45,5% учасників – від 5,6 до 11,3 ммоль/л. У цих пацієнтів не було в анамнезі доказів наявності жовчно-кам'яної хвороби або зловживання алкоголем. Статистично значимої гендерної різниці (чоловіків 79,5%, жінок 75,5%) між двома групами (p=0,129) не було виявлено.

При порівнянні пацієнтів із рівнем ТГ ≥11,3 ммоль/л і ТГ у межах від 5,6 до 11,3 ммоль/л спостерігалися типові симптоми ЗХП, включно з болем у животі (99,2% і 99% відповідно), нудотою/блюванням (64,8% і 88,2% відповідно) і лихоманкою (21,3% і 18,6% відповідно). У ході дослідження було встановлено, що 69 (56,5%) пацієнтів у групі з рівнем ТГ ≥11,3 ммоль/л та 44 (43,1%) учасники в групі з рівнем ТГ від 5,6 до 11,3 ммоль/л мали тяжку форму ГП (p=0,045). При цьому 13,9% пацієнтів у групі з рівнем ТГ ≥11,3 ммоль/л та 14,7% пацієнтів у групі з рівнем ТГ від 5,6 до 11,3 ммоль/л мали рецидивуючий ГП (p=0,869), серед них 3,28% і 2,94% учасників відповідно мали ≥3 епізоди рецидиву. У цьому дослідженні представлені ускладнення при ГТГП. У двох означених групах некроз ПЗ був виявлений у 10 (8,20%) та 10 (9,80%) пацієнтів відповідно, псевдокіста ПЗ – у 7,38% і 6,86% відповідно, метаболічні порушення – у 54,10% і 43,14% відповідно, гострий респіраторний дистрес-синдром – у 9,84% і 10,78% відповідно, гостра ниркова недостатність – у 3,28% і 3,92% відповідно, гостра печінкова недостатність – у 1,64% і 1,96% відповідно, шок – у 1,64% і 0,98% відповідно та аритмічна серцева недостатність – у 1,64% і 1,96% відповідно. При порівнянні цих груп не було виявлено статистично значимих відмінностей у місцевих (p=0,824) і системних (p=0,082) ускладненнях. Згідно з даними дослідження, у 2 групах пацієнтів рівень ТГ у сироватці крові, який досліджували в 1-й день госпіталізації, був високий. Рівні сироваткового панкреатичного ферменту були помірно підвищені, та між групами відмічалася значна різниця у вигляді підвищення втричі рівня амілази у 18,6% пацієнтів групи з рівнем ТГ ≥11,3 ммоль/л у порівнянні з групою ТГ від 5,6 до 11,3 ммоль/л (p=0,149).

У дослідженні в обох групах були проаналізовані характеристики ГТГП у порівнянні з біліарним та алкогольним панкреатитом. У чоловіків поширеність алкогольного панкреатиту була більшою серед пацієнтів групи з рівнем ТГ від 5,6 до 11,3 ммоль/л (97% проти 98%), при цьому ГТГП переважав у групі з рівнем ТГ ≥11,3 ммоль/л (77% проти 68%). Системні ускладнення ГТГП були значно вищими, ніж при біліарному ГП. Рівень амілази був утричі вищим за норму у 21,43% пацієнтів групи ГТГП, але значно нижчим, ніж при біліарному ГП (76%).

Таким чином, це дослідження продемонструвало, що за рівня ТГ ≥5,6 ммоль/л є підстави запідозрити наявність ГТГП, особливо за відсутності жодної іншої етіології ГП. Тяжкість ГТГП безпосередньо корелює з рівнем ТГ. При порівнянні клінічних особливостей ГТГП та біліарного й алкогольного панкреатиту було виявлено, що ступінь тяжкості ГП вищий у групі ГТГП. Середній рівень ТГ при надходженні був значно вищим у пацієнтів із ГТГП (p<0,05). При цьому середній рівень ТГ (2,99 ммоль/л) у пацієнтів

з алкогольним ГП був вищим за верхню межу нормального діапазону, який являє собою помірне підвищення рівня ТГ відповідно до критеріїв, запропонованих Ендокринологічним товариством. Підвищення рівня ТГ спостерігається на ранній стадії ГП будь-якої етіології в 47% випадків [30].

При цьому рівень амілази у 21,43% пацієнтів із ГТГП був утричі вищий за норму. J.L. Cameroп і співавт. припустили, що гіперліпідемічна сироватка може заважати визначенню амілази *in vitro* або в сироватці цих пацієнтів може бути присутній інгібітор амілази [31]. Послідовні розведення зразка сироваткової амілази можуть зменшити інтерференцію ТГ [32].

Також клініцисти повинні регулярно перевіряти рівні ТГ у пацієнтів із панкреатитом, щоб точно визначити необхідність спеціалізованого лікування. Після встановлення гіпертригліцеридемії як причини панкреатиту досягнення цільового значення ТГ до $\leq 5,6$ ммоль/л може сприяти запобіганню рецидиву ГП [25].

Чітких принципів терапії ГТГП немає. План лікування повинен бути адаптований для кожного пацієнта [6, 33]. Дієта, зміни способу життя та контроль вторинних факторів є ключовими для лікування, а гіполіпідемічні препарати виступають корисним доповненням в довгостроковому лікуванні з метою зниження рівнів ТГ [33].

Дисфункція ПЗ та остеопороз

Згідно з даними деяких досліджень, у 75% пацієнтів із ХП виявлено порушення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ): остеосклероз – у 10%, остеопенічний синдром I ст. – у 20%, II ст. – у 14%, III ст. – у 17%, остеопороз – у 24% пацієнтів. Так, у дослідженні S.N. Duggan і співавт. (2012) у 34% хворих на ХП (середній вік – 47,9 року) виявлено остеопороз у порівнянні з 10,2% у контрольній групі [34].

Були визначені клінічні фактори ризику остеопорозу, що включають алкогольну залежність, ревматологічну патологію, постменопаузальні ускладнення, тривалий прийом глюкокортикоїдів, порушення функцій нирок і шлунково-кишкові розлади [8, 27]. За результатами деяких досліджень, у 39% жінок із ХП і зниженою МЩКТ остеопенія була зумовлена менопаузою; в 47% відзначалося поєднання постменопаузального та вторинного остеопорозу, а в 14% вторинна остеопенія розвивалася на тлі ХП. Поєднання менопаузи й екзокринної недостатності збільшує ризик розвитку остеопенії майже втричі [9, 14, 27]. Остеопороз та остеопенія найчастіше зустрічаються у хворих на ХП тривалістю понад 10 років (87,5% пацієнтів), а в разі тривалості захворювання до 10 років зниження МЩКТ відзначалося в 38,1% випадків.

Деякі автори вказують, що при зниженні екзокринної секреції ПЗ до 5-10% від норми з'являються виражені стеаторея і креаторея. Стеаторея призводить до мальабсорбції, перш за все жиророзчинних вітамінів А, D, Е, К. В основі розвитку остеопенії в пацієнтів із дисфункцією ПЗ на тлі метаболічних змін лежать механізми порушення всмоктування вітаміну D та гіпокальціємія. Встановлено, що хронічне запалення в ПЗ супроводжується синтезом прозапальних цитокінів (інтерлейкін (ІЛ) 1, ІЛ-6, фактора некрозу пухлини), здатних посилювати функціональну активність остеокластів і тим самим стимулювати кісткову резорбцію [27].

Сьогодні можна вважати доведеним положення про центральну роль кальцію в запуску і координації екструзії ферментів клітинами травних залоз [9]. Синтез і транспортування ферментів, електролітів через систему міжклітинних і внутрішньоклітинних мембран енергетично забезпечується АТФ-азною активністю за участю іонів кальцію. Крім того, результати досліджень свідчать, що видалення позаклітинного кальцію пригнічує екструзію амілази ацинарних клітин ПЗ. Про внесок кальцію в секреторну діяльність ПЗ свідчать спостереження, згідно з якими при ХП концентрація кальцію в панкреатичному соку знижується паралельно зменшенню дебету ферментів [2]. Оскільки екструзія ферментів є кальційзалежним процесом, гіпокальціємія зумовлює зменшення стимуляції екзокринної діяльності ПЗ і порушує екскреторну функцію органа.

Дефіцит вітаміну D чинить значний негативний вплив на метаболізм кісткової тканини, що посилюється при тривалому зловживанні алкоголем та недостатності ПЗ. Зниження рівня 25(OH)D₂ призводить до розвитку вторинного гіперпаратиреозу. Згідно з даними деяких досліджень, при обстеженні чоловіків із ХП спостерігалась екзокринна недостатність у 76% випадків, остеопенія – у 48,9%; вторинний гіперпаратиреоз мав місце в 74% хворих з остеопенією, з них у 88% – на тлі дефіциту вітаміну D, лише у 12% вторинний гіперпаратиреоз не був пов'язаний із дефіцитом вітаміну D. Основна форма вітаміну D, 1,25-дигідроксіхолькальциферол, стимулює різні сигнальні шляхи і транспорт кальцію через клітинні мембрани. Вітамін К бере

участь у гамма-карбоксилуванні остеокальцину, який перешкоджає розвитку остеопорозу. Пацієнти з довгостроковим перебігом дефіциту вітамінів К і D можуть бути схильні до остеопорозу [27].

Клінічними проявами дефіциту жиророзчинних вітамінів в організмі можуть бути біль і ламкість кісток, схильність до судомних скорочень м'язів (гіповітаміноз D), порушення в системі згортання крові у вигляді кровоточивості (гіповітаміноз К), зниження зору в темряві, підвищення сухості шкіри (гіповітаміноз А) [22]. Наслідками дефіциту вітаміну D є також зниження абсорбції кальцію, підвищення рівня паратиреоїдного гормону та порушення процесів мінералізації кісткової тканини. Метаболічні захворювання кісток (МЗК) мають неспецифічні симптоми, наприклад міалгію та слабкість. Найчастіше за перебігом захворювання є прихованим і маніфестує на пізніх стадіях остеопоротичними переломами. Попередні дослідження в розвинених країнах показали, що поширеність МЗК у хворих на ХП становила 39%. Також в одному з випробувань у більшості учасників відзначалися явища остеомалії з подальшим формуванням малого обсягу кісткової тканини [7, 21, 27].

Особливості лікування хворих із дисфункцією ПЗ на тлі метаболічно асоційованих захворювань

Згідно з рекомендаціями фахівців-панкреатологів, терапією першої лінії є зміна способу життя (дієтичні рекомендації, фізичні вправи і когнітивна поведінкова терапія). Втрата ваги на 5-10% достатня для зменшення стеатозу ПЗ і поліпшення її функції, але досі відсутні дані щодо впливу модифікації способу життя на фіброз ПЗ. У лікуванні важливе місце займає терапія больового синдрому з використанням анагетиків, антидепресантів, антиоксидантів. З метою зменшення вмісту в крові ХС ЛПНЩ необхідна медикаментозна корекція порушень ліпідного обміну з призначенням статинів, що дає можливість знизити ризик серцево-судинних захворювань та їхніх ускладнень [2, 20].

Для компенсації екзокринної недостатності ПЗ ефективною є замісна ферментна терапія препаратами, що містять панкреатин. Це важливо для перетравлення жиру, що контролює симптоми стеатореї і захищає організм від нестачі жиророзчинних вітамінів.

Слід окремо підкреслити особливості ведення хворих на ЦД типу 3с. При рівнях HbA_{1c} <8% такі пацієнти потребують обов'язкового використання пероральних цукрознижувальних препаратів, однак цих засобів слід уникати при гострих епізодах панкреатиту [8, 15]. Пероральні препарати не застосовуються при фіброзно-кістозному панкреатиті. У рамках цукрознижувальної терапії пацієнтам із ЦД типу 3с, особливо за наявності ІР, у першу чергу призначають препарати метформінового ряду з урахуванням здатності знижувати ризик раку ПЗ [35].

Останніми роками з'явилося ще одне обґрунтування призначення метформіну. Так, встановлено зв'язок ЦД 2 типу та ожиріння з мікробіотою/мікробіомом кишечника, що демонструє провідну роль кишкової мікрофлори в регуляції і патогенезі порушень обміну речовин [20]. Виявлено тісний зв'язок ожиріння і ЦД 2 типу з деякими кишковими бактеріями та бактеріальними генами, на підставі чого запропонована концепція метаболічної інфекції, згідно з якою частина кишкової мікрофлори може вплинути на запальний процес у жировій тканині. S.M. Jandhyala і співавт. (2017) продемонстрували, що порушення травлення при ХП також призводить до зміни мікробіоти кишечника, яка може сприяти пов'язаним з нею метаболічним порушенням [36]. Метформін модулює мікробіоту: збільшує концентрацію *Akkermansia muciniphila* і тривалість життя *Caenorhabditis elegans*, під впливом чого далі регулюються Т-клітинний і цитокиновий механізми субклітинного запалення, пов'язаного з ІР [13].

З огляду на прогресуючий перебіг ХП у пацієнтів із ЦД типу 3с багато цих хворих потребують терапії інсуліном із застосуванням загальних рекомендацій щодо дозування. При фіброзно-кістозному панкреатиті показано, що інсулінотерапія, на відміну від сульфонілсечовини та метформіну, забезпечує не тільки поліпшення контролю глікемії та HbA_{1c}, а й сприяє покращенню функції легень, нутритивного статусу та зниженню смертності [15]. Однак спостерігається і тяжкий перебіг ЦД типу 3с при гострому рецидивуючому панкреатиті з гіпоінсулінемією та гіперглюкагокемією, що вимагає призначення інсулінотерапії. Ці пацієнти мають перебувати під наглядом, адже навіть незначні дози інсуліну призводять до розвитку гіпоглікемічної коми внаслідок дотримання суворої дієти, порушення механізму глюкагонової контррегуляції і наявності синдрому мальабсорбції.

Приступаючи до корекції екзокринної недостатності, слід пам'ятати про дефіцит ліпази, який розвивається

рано і більш виражено в порівнянні з іншими ферментами. Ліпаза в порівнянні з амілазою і протеазами більшою мірою піддається протеолітичному гідролізу. Недостатність панкреатичних протеаз може бути компенсована кишковими протеазами, панкреатичної амілази – амілазами слини і кишечника. Компенсаторні можливості слиної і шлункової ліпаз значно нижчі й не можуть запобігти появі стеатореї при панкреатичній недостатності.

Сьогодні доведено вплив препарату Пангрол® у формі вкритих функціональною кислотостійкою мембраною мінітаблеток, що виготовлені за інноваційною технологією Eurand Minitabs®, завдяки якій мають однаковий розмір (приблизно 2×2 мм).

Подвійне сліпе рандомізоване багатоцентрове перехресне дослідження U. Halm і співавт. довело еквівалентність панкреатину у формі мінімікросфер і мікросфер при панкреатичній недостатності [37].

Процес активації панкреатичних ферментів із монорозмірних мінітаблеток відбувається своєчасно і саме там, де потрібно: в шлунку розпочинається розчинення капсули, що забезпечує швидке вивільнення кислотостійких монорозмірних мінітаблеток. Маленький розмір мінітаблеток забезпечує їх рівномірне перемішування з їжею в шлунку і миттєву евакуацію з нього, а у дванадцятипалій кишці – швидке і повне вивільнення панкреатичних ферментів із монорозмірних мінітаблеток, завдяки чому досягаються контроль швидкості вивільнення ліпази, рівномірність перемішування з їжею й оптимальна активація ферментів.

Більш високе і повне вивільнення ліпази препаратом Пангрол® доведено *in vitro* при дуоденальному рН у порівнянні з референтним препаратом. Висока кислотостійкість кишково-розчинних мінітаблеток Пангрол® виправдовує широкий спектр терапевтичних можливостей для компенсації зовнішньосекреторної недостатності ПЗ різної етіології на тлі метаболічно асоційованих захворювань.

Як спрогнозувати ефективність замісної ферментної терапії? Що її визначає? Поза сумнівом, доза і тривалість замісної терапії визначають довгостроковий прогноз. Важливо, щоб пацієнт із дисфункцією ПЗ на тлі метаболічно асоційованих захворювань отримував не менш ніж 25 000-40 000 міжнародних одиниць (МО) ліпази на основний прийом їжі та 10 000-25 000 МО ліпази на проміжний прийом. Ефективність замісної ферментної терапії вища при призначенні ферментів під час їди або відразу після неї.

Критеріями оцінки ефективності призначення ферментів ПЗ зазвичай є клінічні показники: купірування діареї, нормалізація диспепсичних симптомів і трофологічного статусу. У пацієнтів із відсутністю ефекту від лікування можуть використовуватися лабораторні методи контролю: кількісне визначення нейтрального жиру в калі й дихальна проба з міченим C¹³-триолеїном. Для визначення ефективності замісної терапії можна використовувати також показники трофологічного статусу (рівень ретинол-зв'язуючого білка, транстиретин, абсолютне число лімфоцитів за відсутності інших причин для лімфоцитопенії). Призначення в середньому 40 000 МО ліпази на прийом їжі протягом одного року забезпечує нормалізацію всмоктування жирів, значне підвищення маси тіла, нормалізацію рівня ретинол-зв'язуючого білка і преальбуміну в більшості пацієнтів із ХП.

Питання безпеки тривалої терапії панкреатичними ферментами, як і раніше, непокоїть не тільки пацієнтів, а й лікарів. Перш за все варто згадати, що у відповідь на прийом їжі у фізіологічних умовах ПЗ виробляє від 500 тис. до 1 млн МО ліпази. Крім того, ще в 1998 р. Н. Friess і співавт. у рандомізованому клінічному дослідженні продемонстрували відсутність достовірних ознак порушення ендокринної функції ПЗ, а також морфологічних змін у ній на тлі 4-тижневого використання 360 тис. МО ліпази на добу. Було відзначено, що в здоровій ПЗ не відбуваються функціональні пристосувальні реакції на тлі ферментної замісної терапії панкреатину у великих дозах [39].

Замісна ферментна терапія на сьогодні є обов'язковим компонентом лікування пацієнтів із метаболічно асоційованими захворюваннями (ожиріння, ЦД, дисліпідемія), що дозволяє не тільки зберегти функціонально активними ті зони ПЗ, які не піддалися ушкодженню, а й повноцінно відшкодувати втрати, зумовлені метаболічними розладами в цілому. Тривала замісна ферментна терапія є не лише запорукою протирецидивного лікування ХП, а й дозволяє вплинути як на якість, так і на тривалість життя цих пацієнтів.

Таким чином, якомога більш раннє виявлення дисфункції ПЗ на тлі метаболічних порушень (ЦД усіх типів, дисліпідемії, ожиріння, остеопорозу) є важливим атрибутом ведення таких хворих і диктує своєчасне призначення комплексних профілактичних втручань для запобігання прогресування розладів ПЗ та розвитку ускладнень.

Список літератури знаходиться в редакції.

Кисты поджелудочной железы:
 особенности диагностики, тактика ведения

По материалам практического руководства ВГО (2019)

Весной 2019 г. Всемирная гастроэнтерологическая организация (ВГО) опубликовала новое практическое руководство «Кисты поджелудочной железы», посвященное достаточно непростой и коварной патологии указанного органа.

Появления этих рекомендаций с нетерпением ожидали не только терапевты, панкреатологи и гастроэнтерологи, но и хирурги, онкологи, поскольку многие виды кист поджелудочной железы (ПЖ) чрезвычайно склонны к малигнизации, а пациенты с подобными новообразованиями нуждаются в консультациях мультидисциплинарной команды врачей, тщательном дополнительном обследовании, пристальном медицинском наблюдении. Ниже рассмотрены основные положения данного документа.

Дефиниция

Представители ВГО дают следующее определение: «Киста ПЖ представляет собой четко ограниченное образование в ПЖ, содержащее жидкость». Муцинозные кистозные новообразования (МКН) и внутрипротоковые папиллярные муцинозные неоплазии (ВПМН) рассматриваются экспертами как предраковые новообразования ПЖ. В руководстве подчеркиваются различия между псевдокистами и кистами: псевдокисты, в отличие от истинных кист, не имеют собственной стенки, возникают, как правило, после перенесенной травмы, имеют доброкачественный характер и разрешаются спонтанно без какого-либо специфического лечения.

Классификация

Красной нитью через все руководство проходит тема риска малигнизации кист ПЖ, их классификация также основана на данной особенности: эксперты ВГО выделяют доброкачественные и злокачественные кисты ПЖ, а также кисты, имеющие определенный потенциал к злокачественной трансформации. К доброкачественным новообразованиям ПЖ относят простые кисты, псевдокисты и серозные новообразования, к злокачественным – такие неоплазии, как аденокарцинома ПЖ с кистозной дегенерацией, кистозные нейроэндокринные опухоли ПЖ. Среди новообразований, склонных к малигнизации, выделяют панкреатические кистозные новообразования, МКН и ВПМН. Подобная классификация определяет последующую терапевтическую тактику: при обнаружении доброкачественных кист можно избрать консервативную тактику ведения, тогда как при выявлении кист с выраженным злокачественным потенциалом рекомендовано хирургическое лечение.

Характеристика кист ПЖ

Подчеркивая склонность к бессимптомному течению большинства кист ПЖ, эксперты ВГО дают следующую характеристику этим новообразованиям. МКН продуцируют муцин, локализуются в теле/хвосте ПЖ, не сообщаются со стромой, строение которой напоминает структуру яичника. Муцинозные кисты чаще диагностируют у женщин 40-60 лет, частота малигнизации составляет 10-17%. Серозные цистаденомы имеют минимальный риск малигнизации (<1%), характеризуются чрезвычайно медленным ростом, редко сообщаются с протоком и могут располагаться в любом участке ПЖ. Серозные цистаденомы чаще диагностируют у женщин 50-70 лет. Сolidные псевдопапиллярные новообразования встречаются относительно редко, склонны преимущественно к доброкачественному течению (риск малигнизации – 8-20%), локализуются в любом участке ПЖ, редко сообщаются с протоком. Развивается этот тип неоплазий чаще у женщин 20-40 лет. Кистозные нейроэндокринные неоплазии, как правило, лишены функциональной активности, не склонны к метастазированию (риск малигнизации – 6-31%); их обнаружение может свидетельствовать о множественной эндокринной неоплазии 1 типа. ВПМН, локализованные преимущественно в головке ПЖ, диагностируют у пожилых пациентов (в возрасте 60-70 лет). Эти неоплазии сообщаются с главным панкреатическим протоком: ВПМН 1 типа (боковых панкреатических ветвей) свойственно расширение одной или нескольких ветвей протоков (≥10 мм), которые соединяются с главным протоком. При ВПМН 2 типа (главного протока) отмечается расширение панкреатического протока; если размер образования превышает 10 мм, то вероятность малигнизации неоплазии достаточно высока, тогда как при размерах новообразования 5-9 мм риск злокачественной трансформации довольно низок. Ретенционные кисты, псевдокисты являются доброкачественными образованиями, их диагностируют у пациентов 40-60 лет. Ретенционные кисты локализуются в головке ПЖ, тогда как псевдокисты, наоборот, формируются в теле/хвосте ПЖ.

В руководстве ВГО приводится также пересмотренная гистологическая классификация кистозных новообразований ПЖ, разработанная специалистами Всемирной организации здравоохранения (табл. 1). Эксперты ВГО подчеркивают, что при обнаружении кист ПЖ необходимо провести тщательный дифференциальный диагноз с другими патологиями ПЖ: хроническим панкреатитом, постпанкреатическими псевдокистами, кистозными формами солидных опухолей, редкими панкреатическими/перипанкреатическими кистами.

Клиническая картина

В руководстве ВГО подчеркивается бессимптомное течение кист ПЖ; выявляются эти новообразования, как правило, случайно в ходе диагностических обследований, проводимых по иным, не связанным с кистами, поводам. В очень редких случаях киста ПЖ может иметь яркие клинические проявления и манифестировать острым панкреатитом, желудочно-кишечным кровотечением, желтухой, обнаруживаться при объективном осмотре в виде пальпаторно определяемого образования. Наиболее типичным симптомом кисты ПЖ является абдоминальная боль, которая в большинстве случаев свидетельствует о злокачественном перерождении, особенно при постпанкреатических псевдокистах. В некоторых случаях боли локализуются в спине, имитируя патологию позвоночника; при этом болевой синдром беспокоит пациентов не только

в течение дня, но и ночью, вынуждая больных просыпаться посреди ночи. Сдавление желудка или двенадцатиперстной кишки увеличивающейся в размерах кистой затрудняет опорожнение этих органов, обуславливает появление тошноты, рвоты, желтухи. В анамнезе у многих пациентов с кистами ПЖ имеются такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет, хронический панкреатит, избыточная масса тела / ожирение. Эксперты ВГО выделили несколько доминирующих клинических проявлений, характерных для определенных типов кист ПЖ (табл. 2).

Диагностика

Рассматривая нюансы диагностики кист ПЖ, эксперты ВГО поднимают несколько проблемных вопросов: недостаточное количество доказательных данных о естественном течении заболевания, малое количество исследований с длительным динамическим наблюдением, возможные ошибки, допущенные специалистами при проведении диагностических процедур. В руководстве ВГО перечислены следующие особенности диагностики кист ПЖ:

- вероятность возникновения клинической симптоматики у пациентов с небольшими неоплазиями (<2 см) достаточно мала; образования часто обнаруживают случайно;
- в отличие от больших (>3 см) кист, небольшие кистозные новообразования реже сопровождаются появлением тревожных радиологических признаков малигнизации (например, обнаружение солидных компонентов или дилатация протока);
- распространенность кист ПЖ увеличивается с возрастом, частично за счет увеличения количества визуализирующих исследований, выполняемых у пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями; как правило, кисты

Класс	Группа	Подгруппа	Тип образования
Серозная кистозная неоплазия (СКН)	Серозная цистаденома	Серозная микрокистозная аденома	Доброкачественное
		Серозная олигокистозная аденома	Доброкачественное
	Серозная цистаденокарцинома		Злокачественное
МКН	Муцинозная цистаденома		Доброкачественное
	Муцинозная кистозная неоплазия	Низкая степень	Пограничное
		Высокая степень	Карцинома in situ
	Муцинозная цистаденокарцинома	Неинвазивная	Злокачественное
		Инвазивная	Злокачественное
ВПМН	Внутрипротоковое папиллярное муцинозное новообразование	Низкая степень	Пограничное
		Высокая степень	Карцинома in situ
	Внутрипротоковая папиллярная муцинозная карцинома	Неинвазивная	Злокачественное
		Инвазивная	Злокачественное
Солидное псевдопапиллярное новообразование (СППН)	Солидная псевдопапиллярная неоплазия		Пограничное
	Солидная псевдопапиллярная карцинома		Злокачественное

Тип кисты ПЖ	Клиническая картина	
СКН	Симптомы	В большинстве случаев характерно бессимптомное течение. Большие кисты могут вызывать появление дискомфорта в брюшной полости
	Объективно	Большие кисты: пальпируемое образование
	Другие особенности	Большие кисты: обструкция желчных протоков, обструкция выходного отдела желудка
МКН	Симптомы	В большинстве случаев характерно бессимптомное течение. Абдоминальная боль, боль в спине
	Объективно	Может обнаруживаться пальпируемое образование
	Другие особенности	Рецидивирующее течение панкреатита, обструкция выходного отдела желудка. Желтуха, снижение массы тела более характерны для злокачественного перерождения
ВПМН	Симптомы и объективные признаки	В большинстве случаев бессимптомное течение. У некоторых пациентов персистируют явления хронического панкреатита, обусловленные преходящей обструкцией протока ПЖ слизистыми бляшками. Манифестация в виде боли в спине, желтухи, снижения массы тела, анорексии, стеатореи, сахарного диабета является предвестником злокачественного перерождения
	Другие особенности	У некоторых пациентов в анамнезе рецидивы острого панкреатита
СППН	Симптомы и объективные признаки	В большинстве случаев имеют место абдоминальная боль, тошнота, рвота, снижение массы тела. Обструкция выходного отдела желудка и тонкого кишечника, анемия, желтуха, панкреатит
	Другие особенности	Пальпируемое образование (наиболее характерно для детей)
Нейроэндокринные опухоли		Редко манифестируют как другие кисты. В большинстве случаев бессимптомны, но могут обнаруживать симптомы и объективные признаки вторичного синтеза гормонов

Исследование	Клиническая ситуация	Положительный результат	Чувствительность, %	Специфичность, %
ЭУЗИ	Диагностика/ТИА	Размер / пристеночный узел	75	83
Исследование содержимого кисты	Серозное/слизистое	Муцин	78-97	100
РЭА содержимого кисты	Серозное/слизистое	<5 нг/мл	100	86
		>192 нг/мл	73	84
Цитология	Риск малигнизации	Злокачественные клетки	Слабая	96
		Атипия	72-83	85-88

Примечание. РЭА – раковоэмбриональный антиген.

диагностируются случайно при проведении компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ);

- в 95% случаев спектр диагностируемых кистозных неоплазий включает ВПМН, МКН, СКН, СППН;
- риск малигнизации варьирует от 0 до 60%; в ходе инструментального обследования необходимо выявить дифференциально-диагностические признаки злокачественных и доброкачественных новообразований, дифференцировать серозные и слизистые кисты, поскольку они обладают различной склонностью к малигнизации;
- установление точного диагноза необходимо для выбора соответствующей тактики ведения пациента (динамическое наблюдение, хирургическое вмешательство) посредством сочетанного применения инструментальных и лабораторных методов исследования;
- у пациентов с низкой вероятностью малигнизации/трансформации следует избегать проведения резекции ПЖ.

В настоящее время, помимо визуализирующих исследований, для определения малигнизующего потенциала кист ПЖ используют молекулярную диагностику (определение молекулярных маркеров, проведение генетического тестирования) совместно с результатами исследований первой линии (цитологией, визуализирующими методами и анализом содержимого кисты). Однако пока не все доступные технологии применяются в рутинной клинической практике.

Обследование

Эксперты ВГО рекомендуют разрабатывать тактику ведения пациентов с кистами ПЖ, учитывая такие факторы, как суммарная стоимость лечения, потенциальные риски для пациента при установлении ошибочного диагноза, проведения инвазивных процедур или выполнении хирургического вмешательства. К факторам, ограничивающим действия врачей, относят недостаточно изученное влияние процедур на качество жизни (вероятно, ухудшающееся в результате частых обследований), неуверенность в диагнозе, риск малигнизации и финансовую нагрузку.

Обнаружение кист малого (<2 см) размера, не имеющих клинической симптоматики, является показанием к проведению динамического наблюдения, тогда как выявление кист больших размеров, содержащих значительное количество солидных включений с расширением протоков, может рассматриваться в качестве показания для выполнения хирургического вмешательства, если пациент хочет избежать проведения сложных и дорогостоящих диагностических процедур. Промежуточное положение занимают новообразования ПЖ, при которых наиболее уместным считается осуществление тщательного диагностического поиска, так как хирургическое лечение ассоциировано со значительным риском осложнений и смерти.

Лабораторные исследования

В настоящее время не существует специфических серологических маркеров для диагностики кист ПЖ. При злокачественной малигнизации повышается уровень СА-19-9, тогда как рост сывороточной концентрации амилазы и липазы отмечается при наличии сопутствующего панкреатита.

Инструментальные исследования

Инструментальные исследования являются основными диагностическими методами, позволяющими обнаружить кисты ПЖ. После выявления кисты в ходе ультразвукового исследования (УЗИ) представители ВГО советуют выполнить КТ для подтверждения ее наличия и определения свойств. Давая такую рекомендацию, эксперты подчеркивают необходимость строгого учета лучевой нагрузки, получаемой пациентом, особенно при проведении повторных дополнительных исследований.

Уточнить наличие взаимосвязи между кистой и билиарным/панкреатическим протоком можно при помощи магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ). В руководстве ВГО отмечаются такие преимущества МРХПГ, как отсутствие радиационной нагрузки и оптимальная визуализация панкреатического протока, что имеет особое значение при диагностике ВПМН боковых протоков. К недостаткам этого исследования эксперты отнесли дороговизну, недоступность данного метода в ряде регионов, невозможность проведения у пациентов, имеющих в организме какие-либо металлические имплантаты. В таких случаях МРХПГ следует заменить КТ.

Одним из самых высокоточных методов исследования для диагностики кист ПЖ является эндоскопическое УЗИ (ЭУЗИ), в ходе которого возможно выполнить тонкоигольную аспирацию (ТИА) для морфологического изучения полученного биоптата (что может быть крайне необходимо при выраженной клинической симптоматике). Несмотря на то что ЭУЗИ не сопровождается лучевой нагрузкой, это исследование является инвазивным, поэтому эксперты ВГО отмечают необходимость взвешенного подхода к его проведению (табл. 3).

ТИА под контролем ЭУЗИ позволяет, с одной стороны, дренировать кисту, с другой – получить материал для цитологической оценки. Сравнивая чрескожную аспирацию под контролем КТ/УЗИ с ТИА под контролем ЭУЗИ, эксперты ВГО подчеркивают преимущество последней как метода, характеризующегося минимальной вероятностью появления осложнений и более высокой диагностической точностью. Выполнение ТИА позволяет определить уровень РЭА в содержимом кисты,

провести цитологический анализ и выявить образования с высоким риском малигнизации.

В настоящее время эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) все реже используется в клинической практике по сравнению с ЭУЗИ, поскольку не обладает достаточной диагностической информативностью; отсутствуют доказательства преимуществ панкреатоскопии при ВПМН.

В руководстве ВГО приводится следующая желаемая последовательность тестов при анализе содержимого кисты ПЖ:

- цитологическое исследование для определения клеток, богатых гликогеном, или муциносодержащих клеток;
- выявление маркеров опухолевого роста (РЭА – высокочувствительный маркер при диагностике муцинозного панкреатического кистозного новообразования);
- определение молекулярных маркеров с диагностической (KRAS, GNAS, VHL, CTNNB1) и прогностической (KRAS, GNAS, VHL, CTNNB1) целью;
- дополнительное определение свойств муцина после оценки уровня РЭА, проведения цитологического исследования;
- субъективный анализ вязкости кистозного содержимого по принципу струны (образец аспирированной жидкости размещают между большим и указательным пальцами и пробуют определить максимальную длину струны перед разрывом слизистого тяжа) (табл. 4).

Таблица 4. Анализ содержимого кисты (WGO, 2019)		
Тест	Характеристика	Диагноз
Струна ≥1 см, ≥1 с	Специфичность 95%, положительное прогностическое значение 94%	Муцинозная
Цитология	Чувствительность 63%	Муцинозная vs злокачественная
Цитология стенки кисты	Повышение диагностической ценности на 29%	
РЭА >192 нг/мл	Чувствительность 75%, специфичность 84%	Муцинозная
РЭА <5 нг/мл	Чувствительность 50%, специфичность 85%	Серозная цистаденома, псевдокиста, нейроэндокринные кисты ПЖ
Амилаза <250 ед./л	Чувствительность 44%, специфичность 98%	Исключает псевдокисту

Таблица 5. Отличительные признаки кист ПЖ с высоким и низким риском малигнизации (WGO, 2019)		
Симптомы	Риск малигнизации	
	Низкий	Высокий
Клинические проявления имеются	Не характерно	Характерно
Диаметр главного панкреатического протока	<5 мм	≥10 мм, тревожный признак при 5-9 мм
Лимфаденопатия	Не характерна	Характерно
Изменение калибра главного панкреатического протока	Не характерно	Внезапное
Наличие пристеночных узлов	Не характерно	Характерно
Увеличение солидного компонента	Не характерно	Характерно
Утолщение стенки	Не характерно	Характерно
Размер кисты	<3 см, если размер <2 см – более вероятно	≥3 см

Таблица 6. Стигмы высокого риска малигнизации и тревожные признаки по IAP (WGO, 2019)	
Стигмы высокого риска малигнизации	
• Обструктивная желтуха у пациента с кистой головки ПЖ	
• Увеличение пристеночного узла ≥5 мм	
• Главный панкреатический проток ≥10 мм	
Тревожные клинические признаки	
• Панкреатит	
Тревожные визуальные признаки	
• Киста ≥3 см	
• Увеличение пристеночного узла <5 мм	
• Утолщение/увеличение стенки кисты	
• Диаметр главного протока 5-9 мм	
• Неувеличенный пристеночный узел	
• Внезапное изменение диаметра панкреатического протока с атрофией дистальной части ПЖ	
• Лимфаденопатия	
• Рост сывороточной концентрации СА-19-9	
• Скорость роста кисты ≥5 мм / 2 года	

Тактика ведения

Выбор тактики ведения пациента эксперты ВГО рекомендуют проводить с учетом риска малигнизации кисты ПЖ (табл. 5):

- размер кисты >3 см сопряжен с 3-кратным возрастанием риска злокачественного перерождения;
- наличие пристеночных узлов ассоциируется с 8-кратным увеличением риска малигнизации;
- дилатация главного панкреатического протока, вероятно, также свидетельствует о возможной малигнизации.

Наличие хотя бы двух из вышеперечисленных факторов ассоциируется с 15% риском злокачественной трансформации. О высоком риске малигнизации также могут свидетельствовать отягощенный семейный анамнез по раку ПЖ (возрастает вероятность развития ВПМН), наличие генетических мутаций, предрасполагающих к развитию рака ПЖ (в особенности BRCA2), возрастание сывороточной концентрации СА-19-9, возникновение необъяснимого острого панкреатита (особенно

у пациентов старше 50 лет), недавно возникший сахарный диабет, наличие избыточной массы тела, низкие сывороточные уровни панкреатической амилазы и липазы, выраженная кальцификация ПЖ по данным визуализирующих исследований.

Учитывая высокую вероятность возникновения различных осложнений как в ходе самого оперативного вмешательства, так и в постоперационный период (риск смертельного исхода – 2%, вероятность возникновения осложнений – 40%), эксперты ВГО рекомендуют тщательно взвешивать преимущества/недостатки хирургического лечения с риском малигнизации, принимая во внимание наличие сопутствующих заболеваний, оказывающих значительное влияние на вероятность злокачественной трансформации.

Показания для консультации специалиста

В руководстве ВГО подчеркивается, что в подавляющем большинстве случаев кисты ПЖ обнаруживаются случайно при проведении инструментального обследования по другому поводу, иногда даже при отсутствии жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта. В такой ситуации врач общей практики, терапевт или хирург должны взять на себя ответственность за оценку состояния пациента и определение тактики последующих действий.

Пациенты с неосложненными кистами маленького размера (<2 см), не имеющие явных признаков злокачественной трансформации, не нуждаются в консультации специалиста; в данной ситуации достаточно осуществления динамического наблюдения.

Динамическое наблюдение

Согласно положениям руководства ВГО, при наличии уверенности в правильной верификации доброкачественного характера кисты ПЖ можно выбрать выжидательную тактику ведения, осуществляя динамическое наблюдение за состоянием пациента.

Эксперты подчеркивают, что серозные цистаденомы считаются доброкачественными новообразованиями ПЖ, тогда как муцинозные кисты рассматриваются с позиций предраковых неоплазий. При этом риск малигнизации наиболее высок у кист, размер которых на момент установления диагноза превышает 3 см; в таких случаях следует рекомендовать хирургическое вмешательство. При обнаружении кист ПЖ меньшего размера можно избрать выжидательную тактику.

Учитывая отсутствие четких визуальных параметров между серозными и муцинозными образованиями ПЖ, эксперты ВГО советуют в клинической практике следовать рекомендациям Международной ассоциации панкреатологии (International Association of Pancreatology, IAP) для уточнения риска малигнизации (табл. 6).

При проведении динамического наблюдения обязательно контролируют такие характеристики кист, как размер и скорость роста, поскольку они являются основными показателями определения целесообразности хирургического вмешательства. Если при проведении МРТ/МРХПГ тревожные признаки малигнизации не выявлены, то повторное исследование эксперты ВГО рекомендуют провести через 1 год, затем – через 2 года.

Характеризуя длительность динамического наблюдения при кистах ПЖ, представители ВГО ссылаются на два практических руководства. Одно из них, «Практические рекомендации по радиологии», гласит, что при получении постоянно стабильных результатов (размеры и другие характеристики кисты остаются неизменными) на протяжении 2 лет динамическое наблюдение за пациентом с кистой ПЖ может быть приостановлено. Однако мнение экспертов Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) существенно отличается: в рекомендациях этого общества предполагается прекращение наблюдения за больными после 5 лет получения стабильных результатов.

В то же время при подозрении на малигнизацию эксперты ВГО рекомендуют использовать консенсусные критерии Sendai для обоснованного выполнения резекции ПЖ: наличие клинической симптоматики, положительные результаты цитологического исследования, наличие пристеночных узлов, расширение главного панкреатического протока >6 мм и размер кисты >3 см.

Описывая тактику ведения больных с предраковыми кистозными образованиями ПЖ, представители ВГО опираются на результаты систематического обзора и метаанализа, выполненного под руководством Choi. В этой работе показано, что частота прогрессирования ВПМН с низким риском малигнизации (без вовлечения главного панкреатического протока или формирования пристеночных узлов) составляет 1,4% случаев на протяжении 3 лет, 3,1% случаев в течение 5 лет и 7,7% случаев за 10 лет. При наличии нескольких факторов риска злокачественной трансформации у больных ВПМН риск малигнизации возрастает с течением времени: 5,7% за 3 года, 9,7% за 5 лет и 24,7% за 10 лет. Исходя из этих данных эксперты ВГО рекомендуют осуществлять длительное динамическое наблюдение за всеми пациентами с ВПМН.

Полный текст данного руководства на английском языке доступен онлайн: [Malagelada J. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Pancreatic cystic lesions. 2019.](https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/pancreatic-cystic-lesions/pancreatic-cystic-lesions-english)
<https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/pancreatic-cystic-lesions/pancreatic-cystic-lesions-english>

Подготовила Лада Матвеева

Синдром подразненого кишечника: етіологія, патогенез і лікування

Національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечника», котра відбулася 21-22 листопада в Києві, зібрала чималу аудиторію фахівців з України та зарубіжжя. У рамках заходу учасники мали змогу ознайомитися із сучасними поглядами на діагностику та лікування найпоширеніших патологій шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Особливу увагу було приділено функціональним захворюванням, які на сьогодні вважаються актуальною проблемою гастроентерології.



Професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Галина Анатоліївна Соловійова присвятила свій виступ од-

ному з найпоширеніших функціональних захворювань органів травлення – синдрому подразненого кишечника (СПК).

СПК – це хронічне захворювання, основними проявами якого є абдомінальний біль із порушенням кишкової функції. Рік у рік розповсюдженість синдрому зростає. Так, за деякими прогнозами, у 2040 р. очікуються більшість випадків СПК серед світового населення. Крім того, зниження якості життя пацієнтів і збільшення витрат на їх лікування зумовлюють значні соціально-економічні проблеми.

Унаслідок багатофакторного характеру СПК існує велика кількість теорій щодо його етіології та патогенезу. Найпопулярнішою є біопсихосоціальна модель розвитку СПК (Drossman D.A., 2006). Відповідно до неї, захворювання виникає через запалення, порушення вісцеральної чутливості та моторики кишечника, котрі розвиваються на тлі поєднаного впливу соціальних і генетичних факторів, хронічного стресу

та психотравматичних ситуацій. Сучасна теорія патогенезу СПК передбачає двонаправлену взаємодію між кишковим мікробіомом, кишечником і мозком (Mayer E.A. et al., 2014).

Завдяки методам молекулярної біології встановлено активацію як місцевої, так і системної імунної відповіді в пацієнтів із СПК. Спостерігається збільшення кількості імунних клітин у тканині слизової оболонки кишечника, особливо тучних, які виділяють підвищену кількість протеаз, серотоніну, гістаміну, а також прозапальних цитокінів та арахідонової кислоти в безпосередній близькості до нервових закінчень ШКТ. Це головна причина взаємодії ендокринної та нервової системи кишечника, що є основою формування клінічних проявів СПК.

Причини активації тучних клітин досі не встановлено. Головними тригерами деякі вчені вважають харчову алергію, стрес, перенесені кишкові інфекції, спадкову схильність, мальабсорбцію та порушення метаболізму жовчних кислот. Майже в усіх випадках СПК виявляється порушення балансу мікробіоти кишечника. У таких хворих зазвичай спостерігається зменшення вмісту лакто- та біфідобактерій зі зниженням аеробно-анаеробного коефіцієнту. Це призводить до дисбалансу мікробіому та збіднення мікробної різноманітності ШКТ. Отже, щоби краще зрозуміти генез клінічної картини СПК і, відповідно, полегшити його диференціацію з іншими функціональними

захворюваннями ШКТ, необхідно знати основні системні механізми взаємодії різноманітних патогенетичних факторів.

Діагностика СПК ґрунтується на виявленні основної симптоматики згідно з Римськими критеріями IV. Важливим моментом є виключення так званих клінічних симптомів тривоги, до яких належать:

- вік >50 років;
- кров у калі, визначена макро- та мікроскопічно;
- незрозуміла втрата маси тіла;
- нічна симптоматика;
- лихоманка;
- пальпаторне виявлення утворень у животі;
- анемія;
- позитивний сімейний анамнез зловисних новоутворень і запальних захворювань кишечника.

За умови підтвердження діагнозу функціонального захворювання подальша діагностична програма передбачає проведення мінімального числа загальноклінічних аналізів. В окремих випадках, за нестандартної клінічної симптоматики та сумнівної ефективності призначеної терапії, можуть рекомендуватися колоноскопія або інші специфічні лабораторні тести.

Крім того, для диференційної діагностики СПК із запальними захворюваннями кишечника важливим є визначення специфічних біомаркерів запалення, до яких належать фекальний кальпротектин, фекальний лактоферин, С-реактивний білок і швидкість зсідання еритроцитів. Зокрема, виявлення в пацієнтів із СПК нормальних значень кальпротектину виключає запальний генез клінічних симптомів.

Основними маркерами, що свідчать на користь СПК, є:

- хронічний перебіг захворювання;
- наявність інших функціональних захворювань ШКТ;
- наявність інших функціональних захворювань, не пов'язаних із системою травлення;
- психосоціальні детермінанти;
- варіабельність випорожнень (>3 різних форм калу протягом тижня, що свідчить на користь СПК із переважанням діареї);
- раптові випорожнення (для СПК із діареєю).

Значну увагу було приділено супутньому постпрандальному дистрес-синдрому (ПДС), який розвивається приблизно у 2/3 пацієнтів із СПК. Це найпоширеніший тип функціональної диспепсії: його частка серед інших різновидів становить приблизно 50% (Friesen C.A. et al., 2018). Якість життя пацієнтів із ПДС зазнає особливо негативного впливу внаслідок хронічного емоційного стресу через симптоми захворювання, а також зниження працездатності та фінансовий аспект (Marric R.A. et al., 2019). Крім того, високий рівень тривоги та депресії в таких хворих може спричинити надзвичайно негативні наслідки щодо прогнозу. Тому важливими є виявлення в пацієнтів із СПК супутнього ПДС і раціональна симптоматична фармакотерапія цього функціонального стану.

Надалі було розглянуто менеджмент пацієнтів із СПК відповідно до сучасних міжнародних і вітчизняних настанов. Передусім необхідно надати психологічну підтримку хворим і докладно розповісти про особливості захворювання. Також важливим є надання дієтичних рекомендацій, які передбачають зміну харчової поведінки з дотриманням дієти та виключенням із раціону

харчових продуктів, що посилюють симптоми СПК.

Хронічний стрес із симптомами тривоги та депресії є складовим патогенезу СПК, отож необхідним є застосування психофармакологічних агентів у пацієнтів із тяжким перебігом. Препаратами вибору є трициклічні антидепресанти й антидепресанти з групи антагоністів зворотного захоплення серотоніну. Лікар повинен бути обізнаним щодо оптимального призначення психотропних лікарських засобів у хворих, які страждають на СПК.

Симптоматичне лікування пацієнтів із СПК залежить від субтипу захворювання. Препаратом вибору при СПК із переважанням діареї є рифаксимін, що належить до групи напівсинтетичних антибіотиків. Так, у дослідженні A. Lembo та співавт. (2016) було підтверджено клінічну ефективність цього препарату щодо зменшення вираженості симптомів діареї порівняно з плацебо. У разі СПК із переважанням закрепів рекомендованими лікарськими засобами є ліналотид і лубіпростон.

Згідно з рекомендаціями Української гастроентерологічної асоціації, основою терапії абдомінального болю, що супроводжує всіх пацієнтів незалежно від різновиду та ступеня тяжкості СПК, є спазмолітичні лікарські засоби. На сьогодні одними з найефективніших спазмолітиків вважаються препарати на основі мебеверину, до яких належить Аспазмін (АТ «Київський вітамінний завод»). Даніми власного дослідження підтверджено, що прийом цього препарату протягом щонайменше 2 тижнів достовірно знижує інтенсивність болю в животі в пацієнтів із СПК як із закрепами, так і з діареєю. Аспазмін має здатність зменшувати прояви закрепи та діареї, а також покращувати показники мікробіоти кишечника в бік збільшення облігатної та зменшення умовно-патогенної флори. Особливо показаний цей препарат для пацієнтів із СПК із супутнім ПДС, що підтверджено зменшенням числа диспепсичних проявів на тлі його застосування. Крім того, відзначено роль Аспазміну в зменшенні симптомів депресії та тривоги, що є причиною покращення якості життя хворих, які страждають на СПК.

Доповідач наголосила на важливості оптимального фармакологічного менеджменту пацієнтів із СПК та супутнім ПДС. На сьогодні препаратами з доведеним терапевтичним впливом щодо полегшення симптоматики ПДС вважаються прокінети на основі ітоприду. Одним із таких є новий вітчизняний лікарський засіб Мотоприд (АТ «Київський вітамінний завод»). Цей прокінетик продемонстрував свою ефективність при лікуванні найпоширеніших захворювань ШКТ (функціональна диспепсія, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гастропарез і функціональний закрепи). Відзначено відсутність ризику небажаної взаємодії Мотоприду з іншими препаратами при мінімальній побічній дії (в тому числі й відсутність кардіотоксичної дії). Показанням до застосування Мотоприду є купірування симптомів функціональної невизначеної диспепсії. Таким чином, Мотоприд можна застосовувати як ефективний компонент комплексної терапії пацієнтів із коморбідністю функціональної диспепсії та СПК.

Отже, вирішення проблеми абдомінального болю, що є найпоширенішим симптомом СПК, можна досягти за допомогою застосування сучасних спазмолітичних лікарських засобів, до яких належить Аспазмін. До того ж безпека застосування Аспазміну в комбінації з Мотопридом при СПК із супутньою функціональною диспепсією забезпечує досягнення бажаного клінічного ефекту при мінімальній побічній дії. Тому запорукою успіху лікування є включення зазначених препаратів до комплексної терапії пацієнтів із СПК.

Підготувала Лілія Нестеровська



НАДІЙНИЙ ПАТРУЛЬ!

Мотоприд Itopride
При невизначеній функціональній диспепсії

20 таблеток, покритих плівковою оболонкою, по 50 мг

- здуття живота
- відчуття швидкого насичення
- біль та дискомфорт у верхній частині живота
- анорексія • печія • нудота
- блювання

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

РП МОЗ України № 114/174550/101 від 30.05.2018. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичників і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.



НОВОСТИ FDA

FDA одобрило первую таргетную терапию пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна с редкой мутацией

12 декабря Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (The Food and Drug Administration US – FDA) по ускоренной процедуре одобрило препарат Биондис 53 / Vyondys 53 (голодирсен) в форме инъекций для лечения пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна (МДД), у которых выявлена подтвержденная мутация гена дистрофина, поддающаяся пропуску экзона 53. Считается, что около 8% пациентов с МДД имеют эту мутацию.

«FDA признает насущную необходимость в новых методах лечения серьезных неврологических расстройств, и у нас есть давняя приверженность к сотрудничеству с исследователями, фармацевтическими компаниями и пациентами для содействия в разработке и утверждении методов лечения редких заболеваний. С сегодняшним ускоренным одобрением пациенты с дистрофией Дюшенна – редким и разрушительным заболеванием, которые имеют подтвержденную мутацию гена дистрофина, теперь смогут получить первое лечение, специально предназначенное для этого подтипа заболевания, – сказал Билли Данн (Billy Dunn), исполняющий обязанности директора Управления нейронаук Центра по оценкам и исследованиям лекарственных средств FDA. – Использование ускоренного пути одобрения сделает Биондис 53 доступным для пациентов на основе исходных данных, и мы с нетерпением ждем возможности узнать больше о преимуществах препарата в ходе продолжающегося подтверждающего клинического испытания».

МДД – редкое генетическое заболевание, характеризующееся прогрессирующей слабостью в мышцах. Это наиболее распространенный тип мышечной дистрофии. Причиной МДД является отсутствие дистрофина – белка, помогающего сохранить мышечные клетки. Первые симптомы заболевания обычно наблюдаются в возрасте от 3 до 5 лет и со временем ухудшаются. Заболевание часто встречается у людей без известного семейного анамнеза этого состояния и в основном поражает мальчиков, но в редких случаях оно может развиваться и у девочек. МДД встречается примерно у каждого из 3600 младенцев мужского пола во всем мире.

Люди с МДД постепенно теряют способность самостоятельно выполнять какие-либо действия и часто нуждаются в инвалидной коляске в раннем подростковом возрасте. По мере прогрессирования заболевания могут возникнуть опасные для жизни заболевания сердца и дыхания.

Биондис 53 был одобрен по ускоренной процедуре, предусмотренной для лекарственных средств, предназначенных для лечения серьезных или опасных для жизни заболеваний и дающих основания ожидать существенных преимуществ в сравнении с имеющимися методами лечения. Утверждение препарата по ускоренной процедуре может быть основано на адекватных и хорошо контролируемых исследованиях, показывающих, что препарат оказывает влияние на суррогатную конечную точку.

Ускоренное одобрение Биондис 53 как раз основано на достижении суррогатной конечной точки – увеличении выработки дистрофина в скелетных мышцах, наблюдаемой у некоторых пациентов, получавших препарат. По утверждению FDA, увеличение выработки дистрофина с достаточной вероятностью может свидетельствовать о потенциальной клинической пользе у пациентов с МДД, у которых подтвержденная мутация гена дистрофина поддается пропуску экзона 53. Принимая это решение, FDA учитывало потенциальные риски, связанные с препаратом, опасную для жизни и изнурительную природу заболевания и отсутствие доступной терапии.

Наиболее частыми побочными эффектами, о которых сообщали участники клинических исследований, получавшие Биондис 53, были головная боль, лихорадка (гипертермия), кашель, рвота, боль в животе, ринофарингит, тошнота, а также реакции гиперчувствительности.

Препарат выпускает компания Sarepta Therapeutics.

Одобен препарат для снижения кардиоваскулярного риска у пациентов с повышенным уровнем триглицеридов

13 декабря FDA одобрило применение препарата Васцепла/Vассера (икосапент этил) в качестве дополнительной (вторичной) терапии для снижения риска сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов с повышенным (≥ 150 мг/дл) уровнем триглицеридов в крови. У пациентов, кроме того, должны быть установлены сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) или сахарный диабет (СД), а также ≥ 2 дополнительных фактора риска развития ССЗ. Пациентам рекомендуется продолжать физическую активность и соблюдать здоровую диету.

Васцепла является первым одобренным FDA препаратом, снижающим риск развития ССЗ у пациентов с повышенным уровнем триглицеридов в качестве дополнения к максимально переносимой терапии статинами.

Повышенный уровень триглицеридов способен обуславливать развитие атеросклероза сосудов, что может повысить риск сердечного приступа или инсульта. Однако механизмы действия, которые способствуют снижению сердечно-сосудистых событий у пациентов, принимающих этил-эйкозапентаеновую кислоту, не полностью раскрыты.

Эффективность и безопасность Васцеплы были установлены в исследовании с участием 8179 пациентов в возрасте ≥ 45 лет, с документированным атеросклерозом коронарных, церебральных, сонных артерий, заболеванием периферических артерий, или ≥ 50 лет, с СД и дополнительными факторами риска развития ССЗ. Пациенты, получившие Васцепу, были в статистически значимой степени менее подвержены сердечно-сосудистым событиям, таким как мозговой инсульт или инфаркт миокарда. Активным ингредиентом Васцеплы в форме для перорального применения является эйкозапентаеновая кислота, полученная из рыбьего жира. Препарат принимается только перорально.

Одобрение дополнительной заявки проводилось по ускоренной процедуре. В клинических испытаниях прием Васцеплы был связан с повышенным риском фибрилляции предсердий (ФП) или трепетания предсердий, требующих госпитализации. Частота ФП была выше у пациентов с ФП или трепетанием предсердий в анамнезе. Васцепла также связана с повышенным риском кровотечений, частота которых была выше у пациентов, также принимавших другие лекарства, повышающие риск кровотечения, такие как ацетилсалициловая кислота, клопидогрель или варфарин.

Пациенты с аллергией на рыбу или моллюски должны быть проинформированы о возможности аллергических реакций. Им следует прекратить лечение и обратиться к врачу, если возникнут какие-либо подобные явления.

Наиболее распространенными побочными эффектами, о которых сообщалось в клинических испытаниях Васцеплы, были скелетно-мышечная боль, периферические отеки, мерцательная аритмия и артралгия.

Одобрение на производство препарата получила компания Amarin Pharma Inc.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

НОВОСТИ ВОЗ

Во всем мире снижается число потребителей табака среди мужского населения

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые прогнозирует важнейший сдвиг в течении глобальной табачной эпидемии – снижение количества потребителей табака среди мужской части населения. В опубликованном 19 декабря докладе содержатся выводы о том, каким образом инициативы государства могут защищать общество от этой вредной привычки, спасти жизни и уберечь людей от страданий, причиняемых вредом от курения табака.

В третьем издании доклада ВОЗ о мировых тенденциях распространенности потребления табака за 2000-2025 гг. отмечается, что за почти два последних десятилетия общее количество потребителей табака снизилось примерно на 60 млн человек: с 1,397 млрд в 2000 до 1,337 млрд в 2018 году. Во многом это произошло за счет сокращения количества потребителей среди женской части населения (с 346 млн в 2000 до 244 млн в 2018-м, или примерно на 100 млн). За этот же период количество потребителей табака среди мужского населения возросло примерно на 40 млн: с 1,050 млрд в 2000 до 1,093 млрд в 2018 году и составило 82% от 1,337 млрд нынешних потребителей табака в мире.

Но есть и положительная тенденция: в новом докладе показано, что рост численности потребителей табака среди мужчин остановился, а к 2020 году их, по сравнению с уровнем 2018 года, как ожидается, уменьшится на 1 млн (до 1,091 млрд), а к 2025 году – на 5 млн (до 1,087 млрд). Согласно прогнозу ВОЗ к 2020 году по сравнению с 2018-м количество употребляющих табак мужчин и женщин уменьшится на 10 млн, а к 2025-му – еще на 27 млн и составит 1,299 млрд человек. Примерно в 60% стран потребление табака снижается уже с 2010 года.

Несмотря на эти позитивные сдвиги, темпы достижения намеченной правительствами цели по сокращению глобального объема потребления табака на 30% к 2025 году остаются недостаточными. При сохранении нынешней динамики к 2025 году сокращение составит 23%. Достичь желаемого сокращения на уровне 30% смогут лишь 32 страны.

Доклад содержит ряд других важных выводов:

- Дети: в 2018 г. табак употребляли примерно 43 млн детей в возрасте 13-15 лет (14 млн девочек и 29 млн мальчиков).

- Женщины: в 2018 г. численность женщин, употребляющих табак, составляла 244 млн. К 2025 году она должна уменьшиться на 32 млн. Улучшение показателей наблюдается преимущественно в странах с низким и средним уровнем дохода. Медленнее всего сокращения потребления табака среди женщин происходит в Европейском регионе.

- Тенденции в Азии: в Юго-Восточной Азии отмечен самый высокий уровень потребления табака – свыше 45% мужского и женского населения в возрасте от 15 лет, однако ожидается, что данный показатель будет быстро снижаться и в 2025 г. составит приблизительно 25%, что примерно соответствует уровню, наблюдаемому в Европейском регионе и Регионе Западной части Тихого океана. Прогнозируется, что по показателю средней доли потребителей табака среди мужского населения Регион Юго-Восточной Азии уступит место Региону Западной части Тихого океана, к которому относится Китай.

- Тенденции в Регионе стран Америки: уверенными темпами к цели по сокращению потребления табака на 30% к 2025 году приближаются 15 стран Американского континента, благодаря чему данный регион является лидером шестерки регионов ВОЗ.

Курение табака уносит жизни примерно половины его потребителей и каждый год становится причиной смерти более 8 млн человек. Более 7 млн этих случаев смерти напрямую вызваны потреблением табака, и около 1,2 млн обусловлены воздействием так называемого пассивного курения на некурильщиков. Большинство связанных с табаком летальных исходов происходит в странах с низким и средним уровнем дохода, то есть странах, служащих мишенью агрессивной пропаганды и маркетинга со стороны табачной промышленности.

ВОЗ получила новые рекомендации по вопросам борьбы со смертельно опасными неинфекционными заболеваниями

10 декабря мировые лидеры и эксперты в области здравоохранения передали Генеральному директору ВОЗ доктору Тедросу Адханому Гебрейесусу 8 рекомендаций, выполнение которых могло бы спасти миллионы жизней и способствовать укреплению психического здоровья популяции. Независимая комиссия высокого уровня ВОЗ по неинфекционным заболеваниям (НИЗ) была учреждена доктором Тедросом в 2017 г. для выявления инновационных способов борьбы с основными причинами смертности в мире – ССЗ, раком, СД, респираторными заболеваниями и нарушениями психического здоровья.

Комиссия сообщила, что на НИЗ по-прежнему приходится $>70\%$ случаев смерти в мире, и подчеркнула, что «для выполнения Повестки дня на период до 2030 года ход работы по борьбе с НИЗ и психическими расстройствами нуждается в решительном ускорении». Было также отмечено, что многие страны сталкиваются с трудностями в этой сфере и нуждаются в дополнительной поддержке практического осуществления имеющихся решений.

Доклад был представлен в Маскате (Оман) на Глобальном совещании ВОЗ по ускорению работы в отношении НИЗ и психического здоровья с участием более 600 представителей правительств, учреждений ООН, гражданского общества, частного сектора, благотворительных организаций и научных кругов.

Каждый год от НИЗ умирает 41 млн человек, причем из них 15 млн – люди в возрасте от 30 до 69 лет. Несмотря на наличие множества решений, доказавших свою эффективность, ход работы на глобальном уровне остается медленным и неравномерным. ВОЗ твердо намерена сотрудничать со всеми партнерами в интересах сокращения числа случаев преждевременной смерти от НИЗ посредством мер в области профилактики и лечения НИЗ, а также укрепления психического здоровья и благополучия.

Первый доклад комиссии – «Время выполнять обещания» был опубликован в июне 2018 года и содержал анализ текущих проблем и ряд рекомендаций, адресованных главам государств и правительств, гражданскому обществу и частному сектору. Второй доклад комиссии подготовлен на основе результатов работы за предшествующий период и содержит предложения относительно действий ВОЗ по стимулированию и мониторингу глобальных усилий в области борьбы с НИЗ.

Сопредседателями комиссии являются президенты Финляндии, Шри-Ланки, Уругвая и Финляндии, министр здравоохранения Российской Федерации и доктор Санья Ништар, ведущий эксперт и активист по вопросам борьбы с НИЗ и бывший федеральный министр здравоохранения Пакистана. В состав комиссии входят лидеры в сфере здравоохранения и развития, представляющие правительства стран, гражданское общество и деловые круги, срок полномочий которых в качестве членов комиссии составляет 2 года.

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

Подготовила **Ольга Татаренко**



А.В. Петренко, к.м.н., Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ



Європейська дерматовенерологія: досягнення та перспективи

За матеріалами конгресу EADV, 10-13 жовтня, м. Мадрид, Іспанія

У жовтні відбувся 28-й Конгрес Європейської академії дерматології та венерології (EADV) – традиційно головна подія в річному календарі галузі. На конгрес приїждять дерматовенерологи не тільки з країн Європи, а й з інших регіонів світу. Спеціалістів приваблює можливість ознайомитися з останніми науковими досягненнями, послухати на пленарних засіданнях лекції провідних учених, узяти участь у навчальних семінарах.

На секційних засіданнях були представлені доповіді за темами, що цікавлять практикуючого лікаря-дерматовенеролога. Широкий спектр питань дерматовенерології, що обговорювалися на семінарах і майстер-класах, став свого роду викликом для учасників конгресу, адже з-поміж багатьох напрямів кожен делегат мав обрати секцію, актуальні й цікаві йому як лікарю або ж науковцю.

Слід відзначити, що добірка актуальних тем із року в рік оновлюється. Так, на конгресі EADV 2019 у цьому переліку числилися нові досягнення у вивченні патогенезу псоріазу, вітиліго, контактної екземи, кропив'янки, гіперпігментації, захворювань сполучної тканини, нігтів, волосся, аутоімунної патології, а також сучасні підходи до лікування цих захворювань. Широко висвітлювалися нові напрями лікування дерматозів із використанням імунобіологічних препаратів, променевих методів лікування. Безумовний інтерес становить той факт, що ці лекції містять великий масив клінічних спостережень автора, а в дерматології це має особливе значення. Доповідачі були відверті у своїх висновках, інколи зупинялися на ускладненнях пропонованої терапії.

Останніми роками великий інтерес у дерматологів викликають нові дані щодо патогенезу та лікування захворювань сальних залоз. По-перше, значно розширилися уявлення про патогенез акне та розацеа. Переглянута роль *Propionibacterium acnes*, *Demodex folliculorum* у патогенезі цих захворювань, що сприяє вдосконаленню протоколів діагностики та лікування. Належним чином оцінено й значення спадкової схильності до зазначених хвороб.

У рамках семінару всебічно аналізувалася роль мікробіому при шкірній патології. Деякі лекції торкалися тяжких і рідкісних дерматозів, що дедалі частіше зустрічаються в практиці дерматолога, як-от гнійний гідраденіт, аутозапальні захворювання, дерматоонкологія. Безумовно, досить вагомою складовою програми конгресу була дерматоонкологія. Зокрема, меланомі був присвячений окремий симпозиум. Крім того, проведено сесію з проблем дерматохірургії та фотодерматології. Такі теми набули популярності серед дерматологів, тому що сьогодні, на відміну від попередніх років, спеціаліст-дерматолог, образно кажучи, бере в руки скальпель, його кабінет, як правило, оснащений сучасним лазерним устаткуванням і фототехнікою.

За останні роки багато зроблено провідними дерматологами Європи в напрямі укладання та публікації протоколів щодо діагностики та лікування atopічного дерматиту. Водночас спілкування з лідерами думок у дерматології дало можливість лікарю переглянути ставлення до деяких фахових питань. Новим фокусом наукових інтересів наразі є геріатрична дерматологія. Семінари з дитячої дерматології, як завжди, були насичені особистими спостереженнями науковців. Розглядалися проблеми



А.В. Петренко

диференційної діагностики та лікування тяжких і генетичних дерматозів у дітей. Саме генодерматози, що становлять надзвичайно тяжку групу захворювань шкіри, постійно виступають напрямом сучасних наукових пошуків як у діагностиці, так і в лікуванні.

Особливу увагу була приділено психодерматології. Серед іншого, наголошувалося, що при розробці протоколів із діагностики та лікування дерматозів необхідно враховувати психоемоційний стан пацієнта із захворюванням шкіри. Крім того, слід пам'ятати, що окремого підходу потребують хворі з психосоматичними патологічними станами.

Як і на попередніх заходах, на 28-му Конгресі EADV велику зацікавленість учасників викликали нові патогістологічні, імуногістохімічні здобутки, передовсім їхня діагностична цінність для складних клінічних випадків. Організатори конгресу не оминули увагою й косметологію: симпозиум «Основи наукової косметології» був надзвичайно популярним серед делегатів.

Окремим питанням, яке обговорювалося на декількох симпозиумах, була проблема інфекцій, що передаються статевим шляхом, особливо асоційованих із ВІЛ. Підґрунтям неабиякого інтересу до цих тем служить зростання захворюваності на ці інфекції у Європейському регіоні.

Варто зауважити, що делегація дерматологів з України на цьому авторитетному заході була досить великою. Приємно відзначити, що доповіді доцента кафедри дерматології та венерології з курсом косметології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), кандидата медичних наук Павла Вікторовича Чернишова та кандидата медичних наук Олександри Анатоліївни Гаврилюк (ДУ «Інститут дерматології та венерології Національної медичної академії України», м. Харків) були прийняті слухачами з неабияким інтересом, про що свідчать їхні запитання після виступів.

Знаковим моментом на цьому конгресі стало й те, що результати двох голосувань були на користь представників України. По-перше, відбулися вибори до оновленого складу Колегії представників європейських країн. Це доволі складна процедура, попереднє таємне голосування проходить у країні, а потім питання виносяться на конгрес. За підсумками цих двох етапів можемо привітати П.В. Чернишова, який вдруге увійшов до складу колегії. Павло Вікторович – відомий у Європі спеціаліст, який активно виконує доручення колегії, залучає молодих науковців до публікації досягнень тощо. По-друге, у рамках конгресу EADV 2019 відбувся конкурс молодих дерматовенерологів на здобуття стипендії ім. Горштейна. Одержала її вітчизняний дерматовенеролог Анастасія Вадимівна Петренко, грамоти про що відзнаку переможцям вручали провідні вчені Європи.

Инфекция *Helicobacter pylori* и негастроэнтерологические заболевания

***Helicobacter pylori* считается ведущей причиной возникновения хронического гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарциномы и лимфомы желудка, развивающейся из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой желудка.**

На протяжении последних нескольких лет во многих журналах публикуются интересные сообщения о внежелудочных проявлениях инфекции *H. pylori*, в том числе гематологических, метаболических, кардиоваскулярных, нейродегенеративных, аллергических. Предлагаются различные патогенетические механизмы, объясняющие эти особенности, включая молекулярную мимикрию и индукцию воспалительной реакции низкой степени активности. Действительно, инфекция *H. pylori* является оптимальной моделью для изучения разнообразных взаимодействий между организмом хозяина и микроорганизмами. В данной статье мы анализируем результаты наиболее значимых исследований, описывающих внежелудочные проявления инфекции *H. pylori*.

Железодефицитная анемия

Взаимосвязь между железодефицитной анемией (ЖДА) и инфекцией *H. pylori* впервые описана в 1991 г. группой ученых Blecker и соавт., столкнувшихся с ЖДА у 15-летней девочки, которая проявилась обмороком, спровоцированным анемией, и *H. pylori*-индуцированным хроническим активным геморрагическим гастритом, скорректированным эрадикационной терапией без приема препаратов железа. Взаимосвязь между инфекцией *H. pylori* и необъяснимой ЖДА доказана во взрослой и педиатрической популяциях, хотя в некоторых работах данная зависимость не подтверждена. Недавно Qu и соавт. опубликовали метаанализ 15 исследований случай – контроль, изучавших связь между *H. pylori* и ЖДА. Инфекцию *H. pylori* диагностировали посредством эндоскопического и гистологического исследований в 5 работах, в которых не принимали участие больные пептической язвой и раком желудка. В других 10 исследованиях инфицированность *H. pylori* подтверждалась серологическим испытанием и уреазным дыхательным тестом. Полученные данные подтвердили увеличение риска ЖДА у лиц, инфицированных *H. pylori* (отношение шансов (ОШ) 2,2; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,5-3,2). В некоторых работах продемонстрировано нивелирование признаков ЖДА после успешной эрадикации *H. pylori* без дополнительного приема препаратов железа. Yuan и соавт. провели метаанализ 16 рандомизированных контролируемых исследований (n=956), изучавших эффективность эрадикационной терапии при ЖДА. В восьми экспериментах, в которых не принимали участие больные пептической язвенной болезнью, *H. pylori* выявляли посредством быстрого уреазного теста или гистологического исследования; в других 8 трайлах инфицированность данным микроорганизмом подтверждали при помощи уреазного дыхательного теста. Длительность динамического наблюдения в этих испытаниях варьировала от 1 до 3 мес. Изменение таких показателей, как содержание гемоглобина, сывороточного железа, ферритина в динамике лечения, статически достоверно отличалось между больными, принимавшими антихеликобактерную терапию с препаратами железа и получавшими только препараты железа (различия: гемоглобин – 1,48 г/дл; сывороточное железо – 1,15 ммоль/л, сывороточный ферритин – 1,84 нг/мл).

H. pylori провоцирует развитие ЖДА посредством различных механизмов. Во-первых, повышенная потеря железа может быть обусловлена

геморрагическим гастритом, пептической язвенной болезнью и аденокарциномой желудка. Во-вторых, установлено, что белок CagA бактерии *H. pylori* способствует высвобождению железа из интерстициального голотрансферрина. Поглощение железа *H. pylori* усиливается во время роста бактерии. В-третьих, *H. pylori*-ассоциированный гастрит может сопровождаться снижением секреции соляной кислоты вследствие атрофии желез и приводить к уменьшению всасывания железа из пищи.

Таким образом, взаимосвязь между *H. pylori* и ЖДА убедительно доказана в многочисленных исследованиях. Действующие международные и национальные руководства советуют проводить эрадикацию *H. pylori* у пациентов с необъяснимой ЖДА.

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура

В 1998 г. Gasbarrini и соавт. впервые описали случай инфекции *H. pylori*, ассоциированный с иммунной тромбоцитопенической пурпурой (ИТП). Обсервационное исследование, проведенное в Японии, подтвердило улучшение состояния больных ИТП после проведения антихеликобактерной терапии. Рандомизированное контролируемое исследование, выполненное Brito и соавт., продемонстрировало, что эрадикация *H. pylori* способствует достоверному тромбоцитарному ответу у детей и подростков, больных ИТП. Роль инфекции *H. pylori* в развитии ИТП подтверждена и в других многочисленных испытаниях. Однако в некоторых работах, проведенных в странах с низкой распространенностью инфекции *H. pylori*, таких как Франция и США, не зафиксирована взаимосвязь между инфицированием данным микроорганизмом и развитием ИТП. Недавно Stasi и соавт. провели метаанализ 25 исследований, изучавших влияние антихеликобактерной терапии на течение ИТП. Время тромбоцитарного ответа варьировало от 1 до 6 мес. Установлено, что показатели полного (количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$) и общего ответа (количество тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ или по крайней мере удвоение их первоначального количества) после успешной эрадикации *H. pylori* составили 42,7 и 50,3% соответственно. Предикторами хорошего ответа на эрадикационную терапию оказались проживание в странах с высокой распространенностью инфекции *H. pylori* (Япония, Италия) и легкая степень тромбоцитопении. У многих больных ИТП, ответивших на антихеликобактерную терапию, длительность тромбоцитарного ответа составила >7 лет, что свидетельствует о благоприятном исходе заболевания. Другой метаанализ, выполненный Arnold и соавт. с целью определения влияния эрадикации *H. pylori* на течение ИТП, предполагал сравнение тромбоцитарного ответа у больных ИТП с/без сопутствующей инфекции *H. pylori*. Вероятность достижения тромбоцитарного ответа у больных, инфицированных *H. pylori*, после проведения эрадикационной терапии возросла в 14,5 раза (95% ДИ 4,2-83,0) по сравнению с пациентами, не имевшими данного микроорганизма (частота ответа составляет 51,2 vs 8,8%). Полученные результаты подтверждают причинную взаимосвязь между инфекцией *H. pylori* и ИТП.

Предложены различные механизмы развития *H. pylori*-ассоциированной ИТП. Одна из рассматриваемых гипотез, получившая название

молекулярной мимикрии, предполагает образование перекрестных антител, реагирующих как с компонентами *H. pylori*, так и антигенами, расположенными на поверхности тромбоцитов. В экспериментальном исследовании Takahashi и соавт. продемонстрировали, что отмые тромбоциты, полученные у *H. pylori*-инфицированных больных ИТП, содержали белок CagA в иммуноблоте, тогда как у пациентов, инфицированных *H. pylori*, но не имевших ИТП, данный компонент не выявлялся. Ученые Bai и соавт. сообщили, что моноклональные антитела, вырабатываемые против уреазы в бактерии *H. pylori*, реагируют с рецепторами GP IIb/IIIa, экспрессируемыми на поверхности тромбоцитов. Несмотря на то что представленные результаты свидетельствуют о молекулярной мимикрии между компонентами *H. pylori* и поверхностными антигенами тромбоцитов, точная патогенетическая роль этих перекрестно-реактивных антител остается неясной. Другой вероятный механизм: предполагается, что бактерия *H. pylori* способна изменить баланс Fcγ-рецепторов (FcγR) моноцитов/макрофагов, провоцируя тем самым образование аутоантител. В недавнем исследовании продемонстрировано подавление экспрессии FcγR IIb на циркулирующих моноцитах у больных ИТП, инфицированных *H. pylori*. Следовательно, *H. pylori* способна изменять баланс рецепторов посредством подавления ингибирующего рецептора FcγR IIb. Таким образом, многие эксперименты подтверждают взаимосвязь между инфекцией *H. pylori* и ИТП. Действующие международные и национальные руководства советуют диагностировать и лечить *H. pylori* у больных ИТП.

Дефицит витамина B₁₂

Взаимосвязь между дефицитом витамина B₁₂ и инфекцией *H. pylori* впервые зафиксирована в 1984 г. O'Connor и соавт., которые обнаружили кампилобактер-подобные организмы у пациентов с гастритом типа А и пернициозной анемией. Исследования продемонстрировали связь между хронической инфекцией *H. pylori* и мальабсорбцией витамина B₁₂. В ходе научной работы Sarari и соавт. выявили признаки дефицита витамина B₁₂ у 67,4% пациентов, инфицированных *H. pylori*. Shuval-Sudaи и соавт. зафиксировали высокую распространенность инфекции *H. pylori* у больных с сывороточным содержанием витамина B₁₂, которое соответствовало нижней части нормативного диапазона. Тем не менее большинство исследований, анализирующих взаимосвязь между витамином B₁₂ и *H. pylori*, фокусируются на установлении статуса *H. pylori* и определении уровня витамина B₁₂ в сыворотке крови. В настоящее время отсутствуют адекватные международные исследования, доказавшие эффективность антихеликобактерной терапии в коррекции дефицита витамина B₁₂.

Метаболический синдром и сахарный диабет

Множественные эпидемиологические исследования подтверждают взаимосвязь между инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом и инфекцией *H. pylori*. В частности, Chen и соавт. продемонстрировали, что лицам, инфицированным *H. pylori*, свойственна высокая распространенность метаболического синдрома по сравнению с пациентами, не имеющими *H. pylori*. Yang и соавт. зафиксировали достоверную взаимосвязь между инфекцией *H. pylori* и сахарным диабетом (СД). Подобные результаты получены и другими

Продолжение на стр. 34.

Инфекция *Helicobacter pylori* и негastroэнтерологические заболевания

Продолжение. Начало на стр. 33.

исследователями. Например, Horikawa и соавт. показали, что инфекция *H. pylori* затрудняет достижение контроля над гликемией у больных СД. Polyzos и соавт. представили систематический обзор, основанный на результатах 9 исследований, показавший тенденцию к наличию положительной взаимосвязи между инфицированностью *H. pylori* и инсулинорезистентностью. Однако в других исследованиях не подтверждена взаимосвязь между *H. pylori* и инсулинорезистентностью / метаболическим синдромом. Так, Naja и соавт. не смогли констатировать зависимость между инфицированием *H. pylori* и развитием метаболического синдрома в ливанской популяции. Метаанализ 18 исследований не зафиксировал наличие сильной корреляционной связи между *H. pylori* и содержанием общего холестерина, триглицеридов в сыворотке крови. Также Wada и соавт. установили, что успешная эрадикация *H. pylori* не улучшает гликемический контроль у японских пациентов, страдающих СД. Однако недавнее рандомизированное контролируемое исследование (n=49), проведенное с участием *H. pylori*-инфицированных пациентов с предиабетом, продемонстрировало, что эрадикация *H. pylori* приводит к увеличению значений индекса HOMA-IR.

На основе некоторых экспериментов зафиксирована взаимосвязь между инфекцией *H. pylori* и ожирением. В исследовании случай – контроль, проведенном на Тайване, констатирована обратная зависимость между морбидным ожирением и наличием антител к *H. pylori*. Современное экологическое исследование также подтвердило обратную взаимосвязь между распространенностью *H. pylori* и наличием избыточной массы тела / степенью тяжести ожирения в экономически развитых странах. Однако результаты широкомасштабного китайского исследования случай – контроль (n=8820) продемонстрировали наличие достоверной положительной связи между индексом массы тела и инфицированностью *H. pylori*. В интервенционном испытании установлено, что сывороточная концентрация грелина обратно взаимосвязана со степенью тяжести *H. pylori*-ассоциированного гастрита у детей препубертатного периода. Эрадикация *H. pylori* сопровождалась значительным увеличением индекса массы тела, а также достоверным снижением уровня циркулирующего грелина и повышением концентрации лептина.

Следовательно, взаимосвязь между инфекцией *H. pylori* и метаболическим синдромом / СД остается противоречивой.

Неалкогольная жировая болезнь печени

Когортное исследование, выполненное Kim и соавт., доказало высокую распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) среди пациентов, инфицированных *H. pylori*, по сравнению с лицами, не имевшими данного микроорганизма (отношение рисков 1,21; 95% ДИ 1,1-1,3). Polyzos и соавт. показали, что больные НАЖБП имеют более высокие титры антител IgG к *H. pylori*, низкий уровень циркулирующего адипонектина и высокое содержание фактора некроза опухоли по сравнению с пациентами, не имеющими НАЖБП. Однако противоположные результаты, полученные в Корее и Японии, не подтвердили наличие взаимосвязи между *H. pylori* и НАЖБП. Механизм, лежащий в основе вероятной связи между инфекцией *H. pylori* и НАЖБП, остается точно не изученным; количество интервенционных исследований, доказывающих взаимосвязь между антихеликобактерной терапией и течением НАЖБП, достаточно ограничено.

В настоящее время связь между инфекцией *H. pylori* и НАЖБП является достаточно противоречивой.

Ишемическая болезнь сердца

В 1994 г. Mendall и соавт. впервые продемонстрировали связь между *H. pylori* и ишемической болезнью сердца (ИБС). Различные исследования доказывают, что наличие CagA-позитивных штаммов *H. pylori* ассоциируется с развитием атеросклероза. Al-Ghamdi и соавт. установили, что *H. pylori* играет важную роль в возникновении ИБС, изменяя липидный профиль и способствуя развитию хронического воспаления. Научная работа Figura и соавт. показала, что наличие CagA-позитивных штаммов *H. pylori* ассоциируется с высокой сывороточной концентрацией интерлейкина-6 и натрийуретического пептида В-типа у больных ИБС. В национальном ретроспективном когортном исследовании зафиксировано возрастание риска острого коронарного синдрома при наличии инфекции *H. pylori*. Метаанализ 26 экспериментов (n=20 000) констатировал наличие достоверной взаимосвязи между *H. pylori* и риском инфаркта миокарда (ОШ 2,10; 95% ДИ 1,8-2,5). Однако некоторые испытания, проведенные в Индии и Германии, не подтвердили наличие связи между *H. pylori* и ИБС.

Существует несколько патогенетических механизмов, объясняющих возможную взаимосвязь между инфекцией *H. pylori* и ИБС. Бактерия *H. pylori* обнаружена в атеросклеротических бляшках человека. По данным Oshima и соавт., существует взаимосвязь между инфекцией *H. pylori*, системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией у здоровых лиц мужского пола. Предполагается, что *H. pylori* способна провоцировать развитие атерогенеза посредством персистенции воспалительного процесса низкой степени активности. В качестве возможного патогенетического механизма предлагается также недавно описанная молекулярная мимикрия между CagA антигеном *H. pylori* и пептидами атеросклеротической бляшки.

Из чего можно заключить, что имеются противоположные сведения, связывающие *H. pylori* и ИБС. Не существует адекватных интервенционных исследований, демонстрирующих снижение уровня заболеваемости ИБС после проведения эрадикационной терапии.

Цереброваскулярная патология

В 1996 г. Wincup и соавт. впервые описали зависимость между инфицированием *H. pylori* и развитием инсульта (ОШ 1,57; 95% ДИ 0,95-2,60). В мексиканском исследовании показано, что в скорректированной модели прогнозировать вероятность инсульта можно посредством определения уровня антител к *H. pylori* (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,1-2,3). Недавно Wang и соавт. опубликовали результаты метаанализа (n=4041), подтвердив взаимосвязь между *H. pylori* и некардиоэмболическим инсультом. Однако когортное исследование, проведенное в США (n=9895), продемонстрировало обратную зависимость между инфицированностью *H. pylori* и уровнем смертности от инсульта; данная связь была наиболее сильной для CagA-положительных пациентов, инфицированных *H. pylori*. Отсюда следует, что в настоящее время имеются противоположные сведения о взаимосвязи инфекции *H. pylori* с цереброваскулярной патологией.

Другие заболевания

В некоторых научных работах описан механизм обратной связи между *H. pylori* и деменцией,

болезнью Альцгеймера. В исследовании, проведенном в Греции Kountouras и соавт., зафиксирована высокая распространенность инфекции *H. pylori* у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с контрольной группой. Hung и соавт. описали взаимосвязь между *H. pylori* и неальцгеймеровской деменцией, используя данные тайваньского национального популяционного исследования, и обнаружили, что неальцгеймеровская деменция развивалась в 1,6 раза чаще у пациентов, инфицированных *H. pylori*, по сравнению с больными, не имевшими данного микроорганизма. Другое ретроспективное когортное тайваньское исследование подтвердило, что эрадикация *H. pylori* ассоциирована со снижением скорости прогрессирования деменции по сравнению с отсутствием антихеликобактерной терапии у пациентов с болезнью Альцгеймера с сопутствующими пептическими язвами. Однако с целью подтверждения полученных данных необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований.

Зафиксирована обратная взаимосвязь между инфекцией *H. pylori* и развитием аллергической астмы. В метаанализе Zhou и соавт. (2013) отмечена низкая распространенность инфекции *H. pylori* у больных с аллергической астмой.

Высокий уровень инфицированности *H. pylori* констатирован у больных циррозом печени с сопутствующей гепатоэнцефалопатией по сравнению с пациентами, не имевшими признаков данной патологии. Jaing и соавт. также продемонстрировали взаимосвязь между инфекцией *H. pylori* и повышением уровня аммиака в крови у больных циррозом.

В различных исследованиях доказано, что инфицированность *H. pylori* увеличивает риск развития аденомы и аденокарциномы толстого кишечника. Недавно описана связь между инфекцией *H. pylori* и хронической спонтанной крапивницей, но эти данные являются пока противоречивыми. Fukuda и соавт. констатировали достоверное уменьшение частоты обострений хронической спонтанной крапивницы после проведения антихеликобактерной терапии у японских пациентов. Эта работа согласуется с данными систематического обзора 10 исследований, выполненным Federman и соавт. Однако Moreira и соавт. не подтвердили наличие взаимосвязи между инфекцией *H. pylori* и хронической спонтанной крапивницей.

Таким образом, имеются спорные доказательства, связывающие *H. pylori* и вышеупомянутые заболевания. С целью уточнения описанных взаимосвязей необходимо проведение адекватных интервенционных исследований.

Выводы

Недавние клинические испытания показали, что *H. pylori* может взаимодействовать с различными биологическими процессами и определять или влиять на распространенность различных негastroэнтерологических заболеваний. В настоящее время доказана роль данного патогена в развитии ИТП и ЖДА. Последние эксперименты подтверждают, что *H. pylori* может способствовать возникновению дефицита витамина B₁₂, инсулинорезистентности, метаболического синдрома, СД и НАЖБП. Кроме того, она увеличивает риск развития острого коронарного синдрома, цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний. Инфекция *H. pylori* является отличной моделью для изучения взаимодействий между организмом человека и бактериями. Необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения патогенеза внежелудочных заболеваний, вызванных бактерией *H. pylori*.

Статья печатается в сокращении.

Feng-Woei Tsay, Ping-I Hsu. *H. pylori* infection and extra-gastrointestinal diseases. Journal of Biomedical Science, 2018; 25: 65.

Перевела с англ. Лада Матвеева

Лабораторний аутсорсинг: важливі аспекти партнерства лабораторії та комунальних неприбуткових підприємств

За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю, 4-5 грудня, м. Київ

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Компетенції сімейного лікаря в питаннях реабілітації пацієнтів», організаторами якої виступили Українська асоціація сімейної медицини та кафедра сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), зібрала чималу профільну аудиторію, до якої долучилися й інші медичні спеціалісти. Учасники заходу мали змогу покращити свої знання та вміння щодо надання реабілітаційних послуг пацієнтам після перенесених гострих порушень мозкового кровообігу, гострого інфаркту міокарда, оперативних втручань на органах черевної порожнини, ендопротезування, у разі проблем із хребтом та ін., а також ознайомитися з визначенням індикаторів якості в роботі сімейного лікаря.



Особливу увагу присутніх привернув виступ **генерального директора МЛ ДЛА Олексія Володимировича Бабича** на тему: «Аутсорсинг лабораторних послуг на первинному рівні. Переваги

в новій моделі фінансування». Він наголосив, що сьогодні послуги аутсорсингу здатні вирішувати безліч проблем з якими стикаються комунальні неприбуткові підприємства (КНП) у своїй діяльності. Завдяки широкому спектру послуг, які пропонують приватні лабораторії, вирішується питання дефіциту вузькоспеціалізованих клінічних досліджень, котрі зазвичай є недоступними в державних медичних установах. З метою розуміння основних принципів функціонування лабораторного аутсорсингу доповідач детально висвітлив важливі аспекти партнерства лабораторії та КНП.

Економічні вигоди співпраці з лабораторного аутсорсингу

Відносно новою й ефективною формою організації бізнес-процесів є аутсорсинг, що передбачає здійснення ефективного управління за рахунок звільнення менеджерського ресурсу від керування лабораторією.

Надання лабораторних послуг за допомогою лабораторного аутсорсингу є причиною зникнення потреби КНП у здійсненні таких зобов'язань, як закупівля реагентів; пошук, навчання, адаптація та утримання персоналу; технічне планове і позапланове обслуговування обладнання; витрати на акредитацію, контроль якості. Крім того, завдяки тісній співпраці з приватними лабораторіями КНП може отримати певні економічні вигоди:

- дохід від площ, які звільнилися внаслідок закриття власних лабораторій на базі медичних установ;
- дохід від надання платних послуг, що не входять у гарантований пакет.

Виробничі вигоди від співпраці приватних лабораторій із КНП

Приватні лабораторії гарантують стабільно високий рівень якості послуг за рахунок упровадження стандартів і процедур управління якістю медичної лабораторії TQM, стандартів ISO 9001 та 15189, системи вимірювання якості 6 сигм, проведення внутрішньолaborаторних, міжlaborаторних програм контролю якості. Крім того, вдосконалюється лікувально-діагностичний процес унаслідок наявності в арсеналі приватної

лабораторії широкого діапазону лабораторних послуг, котрі не входять у гарантований пакет.

Логістика біоматеріалів

Для проведення лабораторного дослідження біоматеріалу необхідно насамперед здійснити його забір та, за потреби, центрифугування, упаковку біоматеріалу в наданий лабораторією контейнер, що забезпечується персоналом комунальних медичних установ. У подальшому основну функцію бере на себе приватна лабораторія, що проводить:

- транспортування до відділення лабораторії;
- доставку з лабораторного відділення на виробництво за допомогою організованої централізованої кур'єрської служби.

З метою отримання достовірних результатів дослідження необхідно дотримуватися основних вимог щодо забору біоматеріалу та вчасно транспортувати його до лабораторії.

Надання платних послуг, що не входять у гарантований пакет

У складних клінічних випадках може виникати потреба в проведенні додаткових специфічних лабораторних досліджень, які зазвичай не включені до гарантованого пакету послуг. Отже, завдяки співпраці КНП із приватними лабораторіями лікар має доступ до широкого спектра якісних лабораторних досліджень, що є запорукою успішного вирішення багатьох діагностичних проблем.

Рациональна організація лабораторії

Для забезпечення якісної та безпечної роботи лабораторії слід урахувати такі організаційні моменти:

- оптимальні інвестиційні витрати;
- адекватна ціна на оренду приміщення;
- ремонт приміщення з урахуванням СанПІН та ДБН;
- закупівля якісного обладнання, витратних матеріалів, реагентів;
- наймання, навчання, адаптація персоналу;
- сервісне обслуговування обладнання;
- ліцензування й акредитація;
- регулярне проведення контролю якості.

На сьогодні поширеною проблемою є пошук персоналу, його навчання та адаптація. Причиною цього є вкрай високий дефіцит медсестер і лаборантів через низький престиж професії.

Важливим також є здійснення регулярного контролю якості робочих матеріалів та забезпечення ліцензійних

умов, за дотримання яких можна досягти якісного і безпечного надання лабораторних послуг.

Юридичні аспекти лабораторного аутсорсингу

Згідно з пунктом 12 Додатку до постанови Кабінету Міністрів України (КМУ) від 25 грудня 1996 р. № 1548 Рада міністрів Автономної Республіки Крим, обласні, Київська та Севастопольська міські державні адміністрації є основними державними органами, які здійснюють регулювання тарифів на платні послуги, що надають лікувально-профілактичні державні й комунальні заклади охорони здоров'я. Утім, має місце незбіжність деяких норм законодавства; зокрема, зазначена постанова не приведена у відповідність до закону № 2002-VIII, який передбачає самостійне регулювання цін на медичні

послуги, що надаються поза договорами про медичне обслуговування населення. З огляду на цю невідповідність, згідно з пунктом 4 Прикінцевих положень Закону № 2002-VIII, КМУ зобов'язано узгодити відповідні нормативно-правові акти із цим законом.

Виходячи із чинних норм, платні послуги з лабораторної діагностики підлягають погодженню з відповідним бюджетним розпорядником. Такої ж позиції дотримується й Міністерство охорони здоров'я України в роз'ясненні від 14 січні 2019 р. № 17/53/2050-18/846.

Отже, аутсорсингові послуги дозволяють державним медичним установам отримати низку матеріальних та адміністративних вигод. Крім того, наявність широкого спектра клінічних досліджень, які пропонують сучасні приватні медичні лабораторії, є запорукою успішного лікувально-діагностичного процесу, що пропорційно підвищує ефективність роботи КНП. Лабораторний аутсорсинг, поза сумнівом, є найбільш економічно вигідним різновидом співпраці між КНП і приватними медичними лабораторіями.

Підготувала **Лілія Нестеровська**





Доступна лабораторна діагностика для вирішення клінічних задач у реальній лікарській практиці



Система менеджменту якості (TQM)



Міжнародні стандарти ISO 9001; ISO 15189



Міжнародні системи оцінки якості EQAS і RIQAS (Великобританія і США)



Актуальні рішення клінічних задач



Клінічна верифікація результатів



Термінове повідомлення про критичні показники



Індивідуальний професійний консалтинг 0 800 21 96 96, consult@dila.com.ua

- Інноваційні методики, передові технології
- Обладнання від світових лідерів: Siemens, Abbott, bioMerieux, Beckman Coulter
- Моніторинг виробничих процесів з матеріалами Randox, BIO-RAD, Siemens
- Єдина інформаційна служба 0 800 21 78 87, 0 800 75 21 80

www.dila.ua

Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2015 та ISO 15189:2013
Атестат про акредитацію відповідно до ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189: 2012, IDT) № 30001 від 19.10.2016
Акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ МЗ № 013358 від 23.02.2017 Ліцензія на медичну практику МОЗУ АД № 071280 від 22.11.2012





Фармакогенетическое тестирование для персонализации дозирования варфарина

Мы раньше думали, что нашу судьбу определяют звезды. Сейчас мы знаем, что во многом наша судьба – это наши гены.
Джеймс Уотсон, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине

Антикоагулянтом непрямого действия, наиболее часто назначаемым сегодня пациентам, является варфарин. Его начали применять в медицинской практике еще с середины прошлого века у пациентов с анамнезом артериального и венозного тромбоза, фибрилляции предсердий, а также при тромбозах, протезировании сердечных клапанов и др. С тех пор варфарин обрел у врачей во всем мире большую популярность, а в США он занимает 11-е место среди наиболее часто применяемых лекарственных средств (ЛС).

Подбор дозы варфарина осуществляется на основе значений такого показателя системы свертываемости крови, как международное нормализованное отношение (МНО). Несмотря на жесткость лабораторного контроля, наличие схем тщательного подбора дозы, основной опасностью при назначении варфарина по-прежнему остается риск развития кровотечений. Так, по данным крупных международных клинических исследований, кровотечения возникают с частотой до 26,5% (в т. ч. большие от 0,2 до 5,2% и фатальные от 0,07 до 0,7% [1]), а серьезные гемorragии – с частотой 0,34,2 случая на 100 пациентов ежегодно [2]. Имеются данные, что из 700 тыс. пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих варфарин ежедневно, у 17 тыс. произошли кровотечения, из них у 4 тыс. – фатальные [3]. Примерно у 15% пациентов, принимающих варфарин, имеет место хотя бы один эпизод небольшого кровотечения в год. Исследование ESPRIT показывает, что риск развития кровотечений напрямую зависит от уровня МНО и с каждым его повышением на 0,5 единицы возрастает в 1,37 раза.

Иногда, несмотря на повышение дозы препарата, желаемого эффекта достичь не удается. Более того, известны случаи отсроченных осложнений, которые возникают спустя несколько месяцев после терапии. При этом бессимптомное повышение МНО может произойти не только на этапе подбора дозы препарата, но и при длительном его применении [4]. Повышение значений МНО >3,0 не дает дополнительных преимуществ в эффективности профилактики, но увеличивает риск внутричерепного кровоизлияния почти в 2,5 раза, а при МНО от 4,0 до 6,0 этот риск возрастает в 16 раз. Однако не все кровотечения можно связать с повышением уровня МНО. Так, 30-40% кровотечений, в т. ч. больших, развиваются на фоне терапевтического диапазона МНО. Увеличению уровня МНО >4,0 на фоне применения варфарина способствуют различные факторы, учет которых может влиять на расчет риска кровотечений у конкретного больного [4].

Можно заключить, что даже при использовании в практике хорошо разработанных методов контроля безопасности применения варфарина риск развития кровотечений остается довольно высоким. Поэтому столь актуальным является изучение факторов, определяющих индивидуальную чувствительность к варфарину, на которую влияют клинические и генетические факторы (17-21 и 53-54% вариабельности дозы соответственно). К клиническим факторам, влияющим на выбор дозы варфарина, относят возраст, пол, вес, курение, почечную и печеночную недостаточность, употребление больших доз алкоголя, потерю крови при операции, потребление ряда пищевых продуктов, прием некоторых лекарственных препаратов [5], генетические особенности пациента [6]. Последние обусловлены полиморфизмами в генах CYP2C9, VKORC1. При своевременном выполнении фармакогенетического тестирования возможно выявить лиц, нуждающихся в индивидуальном подборе дозы варфарина, и, соответственно, снизить вероятность осложнений.

Все этапы фармакокинетики и фармакодинамики ЛС (всасывание, распределение, биотрансформация, выведение) находятся под контролем определенных генов. Доказано, что концентрация ЛС в организме зависит от активности ферментов метаболизма (метаболизаторов) и транспортеров. Генетически детерминированные межиндивидуальные различия по этому показателю

позволяют выделить группы индивидов, дифференцированные по активности того или иного фермента биотрансформации, т. н. метаболизаторов:

- **экстенсивные (активные) метаболизаторы** (extensive metabolism, EM) имеют нормальный ген того или иного фермента метаболизма; к ним принадлежит большая часть популяции;

- **медленные метаболизаторы** (poor metabolism, PM) имеют мутации гена того или иного фермента метаболизма, которые приводят либо к синтезу дефектного фермента, либо к отсутствию синтеза фермента метаболизма, результатом чего является снижение ферментативной активности и даже ее отсутствие. У медленных метаболизаторов ЛС накапливается в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению выраженных побочных реакций. В связи с этим для медленных метаболизаторов должен быть осуществлен тщательный подбор дозы ЛС, т. е. доза должна быть меньше, чем для активных метаболизаторов;

- **сверхактивные (быстрые) метаболизаторы** (ultraextensive metabolism, UM) имеют мутации гена того или иного фермента метаболизма, которые приводят к синтезу фермента, обладающего высокой метаболизующей активностью. Следствием этого является недостаточная для достижения терапевтического эффекта концентрация ЛС в крови. Сверхактивным метаболизаторам требуется более высокая доза ЛС, чем активным [7].

В зависимости от скорости превращения варфарина метаболизаторы в популяции распределяются следующим образом (рис. 1).



Рис. 1. Поддерживающая доза варфарина у разных групп метаболизаторов

Полиморфизм гена CYP2C9

Основным геном, который кодирует фермент, осуществляющий метаболизм варфарина в организме, является изофермент цитохрома P450 – CYP2C9. Изменение его активности в значительной мере влияет на чувствительность пациента к терапии варфарином. Вариантные аллели гена изофермента CYP2C9*2 и CYP2C9*3 отличаются от нормального гена одной аминокислотой, замещенной в кодоне Arg144Cys и Ile359Leu (рис. 2). Носительство вариантных аллелей по метаболизующему ферменту приводит к снижению скорости биотрансформации и выведения S-варфарина, что, в свою очередь, сопровождается повышенными плазменными концентрациями активного энантиомера варфарина и является фактором риска развития серьезных осложнений при фармакотерапии данным ЛС.

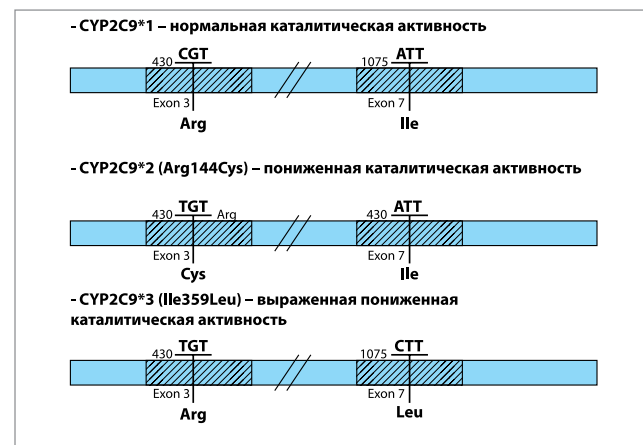


Рис. 2. Полиморфизм гена CYP2C9 (CYP2C9*2 [Arg144Cys], CYP2C9*3 [Ile359Leu])

CYP2C9 имеет 6 вариантов однонуклеотидных замен (табл. 1).

Таблица 1. Носительство полиморфизмов CYP2C9 снижает метаболизм варфарина		
№ п/п	Типы метаболизаторов CYP2C9	
1.	CYP2C9*1/*1	Экстенсивный (нормальный) метаболизатор
2.	CYP2C9*1/*2	Промежуточный метаболизатор
3.	CYP2C9*1/*3	Медленный метаболизатор
4.	CYP2C9*2/*2	Медленный метаболизатор
5.	CYP2C9*2/*3	Медленный метаболизатор
6.	CYP2C9*3/*3	Сверхмедленный метаболизатор

Эти структурные полиморфизмы влияют на скорость метаболизма и, как следствие, на эффективность и безопасность приема варфарина. Если у носителей «дикого» типа – CYP2C9*1 – скорость метаболизма препарата является стандартной, то при наличии вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 активность фермента может быть снижена до 90%, что приводит к повышению концентрации варфарина в плазме. Таким образом, носители указанных аллелей являются медленными метаболизаторами, которым необходима более низкая по сравнению со стандартной доза варфарина (рис. 3).

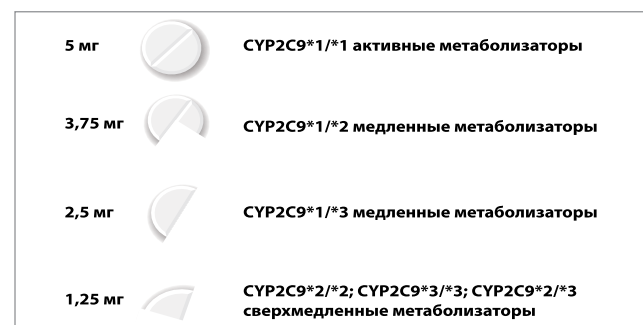


Рис. 3. Рекомендации по выбору начальной дозы варфарина в зависимости от носительства аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3

VKORC1

Ген VKORC1, локализованный на хромосоме 16 в области p12q21, кодирует субъединицу 1 витамин К-эпоксидредуктазного комплекса (Vitamin K Epoxide Reductase Complex, subunit 1) – трансмембранного белка, основного фермента, активирующего витамин К. Эпоксидредуктаза витамина К – это фермент, переводящий витамин К из неактивной (2,3-эпоксид витамин К) в активную форму (витамин К-гидрохинон). Витамин К-гидрохинон является кофактором для фермента гамма-глутамилкарбоксилазы, которая катализирует реакцию посттрансляционного карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в витамин К-зависимых белках (факторы свертывающей и противосвертывающей систем крови), тем самым активируя их. Активная форма фермента влияет на выработку витамин К-зависимых факторов свертывания крови, регулируя процесс тромбообразования.

Дефицит витамина К может приводить к опасным для жизни кровотечениям. При приеме варфарина происходит блокирование фермента эпоксидредуктазы витамина К. При этом варфарин связывается с субъединицей VKORC1, влияя на синтез факторов свертывания (рис. 4). Ингибирование VKORC1 приводит к образованию в печени и попаданию в кровь функционально неактивных витамин К-зависимых факторов свертывания (факторы II, VII, IX, X, регуляторные белки С и S), что проявляется антикоагулянтным действием препарата. В результате образуются неактивные витамин К-зависимые формы, которые носят название PIVKA (Proteins Induced in Vitamin K Absence), вследствие чего происходит снижение свертываемости крови. Мутации в гене VKORC1 ассоциируются с дефицитом фермента, что приводит к неадекватности терапии варфарином.

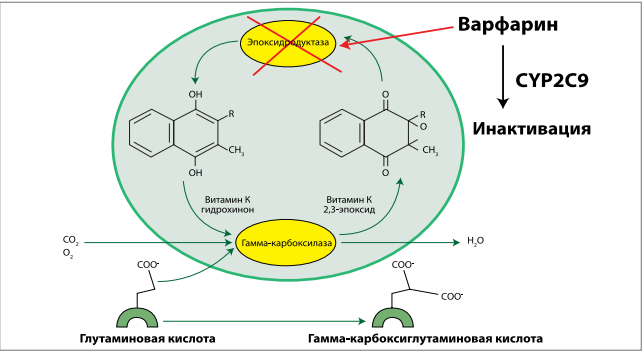


Рис. 4. Варфарин ингибирует цикл витамина К

Полиморфизм VKORC1

Исследования в различных популяциях показали важность генетической изменчивости VKORC1. Были определены 3 наиболее распространенных и важных полиморфизма, к настоящему времени хорошо изученных [10-12]:

- VKORC1: 1639G>A (rs9923231);
- VKORC1: 1173C>T (rs9934438);
- VKORC1: G9041A (rs7294).

1639G>A (rs9923231)

1639G>A является полиморфизмом в промоторной области VKORC1, который считают причиной точечного нуклеотидного полиморфизма (SNP – Single Nucleotide Polymorphism) для низкодозового фенотипа. Этот полиморфизм приводит к изменению VKORC1, что проявляется увеличением активности аллеля G на 44% по сравнению с активностью аллеля A [13]. Кроме того, анализ мРНК VKORC1, выделенной из образцов печени человека, показал, что у носителей аллеля A в положении 3673 уменьшалось количество мРНК VKORC1 [14]. Изменения в экспрессии генов приводят к снижению количества функциональных копий VKORC1 и уменьшают активность фермента в цикле витамина К.

В разных этнических группах этот полиморфизм имеет ярко выраженные различия по частоте встречаемости. Частота встречаемости аллеля A среди коренных жителей Азиатского региона составляет примерно 90%, это объясняет применение более низких доз варфарина у представителей этой популяции. Среди представителей европеоидной расы частота встречаемости аллеля A равняется приблизительно 40%. Носителям этого аллеля требуются более низкие начальные терапевтические дозы варфарина, чем носителям аллеля G (согласно недавним клиническим исследованиям, на 28% [15], табл. 2).

Таблица 2. Полиморфизм VKORC1 генотипа 1639G>A		
VKORC1 генотип 1639G>A	Количество вариантных аллелей	Чувствительность к варфарину
A/A – гомозиготный	2	Высокая
G/A – гетерозиготный	1	Средняя
G/G – «дикий» тип	0	Низкая

1173C>T (rs9934438)

Замена остатка цитозина на остаток тимина в позиции 1173 первого интрона гена (rs9934438) обуславливает полиморфизм VKORC1 C1173T в гене VKORC1. Этот полиморфный вариант, приводящий к снижению активности фермента, ассоциирован с повышенной чувствительностью пациентов к варфарину. Пациентам с мутантным аллелем VKORC1 1173T требуются более низкие дозы варфарина, чем носителям нормального аллеля VKORC1 1173C, причем средняя

ежедневная доза варфарина должна быть снижена на 43% для гомозигот VKORC1 1173TT и на 22% для гетерозигот VKORC1 1173CT.

Интерпретация результатов:

- T/T – пациентам с генотипом TT требуется меньшая доза препарата, чем лицам с генотипами TC и CC;
- T/C – пациентам с генотипом TC требуется меньшая доза препарата, чем лицам с генотипом CC;
- C/C – пациентам с генотипом CC требуется большая доза препарата, чем лицам с генотипами TC и TT.

Например, в одном из исследований было показано, что у пациентов с генотипом CC подобранная доза варфарина составляла 6,2 мг/сут, с генотипом CT – 4,8 мг/сут, с генотипом TT – 3,5 мг/сут.

G9041A (rs7294)

G9041A, или 3730G>A, – точечный нуклеотидный полиморфизм, предусматривающий использование более высокой дозы варфарина [16, 17].

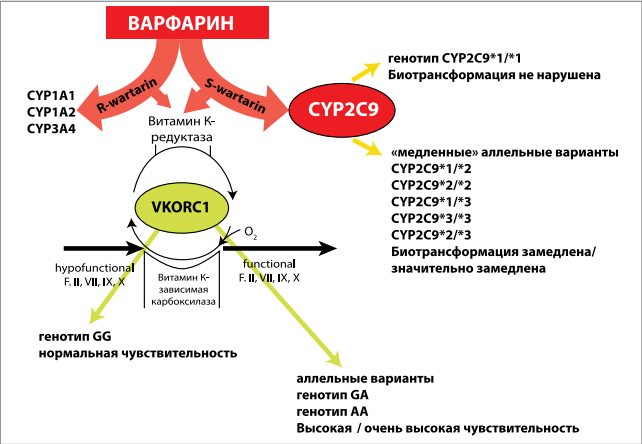


Рис. 5. Влияние полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 на подбор дозы варфарина

Таким образом, VKORC1 полиморфизмы могут существенно изменить фармакодинамику варфарина и требования к определению поддерживающей дозы. Пациенты с 1639A (rs992323) и 1173T (rs9934438) аллелем нуждаются в более низкой дозе варфарина (средняя доза 24-26 мг/нед vs 35 мг/нед для носителей «дикого» типа), в то время как пациентам с 9041A (rs7294) назначают более высокую дозу препарата (средняя доза – 40 мг/нед) [18].

Полиморфизмы CYP2C9 оказывают влияние примерно в 10-15% случаев, а полиморфизмы VKORC1 – в 25-30% случаев вариаций дозы варфарина (рис. 5).

Одновременное определение генотипов цитохрома CYP2C9 и фермента VKORC1 позволит улучшить прогнозирование оптимальной дозы варфарина еще до его применения и повысить безопасность антикоагулянтной терапии. Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) включило исследование полиморфизма CYP2C9 наряду с изучением полиморфизма VKORC1 в число рекомендуемых мероприятий перед назначением лечения варфарином. В феврале 2007 г. FDA одобрило внесение поправки в инструкцию по применению варфарина, информирующей, что при наличии у пациента *2 или *3 варианта гена CYP2C9 или аллеля A в позиции 1639 гена VKORC1 (генотипы G/A или A/A) стартовая доза варфарина должна быть уменьшена [19] (табл. 3).

Таблица 3. Рекомендации FDA по дозированию варфарина в зависимости от генотипа						
VKORC1	CYP2C9*					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 мг	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг
AG	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг
AA	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг

Некоторые авторы рекомендуют в ряде случаев на основе фармакогенетического тестирования по CYP2C9 и VKORC1 не регулировать дозу варфарина, а использовать в качестве антикоагулянтов новые ЛС (дабигатран, ривароксабан, апиксабан), поскольку существует мнение, что при выявлении носительства аллеля CYP2C9*3 (гетерозиготное или гомозиготное) при сочетании с аллелем A по полиморфному маркеру G-1639A гена VKORC1 необходимо выбирать новые пероральные антикоагулянты [20].

Расчет индивидуальной дозы варфарина

В основе современного подхода к расчету индивидуальной дозы варфарина лежит алгоритм, предложенный Gage и соавт. [21, 22]; он позволяет учесть ряд соматических показателей, сопутствующую терапию и результаты генотипирования CYP2C9, VKORC1. Алгоритм не исключает необходимости титровать дозу варфарина под лабораторным контролем, но дает возможность уменьшить время, требуемое для подбора дозы, повысить уровень безопасности терапии и назначить адекватное лечение большему числу пациентов.

Выбор начальной дозы варфарина в соответствии с результатами фармакогенетического тестирования может быть рассчитан с помощью on-line-калькулятора (www.warfarindosing.org). Для этого необходимо внести следующие данные: возраст, пол, этническую и расовую принадлежность, вес, рост, статус курения, наличие/отсутствие заболеваний печени, показание к назначению варфарина, базовое значение МНО, целевое значение МНО, CYP2C9 генотип, VKORC1 1639/3673, прием амиодарона/кордарона, статинов.

Индивидуальная доза варфарина рассчитывается на основании введенных данных.

Преимущества использования алгоритма Gage и соавт.:

- сокращение сроков подбора индивидуальной дозы;
- снижение частоты эпизодов гипокоагуляции (МНО >3,0) в 3 раза;
- снижение частоты кровотечений в 4,5 раза;
- снижение частоты госпитализаций на 43%.

При подборе индивидуальной дозы варфарина важно учитывать следующие моменты.

1. Генотипирование не исключает необходимости титрования дозы.

2. Генотипирование не исключает значимости клинических факторов (прием амиодарона, наличие печеночной или почечной недостаточности и др.).

3. Рассчитанная на основании генотипирования доза должна быть пересмотрена, если изменяются клинические факторы. Например, чаще всего у врача настороженность вызывает ситуация, когда доза в 7,5 мг не приводит к достижению целевых значений МНО. Причинами таких состояний могут быть низкий комплаенс, прием высоких доз витамина К или ЛС, являющихся индукторами изофермента CYP2C9. В подобных случаях требуется исключить возможные провоцирующие факторы.

4. Проведение генотипирования чувствительности к варфарину для дальнейшего расчета его дозы может быть оправдано у больных, имеющих факторы риска кровотечения или геморрагические осложнения в анамнезе, а также у пожилых пациентов. Однако клинически предположить повышенную чувствительность к варфарину невозможно, т. к. существует риск, что и у пациента без отягощенного анамнеза на фоне стандартного насыщения может произойти передозировка, обусловленная генетическими нарушениями метаболизма препарата. Выявить пациентов с наследственными нарушениями чувствительности к варфарину можно только при проведении генетического анализа.

5. У некоторых пациентов реальная доза существенно отличается от рассчитанной на основании генотипирования.

Фармакогенетическое тестирование дает возможность врачу выбрать тактику дозирования варфарина, поскольку позволяет выявить пациентов с различным типом метаболизма: медленных метаболизаторов, которым для эффективного действия препарата и достижения рекомендуемого показателя МНО требуется доза ниже средней, или, наоборот, быстрых метаболизаторов, которым нужно увеличить дозу варфарина. Такой подход в сочетании с регулярным определением величины МНО существенно ускоряет подбор адекватной дозы препарата и помогает избежать возможных нежелательных реакций.

К сожалению, в Украине по ряду причин анализ на генетическую чувствительность к варфарину в настоящее время является недоступной медицинской технологией, хотя в принципе провести это исследование можно в любых лабораториях, выполняющих тесты, основанные на ПЦР-диагностике. В то же время некоторые частные медицинские лаборатории предлагают услугу фармакогенотипирования с проведением исследования за рубежом.

Список литературы находится в редакции.

Можливості сучасної терапії остеоартриту: в центрі уваги Піаскледин®

Остеоартрит (ОА) – хронічне захворювання суглобів, яке супроводжується болем, обмеженням функції, прогресуючими змінами суглобового хряща та навколишніх тканин. Сучасне лікування ОА передбачає застосування фармакологічних і нефармакологічних методів, спрямованих на зменшення симптомів і сповільнення прогресування дегенерації хряща. Важливим класом базисної терапії цього захворювання є симптоматичні повільнодіючі засоби для лікування ОА (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis – SYSADOA), серед яких особливе місце посідають неомілювані сполуки олії авокадо та сої (НСОАС) (табл.).

Механізм дії

Глюкозамін та хондроїтинсульфат (ХС) є компонентами екстрацелюлярного матриксу суглобового хряща (глікозаміногліканів та аміногліканів відповідно), природно синтезуються в організмі людини та надходять із продуктами харчування. Отже, основним імовірним механізмом дії глюкозаміну та ХС є анаболічний ефект – стимуляція синтезу компонентів хряща.

Механізм дії НСОАС при ОА є більш складним і включає анаболічний, антикатаболічний, протизапальний і хондропротекторний ефекти. Встановлено, що основні компоненти НСОАС (фітостероли, β -ситостероли, кампестерол і стигмастерол) пригнічують активність запального процесу, протидіють вивільненню таких протизапальних цитокінів, як інтерлейкін (IL) 1, IL-6, IL-8, фактор некрозу пухлини (TNF- α), простагландин (ПГ) E2 (Cinelli M. et al., 2006; Boileau C. et al., 2009; Ownby S. et al., 2014). Комбінація НСОАС і галату епігалокатехіну (одного з основних компонентів катехінів зеленого чаю) впливає на експресію двох біологічно активних речовин, залучених у процес руйнування хондроцитів: ЦОГ-2 та ПГ E2 (Ownby S. et al., 2014).

Окрім значної протизапальної активності НСОАС здатні поліпшувати функціональну активність хондроцитів, що веде до збільшення синтезу колагенових волокон та агрекану (Lippiello L. et al., 2008). НСОАС також блокують вивільнення та активність колагенази і стромелізіну-1, сприяють зростанню вмісту тканинних металопротеїназ. У дослідженнях показано, що НСОАС пригнічують фібриноліз шляхом посилення експресії інгібітора активатора плазміногену (Christiansen B. et al., 2015), урокінази, блокуючи тим самим активацію плазміногену і пригнічуючи фібриноліз. Ці фізіологічні властивості НСОАС відіграють значну роль у зменшенні активності запалення суглобів при ОА (Ownby S. et al., 2014). М. Саке та колеги (2000) констатували відновлення цілісності суглобового

хряща після 6 міс терапії НСОАС порівняно з контролем.

Властивість НСОАС поліпшувати метаболізм суглобового хряща, функціональну активність хондроцитів доведена L. Lippiello та співавт. (2008): вчені продемонстрували, що застосування НСОАС сприяє зменшенню інтенсивності процесів руйнування хряща, індукованих прозапальними медіаторами (IL-1, ПГ E2, стромелізином), а також збільшує синтез протекторних речовин (протеогліканів, неколагенових білків, колагену) протягом 72 год після прийому.

Завдяки подвійній анаболічній й антикатаболічній дії, протизапальному і хондропротекторному ефектам НСОАС гальмують процеси руйнування суглобового хряща, сприяють його відновленню та зменшують запалення – провідний патофізіологічний процес при ОА (Henrotin Y. et al., 2006; Gabay O. et al., 2008).

Клінічна ефективність

За даними клінічних досліджень, НСОАС зменшують біль і скутість, покращують функціональну активність суглобів, а також сприяють зниженню споживання анагетиків і нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Ефективність і безпека НСОАС аналізувалися в численних рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) у хворих на ОА колінних/кульшових суглобів. Серію таких досліджень відкривають роботи F. Blotman і співавт. (1997), E. Maheu і співавт. (1998), T. Appelboom і співавт. (2001). Перша група дослідників переконливо довела, що прийом НСОАС протягом 3 міс сприяє достовірному ($p < 0,01$) зростанню індексу функціональної активності та зменшенню необхідності прийому НПЗП ($p < 0,01$). Подібні дані отримали T. Appelboom і співавт. (2001), які порівняли ефективність різних доз НСОАС (300 та 600 мг/добу) і плацебо. Вчені встановили, що призначення НСОАС 300 або 600 мг/добу сприяє значному покращенню індексу Лекена (зниження на 3,9 та 2,9 бала відповідно) порівняно

з плацебо (1,6 бала) та скороченню потреби в прийомі НПЗП/аналгетиків на 50% у порівнянні з плацебо (36%).

Доведеними є ефективність і безпека тривалої терапії НСОАС: порівняно з плацебо 6-місячний прийом НСОАС асоціювався зі зменшенням інтенсивності больового синдрому ($p = 0,003$), зростанням функціональної активності уражених суглобів ($p < 0,001$), зниженням потреби в НПЗП ($p = 0,05$) (Maheu E. et al., 1998). Найбільш тривалий режим терапії НСОАС передбачався в РКД ERADIAS: пацієнти з ОА кульшових суглобів приймали НСОАС (Піаскледин®) протягом 3 років (Maheu E. et al., 2014). Така тривала терапія НСОАС асоціювалася зі сповільненням прогресування ОА (яке визначали як звуження суглобової щілини на 0,5 мм або тотальне ендопротезування кульшового суглоба) на $\geq 20\%$ ($p = 0,04$) (рис. 1). Таким чином, у дослідженні ERADIAS був продемонстрований хворобомодифікуючий ефект НСОАС та підтверджений сприятливий профіль безпеки (прийом препарату не супроводжувався розвитком серйозних небажаних явищ).

В іншому відкритому проспективному великомасштабному ($n = 4822$) багатоцентровому ($n = 99$) РКД хворим на ОА колінних суглобів (діагноз встановлювали за критеріями ACR) призначали НСОАС (300 мг 1 р/добу) протягом 6 міс як рутинний медикамент. Після закінчення курсу лікування пацієнти констатували значне зниження вираженості болю незалежно від статі, причому найбільш значну динаміку відзначили літні пацієнти (віком понад 65 років) та учасники із супутнім ожирінням порівняно з пацієнтами середнього віку та з нормальною масою тіла відповідно (в усіх випадках $p < 0,001$). НСОАС поліпшували функціональну активність суглобів (зафіксовано достовірне зниження індексу Лекена; $p < 0,001$) та знижували потребу в додатковому прийомі НПЗП (кількість добових доз НПЗП скоротилася з 1 до 0,67; $p < 0,001$; рис. 2).

Нові доказові дані та клінічні рекомендації

Цього року опубліковані дані доказової медицини, які розкривають переваги клінічного застосування НСОАС, демонструючи їхню хорошу ефективність і високий профіль безпеки. Так, C. Boyd і співавт. (2019) представили результати аналізу даних РКД, у яких результативність НСОАС у лікуванні ОА колінних і кульшових суглобів порівнювалася з такою плацебо та інших SYSADOA. У цих роботах добова доза НСОАС варіювала від 300 до 600 мг, а тривалість лікування – від 3 міс до 3 років. Учені наводять докази, що підтверджують здатність НСОАС значно зменшувати біль і покращувати функцію суглобів. Ґрунтуючись на наведених даних, C. Boyd і співавт. (2019) рекомендують використовувати оригінальний препарат НСОАС Піаскледин® (300-600 мг/добу) при ОА з метою зменшення інтенсивності больового синдрому.

У 2019 р. представлені результати подвійного сліпого РКД, у якому ефективність НСОАС порівнювалася з такою НПЗП (целекоксибу) (Jokar M. et al., 2019). Пацієнтів рандомізували для прийому НСОАС (300 мг/добу) або целекоксибу (200 мг/добу) протягом 2 міс. Ефективність лікування оцінювали на підставі зміни рівня олігомерного матричного білка хряща (cartilage oligomeric matrix protein, COMP) у динаміці лікування. Слід відзначити, що COMP є глікопротеїном, який міститься в сухожиллях, зв'язках, хрящах та зв'язується з волокнами колагену II типу, сприяючи його стабілізації. Сироватковий рівень COMP є біомаркером руйнування хряща при ОА, ревматоїдному артриті, травмах, інтенсивних фізичних навантаженнях тощо. До початку лікування групи за рівнем COMP не відрізнялися ($p = 0,052$). Уже після 1 міс лікування сироватковий рівень COMP був значно нижчим у групі НСОАС порівняно з групою целекоксибу ($p < 0,001$); ця динаміка зберігалася протягом 2-го місяця лікування. Результати цього дослідження свідчать, що НСОАС забезпечує протизапальну дію на рівні хряща, зіставну з такою НПЗП, а також швидкий хондропротекторний ефект.

Цього року медична спільнота мала можливість ознайомитися з результатами 2 нових метааналізів, у яких вивчалися ефективність і безпека терапії НСОАС. M. Simental-Mendia і співавт. (2019) встановили, що терапія НСОАС

Таблиця. Основні препарати класу SYSADOA*

	Подвійний механізм дії	Полегшення симптомів	Зменшення потреби в НПЗП	Сповільнення прогресування захворювання	Відсутність лікарських взаємодій	Комплаєнс	Інше
Піаскледин®	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Рідко: відрижка, підвищення рівня трансаміназ
Глюкозамін	✗	✓	✗	✗	✗	✗	З обережністю при алергії на морепродукти, артеріальній гіпертензії, діабеті, супутній терапії антикоагулянтами
Хондроїтинсульфат	✗	✓	✗	✗	✗	✗	З обережністю при алергії на морепродукти, артеріальній гіпертензії, хворобах серця, супутній терапії антикоагулянтами

* Адаптовано за <https://www.piascledine.co.za/node/4236>.

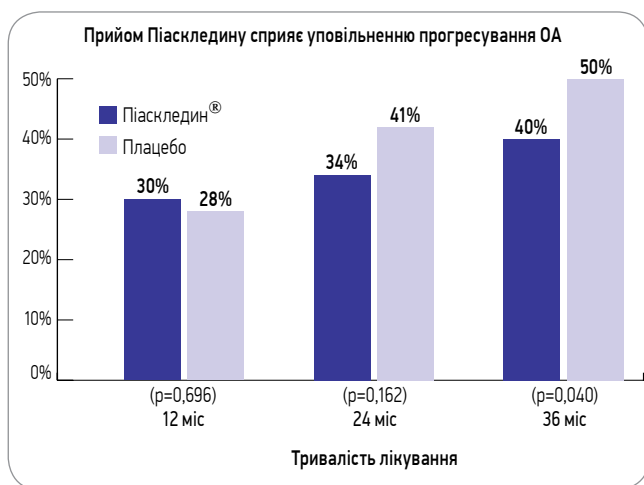


Рис. 1. Результати дослідження ERADIAS (Maheu E. et al., 2014)

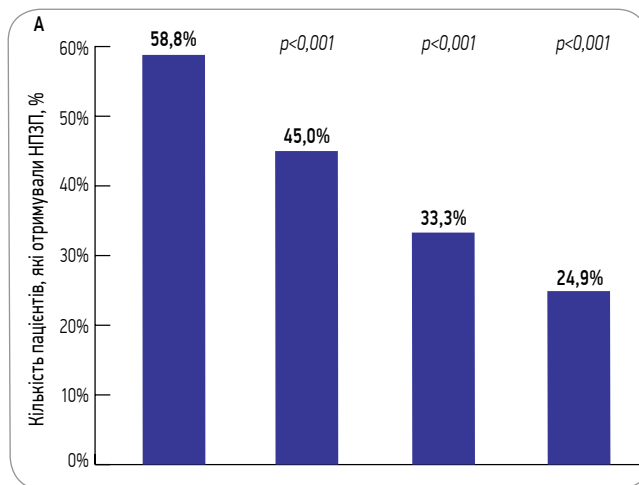
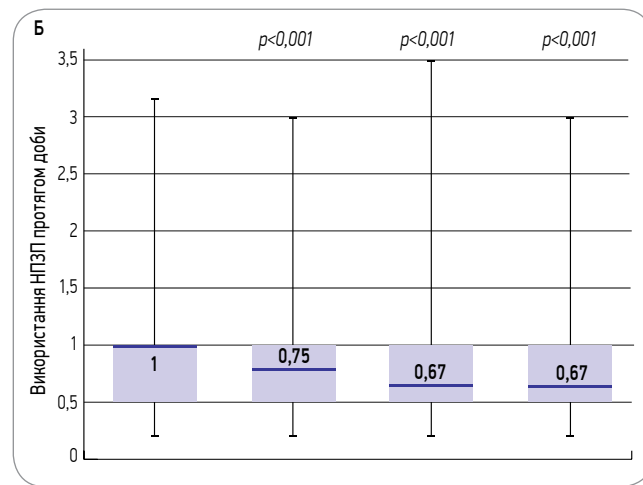


Рис. 2. Використання НПЗП на тлі прийому Піаскледину: частка пацієнтів, які продовжували приймати НПЗП протягом дослідження (А), і кількість прийомів НПЗП протягом доби (Б) (Głuszek P., Stasiek M., 2016)



сприяє достовірному зменшенню інтенсивності больового синдрому за даними ВАШ. Крім того, аналіз результатів застосування НСОАС залежно від типу ОА показав, що терапія НСОАС забезпечує високодостовірне покращення показників за ВАШ ($p < 0,0001$) та індексу Лекена ($p < 0,00001$) у хворих на ОА колінних суглобів. При цьому частота виникнення небажаних явищ на фоні терапії НСОАС не відрізнялася від такої при застосуванні плацебо ($p = 0,88$).

В іншому масштабному метааналізі (25 РКД) оцінювали безпеку застосування основних представників групи SYSADOA (Honvo G. et al., 2019). Учені не зафіксували жодних достовірних відмінностей у виникненні як легких, так і тяжких небажаних явищ при застосуванні НСОАС: ризик розвитку побічних дій при прийомі НСОАС не відрізнявся від такого у разі застосування плацебо.

У нових американських рекомендаціях з ведення хронічного м'язово-скелетного болю, розроблених за принципами доказової медицини, наголошується, що в усіх належним чином спланованих клінічних дослідженнях НСОАС вивчався оригінальний французький препарат Піаскледин®. Натомість численні дієтичні добавки «для здоров'я суглобів», які містять НСОАС, не мають жодних доказів ефективності та безпеки. Отже, лише Піаскледин® (у дозі 300-600 мг) рекомендований для полегшення болю й інших симптомів, асоційованих з ОА (Boyd C. et al., 2019).

Піаскледин®, оригінальний французький препарат, який містить НСОАС, чинить комбіновану анаболічну, антикатаболічну, протизапальну, хондропротекторну дію. Сучасні доказові дані переконливо підтверджують здатність Піаскледину значно зменшувати біль, покращувати функціональну активність суглобів, уповільнювати прогресування захворювання, поліпшувати самопочуття та зменшувати потребу в прийомі НПЗП у хворих на ОА. Висока клінічна ефективність, сприятливий профіль безпеки, відсутність лікарських взаємодій дозволяють обґрунтовано призначати Піаскледин® як базисний препарат для лікування ОА. Додаткові переваги – легкий і простий режим прийому (1 капсула на добу), можливість скоротити потребу в призначенні потенційно небезпечних ліків (НПЗП), економічна доступність – забезпечують високий комплаєнс пацієнтів.

Підготувала **Тетяна Можина**

ПІАСКЛЕДИН® 300, ЕФЕКТИВНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ ОСТЕОАРТРИТУ КОЛІННОГО ТА КУЛЬШОВОГО СУГЛОБІВ

- Унікальна композиція¹
- Зменшує біль²
- Покращує мобільність²
- Знижує супутнє споживання НПЗП³
- Уповільнює прогресування ОА⁴
- Хороший профіль безпеки⁵



Р.П.МОЗ України №UA/131730101 від 30.11.2018



1
капсула на добу
під час їжі¹

«Я
відчуваю
себе
краще!»



Грудень 2019

ОА — НЕ ПРИВІД ЗМІНЮВАТИ СВОЄ ЖИТТЯ

Коротка характеристика препарату

Склад лікарського засобу:

олій авокадо неомілітовані сполуки, олій сої неомілітовані сполуки. **Форма випуску.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Інші нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС M01A X26. **Показання для застосування.** Застосовується у ревматології для лікування дорослих симптоматичне лікування остеоартриту колінних суглобів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Дослідження щодо застосування препарату за участю вагітних не проводилися, тому застосовувати препарат під час вагітності не рекомендується. Відсутня інформація щодо застосування препарату під час годування груддю, тому слід утриматися від застосування препарату в цей період. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Не має відомого впливу на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами. **Діти.** Застосовується лише дорослим. **Спосіб застосування та дози.** Застосовують дорослим внутрішньо 1 капсулу 1 раз на добу під час їжі, запиваючи однією склянкою води. Тривалість курсу лікування визначає лікар. **Передозування.** Застосування дози вищої, ніж призначена, може підвищити ризик гастроентерологічних розладів або розладів з боку печінки. В такому випадку необхідно негайно проконсультуватися з лікарем. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями є діарея, біль у верхньому відділі живота та нудота. Рідко (може виникати у 1 людини із 1000): гастроентерологічні розлади такі як запалення кишківника, блювання, сухість слизової оболонки рота, відрижка; сечокам'яна хвороба; зниження кількості тромбоцитів; підвищення кров'яного тиску. Крім того, можуть спостерігатися із невідомою частотою такі важкі порушення з боку печінки як ураження печінки або обструкція жовчних шляхів, а також підвищення рівня ферментів печінки у крові (такі як трансаміназа, лужна фосфатаза, білірубін та гаммаглутамілтрансфептидаза). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Необхідно попередити лікаря або фармацевта про одночасний прийом інших лікарських засобів. Піаскледин® 300 може впливати на антикоагулянти або піддаватися їх впливу. **Упаковка.** По 15 капсул у ПВХ/алюмінієвому блистері; по 1 блистеру у коробці з картону. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Інформація про лікарський засіб.** **Інформація для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності.**

1. Инструкция по применению лекарственного средства «Піаскледин».
2. Maheu E. et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month follow-up demonstrating a persistent effect. *Arthritis Rheum* 1998;41:81-91.
3. Blotman F. et al. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rev Rhum (Engl Ed)* 1997;64:825-34.
4. Maheu E. et al. Randomised, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piaskledine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:376-84.
5. Christensen R. et al. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16:399-408.

LABORATOIRES EXPANSCIENCE

1 place des Saisons – 92048 Paris La Défense Cedex – FRANCE

Tél. : +33 (0)1 43 34 60 00 – Fax : +33 (0)1 43 34 61 00

www.expanscience.com



044119, м. Київ,
вул. Ю. Ілленка, 83-д, оф.404.
тел.: [044] 538-01-26,
факс: [044] 538-01-27
dileo-farma.com.ua



Роль дефицита альфа₁-антитрипсина в развитии бронхолегочной патологии

Дефицит альфа₁-антитрипсина (А1АТ) – генетически детерминированное заболевание, вызванное недостаточностью А1АТ в сыворотке крови, возникающее вследствие различных мутаций в гене Pi и проявляющееся в виде хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземы легких, идиопатического фиброза, бронхоэктазов, развития рака легкого, поражения печени и сосудов.

Точная распространенность дефицита А1АТ в большинстве популяций не известна, и у многих он остается не диагностированным. Например, в США из 70-100 тыс. пациентов с признаками дефицита А1АТ идентифицированы только 10% [1], а в Европе из 125 тыс. лиц лишь приблизительно 5 тыс. включены в Международный регистр альфа-1 (The Alpha One International Registry) [2]. В многочисленных исследованиях было показано, что срок установления диагноза составляет от 5,6 до 7,2 года с момента первого обращения к врачу. Это связано с тем, что у некоторых людей с очень низким уровнем этого белка не отмечаются клинические признаки заболевания, а симптомы различны или полностью отсутствуют. Кроме того, на проявление заболевания влияет не только генетическая предрасположенность, но и факторы окружающей среды. Распространенность дефицита А1АТ в мире не превышает 0,5-1% (наибольшая – 1,8% – в странах Скандинавии). Дефицит А1АТ в организме человека является недооцененным заболеванием.

Физиологическая роль А1АТ

А1АТ имеет альтернативное название «ингибитор альфа-1-протеиназы», или SERPINA1 (SERine Proteinase INhibitor), является членом суперсемейства ингибиторов сериновых протеаз (серпинов), которое состоит из альфа-1-химотрипсина, ингибитора С1, антитромбина, нейросерпина и др. [3, 4]. А1АТ считается основной антиэластазой нижних дыхательных путей, в основе действия лежит способность ингибировать сериновую протеазу и нейтрофильную эластазу [5, 6]. Кроме антипротеазной активности, А1АТ обладает другими биологическими эффектами (модулирование воспаления), антиоксидантным и антимикробным действием, участвует в локальном иммунном ответе, препятствует апоптозу [7, 8]. Мутантные формы А1АТ играют важную роль в патогенезе заболеваний. Это связано с неправильным сворачиванием белка, аккумулярованием этих форм в полимеры, что приводит к уменьшению секреции функциональных мономеров.

История открытия А1АТ

В 1963 г. ученые С.-В. Laurell и S. Eriksson из Лундского университета в Швеции обнаружили, что при электрофорезе белков сыворотки у лиц с панацинарной эмфиземой не было полосы для альфа-1-глобулина [9, 10].

Через шесть лет, в 1969 г., Н. Sharp и соавт. [11] установили связь между дефицитом А1АТ и цирротическими изменениями при поражении печени.

Структура и функциональная роль А1АТ

А1АТ представляет собой гликопротеин с молекулярным весом 52 кДа, который секретируется гепатоцитами и в меньшей степени другими тканями, включая эпителиальные клетки легкого, макрофаги, тубулярные клетки почек, кишечные эпителиальные клетки. А1АТ относится к быстросинтезируемым белкам (<90 мин), а период полувыведения составляет ~4-5 дней. Функция А1АТ заключается в ингибировании химотрипсина, панкреатической эластазы, коллагеназы кожи, ренина, урокиназы, фактора Хагемана и нейтральных протеаз нейтрофилов. Активная форма А1АТ состоит из 394 аминокислот и имеет сложное строение – три определенным образом

упакованные β-структуры, девять α-спиралей и ингибиторный метионин реактивного центра (Met358). Взаимодействие А1АТ с протеазой начинается с того, что она подвергается атаке метионина реактивного центра ингибитора антитрипсина. Остаток метионина реактивного центра А1АТ служит «приманкой» для фермента. Образовавшийся комплекс претерпевает конформационные изменения, в результате которых протеаза погружается вглубь молекулы А1АТ и в дальнейшем активируется [12]. Распространяясь с кровотоком, А1АТ попадает в легкие путем диффузии через эндотелий и эпителиальные клетки. На поверхности бронхиального эпителия А1АТ определяется в количестве 10-15% от содержания в плазме. Данный белок присутствует в слезах, дуоденальной жидкости, слюне, выделениях из носа, спинномозговой жидкости, выделениях из легких, материнском молоке. Это острофазный белок, уровень которого увеличивается при воспалении, инфекционных и ревматических заболеваниях, некоторых злокачественных процессах, при заместительной терапии эстрогенами и беременности (в III триместре – в 2 раза). В норме печень в сутки секретирует 34 мг/кг массы тела А1АТ, а при развитии воспалительного и опухолевого процесса концентрация увеличивается в 2-5 раз. У пациентов с дефицитом данного белка не происходит его продуцирования. При разделении фракций общего белка в агарозном геле А1АТ находится во фракции альфа-1-глобулинов.

Причиной поражения ткани легкого при дефиците А1АТ является дисбаланс в системе протеолиз-антипротеолиз. В этом случае происходит неконтролируемое повышение активности протеолитических ферментов, прежде всего нейтрофильной эластазы, в результате чего эластичные волокна и другие структуры экстрацеллюлярного матрикса нижних отделов дыхательных путей подвергаются медленной деструкции. Это приводит к потере эластичности легочной ткани, развитию обструктивных нарушений и эмфиземы.

Генетика А1АТ

А1АТ кодируется геном SERPINA1 (ингибитор сериновой пептидазы, clade A), находящимся в локусе ингибитора протеиназы (Pi) на длинном плече хромосомы 14q32.1 [13]. Лocus Pi имеет длину 12,2 kb и состоит из четырех кодирующих (II-V), трех не кодирующих (1A, 1B, 1C) экзонов и шести интронов. Экзоны II-V кодируют и содержат информацию о последовательности, которая определяет сам белок. Стартовый кодон (АТГ) служит для трансляции мРНК и сигнального пептида в экзоне II, а стоп-кодон (ТАА) находится в экзоне V. Область, кодирующая ингибиторный метионин реактивного центра (Met358), расположена в пределах V экзона. После транскрипции мРНК А1АТ транслируется на рибосоме, связанной с эндоплазматическим ретикуломом, и продуцирует препропротеин с 418 аминокислотами. Сигнальный пептид, содержащий 24 аминокислотных остатка, удаляется во время секреции в эндоплазматический ретикулум, где происходит гликозилирование белка с высоким содержанием маннозных углеводов, и белок приобретает соответствующую конфигурацию шаровидного дерева. Полная сборка белка происходит внутри аппарата Гольджи, откуда происходит его секреция. Ген SERPINA1 является высокополиморфным.

Генетический полиморфизм А1АТ

Кодирующий ген А1АТ SERPINA1 является высокополиморфным с более чем 125 SNP (точный нуклеотидный полиморфизм). Варианты белка А1АТ классифицируются по системе Pi (Protease inhibitor), и каждый вариант идентифицируется путем миграции при электрофорезе в агарозном геле. Эти различия в миграции связаны с изменениями заряда белка, который зависит от аминокислотного состава [14]. Изоэлектрическая фокусировка в узком диапазоне pH (4,2-4,9) позволила идентифицировать больше вариантов А1АТ по сравнению с электрофорезом в агарозном геле. Аллелям были присвоены символы в соответствии с электрофоретической подвижностью. При этом анодные варианты отмечены первыми, а катодные – последними буквами. Аллель Z (наиболее частый дефицитный вариант) движется медленно и расположена близко к катоду (Z-область). М-аллель (нормальная аллель) продвигается к середине геля и попадает в М-область [15].

Все варианты А1АТ подразделяются на четыре класса согласно уровню белка в сыворотке и его функциональной активности:

1. Нормальные. А1АТ вырабатывается в достаточном количестве и с нормальными свойствами.

2. Дефицитные. Вырабатывается недостаточное количество А1АТ. Причиной недостаточности ингибитора протеаз является его внутриклеточное накопление в гепатоцитах, где он синтезируется, или разрушение с высвобождением в кровоток минимальных его количеств.

3. Нулевые. А1АТ полностью отсутствует. Недостаточность обусловлена нарушениями транскрипции и синтезом неполноценного или нестабильного белка, разрушающегося еще до секреции.

4. Дисфункциональные. Уровень А1АТ не отличается от нормы, но белок не может выполнять свои функции, что обусловлено снижением или утратой антиэластазной активности.

Нормальные варианты А1АТ

Характеризуются достаточным уровнем в сыворотке и нормальной функциональной активностью для ингибирования нейтрофильной эластазы. Самым «распространенным» нормальным вариантом гена Pi является аллель М (более 95%). Среди европеоидов М1 (Val213) встречается наиболее часто, а М1 (Ala213), М2 и М3 – значительно реже. К «редким» нормальным вариантам с частотой встречаемости менее 1% относятся М4, В^{Alhambra}, F, Р^{StAlbans} и X^{Christchurch}. Редкие варианты названы по имени места рождения самого старого человека (в родословной) при лабораторном тестировании. Гомозиготные и гетерозиготные PiМ характеризуются нормальным уровнем А1АТ в сыворотке (20-50 мкмоль/л) и нормальной функциональной активностью [16]. Необходимо отметить, что именно от М-субтипов путем мутирования произошли все остальные нормальные и патологические варианты гена Pi.

Дефицитные варианты А1АТ

Низкое содержание А1АТ в сыворотке по сравнению с нормальными вариантами. Было идентифицировано несколько мутаций, связанных с А1АТ. Наиболее распространенными являются Z- и S-аллели. К редким дефицитным вариантам А1АТ относятся М^{Malton}, М^{MineralSprings}, М^{Nichinan}, М^{Procida}, Р^{Lowell}, S^{Iiyama} и др. Оценка возраста вариантов А1АТ, основанная на микросателлитной вариации, показывает, что дефицитная Z-аллель появилась от 107 до 135 поколений назад, в эпоху неолита. Наибольшая частота вариации Z-аллели наблюдается у европеоидов, редкая или полностью отсутствует – у азиатов и африканцев [17]. Аллель дефицита PiS имеет возраст от 279 до 479 поколений. Предполагается, что она могла возникнуть на Пиренейском полуострове [18].

Z-аллель

Вариант Z представляет собой «классический» дефицитный вариант A1AT, который имеет происхождение после точечной мутации от M1 (Ala213). Результатом мутации является замена нуклеотида GAG, кодирующего аминокислоту Glu342, на нуклеотид AAG, кодирующий Lys342 [19]. Z-мутация приводит к изменению структуры белка [20].

Процесс полимеризации зависит от концентрации и температуры. Патология в посттрансляционной модификации белка вызывает накопление полимеров A1AT в эндоплазматическом ретикулуме с резким снижением скорости секреции. Патологический белок накапливается в гепатоцитах и образует тела включения (агрегаты). A1AT-полимеры являются токсичными для гепатоцитов и могут вызвать разнообразные повреждения печени, начиная от неонатального гепатита до ювенильного цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы у взрослых. Вследствие аккумуляирования полимера гепатоциты, гомозиготные PiZZ, секретируют только 10-15%, а гетерозиготный PiZM – 50% от уровня нормальной циркуляции A1AT. Кроме низкого уровня циркуляции, белок Z также менее эффективно ингибирует эластазу. Поэтому у людей с PiZZ количественные и качественные дефекты A1AT приводят к ранней стадии ХОБЛ, включая эмфизему и хронический бронхит. Полимеры A1AT были обнаружены в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у гомозигот PiZ с эмфиземой. Это конформационное превращение может способствовать уменьшению уровня функционирования ингибитора протеиназы в легких и, как следствие, усугубить повреждение тканей легкого. Исследования J. Parmar и соавт. [21], A. Mulgrew и соавт. [22] показали, что ZA1AT, локально продуцируемый на эпителиальной поверхности легкого, полимеризуется, и полимеры A1AT демонстрируют проапоптотические и провоспалительные эффекты. В этих исследованиях обнаружено, что ZA1AT, в отличие от MA1AT, является неэффективным антипротеазным ингибитором и может выступать сильным нейтрофильным хемоаттрактантом, что обуславливает появление постоянного источника воспаления в легких у людей с дефицитом A1AT. Таким образом, полимеризация локального продуцирования ZA1AT является фактором, способствующим воспалению легких у лиц с дефицитом A1AT.

S-аллель

В отличие от аллели Z, аллель S вызывает только умеренную недостаточность A1AT в сыворотке. Генетическая последовательность S-варианта образуется из M1 (Val213) в результате мутации, которая вызывает замещение нуклеотида GAA, кодирующего аминокислоту Glu264 на нуклеотид GTA, кодирующий Val264. Одиночная мутация варианта S приводит к спонтанному формированию полимера, но медленнее, чем вариант Z, и не влияет на способность ингибировать эластазу нейтрофилов [23]. Более медленная полимеризация приводит к уменьшению S-вариантов в печени, поэтому уровни в сыворотке составляют 60% от нормальной M-аллели. Так, носители аллели S (PiSS, PiSZ и PiMS) имеют 52, 32 и 75% соответственно от нормального уровня. Кроме того, ZA1AT образуют гетерополимеры с SA1AT, которые объясняют случаи цирроза печени у PiSZ-пациентов.

Нулевые варианты A1AT

Характеризуются модификацией важной части гена с неопределяемой мРНК. Хотя они являются чрезвычайно редкими, встречаются во всех популяциях. Частота встречаемости среди европеоидов составляет менее 0,1%. Варианты нулевых аллелей обозначаются как Q0, а не Pi. Мутации Null не приводят к секреции белка или образованию полимеров. У пациентов с Null-мутацией отмечается значительное снижение функции легких по сравнению с пациентами, имеющими PiSZ и PiZZ, и они имеют особенно высокий риск развития эмфиземы [24]. Раннее выявление нулевых носителей

важно для профилактических и терапевтических вмешательств. Аллель PiNull^{Bellingham} отличается от нормального гена M1 (Val213) мутацией в экзоне II, где кодон для Lys217 (AAG) изменяется на стоп-кодон (TAG). У гомозиготных индивидумов с PiNull^{Bellingham} отмечается полное отсутствие A1AT и эмфизема развивается намного раньше, чем у более распространенной формы PiZZ. Мутация Null^{Isola di Procida} вызвана полным удалением экзонов II-V гена SERPINA1 [25].

Дисфункциональные варианты A1AT

Белок синтезируется в нормальных количествах, но имеет изменения в функционировании. Аллель Pi^{Pittsburgh} является мутацией, которая возникает на активном сайте A1AT и ответственна за изменение функционирования продукта гена. A1AT становится мощным ингибитором тромбина и фактора XI, а не эластазы, что приводит к развитию кровотечения.

Показаниями для исследования уровня A1AT в сыворотке крови являются:

- ХОБЛ среди пациентов молодого возраста (курящие и некурящие);
- раннее появление эмфиземы легких;
- бронхоэктатическая болезнь;
- бронхиальная астма, плохо отвечающая на лечение;
- частые обострения бронхита, пневмонии;
- быстрое прогрессивное снижение функции внешнего дыхания;
- хронический кашель и одышка;
- семейный анамнез заболеваний легких и печени;
- заболевание печени неясного генеза;
- наследственный дефицит A1AT;
- панникулит/васкулит.

В случае подозрения на дефицит A1AT при наличии одного или нескольких из перечисленных критериев предлагается использовать алгоритм диагностики, представленный на рисунке 1 [26].

Референтные значения A1AT в сыворотке

Нормальное содержание A1AT в сыворотке составляет 0,9-2,0 г/л, или 18,4 (17-37) мкмоль/л, или 100 (90-200) мг/дл. Дефицитом A1AT считается уровень в сыворотке крови менее 0,8 г/л (15 мкмоль/л, или 80 мг/дл).

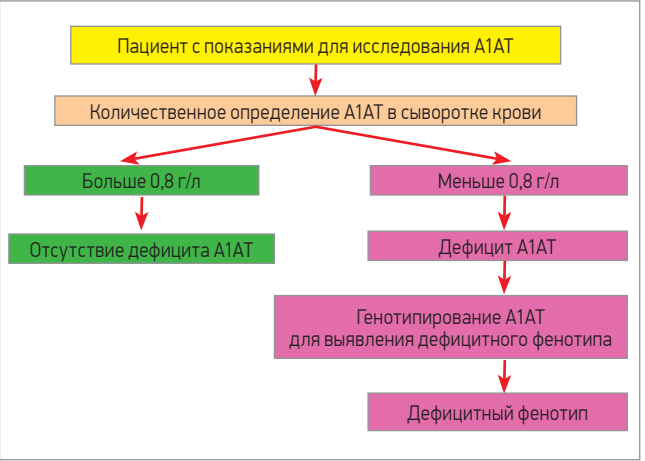


Рис. 1. Алгоритм диагностики дефицита A1AT

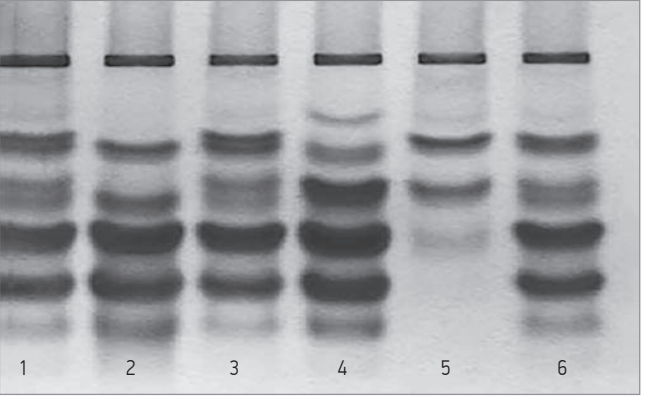


Рис. 2. Метод изоэлектрофокусирования с иммунофиксацией для определения фенотипов A1AT

Примечание. На дорожках отмечаются следующие фенотипы: 1 – PiMZ (нормальная M-аллель и мутантная Z-аллель, гетерозигота); 2 – PiMM (нормальный фенотип, гомозигота); 3 – PiMZ; 4 – PiMS (нормальная M-аллель и мутантная S-аллель, гетерозигота); 5 – PiZZ (мутантная Z-аллель, гомозигота); 6 – PiMZ.

Таблица 1. Наиболее часто встречающиеся фенотипы и соответствующие уровни A1AT в сыворотке крови [27]	
Фенотип	Концентрация A1AT в сыворотке (мкмоль/л)
MM	20-39
MS	19-35
SS	14-20
MZ	13-23
SZ	9-15
ZZ	2-8
Null-null	0

Таблица 2. Экспрессия фенотипа при дефиците A1AT		
Фенотип	Концентрация A1AT в сыворотке (мкмоль/л)	Риск развития эмфиземы
Pi*MM	20-48	Норма
Pi*MZ	17-33	Повышен минимально
Pi*SS	15-33	Повышен минимально
Pi*SZ	8-16	Немного повышен
Pi*ZZ	2,5-7	Высокий
Pi*Z-ноль	0-5	Высокий
Pi* ноль-ноль	0	Высокий

Наиболее часто встречающиеся фенотипы и соответствующие уровни A1AT в сыворотке представлены в таблице 1.

Для выявления групп риска среди пациентов с первичной эмфиземой легких считается целесообразным проведение скрининга на дефицит A1AT с последующим его генотипированием (табл. 2).

Лабораторные методы оценки дефицита A1AT

Всем пациентам с подозрением на наследственный дефицит A1AT рекомендуется измерение уровня данного белка в сыворотке крови. Для количественного определения концентрации A1AT в сыворотке крови применяются нефелометрические и турбидиметрические тесты. Интерпретируя результаты, следует учитывать, что при инфекционных и воспалительных реакциях, опухолях, стрессе, шоке, беременности, приеме эстрогеносодержащих препаратов уровень A1AT в крови повышается. Исследование рекомендуется проводить вне периода обострения, связанного с дефицитом A1AT. К качественным методам определения A1AT относят генотипирование с помощью молекулярно-биологических технологий и молекулярное фенотипирование. Для анализа фенотипов A1AT широкое распространение получил метод изоэлектрофокусирования, который позволяет определять более 100 различных фенотипических вариантов A1AT, не прибегая к дорогостоящему секвенированию полной последовательности гена Pi (рис. 2) [28].

В клинической практике недостаточность A1AT у 95% пациентов ассоциируется с аллелями PiZ и Pi S.

Выводы

1. Дефицит A1AT является недооцененным заболеванием и относится к редким ввиду неактуальности проведения скрининга в Украине. Главной причиной этого является ограниченность знаний врачей-клиницистов о данном заболевании респираторной системы.
2. Часто проходит длительный период времени от начала заболевания до постановки диагноза (5-7 лет).
3. В большинстве случаев диагноз недостаточности A1AT основывается только на определении концентрации данного белка в сыворотке без генетической верификации.
4. Данное заболевание часто не распознают или диагностируют неправильно (особенно дефицит PiZZ).
5. Тяжесть заболевания определяется не только вариантом мутации, но и внешними факторами окружающей среды, что может провоцировать и отягощать проявление дефицита.
6. Для лечения данного заболевания используется A1AT-замещающая терапия.

Список литературы находится в редакции.



Tojeo*

Інсулін гларгін 300 ОД/мл

Тожео СолоСтар знижує ризик гіпоглікемій порівняно з інсуліном деглюдек 100 ОД/мл в період титрації1**

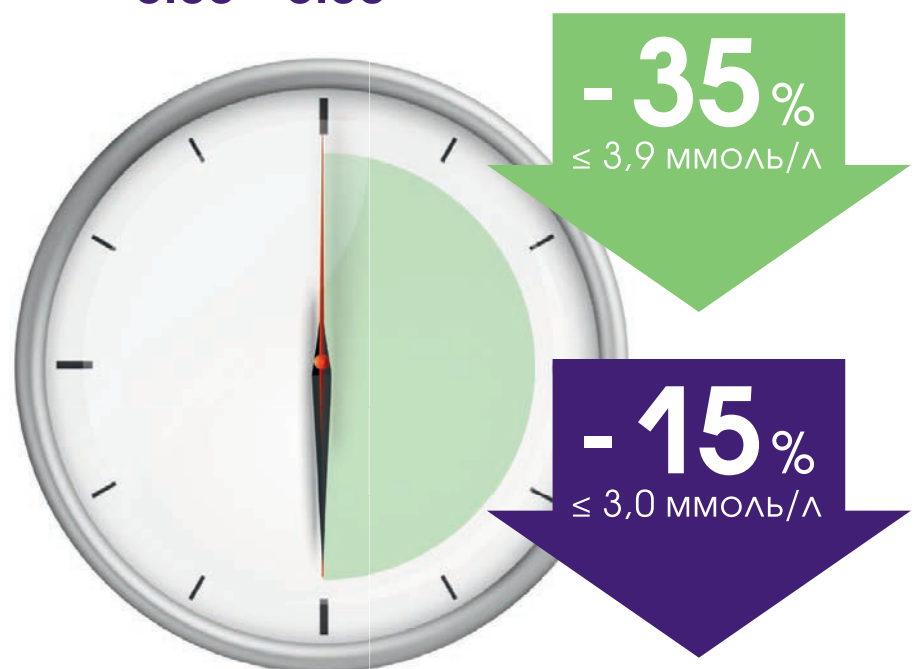


Частота випадків гіпоглікемії Період титрації

 У будь-який час доби
24 години



 У нічний час
0:00 – 6:00



Дослідження BRIGTH. 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 гларгін 10,91 мг, що еквівалентно 300 ОД, інсуліну гларгін; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 450 ОД, інсуліну гларгін. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ A10A E04. **Фармакологічні властивості*.** Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, 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 гларгін. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгін, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами 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): ліпоатрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення – часто (≥1/100 – < 1/10): реакції у місці ін'єкційного введення препарату; рідко (≥1/10 000 до <1/1000): 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. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

** Період титрації: тижні 0-12

*** Інформація подана скорочено. Повна інформація про 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 BRIGTH 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 "Санofi-Авентіс Україна". 01033, м. Київ, вул. Жилианська, 48-50А.
Тел.: +38 044 354 20 00, факс: +38 044 354 20 01

SAUA.TJO.19.07.0501

Jan. 2019

SANOFI 

BRIGTH 