



15 000 примірників*
Передплатний індекс 37632

Метаболічні розлади



Читайте на сторінці **18**



Любов Соколова

Вітчизняна програма реімбурсації препаратів інсуліну: чи покращила вона життя пацієнтів?

Читайте на сторінці **20**



Олеся Зінич

Психосоматичні аспекти розвитку цукрового діабету

Читайте на сторінці **14**



Марина Бобрик

**Інсулінорезистентність:
актуальність проблеми,
асоційовані стани,
шляхи виявлення
та можливості лікування**

Читайте на сторінці **22**



Людмила Сидорова

Дієтичні добавки: мода чи життєва необхідність?

Читайте на сторінці **5**

Берлітіон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА

- **Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії¹⁻³**
- **Берлітійон® 600 капсули не містять лактозу у складі³**
- **Вироблено в Німеччині¹⁻³**



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

Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів БЕРЛІПІОН® 300 ОД, БЕРЛІПІОН® 600 ОД, БЕРЛІПІОН® 600 КАПСУЛИ¹⁻³. **Склад:** діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузії містять етилендіамінової солі тіоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузії містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берліпін® 300 капсули містить 300 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берліпін® 600 капсули містить 600 мг тіоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х01. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Спосіб застосування.** Після розведення концентрат для розчину для інфузії застосовувати внутрішньовенно протягом 2-4 тижнів на початковій стадії лікування. Вміст 1 або 2 ампул препарату Берліпін®300 ОД розводити у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду та вводити внутрішньовенно, тривалість інфузії має становити не менше 30 хвилин. Для подальшої терапії застосовувати пероральні форми тіоктової кислоти у дозі 300-600 мг на добу. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходиться в інструкція для медичного застосування препаратів Берліпін®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінкер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкція для медичного застосування БЕРЛІПІОН® 300 ОД від 09.08.2017 № 921 РП № UA/6426/01/01, БЕРЛІПІОН® 600 ОД від 26.04.2018 № 803 РП № UA/6426/01/02, БЕРЛІПІОН® 600 КАПСУЛИ від 11.05.2018 № 908 РП № UA/6426/02/02.

1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІПІОН® 300 ОД.
2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІПІОН® 600 ОД.
3. Інструкція для медичного застосування препарату Берліпіон® 600 КАПСУЛИ.



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



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

* Загальний наклад із 15.08.2014.

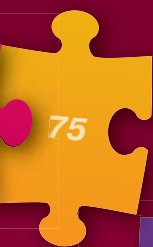
Тематичний номер

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



Широкий вибір дози таблеток левотироксину без лактози¹⁻⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

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

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

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

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

Склад:

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

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ H03A A01.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане (більш детальна інформація щодо застосування у період вагітності або годування груддю наведена в розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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

Категорія відпуску. За рецептом.

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

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

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

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

Показання.

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

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

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 06.03.2018 № 450, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/05 від 06.03.2018 № 450

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

- Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450,
- L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450,
- L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450,
- L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450.

UA_L-Thyro_17-2018_V1_PRESS. Матеріал затверджено 28.12.2018.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

М.С. Черенько, к. мед. н., лікар-ендокринолог, м. Київ

Левотироксин: міфи і правда

Більшість міфів про левотироксин, особливо в Україні, пов'язані з його нібито недостатньою ефективністю та численними підробками на вітчизняному ринку. Але підґрунтям для такого роду обвинувачень найчастіше є порушення елементарних правил зберігання або прийому препарату. Виявляється, що високий відсоток пацієнтів не знають особливостей левотироксину, часто забувають вчасно його прийняти, не витримують необхідного інтервалу з прийомом їжі, проте – вірять у більш «якісні» ліки, привезені з інших країн невідомим шляхом. А далі починаються «детективні історії» з регулярними змінами доз і черговими лабораторними аналізами. Так що саме із сказаного про левотироксин можна вважати справедливим, а що є вигадкою недостатньо інформованих людей?

Тироксин є основним тиреоїдним гормоном у циркулюючій крові. Під впливом ферментів дейодинази у різних тканинах і органах тироксин перетворюється на більш активний гормон трийодтиронін, який і виконує основні функції.

Завдяки своєму тривалому періоду напівжиття, що складає понад 7 днів, левотироксин і сьогодні залишається основним препаратом для лікування гіпотиреозу (ГТ) [1, 2, 6].

Основними причинами розвитку останнього є дефіцит йоду та аутоімунний тиреоїдит, на який у світовій популяції страждає майже 5-10% осіб. Нагадаємо, що ендокринні товариства багатьох країн світу не підтримують інших методів лікування ГТ та аутоімунного тиреоїдиту, ніж препарати левотироксину. Метою лікування ГТ є досягнення нормальних рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), зменшення симптомів ГТ і запобігання віддаленим ускладненням. Левотироксин – один із препаратів, який найчастіше призначається у світі і який Всесвітньою організацією охорони здоров'я визнано препаратом, необхідним для підтримання здоров'я [1, 2, 6].

Коли йдеться про призначення препаратів левотироксину, важливо мати на увазі декілька моментів:

- чи дійсно потрібно призначення препарату;
- яка має бути початкова доза і подальша її корекція;
- важливість уникнення фаз передозування та недостатнього дозування;
- медичні ситуації та препарати, які потребують корекції дози левотироксину [1, 2, 6].

Стартова доза

Стартова доза левотироксину для лікування ГТ залежить від трьох факторів: залишкової функції щитоподібної залози; ваги тіла (особливо м'язевої маси), а також цільових рівнів ТТГ. З-поміж інших факторів, які мають братися до уваги, – вік і стать пацієнта, а також вагітність та/або супутні захворювання.

Стартова доза може варіювати від 25 до ≥ 175 мкг, але зазвичай вона становить 50 мкг для випадків субклінічного ГТ із ТТГ < 10 мМо/мл. Слід зауважити, що поступове збільшення дози необхідно винятково в літніх пацієнтів і у хворих на ішемічну хворобу серця. Звичайна замісна доза у хворих на аутоімунний тиреоїдит без залишкової секреції та в пацієнтів після тиреоїдектомії складає 1,6 мкг/кг. Є й інші формули, які беруть до уваги початковий рівень ТТГ, проте більшістю керівництв вони не рекомендовані [2, 6, 7].

Корекція дози

Незважаючи на метод розрахунку, доза може потребувати подальшої корекції через вплив багатьох факторів (абсорбція тироксину, індивідуальна чутливість, супутні захворювання та медикаменти). З огляду на період напівжиття левотироксину, оцінку ТТГ варто проводити через 6 тиж після досягнення фармакокінетичної стабільності. У подальшому доза може бути відкоригована на 12,5-25-50 мкг, контроль здійснюють через 3-6 міс, а надалі – щороку. Найкращим для підтримання референтних значень ТТГ є вживання цілої таблетки з відповідною дозою, проте деякі дослідження показали, що вживання різних доз через день або по пів таблетки теж може забезпечити стабільні результати. Пропуски прийому препарату будуть асоціюватися зі зростанням ТТГ. До цього більш схильні пацієнти з депресивними розладами, стан яких значуще погіршується на тлі ГТ, створюючи замкнене коло [1, 2, 6].

Якщо не вдається досягнути комплаєнсу, то в певних випадках можливе навіть призначення терапії 1 раз на тиждень в умовах стаціонару [3].

Необхідно зазначити, що Американська тиреоїдна асоціація (АТА) рекомендує приймати подвійну дозу левотироксину, якщо пацієнт впевнений, що забув прийняти препарат напередодні. Також інколи проблемою є саме вранішній прийом препарату – за 60 хв до сніданку, що може бути замінено на вечірній прийом, проте мінімум через 3 год після вечері [6].

Корекція дози знадобиться за таких фізіологічних станах, як старіння, значуще зниження або збільшення ваги, а також у вагітних, причому в останньому випадку збільшення дози може сягати 30-50% [2, 6].

Адекватність призначення терапії

Більшість причин призначення левотироксину потребують позитивного його прийому, проте дослідження останніх років показують, що в деяких когортах пацієнтів до 60% осіб можуть перебувати в еутиреоїдному стані після відміни ліків, а отже – хворі не потребували цього призначення. Також повідомлялося, що у Великій Британії 25% призначень левотироксину припадають на пацієнтів із ТТГ $< 5,0$ мМо/мл. Ось чому до призначення левотироксину необхідно мати мінімум одне повторне підтвердження підвищеного рівня ТТГ через 1-3 міс для запобігання зайвому призначенню та невдоволенню терапією. Нормальні популяційні рівні ТТГ сягають 0,4-4,0 мМо/мл, проте індивідуальні коливання мають набагато менший діапазон із тенденцією до незначного зростання з віком. Нагадаємо, що підвищення ТТГ може відбуватися: у разі підгострого та безбольового тиреоїдиту; у певний проміжок часу після відміни левотироксину; у період одужання після тяжкої хвороби, не пов'язаної з патологією щитоподібної залози; під час лікування деякими препаратами (літії, аміодарон) [2, 4, 6].

Надмірне лікування особливо небезпечне для осіб похилого віку, адже асоціюється з більшими серцево-судинними ризиками. Особливо обережно треба ставитися до лікування субклінічного ГТ із рівнем ТТГ < 10 мМо/мл в осіб віком $> 65-70$ років [6, 7].

Таблиця. Фактори, що впливають на всмоктування левотироксину		
Гастроінтестинальні	Препарати	Харчування
Операції на кишечнику	Інгібітори протонної помпи	Клітковина
Запальні хвороби кишечника	Сульфат заліза	Соя
Целіакія	Карбонат кальцію	Кава
Лактазна непереносимість	Гідроксид алюмінію	Ентеральне харчування
<i>Helicobacter pylori</i> інфекція	Статини	
Атрофічний гастрит	Орлістат	
Цироз, панкреатит, гастропарез	Ралоксифен, ципрофлоксацин, інгібітори тірозінкінази	



М.С. Черенько

У разі сумнівів щодо необхідності терапії дозволяється зробити 6-8-тижневу перерву в лікуванні для повторної оцінки стану пацієнта [2, 4].

Абсорбція левотироксину й стани, що на неї впливають

Абсорбція левотироксину відбувається у верхніх відділах тонкого кишечника і сягає 75% у разі прийому препарату натщесерце принаймні за 30 хв до їжі. Проте в багатьох пацієнтів всмоктування сповільнене і потребує до 60 хв інтервалу між прийомом таблетки і вживанням їжі. Сповільнюють цю абсорбцію деякі гастроінтестинальні стани – атрофічний гастрит, целіакія, лактазна непереносимість тощо.

Якщо доза препарату суттєво відрізняється від очікуваної, необхідно обстежити пацієнта на ці хвороби з призначенням відповідного лікування і подальшою корекцією дози.

Повідомлялося про порушення всмоктування в пацієнтів після баріатричного хірургічного втручання. Однією з рекомендацій у такому разі може бути вживання тироксину разом із фруктовим соком або аскорбіновою кислотою (остання є чи не єдиним препаратом, який може зменшити дозування левотироксину за рахунок покращення всмоктування).

На абсорбцію також впливає молоко, папайя, продукти із сої. Крім того, встановлено, що кофеїн не лише сповільнює всмоктування, а й руйнівно впливає на молекулу левотироксину. Тому прийом кави має бути відкладений принаймні на 30 хв після запивання таблетки водою. На всмоктування значуще впливають також препарати кальцію та заліза, антациди (блокатори протонної помпи та H_2 -рецепторів та інші), холестерамін і ралоксифен.

Для найкращого всмоктування препарату кислотність (рН) шлунку має бути $< 3,0$.

Також відомо про підвищену потребу в левотироксині в пацієнтів із нефротичним синдромом.

Не треба забувати, що збільшення дозування потребують пацієнтки, які перебувають на терапії естрогенами, через збільшення рівню тироксинзв'язуючого глобуліну. Основні фактори, що впливають на всмоктування левотироксину, наведені в таблиці. Їх обов'язково треба мати на увазі в разі коливання ТТГ і неадекватних дозувань після виключення псевдомальабсорбції (пропусках прийому препарату) [2, 6, 8].

Препарати левотироксину приймають натщесерце за 60 хв до їжі, запиваючи водою і уникаючи лікарських засобів, здатних впливати на всмоктування (перерва – не менше ніж 4 год) [2, 6].

Інші особливості

Умови зберігання препарату ($+8-25$ °C) порушуються доволі часто. Зазвичай пацієнти забувають препарат у машині, купляють у неофіційних продавців та не завжди звертають увагу на термін придатності, заздалегідь купуючи великі партії.

У 2003 р. було проведено дисертаційне дослідження Н. Patel [10], яке надало нові дані щодо стабільності препаратів левотироксину в різних умовах.

Продовження на стор. 7.

Тіокт Q10®



Максимальне дозування
тіоктової кислоти 800 мг¹



Коензиму
Q10
25 мг

Ацетил-
L-карнітину
500 мг

Тіоктової
кислоти

800 мг



M.A.T.R.I.S.® —
запатентована форма
контрольованого
вивільнення
тіоктової кислоти²

**Єдина комбінація
3-х синергічних
компонентів^{1,3,5}
для пацієнтів
з діабетичною
полінейропатією**

**Зручна
форма
випуску
саше⁴**

1. Згідно даних ресурсу pharmpexplorer.com.ua, 10.2019.

2. United States Patent; Pasotti et al.; Patent No.: US 9,333,170,B2; Date of Patent: May 10, 2016.

3. Танашян М. М., Антонова К. В., Раскуражев А. А. Диабетическая полинейропатия: патогенез, клиника, подходы к персонализированной коррекции // Медицинский совет. — 2017. — № 17. — С. 72–80.

4. Листок-вкладыш.

5. Pagano G, Aiello Talamanna A, Castello G, et al. Current experience in testing mitochondrial nutrients in disorders featuring oxidative stress and mitochondrial dysfunction: rational design of chemoprevention trials. Int J Mol Sci. 2014;15(11):20169–20208.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозиумах.
Тіокт Q10®. Дієтична добавка. Склад: 1 пакет-саше (добова доза) містить: альфа-ліпоєвої кислоти — 800 мг (mg), ацетил-L-карнітину — 500 мг (mg), коензиму Q10 — 25 мг (mg), допоміжні речовини: наповнювач: мальтодекстрин; загущувач: ксантанова камедь; підсолоджувачі: ксиліт, стевіол глікозиди, сахаралоза; ароматизатор: натуральні ароматичні речовини, мальтодекстрин, гуміарабік; антизлежувач: кремнію діоксид; емульгатор: ефіри сахарози та жирних кислот. Без глютену. Без глюкози. Не містить лактози. З підсолоджувачами. Не є лікарським засобом. Спосіб споживання та рекомендована добова доза: дорослим по 1 саше на добу натще. Вміст одного саше розчинити у склянці води, ретельно перемішати до утворення однорідної суспензії. Тривалість споживання визначається лікарем індивідуально.
Альфа-ліпоєва кислота приймає участь в окислювальному декарбоксилюванні піровиноградної, α -кетоглутарової та інших α -кетокислот, приймає участь в утворенні ацетилкоферменту А. Ліпоєва кислота широко розповсюджена в природі,

але в основному в зв'язаній формі. L-карнітин – амінокислота, є необхідним для перенесення жирних кислот в мітохондрії, де відбуваються вивільнення із них енергії. Карнітин є необхідним для нормальної функції м'язів і підтримки оптимального фізіологічного стану. За нестачі карнітину невикористані жирні кислоти накопичуються в цитоплазмі і викликає дефіцит енергії, який найбільш є відчутним для м'яза серця та скелетної мускулатури. В організмі не синтезується. Коензиму Q10 (убіхінон) вітаміноподібна сполука, виявлена в більшості рослинних і тваринних клітин. Тіокт Q10® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джерело альфа-ліпоєвої кислоти, L-карнітину та коензиму Q10. Компоненти, що входять до складу Тіокт Q10®, сприяють підтримці нормального енергетичного метаболізму, обміну глюкози і ліпідів (займають важливе місце в утилізації вуглеводів і здійсненні нормального енергетичного обміну, що покращує «енергетичний статус» клітин); мають цитопротективні властивості; підтримують нормальну детоксикаційну функцію печінки.

Не використовувати розчин із зіпсованої упаковки. Не вживайте після строку придатності, зазначеного на упаковці. Перед застосуванням обов'язкова консультація лікаря. Не є лікарським засобом.

Найменування виробника: ERBOZETA S.P.A., Strada delle Seriole 41/43, loc. Galavotto – 47894 Chiesanuova (SMR), Республіка Сан Маріно на замовлення ТОВ «Асіно Україна», компанія Acino Group, бул. І. Лепсе, 8, м. Київ, 03124, Україна. Найменування та місцезнаходження імпортера (прийняття претензій від споживачів):

ТОВ «Асіно Україна», компанія Acino Group, бул. І. Лепсе, 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281-23-33.

Інформація з листку-вкладышу дієтичної добавки Тіокт Q10®.

UA-TIOK-IMI-022020-004

Л.Л. Сидорова, к. мед. н., доцент, начальник науково-методичного відділу Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ

Дієтичні доправки: мода чи життєва необхідність?

Дискусії, які точаться щодо раціонального харчування, одні з найгостріших у сучасному світі. У кожної людини власне уявлення про те, що таке «здорове» чи «нездорове» харчування і як зробити його «більш здоровим». Ці питання набули актуальності в останньому десятиріччі внаслідок інтенсивного впровадження нових технологій виробництва продуктів харчування (застосування генно-модифікованих організмів, штучних консервантів, підсилювачів смаку, фарбників тощо). І своєю особливу нішу в численних гострих суперечках щодо раціонального харчування і взагалі здорового способу життя посідає питання користі або шкоди додавання до їжі біологічно активних добавок (БАД). Нездорове харчування (надмірне споживання насичених жирів, трансжирів, легкозасвоюваних вуглеводів, солі і недостатнє – фруктів, овочів, риби) є відомим чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Проте чи в повній мірі оцінюється масштаб негативного впливу шкідливих харчових звичок на здоров'я людини?

У 2019 р. в авторитетному журналі The Lancet були опубліковані шокуючі результати масштабного дослідження ризику споживання основних харчових продуктів та поживних речовин у 195 країнах, проведеного Global Burden of Disease (GBD). У дослідженні був кількісно оцінений вплив неоптимального споживання їжі на смертність і захворюваність від неінфекційних захворювань (НІЗ) [27]. Основний висновок цього аналізу – у 2017 р. 11 млн смертей у світі (22% усіх летальних випадків серед дорослої популяції) асоційовані з порушеннями харчування та недостатнім отриманням деяких продуктів [27], що перевищує кількість смертей від підвищеного рівня артеріального тиску (10,4 млн випадків) та куріння (8 млн випадків) [27].

У цьому системному аналізі оцінювали ризик розвитку захворювання (вплив на кінцеву точку – смерть або інвалідність) залежно від особливостей харчування серед дорослих у віці ≥25 років. Були проаналізовані дані національних репрезентативних оцінок споживання різних продуктів харчування та поживних речовин за період з 1 січня 1980 до 31 грудня 2016 року, наявні в базах даних MEDLINE та Global Health Data Exchange. Для аналізу було обрано 15 чинників харчування, які зазвичай пов'язують із ризиком для здоров'я. Серед них харчування з низьким умістом:

- фруктів;
- овочів;
- бобових;
- горіхів та насіння;
- зерен;
- молочних продуктів;
- клітковини;
- кальцію;
- морепродуктів та омега-3 жирних кислот (ЖК);
- поліненасичених ЖК та високим умістом:
- червоного або обробленого м'яса;
- напоїв із цукром;
- трансжирів;
- натрію.

Результати, отримані дослідниками, свідчать про те, що у 2017 р. 11 млн смертей та 255 млн років життя з інвалідністю (РЖІ) були асоційовані з харчовими чинниками ризику, провідними з яких виявилися високе споживання натрію (3 млн смертей та 70 млн РЖІ), низьке споживання цільних зерен (3 млн смертей та 82 млн РЖІ) та низьке споживання фруктів (2 млн смертей та 65 млн РЖІ). Хоча вплив окремих дієтичних чинників дещо різнився в різних країнах, загалом саме згадані три причинили понад 50% смертей та 66% РЖІ, асоційованих із характером харчування [27].

Упродовж останніх десятиліть несприятливі наслідки вживання деяких продуктів харчування пов'язували передусім із цукром, жирами та сіллю [30–32]; а ось результати систематичного аналізу GBD2017 р. показують, що наступними провідними чинниками ризику смерті є (крім уже згаданих продуктів із високим вмістом натрію й низьким вмістом цільних зерен і фруктів) низьке споживання горіхів та насіння, овочів та омега-3 ЖК. На кожен із цих трьох чинників припадає понад 2% смертей у світі. Згідно з результатами цього систематичного аналізу харчування з високим умістом цукру, червоного й обробленого м'яса посідають останні місця в рейтингу 15 причин смерті внаслідок порушень харчування, а дієта з високим умістом трансжирних кислот – лише 10-те місце.

Ці вражаючі результати, крім того, що вкотре підтверджують серйозні негативні наслідки шкідливих харчових звичок для здоров'я населення, ще й показують дещо інший рейтинг дієтичних чинників ризику, ніж той, що обговорювався останнім часом, а також що неоптимальне харчування стає причиною більшої кількості смертей,

ніж будь-які інші ризики, зокрема куріння [24–26]. А значить – є нагальна потреба в поліпшенні раціону харчування населення різних країн. Стверджується, що така тактика може потенційно запобігти одному з п'яти випадків смерті у світовій популяції [27].

Результати цього систематичного аналізу вчергове привернули увагу до проблеми «здорового» харчування. Незважаючи на критику та обмеження аналізу [28], висновок про те, що спосіб харчування є одним із найважливіших чинників, який визначає стан здоров'я людини, не викликає сумніву.

Є думка, що збалансоване харчування забезпечує організм усіма необхідними вітамінами і мікроелементами. Чи так це насправді і що таке «збалансоване харчування»?

Теорія збалансованого харчування дуже активно розвивалася в 1940–1960 рр. та відіграла важливу роль як у розвитку медицини, так і в народному господарстві, і в економіці загалом. Згідно з цією теорією [20]:

- кількість уживаних харчових речовин має відповідати енерговитратам організму;
- їжа складається з кількох компонентів, які різняться за фізіологічним значенням: корисні, баластні та шкідливі (чи токсичні), а також незамінні речовини (не можуть утворюватися в організмі, але необхідні для його життєдіяльності);
- обмін речовин у людини визначається рівнем концентрації амінокислот, моносахаридів, ЖК, вітамінів і мінеральних речовин;
- утилізацію їжі здійснює сам організм.

Завдяки теорії збалансованого харчування вдалося побудувати низки «хвороб дефіциту», були розроблені нормативи харчування та харчові раціони для різних груп населення, що, своєю чергою, сприяло інтенсифікації розвитку харчової та переробної промисловості [5].

Проте саме з задекларованим цією теорією акцентом на продукти тваринного походження та рафіновану безбаластну їжу пов'язують розвиток багатьох хронічних НІЗ – так званих хвороб цивілізації (атеросклерозу, діабету, хвороб травного тракту, остеоартрозу, онкологічних захворювань тощо). Крім того, наприкінці ХХ ст. були

Таблиця 1. Закони раціонального харчування [1]	
Закон	Основні положення закону
Закон кількісної достатності харчування	Енергоцінність раціону має відповідати енерговитратам організму. Маса тіла має бути оптимальною та в дорослої людини залишатися незмінною. Рекомендовано дотримуватися значення маси тіла в межах оптимального індексу Кетле
Закон якісної повноцінності харчування	У харчовому раціоні має бути достатня кількість усіх харчових речовин, необхідних для пластичних, енергетичних процесів та регуляції фізіологічних функцій
Закон збалансованості	Харчовий раціон має бути збалансованим за змістом різноманітних харчових речовин
Закон часового розподілу їжі (режим харчування)	Їжа має надходити до організму регулярно, через рівні проміжки часу. Найкращим є 4-5-разове харчування
Закон адекватності	Хімічний склад їжі має відповідати не лише індивідуальним потребам, але й можливостям організму (стан травлення, обмін речовин, стан здоров'я)
Закон естетичного задоволення	В їжі мають бути апетитний вигляд, приємний смак і аромат. Уживання їжі має здійснюватися у відповідних, пристосованих для цього умовах
Закон безпеки харчування	Їжа має бути нешкідливою та безпечною, тобто не містити хвороботворні мікроорганізми, радіонукліди, токсини, важкі метали тощо



Л.Л. Сидорова

отримані нові дані щодо фізіології травлення, гормональної системи кишечника, ролі мікробіоти у травленні тощо, що в комплексі змусило переглянути теорію збалансованого харчування й розробити нову концепцію – раціонального/адекватного харчування, згідно з якою їжа має бути не лише збалансованою, а й раціональною, тобто відповідати потребам організму [19].

«Раціональне харчування – це доцільно організоване та своєчасне постачання до організму людини поживної та смачної їжі, яка містить оптимальну кількість харчових речовин, необхідних для підтримувannya життя, росту, розвитку та підвищення працездатності» [1]. Концепція раціонального харчування базується на 7 головних законах, які сформульовані відповідно до сучасних наукових уявлень (табл. 1).

Теорія раціонального/адекватного харчування відповідає зміненим на сьогодні рекомендаціям Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо оптимального харчування населення Європи, в яких добова потреба середнього європейця в енергії була знижена до 2400 ккал (замість 3000 ккал), зроблений акцент на переважанні продуктів рослинного походження, зниження частки жирів (не більше 30% енергетичної цінності), цукру (не більше 8–10% енергетичної цінності раціону) та солі (не більше 5 г на добу).

Крім теорії раціонального харчування сучасна нутриціологія розглядає й інші концепції:

- функціонально-гомеостатичну теорію харчування В.В. Ванханена та В.Д. Ванханена, в яку включені положення збалансованого й адекватного харчування, а також враховані функції їжі та її біологічна дія на організм людини [2];
- диференційованого харчування, яка базується на сучасних даних про склад харчових продуктів, взаємодію їх компонентів та вплив на організм залежно від його фізіологічних особливостей [20];
- індивідуального харчування, яка враховує генетичні особливості кожної людини [20].

Отже, у науковому сенсі термін «збалансоване харчування» асоціюється з концепцією збалансованого харчування, яка була суттєво переглянута ще наприкінці минулого сторіччя. У сучасній літературі частіше використовують термін «раціональне харчування».

Законодавством України визначені санітарні норми щодо вимог до харчування населення, де вказані добові потреби в енергії, харчових компонентах для різних груп населення [15]. Ці норми відображають зміни структури та якості харчування сучасної людини впродовж останніх 100 років зі зниженням енерготрат людини до 2000–2300 ккал/добу та відповідним зменшенням об'єму натуральної їжі [14].

Результати епідеміологічних досліджень свідчать: харчування населення України не відповідає цим гігієнічним нормам. За статистикою, у 1990–2015 рр. споживання основних продуктів харчування в Україні було нижчим за раціональні норми, установлені щодо вживання м'яса та м'ясопродуктів (нижче на 38,6%), молока та молочних продуктів (нижче на 44,7%), фруктів (нижче на 43,3%), риби та рибних продуктів (нижче на 55%) з одночасним перевищенням раціональної норми споживання хлібних продуктів та картоплі [12].

Результати згаданого дослідження порівнянні з такими аналізу харчування основних соціальних і демографічних груп населення України в 1990–2017 рр., який був проведений Н.А. Галушко. Аналіз продемонстрував позитивні й негативні зміни в харчуванні населення України за цей період. Позитивними тенденціями стало зниження споживання жирів та збільшення надходження з їжею тваринних білків, негативними – високі рівні споживання з їжею доданого цукру і трансжирів, дисбаланс омега-6 і омега-3 поліненасичених ЖК та дефіцит споживання фруктів [3].

Продовження на стор. 6.

Л.Л. Сидорова, к. мед. н., доцент, начальник науково-методичного відділу Національного військово-медичного клінічного центру
«Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ

Дієтичні доправки: мода чи життєва необхідність?

Продовження. Початок на стор. 5.

Дані цих епідеміологічних досліджень свідчать про те, що «американський тип» харчування сьогодні характерний, на жаль, і для України. Він полягає в застосуванні більшої кількості макронутрієнтів (найперше жирів та простого цукру), високоочищених продуктів харчування та малому вмісту мікронутрієнтів. Недостатнє надходження мікронутрієнтів з їжею може призводити до розвитку дефіциту біологічно активних речовин (БАР) в організмі та створює передумови для розвитку майже 70% найбільш поширених захворювань [4]. З огляду на це, ризик розвитку патологічних станів можна знизити шляхом призначення препаратів, що містять мікронутрієнти, — тобто біологічно активних добавок (БАД) (табл. 2).

«Ідеального» харчового продукту немає, практично кожний реальний харчовий продукт не є збалансованим для людини, тобто не містить макро- та мікронутрієнтів у необхідних кількостях і співвідношеннях. Необхідність постачання організму всіх незамінних компонентів харчування потребує вживання великої кількості різних харчових продуктів, що призводить до надлишкового споживання окремих нутрієнтів та енергії і, таким чином, підвищує ризик появи надмірної маси тіла [11].

У цій ситуації більшість учених-нутриціологів дійшли висновку про необхідність широкого застосування БАД, які представляють собою концентрати натуральних або ідентичних натуральним БАР, призначених для безпосереднього вживання або введення до складу харчових продуктів та розроблених для корекції хімічного складу раціонів харчування [13]. Саме БАД є основним джерелом мікронутрієнтів. Спеціалісти знутриціології вважають, що повноцінне харчування без прийому БАД неможливе [8].

Згідно з даними маркетингових досліджень, проведених DISCOVERY Research Group, світовий ринок БАД є одним із таких, що швидко розвивається, а лідером із продажу БАД вважаються США. Сьогодні в Японії БАД входять до раціону харчування 90%, у США — 80%, Німеччині та Франції — 60%, Росії та Білорусі — до 10% населення [18]. Як показують дані DISCOVERY Research Group, у наших найближчих сусідів темпи приросту ринку БАД складають 12% натурального і 32% кошторисного об'єму. В Україні після відміни державної реєстрації частка БАД зросла з 3,4% у 2015 до 6% у 2019 році [9].

Таблиця 2. Патологічні стани, спричинені дефіцитом мікронутрієнтів, та шляхи їх профілактики [4]	
Патологічні стани	Групи мікронутрієнтів
Порушення адаптаційних процесів	Адаптогени, донатори енергії, тонізуючі та загально зміцнювальні засоби рослинного й тваринного походження
Порушення мікроциркуляції	Біофлаваноїди, рослинні антикоагулянти, поліненасичені ЖК
Порушення імунного статусу	Природні стимулятори фагоцитозу, синтезу медіаторів імунної відповіді, інтерферону й імуноглобулінів
Дисбаланс мікроелементів	Органічні з'єднання кальцію, йоду, калію, магнію, цинку, селену, заліза
Дефіцит рослинної клітковини/біосорбентів	Целюлоза, пектини, геміцелюлоза, лігніни/хітозан, алгілати, хітин
Порушення чистоти внутрішньої середовища організму	Природні індуктори ферментів біотрансформації ксенобіотиків — індоли, ізотіоціанати, діалілілсульфіди, флавоноїди, катехіни, терпеноїди
Зниження антиоксидантного захисту	Комплекси антиоксидантів
Дисбактеріоз кишечника	Поєднання еубіотиків, пребіотиків, хлорофіл, рослинна клітковина
Дисбаланс травних ферментів	Травні ферменти рослинного й тваринного походження
Дисбаланс статевих гормонів	Екстракти плодів карлікової пальми, даміани, женьшеню, йохімбе, фітоестрогени, цинк, вітаміни Е, А
Порушення вуглеводного обміну	Рослинні замінники цукру, хром, вітаміни В ₁ , В ₂ , В ₆ , Е, С
Дефіцит вітамінів та вітаміноподібних речовин	Різні поєднання вітамінів
Порушення жирового обміну	Різні рослинні мікронутрієнти, дія яких спрямована на регуляцію апетиту, підсилення основного обміну і розпаду жирів, зниження всмоктування жирів і вуглеводів, активацію виведення з організму рідини та натрію

За прогнозами ВООЗ, БАД — із переходом до біотехнологій і фармацевтичних препаратів рослинного походження — стануть основними точками зростання фармацевтичного ринку у світі, а їх частка в наступному десятиріччі досягне 60% і перевищуватиме в загальному обсязі аналогічний показник фармакологічних лікарських засобів (ЛЗ) [10].

У зв'язку з активним розширенням ринку проблема БАД останнім часом привертає особливу увагу. В Україні склалося неоднозначне ставлення до БАД, що частково пояснюється некоректною промоційною активністю виробників та дистриб'юторів цих продуктів [7].

Сьогодні значна кількість мікронутрієнтів, які входять до складу БАД, мають доказову базу, яка дала їм можливість увійти до рекомендацій Європейського кардіологічного товариства (ЄКТ). Так, згідно з результатами подвійного сліпого рандомізованого клінічного дослідження, проведеного в 326 кардіологічних центрах та 31 центрі внутрішньої медицини Італії, призначення омега-3-поліненасичених ЖК у дозі 1 г сприяло зниженню смертності (відносний ризик (ВР) 0,91; р=0,041) та комбінованої точки «смерть або госпіталізація» (ВР 0,92; р=0,009) [29]. Нині препарати, що містять ейкозапентаєнову та докозагексаєнову кислоти в дозі 850-882 мг у співвідношенні 1:1,2, рекомендовані ЄКТ в якості допоміжної терапії пацієнтам із симптоматичною хронічною серцевою недостатністю [22]. Можливості призначення дієтичних добавок і функціональної їжі (фітостеролів, харчових волокон, сої, полікозанола та берберину) пацієнтам із дисліпідеміями розглядаються експертами ЄКТ та обговорені в Рекомендаціях з ведення цієї категорії пацієнтів (2019) [23].

Відповідно до законодавства України замість дешевого скомпрометованого терміну БАД прийнятий термін «дієтична добавка» (ДД) — «харчовий продукт, що споживається в невеликих визначених кількостях додатково до звичайного харчового раціону, який є концентрованим джерелом поживних речовин, у тому числі білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінеральних речовин (цей перелік не є виключним), і виготовлений у вигляді таблеток, капсул, драже, порошоків, рідин або в інших формах» [16].

Залежно від призначення, ДД поділяють на допоміжні джерела їжі та біологічно активних речовин [6]:

- для оптимізації вуглеводного, жирового, білкового, вітамінного та інших видів обміну речовин за різних функціональних станів;
- для нормалізації або покращення функціонального стану органів або систем організму людини, самостійно або в складі продуктів, що здійснюють загальнозміцнювальну, сечогінну, тонізуючу, заспокійливу та інші види дій за різних функціональних станів;
- для зниження вірогідності захворювання, нормалізації мікрофлори травного тракту, в якості ентеросорбентів тощо.

Основні цілі призначення ДД [18]:

- раціоналізація харчування конкретної особи з урахуванням її фізіологічних потреб і енергозатрат;
- зниження калорійності раціону;
- підвищення неспецифічної резистентності організму;
- спрямовані зміни метаболізму;
- зв'язування та виведення з організму токсичних і чужорідних речовин;
- нормалізація кишкової мікробіоти.

ДД не вважаються ЛЗ, за наявності патологій можуть застосовуватися тільки як доповнення до основної терапії [18]. Проте БАР, які є компонентами ДД, можуть мати властивості ЛЗ. Сьогодні деякі БАР, що входять у склад БАД, уже зареєстровані також як ліки. Наприклад, антимітоген рослинного походження паклітаксел, який є в Переліку основних лікарських засобів ВООЗ як препарат першої лінії для хіміотерапії пацієнтів із поширеною формою раку яєчника, раніше входив до списку ДД для застосування у хворих на рак молочної залози, шийки матки, яєчників та легень. Мікронутрієнти коензин Q10 і L-карнітин є єдиними ефективними засобами лікування «хвороб мітохондрій» [21].

Традиційно виділяють 5 груп ДД [16]:

1. Нутріцевтики — для корекції складу їжі та доведення вмісту природних макро- і мікронутрієнтів в добовому раціоні до рівня, що відповідає потребам здорової людини (поживні речовини, харчові волокна, вітаміни, макро- і мікроелементи, амінокислоти).

2. Парафармацевтики — для профілактики, допоміжної терапії та підтримки у фізіологічних межах функціональної активності органів і систем (біофлаваноїди, антиоксиданти, фітоестрогени тощо).

3. Пребіотики — вибірково стимулюють ріст або біологічну активність мікрофлори кишечника, підтримують її нормальний склад і біологічну активність.

4. Еубіотики — до їх складу входять живі мікроорганізми (зазвичай біфідобактерії, лактобактерії) чи їх метаболіти, що нормалізують біологічну активність мікрофлори травного тракту.

5. Пробиотичні мікроорганізми — живі непатогенні й нетоксичні мікроорганізми (переважно роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Propionibacterium* тощо), представники захисних груп нормального кишкового мікробіоценозу людини і природних симбіотичних асоціацій, позитивно впливають на організм, підтримують нормальний склад і біологічну активність мікрофлори травного тракту.

Ефективність у комплексній терапії та профілактиці захворювань внутрішніх органів продемонстрували ті ДД, чийі компоненти належать до груп нутріцевтиків та парафармацевтиків і споживання яких може сприяти підвищенню скоротливої здатності міокарда лівого шлуночка серця, нормалізації ліпідного спектра плазми крові, покращенню стану мікроциркуляції, має кардіопротекторний ефект [17].

Нутріцевтики (вітаміни, поліненасичені ЖК, мінеральні речовини та мікроелементи, низка амінокислот та моно/дисахариди, харчові волокна) дають можливість [14]:

- швидко ліквідувати дефіцит есенціальних харчових речовин;
- індивідуалізувати харчування конкретної здорової особи з урахуванням її потреб, які можуть суттєво розрізнятися залежно від статі, віку, інтенсивності фізичного навантаження, фізіологічного стану тощо;
- задовольняти змінені фізіологічні потреби в харчових речовинах хворої людини;
- підвищувати неспецифічну резистентність організму до дії несприятливих чинників довкілля;
- підсилювати зв'язування і виведення чужорідних і токсичних речовин із організму.

Нутріцевтики є ефективною формою первинної та вторинної профілактики, складовою комплексного лікування хронічних захворювань (ожиріння, атеросклерозу, серцево-судинних захворювань, імунодефіцитних станів тощо) [14].

Парафармацевтики — мініорні компоненти їжі — органічні кислоти, біофлаваноїди, біогенні аміни, регуляторні ді- та олігопептиди тощо. Функціональна роль парафармацевтиків полягає в [14]:

- регуляції у фізіологічних межах функціональної активності органів та систем;
- адаптогенному ефекті;
- регуляції нервової діяльності;
- адаптації до екстремальних умов.

Отже, нераціональне харчування — це не тільки збільшення вживання холестеролу, насичених жирів, простих вуглеводів, тваринних білків та калорійності раціону, а й зниження кількості мікронутрієнтів їжі. В умовах полімікронутрієнтного дефіциту, характерного для країн Європи, зокрема й України, повстає питання доцільності застосування ДД як основних джерел різних мікронутрієнтів для покращення харчового статусу людини (нутріцевтики) або в якості профілактичних засобів та допоміжної терапії різних патологічних станів і регуляції діяльності організму в межах фізіологічної норми (парафармацевтики).

ДД — це зазвичай комплексні препарати, які містять натуральні або ідентичні натуральним БАР. Кожен компонент ДД має специфічну (регуляція біохімічних реакцій та фізіологічних функцій, характерних для цього мікронутрієнта) та неспецифічну (участь у регуляції широкого спектру біохімічних реакцій та фізіологічних функцій поряд з іншими мікронутрієнтами) властивості. Сучасні ДД розробляються з урахуванням складових, які здійснюють комплексну дію завдяки синергізму компонентів для досягнення максимальних фізіологічних ефектів. Випускають ДД у зручних для прийому формах.

Література

1. Безпека життєдіяльності: навч. посібн. / С.В. Лукашук-Федик та ін. Тернопіль: ФОП Шлак В.Б., 2015. 386 с.
2. Ванханен В.В., Ванханен В.Д. Учение о питании. Питание здорового и больного человека. Донецк: Донецчина, 2000. 352 с.
3. Галушко Н.А. Еволюція системи харчування населення незалежної України. Український журнал сучасних проблем токсикології. 2018. № 2-3. С. 107-117.
4. Гичев Ю.Ю., Гичев Ю.П. Новое руководство по микронутриентологии (биологически активные добавки к пище и здоровью человека). М.: «Триада-Х», 2009. 304 с.
5. Гієна харчування з основаминутриціології: підруч. для студ. виш. мед. навч. закл. / Т.І. Аністратенко, Т.М. Білко, О.В. Благодарова, Н.О. Бутильська, В.Д. Ванханен, А.О. Василенко, Н.В. Велика, В.М. Волоп'янов, С. І. Гаркавий, А.А. Григоренко, Ю.Г. Григоров. К.: Медицина, 2007. 527 с.
- ...
32. WHO. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases: 2013-2020. 2013. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf (accessed Dec 12, 2016).

Повний список літератури знаходиться в редакції.

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

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

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Черкасов**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Анна Артюх**

Свідоцтво KB №14878-3849P від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37632

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

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

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

Адреса для листів:
вул. Генерала Шаповала, 2,
м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Контактні телефони:
Редакція (044) 521-86-97
Відділ маркетингу (044) 521-86-91 (92, 93)
Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-28
Газету віддруковано ТОВ «Глянец»
м.Київ, вул. Олександра Довженка, 3.

Підписано до друку: березень 2020 р.
Замовлення № 615389. Наклад 15 000 прим.

М.С. Черенько, к. мед. н., лікар-ендокринолог, м. Київ

Левотироксин: міфи і правда

Продовження. Початок на стор. 3.

Порівнюючи різні наповнювачі в таблетках, автор виявив, що препарати, до складу яких входить лактоза, набагато швидше знижують свою активність — на 30% протягом 6 міс порівняно з препаратом із двоосновним фосфатом кальцію (на 15% упродовж 6 міс). Також було доведено, що наявність у складі таблетки левотироксину складових із вищою вологістю (мікрокристалічна целюлоза, крохмаль, лактоза) сприяє деградації молекули й знижує активність препарату [10]. Підтвердження цього можна побачити на рисунку, де найгірші показники мають таблетки, що містять лактозу, а найкращі — двоосновний фосфат кальцію та манітол.

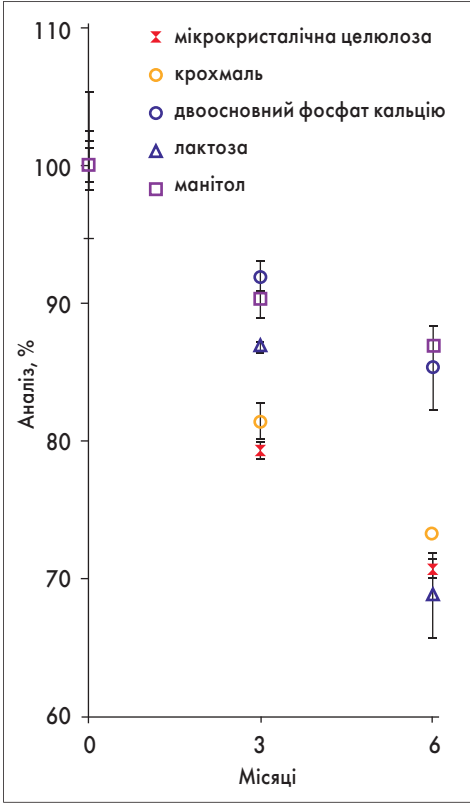


Рис. Вплив наповнювача на стабільність таблеток левотироксину натрію, які зберігалися без осушувача (в умовах підвищеної вологості) при температурі 40 °C упродовж 6 місяців

Також варто згадати одне з останніх досліджень, в якому було виявлено, що зберігання таблеток у тижневих диспенсерах призводило до гіршої активності лікарського засобу, особливо коли таблетки були поділені на частини [9]. Ці дані не підтверджені для левотироксину натрію [10].

Особливої уваги в терапії левотироксином заслуговує застосування так званих генериків, адже у величезній кількості препаратів біоеквівалентність є низькою, а тести на фармакокінетику можуть відрізнятися на 80-125%. Тому однією з основних рекомендацій АТА щодо лікування ГТ є використання брендового препарату або принаймні постійне — одного й того самого генерика, адже навіть незначні відмінності у складі левотироксину можуть значно впливати на рівень ТТГ і потребувати незапланованої корекції дози [2, 6].

Терапія комбінованими препаратами тироксину і трийодтироніну поки що не показала великих переваг і може бути рекомендована лише незначному відсотку пацієнтів, насамперед тим, хто переніс тиреоїдектомію і в кого є порушення функціонування дейодинази 2 типу зі зменшенням перетворення тироксину в трийодтиронін. Генетичний

поліморфізм рецептору ТТГ, дейодинази 1-го та 2-го типів, транспортерів тиреоїдних гормонів (МСТ8 та МСТ10), рецепторів тиреоїдних гормонів та ферментів, що відповідають за метаболізм левотироксину, активно вивчається для вибору тих пацієнтів, в яких оптимальною буде комбінована терапія. Утім, результати досліджень свідчать, що більшість випадків такої терапії асоціюється зі зниженням ТТГ нижче нижньої межі норми і збільшенням рівня трийодтироніну в крові [2, 6].

Продовжуються дослідження препаратів левотироксину в м'яких капсулах та оральному розчині, що, можливо, зможе покращити всмоктування в пацієнтів із порушеною абсорбцією. Проте досвід більшості лікарів свідчить, що за умов правильного зберігання та вживання левотироксину позитивних результатів можна досягнути більш як у 95% випадків.

Левотироксин — один із найбільш вивчених гормонів, адже препарати синтетичного левотироксину з'явилися ще в 50-х рр. минулого століття. Але й досі залишається багато питань щодо механізмів всмоктування і дії цього препарату за різних умов. Варто пам'ятати, що успіх терапії залежить від адекватного партнерства між лікарем і пацієнтом. Лікарі, призначаючи терапію левотироксином, мають урахувати індивідуальні особливості хворого і пояснити йому важливість дотримання інструкцій щодо прийому препарату і нюансів його застосування. Своєю чергою, пацієнти мають дотримуватися рекомендацій і повідомляти лікареві про свої симптоми і можливі побічні ефекти внаслідок недостатнього або занадто активного лікування. Лише за таких умов можна досягнути стійкого еутиреозу і покращання стану здоров'я.

Література

- Seven decades of Levothyroxine: a comprehensive profile / L.H.Duntas // Adv. Ther.— 2019.— Suppl.— P. 1-3.
- Levothyroxine dose adjustment to optimize therapy throughout a patient lifetime / L.H.Duntas, J. Jonklaas // Adv. Ther.— 2019.— V. 36 (Suppl 2).— P. 30-46.
- A thyroxine absorption test followed by weekly thyroxine administration: a method to assess non-adherence to treatment / J.N. Walker, P. Shillo, V. Ibbotson et al. // Eur. J. Endocrinol.— 2013.— V. 168, № 6.— P. 913-917.
- Levothyroxine replacement therapy and overuse: a timely diagnostic approach // S. Lividas, C. Bouthou, I. Androulakis et al. // Thyroid.— 2018.— V. 28.— P. 1580-1586.
- Subclinical Hypothyroidism: a review / B. Biondi, N.R. Cappola, D.S. Cooper // JAMA.— 2019.— V. 322, № 2.— P. 153-160.
- Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement / J. Jonklaas, A.C. Bianco, A.J. Bauer et al. // Thyroid.— 2014.— V. 24, № 12.— P. 1670-1751.
- 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism / S.H.S. Pearce, G. Brabant, L.H.Duntas et al. // ETJ.— 2013.— V. 2.— P. 215-228.
- Altered Intestinal Absorption of L-Thyroxine Caused by Coffee / S. Benvenega, L. Bartolone, M.A. Pappalardo et al. // Thyroid.— 2008.— V. 18, № 3.— P. 293-301.
- Refractory Hypothyroidism Due to Improper Storage of Levothyroxine Tablets / S. Benvenega, G. Papi, A. Antonelli // Front Endocrinol (Lausanne).— 2017.— V. 8.— P. 1-7.
- The effect of ion and processing variables on the stability of levothyroxine sodium tablets / H. Patel // Dissertation, Division of Research and advanced Studies of the University of Cincinnati, 2003.— 151 p.

Контроль ІФР-1 свідчить про контроль акромегалії^{1,2}

СОМАВЕРТ В МОНОТЕРАПІЇ

- нормалізує рівні ІФР-1
у 82% пацієнтів
на 12-й тиждень лікування^{*3}
- гарантовано покращує перебіг
захворювання^{3,4,5}

«Життя кидає виклик,
принаймні зараз
я відчуваю
повернення до себе»

Лаурен живе
з акромегалією
з 2015 року

Дійте зараз, щоб досягти контролю акромегалії у ваших пацієнтів

СОМАВЕРТ (пегвісомант) по 10 мг, 15 мг, 20 мг або 30 мг; ліофілізат та розчинник для розчину для ін'єкцій; по 30 флаконів з ліофілізатом, 30 попередньо наповнених шприців з розчинником (вода для ін'єкцій) по 1 мл, 30 безпечних голків у картонній коробці. **КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ. Показання.** Сомаверт показаний для лікування акромегалії в пацієнтів, які мали недостатню відповідь на хірургічне втручання чи радіотерапію або для яких ці види терапії не є прийнятними. Метою лікування є нормалізація рівня інсуліноподібного фактора росту I (ІФР-I) в сироватці крові. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована навантажувальна доза препарату Сомаверт становить 80 мг підшкірно під наглядом лікаря. З наступного дня після введення навантажувальної дози пацієнт повинен отримувати підшкірні ін'єкції препарату Сомаверт по 10 мг щоденно. Потім дозу титрують до нормалізації концентрації ІФР-I у сироватці крові (концентрацію ІФР-I у сироватці слід вимірювати кожні 4–6 тижнів). Рекомендований діапазон дозування – від 10 до 30 мг підшкірно 1 раз на добу, а максимальна добова доза становить 30 мг підшкірно 1 раз на добу. Більш детально – див. інстр. **Протипоказання.** Не можна застосовувати препарат Сомаверт, якщо у пацієнта є алергія на діючу речовину або будь-які інші інгредієнти препарату. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, асоційована зі зниженням рівня гормону росту, в пацієнтів з цукровим діабетом, підвищення рівня біохімічних показників функції печінки, перехресна реактивність із кількісним визначенням гормону росту, ліпогіпертрофія, системні реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції, ларингоспазм, ангіоневротичний набряк, генералізовані шкірні реакції (висипання, еритема, свербіж, кропив'янка). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Після початку терапії препаратом Сомаверт пацієнтам з акромегалією та цукровим діабетом, які отримують інсулін та/або пероральні гіпоглікемічні засоби, може бути потрібне зменшення дози інсуліну та/або пероральних гіпоглікемічних засобів. У ході клінічних досліджень пацієнтам, які отримували опіати, часто були необхідні вищі дози препарату Сомаверт для нормалізації концентрації ІФР-I, ніж пацієнтам, які не отримували опіатів. Механізм цієї взаємодії невідомий. **Особливості застосування.** У деяких пацієнтів, які застосовують Сомаверт, може покращитися переносимість глюкози. Перед початком терапії препаратом Сомаверт необхідно виконати оцінку вихідного рівня АЛТ, АСТ, загального білірубіну та лужної фосфатази. Спостерігалися випадки ліпогіпертрофії. Більш детально – дивись повну інструкцію. **Фармакологічні властивості.** Сомаверт містить пегвісомант, аналог людського гормону росту, який був структурно змінений, щоб діяти як антагоніст рецепторів гормону росту. Зв'язування препарату Сомаверт з рецептором гормону росту призводить до порушення належного зв'язування з другим рецептором гормону росту з інгібуванням димеризації функціонального рецептора та подальшого внутрішньоклітинного сигнального шляху. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне свідоцтво в Україні: UA/17108/01/01, UA/17108/01/02, UA/17108/01/03, UA/17108/01/04 від 30.11.2018 р.

* Добова доза 20 мг.

Література: 1. I Katznelson, John LD Atkinson, David M Cook et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – update 2011 Endocr Pract. 2011 Jul-Aug; 17 Suppl 4: 1-44. 2. Melmed S, Bronstein, Chanson et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. Nature Reviews Endocrinology 2018; 14:552–561. 3. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Сомаверт. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 30.11.2018 № 2249. Реєстраційне посвідчення №UA/17108/01/01, UA/17108/01/02, UA/17108/01/03, UA/17108/01/04. 4. A L Barkan, P Burman, D R Clemmons et al. Glucose Homeostasis and Safety in Patients with Acromegaly Converted from Long-Acting Octreotide to Pegvisomant. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(10):5684–91. 5. Berg C, Petersenn S, Lahner H et al. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(8):3648–56.



XIII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС

«ЛЮДИНА ТА ЛІКИ» - УКРАЇНА 2020

26-27 березня 2020 року

м.Київ

«Президент Готель»
вул.Госпітальна, 12

16 вересня 2020 року

м.Дніпро

КДЦ «Менора»
вул.Шолом-Алейхема, 4/26

12 травня 2020 року

м.Чернівці

Готель «Буковина»
вул.Головна, 141

22 жовтня 2020 року

м.Запоріжжя

«Славутич Арена»
вул.В.Лобановського, 21

15 жовтня 2020 року

м.Одеса

ОК «Одеса»
Гагаринське Плато, 5

20 листопада 2020 року

м.Харків

«Прем'єр Палац Готель Харків»
пр.Незалежності, 2



Реєструйтеся на сайті:

www.chil.com.ua

Оргкомітет:
ТОВ «НЬЮ ВІВО»
м.Київ, вул.С.Петлюри, 13/135, оф.23
тел./факс: + 38 044 287 07 20
e-mail: office@newvivo.com.ua



Тожео*

інсулін гларгін 300 ОД/мл

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

за даними дослідження Bright



Частота випадків гіпоглікемії Період титрації

☀ У будь-який час доби
24 години



🌙 У нічний час
0:00 – 6:00



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

Інформація про препарат Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®)***

РП № 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 BRIGHT Trial. Diabetes Care. 2018 Oct;41(10):2147-2154

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату Тожео СолоСтар.

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

SAUA.TJO.20.02.0125
Feb. 2020

SANOFI

BRIGHT

З М І С Т

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Вітчизняна програма реімбурсації препаратів інсуліну: чи покращила вона життя пацієнтів?
Наприкінці лютого в Києві відбулося 20-те, ювілейне, засідання «Школи ендокринолога». Цей захід щороку збирає на своєму науково-освітньому майданчику лікарів-ендокринологів та фахівців суміжних спеціальностей із різних куточків України для вдосконалення знань щодо профілактики, діагностики й лікування пацієнтів, покращання їхнього стану та обговорення актуальних проблем ендокринології. У рамках робочої програми темами доповідей стають найбільш «наболілі» питання; їх вирішення допомагає фахівцям подолати ще одну сходинку на шляху до вдосконалення і знань, і клінічної практики. 20-21

Монотерапія метформіном значно зменшує товщину епікардіальної жирової тканини у хворих на цукровий діабет 2 типу
Порушення балансу між про- та протизапальними цитокінами, які виділяє вісцеральна жирова тканина (ВЖТ), призводить до патогенезу деяких серцево-судинних і метаболічних порушень, зокрема інсулінорезистентності. Епікардіальна жирова тканина (ЕЖТ) є різновидом ВЖТ, але в основному вона зосереджена вздовж коронарних артерій. У різних дослідженнях було продемонстровано позитивну кореляцію ЕЖТ із серцево-судинними захворюваннями. Через високу поширеність цукрового діабету 2 типу в усьому світі його профілактика та лікування стали серйозною проблемою національних систем охорони здоров'я. Найчастіше в терапії цього захворювання використовують метформін, який позитивно впливає на ВЖТ і масу тіла. М. Ziyreka, S. Kahramana, E. Ozdemirb, A. Doganb 29

Ускладнення цукрового діабету: синдром діабетичної стопи
Синдром діабетичної стопи (СДС) – одне з найтяжчих ускладнень цукрового діабету (ЦД). СДС поєднує патологічні зміни периферичної нервової системи, артеріального та мікроциркулярного русла, кістково-суглобового апарату стопи, що є безпосередньою причиною розвитку чи наявності виразково-некротичних процесів і гангрени стопи. Виразкова діабетична стопа вважається складною проблемою у хворих на ЦД. Ішемія, невропатія та інфекція – три патологічних компоненти, які призводять до ускладнень, і доволі часто вони спостерігаються разом як свого роду етіологічна триада. 31

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Інсулінорезистентність: актуальність проблеми, асоційовані стани, шляхи виявлення та можливості лікування
В рамках 20-ї, ювілейної, «Школи ендокринолога», яка відбулась у лютому в Києві, обговорювалося багато гострих і актуальних тем галузі. Одна з них – це інсулінорезистентність, її діагностика й корекція цього стану. Основні питання з обговорюваної проблеми були висвітлені доцентом кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), науковим консультантом МЛ ДІЛА, кандидатом медичних наук Мариною Іванівною Бобрик. 22

Альтернативные гликированному гемоглобину маркеры контроля СД
Сахарный диабет (СД) – это хроническое метаболическое заболевание, вызванное абсолютной или относительной недостаточностью инсулина, нарушением чувствительности тканей к инсулину, что проявляется гипергликемией. В настоящее время заболеваемость СД приобрела характер эпидемии и является проблемой для здравоохранения во всем мире. По прогнозу Международной федерации диабета (IDF), к 2040 г. количество больных составит 642 млн. А.А. Мельник 33-34

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Фармакологічне лікування остеопорозу в жінок у постменопаузі. Керівництво з клінічної практики Європейського ендокринологічного товариства
Richard Eastell, Clifford J. Rosen, Dennis M. Black та ін. 23-25

Огляд ферментозамісної терапії хвороби Гоше в епоху доступності вибору
Лікування хвороби Гоше (ХГ) сьогодні ускладнюється численними терапевтичними варіантами для окремого пацієнта, що робить вибір терапії складним для спеціалістів. Патогенезом усіх проявів захворювання є дефіцит глюкоцереб্রозідази, зумовлений генною мутацією, але клінічна картина та відповідь кожного з клінічних проявів на різні види терапії важко передбачити. Ферментозамісна терапія доступна з 1991 року і добре обґрунтована, вона ефективна і мінімально токсична. У цій роботі представлено підхід до лікування ХГ в епоху наявності вибору, зокрема новий алгоритм лікування пацієнтів, в яких ХГ діагностовано вперше. 26-27

МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ

Дієтичні добавки: критерії вибору
У ході епідеміологічних досліджень доведено, що для населення України характерний полінутрієнтний дефіцит, здатний призводити до несприятливих наслідків для здоров'я. З огляду на це, застосування засобів, що містять у концентрованому вигляді необхідні для організму мікронутрієнти – дієтичних добавок (ДД), набуває науково-практичного значення. У зв'язку з цим треба відповісти на деякі конкретні питання: на які критерії доцільно орієнтуватися при виборі ДД? як вибрати дійсно якісний продукт, потрібний у тому чи іншому випадку? Певні труднощі пов'язані з тим, що ДД продають в аптеках і магазинах без рецепта, що фактично виключає лікаря із процесу їх призначення та перекладає відповідальність за вибір на пацієнта. Л.Л. Сидорова 35-36

α- ліпоєва (тіоктова) кислота

еспа-ліпон

Ключ до життя

Розмір для вікниці 25 мл

Діагностична проба: тирозин

Діагностична проба: тирозин

Діагностична проба: тирозин

Розмір для вікниці 25 мл

Діагностична проба: тирозин

Діагностична проба: тирозин

Діагностична проба: тирозин

НЕЙРОПРОТЕКТОР

АНТИОКСИДАНТ

ГЕПАТОПРОТЕКТОР

ДЕТОКСИКАНТ

Патогенетична терапія діабетичної периферичної та автономної нейропатії

- Чинить нейрозахисну дію^(2,4,7,8)

• Покращує всі види чутливості⁽¹⁻³⁾

• Зменшує іритативно-больовий синдром^(1,11)

• Скорочує термін загоєння виразково-некротичних дефектів при синдромі діабетичної стопи⁽³⁾
- Відновлює рівень АТФ та нормалізує рівень енергії в клітинах^(5,7)

• Поліпшує варіабельність серцевого ритму^(7,8)

• Підвищує толерантність до фізичних навантажень^(1,2)

• Покращує автономну функцію серця⁽¹⁾

(1) Ziegler D, Geis EA. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy // Diabetes. 1997; 46 Suppl. 2: 524-5.

(2) Прохорова Е.М. Патогенез нервной системы при сахарном диабете (основы нейродиабетологии). — М.: Медицина, 1981. — 236 с.

(3) Парон О.С., Саран О.В., Смирнов Е.М., Логут Д.П. Результаты лечения диабетической полиневропатии инъекциями альфа-липоевой кислоты // Укр. мед. журн. 2002; 84(4): 38-41.

(4) Ziegler D, Hinkeldey M, Rohlfen H et al. // Diabetologia. 1995; 38: 1425-1433.

(5) Шерман А.В. Мультифакторные эффекты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты (эспа-липон) в патогенетическом лечении диабетической полиневропатии и других патологических состояний // Труды, 2001; № 5, с. 45-54.

(6) Rasmussen J., Langer J., Marnett L. et al. Alpha-Lipoic Acid in liver metabolism and disease // Free Radical Biology & Medicine. 1998; vol. 24, № 6, p. 1023-1033.

(7) Бабичевский Н.И., Казанова З.Р., Мухоморов А.М., Кривенький В.М. Альфа-липоевая кислота в комплексном лечении диабетической полиневропатии // Киев. фармакол. и терапия, 1998, том 7.

(8) Золотая Л.А. Применение эспа-липона для лечения хронических нарушений мозгового кровообращения // Фармакол. журн. 2000; № 6, с. 23-24.

(9) Касаткина З.Л., Ордс Е.А., Сеничкин И.Г. и др. // Проблемы эндокринологии, 2000, т. 46, № 1, с. 3-7.

(10) Клинический фармакологический словарь. Под ред. В.В. Золотой. — М.: Медицина, 1978, 608 с.

(11) Akerblom H., Stenlund-Björk G., Wagner H.M. et al. // Neuroendocrinology. 1990; № 12, p. 615-622.

esparma

www.esparma.com.ua

АНОНС

International Society of Gynecological Endocrinology
ВГО «Асоціація гінекологів-ендокринологів України»

Women's health school

II Українська школа з гінекологічної та репродуктивної ендокринології за міжнародною участю ISGE

3-4 квітня

З огляду на протиепідемічні заходи щодо коронавірусу та непрогнозованість ситуації Президією ISGE та ВГО «Асоціація гінекологів-ендокринологів України» було прийняте рішення про проведення заходу в онлайн-форматі в режимі реального часу.

Захід внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2020 р. за № 3 (симпозіум).

Кожен учасник отримує 20 балів (фаховий дводенний міжнародний майстер-клас) для врахування їх при атестації на присвоєння (підтвердження) лікарської кваліфікаційної категорії відповідно до наказу МОЗ України від 22.02.2019 р. №446.

Докладніше: <http://healthhub.com.ua>

Сучасні підходи до діагностики та лікування діабетичної соматичної та вегетативної нейропатії

Рання діагностика та моніторинг діабетичної периферичної нейропатії (ДПН) передбачені низкою міжнародних настанов, зокрема Торонтським консенсусом і офіційною позицією Американської діабетичної асоціації (ADA) щодо ДПН. Згідно з викладеними в цих документах рекомендаціями для встановлення діагнозу ДПН достатньо хоча б одного симптому чи ознаки нейропатії в поєднанні з аномальними результатами нейрофізіологічних досліджень.

Для діагностики ДПН застосовують різноманітні опитувальники, комплексні неврологічні шкали та кількісне сенсорне тестування (КСТ) (табл. 1). Шкала NDS (Neuropathy Disability Score), комплексна оцінка неврологічного дефіциту, Клінічна оцінка нейропатії Торонто та Мічиганський опитувальник для скринінгу нейропатії, безумовно, не зайві для моніторингу ДПН, однак залишаються недостатньо чутливими для оцінки параметрів ефективності лікування в клінічних дослідженнях відносно невеликої тривалості (12-24 міс). Утім, їх продовжують використовувати, незважаючи на підтверджену недоцільність.

КСТ є безболісним неінвазивним методом діагностики дисфункції тонких і товстих нервових волокон, заснованим на оцінці порушення температурної, больової та вібраційної чутливості. Підвищений поріг сприйняття вібрації є фактором ризику виникнення виразок стопи та ампутації. Але метод є доволі суб'єктивним. Тактильну чутливість можна оцінити за допомогою 10-грамового монофіламенту, який зазвичай і використовується в якості інструменту скринінгу для ДПН, хоча насправді метод виявляє нейропатію не на початкових стадіях і більш доцільний для виявлення пацієнтів із підвищеним ризиком ампутації. Таким чином, усі описані методи діагностики виявляють ДПН уже на пізніх стадіях, що, своєю чергою, впливає на ефективність лікування.

Дослідження нервової провідності, в яких оцінюють функцію товстих нервових волокон, сьогодні вважаються золотим стандартом для підтвердження діагнозу ДПН. Типовими електрофізіологічними змінами при ДПН є зменшення амплітуди сумарного потенціалу дії м'язів, зменшення швидкості нервової провідності, збільшення латенції F-хвилі і порушення H-рефлексу. Указаний метод особливо корисний для диференційної діагностики з іншими або супутніми нейропатіями, наприклад хронічною запальною демієлінізуючою полінейропатією. Результати дослідження нервової провідності також використовують в якості первинної кінцевої точки, однак у більшості клінічних експериментів із вивчення ефективності заходів із лікування ДПН такий підхід не був успішним.

Отже, у разі застосування вищезгаданих тестів для оцінки відповіді на лікування, слід урахувати декілька моментів. Хоча комплексні шкали та КСТ варті уваги при оцінці нейропатії, вони мають низьку чутливість, відтворюваність та гістопатологічну специфічність. Ці методи можуть бути корисними у великих поздовжніх когортних дослідженнях, але не в окремих пацієнтів або коротких

клінічних дослідженнях III фази. Дослідження нервової провідності не можуть виявити нейропатію дрібних волокон і мають низьку відтворюваність, що ускладнює проведення багатоцентрових випробувань. Дійсно, указані методи виявилися неефективними для оцінки відповіді на лікування в клінічних дослідженнях з вивчення нейропатії.

Оцінка щільності внутрішньоепідермальних нервових волокон (ЩВЕНВ) при шкірній біопсії є об'єктивним та більш відтворюваним методом виявлення патології дрібних нервових волокон. ЩВЕНВ знижується уже при предіабеті, прогнозує виникнення нейропатії та покращується при модифікації способу життя. На відміну від нейрофізіологічних методів результати біопсії шкіри не спотворюються залежно від росту й ваги, хоча повідомлено про кореляцію результатів відповідно до віку та статі. На сьогодні опубліковані настанови щодо шкірної біопсії для діагностики ДПН. Однак широке рутинне використання біопсії шкіри в клінічній практиці обмежене вартістю, потребою у спеціалізованому центрі проведення та оцінці результатів тестування, ризиком кровотечі та інфікування після процедури.

Конфокальна мікроскопія рогівки (КМР) — це метод неінвазивної офтальмологічної візуалізації, який є потужною кінцевою точкою для оцінки ДПН та інших нейропатій. КМР можна з високою відтворюваністю використовувати для кількісної оцінки патології дрібних волокон. С-волокна рогівки утворюють нервові сплетення під базальною мембраною; вони дуже чутливі до стану метаболізму, тому вражаються навіть при тимчасових і незначних метаболічних порушеннях. Недавно проведені дослідження показали цінність КМР для діагностики та прогнозування ДПН на основі оцінки щільності та довжини нервових волокон рогівки. Крім того, КМР раніше за інші методи, схвалені Агентством із санітарного контролю якості харчових продуктів і медикаментів США (FDA) в якості первинних точок (наприклад, нейрофізіологічне тестування та шкірна біопсія), виявила регенерацію нервів рогівки в клінічних дослідженнях, що значуще впливає на дизайн майбутніх клінічних випробувань.

Хворобо-модифікуюча терапія ДПН

Офіційна позиція ADA 2017 року щодо діабетичної нейропатії рекомендує ранню її виявлення навіть при предіабеті. Сьогодні відсутні затверджені FDA методи лікування, які б впливали на перебіг ДПН; єдиним методом профілактики прогресування

захворювання є контроль глікемії. Доведено, що покращення глікемічного контролю при цукровому діабеті (ЦД) 1 типу дає можливість запобігти розвитку та пригальмувати прогресування нейропатії. Але доказів того, що досягнення цільового рівня глікемії сповільнює динаміку появи та перебігу ДПН при ЦД 2 типу, недостатньо. Дослідження EURODIAB IDDM з оцінки ускладнень інсулінзалежного ЦД (n=3 тис) за участю пацієнтів із ЦД 1 типу із європейських діабетологічних центрів тривало 7 років. У процесі експерименту були виявлені такі фактори ризику ДПН: поганий контроль глікемії, підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та тригліцеридів, артеріальна гіпертензія, ожиріння та куріння.

У рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях було підтверджено, що лікування інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту, як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з блокатором кальцієвих каналів, у пацієнтів із ЦД 1 типу покращують перебіг ДПН. Статини і фіbrate також показали ефективність у запобіганні розвитку ДПН та були пов'язані зі зменшенням частоти інфекцій діабетичної стопи та ампутацій нижніх кінцівок і збільшенням рівня загоєння виразок стопи. Результати останніх експериментів свідчать на користь застосування комбінованої терапії, націленої на декілька ланок патогенезу в якості найбільш ефективного підходу до лікування ДПН.

Больова форма ДПН Діагностика

Больова форма ДПН (БФДПН) — це прояв ураження малих нервових волокон, який характеризується появою печучого болю і поколювання, що посилюються вночі. Ці симптоми суттєво погіршують якість життя пацієнтів та можуть призвести до депресії, тривоги і розладів сну. За різними оцінками, поширеність БФДПН коливається від 14,0 до 65,3% (рис.).

Такий широкий діапазон пояснюється неоднорідністю популяцій та різними методами оцінки, що їх було використано в кожному з досліджень. Поширеність БФДПН вища на вторинному рівні медичної допомоги порівняно з первинним та в пацієнтів із ЦД 2 типу проти хворих на ЦД 1 типу. Важливо зазначити, що в доволі значній кількості пацієнтів (12,5-61,5%) БФДПН залишається не діагностованою. Хворі часто вважають, що біль не пов'язаний із діабетом, і не розповідають про цей симптом своїм лікарям. Похилий вік, більша тривалість діабету та наявність ДПН збільшують ризик БФДПН. Ожиріння, низька фізична активність, куріння, поганий контроль глікемії, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності та підвищений рівень холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів

та креатиніну також вважаються незалежними чинниками ризику розвитку БФДПН. Рання діагностика є ключовою в лікуванні БФДПН: результати досліджень показали, що модифікація способу життя в пацієнтів із предіабетом зменшувала симптоми нейропатії та покращувала функцію тонких нервових волокон. Активний скринінг пацієнтів із БФДПН, особливо тих, які мають фактори ризику, не лише забезпечує раннє виявлення та полегшення симптомів, але й дає можливість вплинути на перебіг і прогноз захворювання.

Є кілька скринінгових тестів, за допомогою яких можна диференціювати ноцицептивний і нейропатичний біль. Найпопулярнішими скринінговими тестами БФДПН є опитувальник DN4 (Douleur Neuropathique 4), Шкала нейропатичних симптомів та ознак Університету Лідса (LANSS) та Опитувальник нейропатичного болю (NPQ). Опитувальник DN4 складається з 10 питань (7 — щодо симптомів і 3 — щодо неврологічного дефіциту), оцінка ≥ 4 є високочутливою (83%) та специфічною (90%) для БФДПН. Шкала LANSS складається з 5 питань щодо симптомів і 2 — щодо неврологічного дефіциту, оцінка ≥ 12 є на 85% чутливою та на 80% специфічною для БФДПН. У NPQ міститься 10 питань щодо характеристики болю і 2 — щодо зміни чутливості, отримана оцінка виявляє БФДПН із чутливістю 74,7% та специфічністю 77,6%.

Лікування

Немає доказів того, що поліпшення глікемічного контролю покращує перебіг БФДПН; навпаки, швидке та різке зниження рівню глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) може викликати гостру больову нейропатію. Традиційний підхід до лікування БФДПН полягає у використанні різних варіантів терапії, поки один із них не спрацює з мінімальною кількістю побічних ефектів. Однак покращення клінічного фенотипування та таргетування терапії, з огляду на механізми, що лежать в основі патології, є більш перспективним. Детальне фенотипування з використанням КСТ показало, що пацієнти з фенотипом гіперзбудливих ноцицепторів, на відміну від тих, хто має фенотип ноцицепторів із нормальною збудливістю, краще відповідають на терапію окскарбазепіном: число пролікованих хворих на одного вилікованого (ЧПХОВ) 3,9 проти 6,9 відповідно. Виявлення відхилень при зниженні амплітуди спінального рефлексу Хофмана (H-рефлексу) під впливом послідовних стимулів (RDD) також може допомогти виявити пацієнтів з оптимальною реакцією на терапію селективним інгібітором зворотного захоплення норадреналіну дулоксетином.

Трициклічні антидепресанти модулюють біль та забезпечують знеболювальний ефект шляхом непрямого впливу на опіоїдну систему головного мозку та за допомогою серотонінергічної та норадреналінової нейромодуляції. Найчастіше для цього використовують амітриптилін. У систематичному огляді Мооге та співавт. оцінювали 17 досліджень із вивчення ефективності амітриптиліну (n=1342). Автори дійшли висновку, що якість досліджень була низькою, більшість із них мали високий ризик зацікавленості дослідників та недостатню кількість учасників. Для БФДПН рекомендують два інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН): дулоксетин і венлафаксин. Механізм їх дії полягає в пригніченні ЗЗСН із потенціацією низхідних гальмівних шляхів. Кокранівський огляд, який включив 8 рандомізованих контрольованих досліджень (РКТ) (n=2728) показав, що дулоксетин у дозі 60 мг/добу перевершує плацебо (ЧПХОВ — 5). Прегабалін також схвалений FDA для лікування БФДПН на основі результатів численних РКТ. Snedecor та співавт. провели порівняльний метааналіз

Таблиця 1. Поширені методи оцінки нейропатії		
Тип нервових волокон	Дослідження	Переваги та недоліки методу
Товсті	Дослідження нервової провідності	Золотий стандарт. Чутливий специфічний відтворюваний метод, що легко стандартизується. Має виконуватися досвідченими професіоналами
Товсті й тонкі	Шкала NDS	Хороший предиктор ризику виразкування. Суб'єктивний
Тонкі	Кількісне сенсорне тестування	Відтворюваний та надійний метод. Суб'єктивний
	Шкірна біопсія	Золотий стандарт оцінки тонких нервових волокон. Відтворюваний та надійний метод. Інвазивний метод, що потребує спеціалізованого лабораторного устаткування
	Конфокальна мікроскопія рогівки	Швидкий відтворюваний та неінвазивний метод. Виявляє пошкодження тонких волокон та прослідковує покращення та погіршення у невеликих клінічних дослідженнях фази 2b. Для виконання потребує підготовки

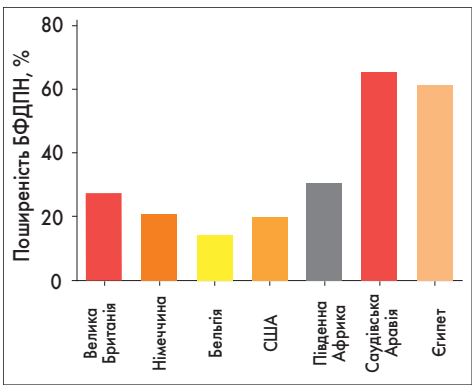


Рис. Поширеність больової форми ДПН в Європі, у США, на Близькому Сході, Африканському континенті та у Великій Британії

низки препаратів для лікування БФДПН та виявили, що прегабалін був найбільш ефективним у зменшенні болю за оцінкою згідно з візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Відповідно до рекомендацій Національного інституту здоров'я та клінічного вдосконалення (NICE) та офіційної позиції ADA щодо ДПН за 2017 рік дулоксетин і прегабалін вважаються препаратами першої лінії в терапії БФДПН. Мірогабалін також нещодавно продемонстрував належну ефективність і переносимість при лікуванні БФДПН у клінічних дослідженнях II та III фази. Застосовують у лікуванні БФДПН і трамадол, який проявляє властивості опіоїду та ІЗСН. Згідно з Кокранівським оглядом ефективність трамадолу в усуненні нейропатичного болю була підтверджена в невеликих дослідженнях із недостатнім розміром вибірки та ризиком виникнення системної помилки, хоча метааналіз і показав ЧПХОВ 4,4. Тапентадол пролонгованого вивільнення виявився ефективним у кількох РКД і рекомендований FDA для лікування БФДПН.

Дослідження COMBO-DN (Комбіноване лікування проти монотерапії прегабаліном і дулоксетином при діабетичній нейропатії) порівнювало монотерапію з комбінацією дулоксетину та прегабаліну. У результаті показники болю були порівнюваними як у комбінації (дулоксетин 60 мг/добу + прегабалін 300 мг/добу), так і в монотерапії у високих дозах (дулоксетин 120 мг/добу або прегабалін 600 мг/добу). Монотерапія виявилася більш доцільною в пацієнтів із сильним болем, тоді як хворі з легким або помірним болем мали переваги при комбінованому лікуванні. У подвійному сліпому паралельному РКТ амітриптилін, дулоксетин і прегабалін мали зіставну ефективність. Таким чином, в якості препаратів першої лінії для симптоматичного лікування БФДПН можуть використовуватися прегабалін, габапентин, дулоксетин або амітриптилін, а в разі відсутності відповіді на терапію або виникнення побічних ефектів можна перейти на препарат другої лінії або додати до схеми лікування трамадол (табл. 2).

Застосування місцевих засобів, наприклад спрея або патчів із гліцерил тринітратом, забезпечує ЧПХОВ 4. Очікується, що в майбутньому підхід до лікування буде більш персоналізованим, з використанням таких маркерів, як RDD, КМР та геноміки для виявлення конкретних механізмів, вплив на які забезпечуватиме кращу відповідь на терапію.

Кардіальна автономна нейропатія

Консенсусна комісія міста Торонто (Канада) визначила кардіальну автономну нейропатію (КАН) як порушення серцево-судинного вегетативного контролю у хворих на ЦД після виключення всіх інших причин. КАН спостерігається в осіб із порушенням толерантності до глюкози (ПТГ), а аномальні показники при тестуванні серцево-судинних автономних рефлексів (ТСАР) — у 7% пацієнтів при діагнозі ЦД 1 типу та ЦД 2 типу. При цьому згідно з дослідженням DCCT/EDIC через 14 років поширеність ЦД 1 типу зростає до 30%, а відповідно до результатів інших досліджень через ≥15 років цей показник складатиме 70%. КАН є незалежним фактором ризику смерті (ФРС); він був найсильнішим ФРС від усіх причин у дослідженні EURODIAB (ЦД 1 типу) і незалежним ФРС у дослідженні ACCORD (ЦД 2 типу). Метааналіз 15 поздовжніх досліджень виявив зв'язок між КАН і підвищенням ризику смерті. Метааналіз 12 досліджень виявив «німу» ішемію міокарда (ІМ) у 20% пацієнтів із КАН проти 10% у загальній популяції. КАН також асоційований з дисфункцією лівого шлуночка і є незалежним предиктором прогресування діабетичної нефропатії.

Діагностика

Скринінг КАН рекомендований усім пацієнтам із ЦД 2 типу та хворим на ЦД 1 типу впродовж ≥5 років. Ознаки й симптоми КАН мають оцінюватися в пацієнтів із мікросудинними порушеннями та схильністю до безсимптомної гіпоглікемії. Діагноз КАН встановлюється на основі ознак і симптомів, представлених у таблиці 3; однак кореляція між наявними симптомами та вегетативним дефіцитом є доволі слабкою, і єдиними симптомами можуть бути переривчасте серцебиття та непереносимість фізичного навантаження. На початку КАН може протікати безсимптомно, а єдиною її ознакою є зменшення варіабельності серцевого ритму при глибокому диханні, яка може перейти в тахікардію спокою (>100 уд./хв). Згідно з офіційною позицією ADA щодо ДПН у пацієнтів із вираженими симптомами (тахікардія спокою та неадекватний глікемічний контроль в анамнезі), або якщо діагноз КАН є ймовірним, додаткові обстеження не проводять. Важливо виключити інші причини, зокрема ідіопатичну ортостатичну гіпотензію (ОГ), синкопальний стан і синдром постуральної ортостатичної тахікардії (СПОТ).

ТСАР включає оцінку варіабельності серцевого ритму при глибокому диханні, ортостатичну пробу та пробу Вальсальви.

Лікування

Неадекватний глікемічний контроль та більша тривалість діабету є встановленими факторами ризику КАН. Результати дослідження DCCT показали, що інтенсивний контроль глікемії в пацієнтів із ЦД 1 типу знижує частоту розвитку КАН на 45%. Гіпертонія, ожиріння, гіперліпідемія та куріння також пов'язані з розвитком КАН; у дослідженні Steno-2 було виявлено, що інтенсифіковане багатфакторне лікування в пацієнтів із ЦД 2 типу знизило ризик прогресування КАН на 68%. Схвалена FDA хворобо-модифікуюча терапія КАН на сьогодні відсутня. Невеликі дослідження виявили сприятливу дію α-ліпоєвої кислоти (АЛК).

Ортостатична гіпотензія

Симптоми ОГ з'являються при переході у вертикальне положення, це запаморочення, слабкість і втрата свідомості. Діагноз ОГ встановлюється в разі зниження АТ при переході у вертикальне положення більш як на 20/10 мм рт. ст. (зниження більш як на 30/15 для тих, у кого АТ понад 150/90 мм рт. ст.) без відповідного збільшення частоти серцевих скорочень (<15 уд./хв). Лікування ОГ включає оцінку ліків, які приймає пацієнт, підтримку водно-сольового балансу та заохочення фізичної активності для уникнення детренованості. Флудрокортизон не схвалений FDA для лікування ОГ. Його дія зумовлена затримкою натрію і скороченням стінки частково денервованих кровоносних судин, однак прийом препарату може спровокувати виникнення гіпотензії в горизонтальному положенні, гіпокаліємії, застійної серцевої недостатності та периферичних набряків. Мідодрин і дроксидопа затверджені FDA для лікування симптоматичної нейрогенної ОГ.

Гастропарез

Гастропарез — це затримка випорожнення шлунка, не асоційована з механічною перешкодою. Випорожнення шлунка слід оцінювати за допомогою скінтиграфії через 4 год після прийому легкозасвоюваної твердої їжі з інтервалом 15 хвилин. Терапевтичні опції включають модифікацію харчування з частими прийомами невеликої кількості їжі та прийом прокінетиків для підвищення моторики шлунка. Метоклопрамід — єдиний препарат, схвалений FDA для лікування гастропарезу. Але через обмежену ефективність і ризик виникнення пізньої дискінезії FDA та Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА)

рекомендують приймати цей препарат не довше 5 днів. Досліджуються нові методи лікування, зокрема агоністи мотилінових рецепторів, агоністи рецепторів греліну та антагоністи рецепторів нейрокиніну. Механічні варіанти лікування включають транспілоричне стентування, електростимуляцію шлунка та пероральну ендоскопічну міотомію шлунка; у тяжких випадках гастропарезу, які не піддаються лікуванню, можлива лапароскопічна пілоропластика або гастректомія.

Діабетична діарея

Діабетична діарея — шлунково-кишкове ускладнення ЦД, яке характеризується водянистою безболісною діареєю, частіше вночі. При проведенні диференційної діагностики необхідно передусім виключити інші причини діареї, зокрема побічний ефект терапії метформіном та екзокринну недостатність підшлункової залози (фекальний жир понад 6 г/72 год). Фармакологічне лікування включає протидіарейні засоби (наприклад, лomotил або імодіум[PW1]), антибіотики (тетрациклін або метронідазол) для лікування синдрому надмірного бактеріального росту, аналоги соматостатину (октреотид) та селективні антагоністи серотонінових 5-гідрокситриптамінових рецепторів 3 типу (рамосетрон).

Дисфункція сечового міхура

Дисфункція сечового міхура може виникнути в 50% пацієнтів із діабетом унаслідок урогенітальної автономної нейропатії. Підвищення порогу рефлексу сечовипускання є першим проявом нейропатії, який в подальшому призводить до зниження активності детрузора та неповного випорожнення сечового міхура. Лікування включає: надавлення в надлобковій області; антимускаринові препарати (оксибутинін 5-30 мг 3 рази на добу; толтеродин 2-8 мг двічі на добу) для детрузорної гіперрефлексії; парасимпатомімітичні препарати для зменшення скоротливості детрузора та переривчасту самокатетеризацію.

Еректильна дисфункція

ЕД є поширеним проявом діабетичної нейропатії в чоловіків. ЕД у хворих на ЦД спостерігається втричі частіше, починається на 10-15 років раніше і є більш тяжкою і нечутливою до лікування порівняно із загальною популяцією. У пацієнтів-чоловіків із ЦД 1 типу ЕД асоціюється з підвищеним рівнем HbA_{1c}, метаболічним синдромом, артеріальною гіпертензією, атерогенною дисліпідемією, зниженою ШКФ, більш високим співвідношенням альбумін/креатинін та тяжчим перебігом нейропатії тонких волокон. Сексуальна дисфункція також частіше виникає в жінок, хворих на діабет: 47% жінок із діабетичною нейропатією скаржаться на розлади з боку статевієї системи. Зниження сексуального збудження, сухість піхви та біль під час статевого акту є найпоширенішими скаргами в жінок, хворих на діабет. Останні терапевтичні рекомендації включають відмову від куріння (зменшує ЕД приблизно на 30%), лікування дефіциту тестостерону та статини. У більш тяжких випадках призначають інгібітори 5-фосфодієстерази (ФДЕ 5), інтракавернозні й трансуретральні простагландини та імпланти в статевий член. Майже 50% пацієнтів із діабетом залишаються нечутливими до лікування, оскільки вони гірше відповідають на терапію інгібіторами ФДЕ5. Інші методи, наприклад екстракорпоральна ударно-хвильова терапія низької інтенсивності, є перспективною, але потребує проведення більш масштабних клінічних випробувань.

За матеріалами: Azmi S., Petropoulos I.N., Ferdousi M. et al. An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy [version 1; referees: 3 approved]. F1000Research 2019, 8(F1000 Faculty Rev):186. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17118.1>

Підготувала Ганна Кирпач



Таблиця 2. Препарати для лікування БФДПН				
Клас препаратів	Назва препарату	Початкова доза	Цільова доза	Особливості та поширені побічні реакції (ПР)
Антиконвульсанти	Прегабалін	25-75 мг 3 р./добу	300-600 мг/добу	ПР: запаморочення, сонливість, головний біль та збільшення ваги. Схвалено для лікування больової ДПН. Психологічна залежність
	Габапентін	100-300 мг 3 р./добу	900-3600 мг/добу	ПР: запаморочення, сонливість, атаксія та втома. Зменшити дозу, якщо ШКФ <60 мл/хв
Антидепресанти	Дулоксетин	20-30 мг 1 р./добу	60-120 мг 1 р./добу	ПР: сонливість, запаморочення, головний біль, нудота, сухість у роті та зниження апетиту. Уникати в разі печінкової недостатності та кліренсу креатиніну <30 мл/хв. Схвалений для лікування БФДПН
	Веріафаксин	37,5 мг 1 р./добу	75-225 мг 1 р./добу	ПР: нудота, запаморочення, закрп, сухість у роті, втрата ваги
	Амітриптилін	10-25 мг 1 р./добу	25-100 мг 1 р./добу	ПР: біль у животі, головні болі, запаморочення, безсоння, ортостатична гіпотензія, анорексія, нудота, затримка сечі, закрп, помутніння зору, мідріаз, збільшення ваги, ксеростомія, сонливість. Уникайте використання в пацієнтів старше 60 років
Агоністи опіюїдних рецепторів	Трамадол	50 мг 4 р./добу	200-400 мг 4 р./добу	ПР: закрп, сонливість, нудота, головний біль і запаморочення
	Тапентадол	50-100 мг 4-6 р./добу. У перший день можна прийняти 700 мг	600 мг/добу	ПР: нудота, запаморочення, сонливість, закрп, блювота і головний біль. Ризик виникнення залежності та зловживань
Топічна терапія	Капсаїцин 0,0075%, крем		3-4 р./добу	Може використовуватися як доповнення до пероральної терапії Використання обмежене частотою застосування. Викликає денервацію, що може підвищити ризик виразкування стоп
	Лідокаїн 5%, патчі		До 18 год/добу	ПР: реакції в місці застосування; має менше побічних ефектів, ніж системні засоби. Може використовуватися як доповнення до пероральної терапії
	Ізосорбід динітрат		На ніч на стопи	ПР: головний біль. При його виникненні дозу можна зменшити вдвічі

Примітка. ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

В.В. Ховака, к. мед. н., **О.В. Зінич**, д. мед. н., відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Психосоматичні аспекти розвитку цукрового діабету

... Найбільшою помилкою в лікуванні хвороб є те, що є лікарі для тіла й лікарі для душі, оскільки одне не віддільне від іншого, – але саме цього не бачать грецькі лікарі, і тому від них вислизає настільки багато хвороб; вони ніколи не бачать цілого.

Платон

Протягом останніх десятиліть пильну увагу при вивченні виникнення численних патологічних станів приділяють психоемоційним факторам. За даними різних досліджень, на частку психосоматичних захворювань припадає від 43 до 53% звернень за медичною допомогою [4]. Згадуючи слова видатного давньогрецького філософа Платона, стає зрозумілим, що він був правий, коли стверджував: неправильно поділяти захворювання людини на два компоненти – психічний і соматичний. До того ж це може бути шкідливим при виборі тактики лікування пацієнта.

Сьогодні вже відомо, що в основі виникнення психосоматичних порушень лежить стрес – навантаження, яке може спричинити розвиток патології. Але результат впливу цього чинника модифікується через особливості сприйняття його людиною. Той, хто перебуває в гармонії з навколишнім світом, здатен витримати екстремальні соматичні й психічні навантаження без розвитку хвороби. На жаль, у житті час від часу виникають і такі особисті драми, які супроводжуються негативними емоціями, комплексами, що нерідко призводить до важкого душевного розладу. Коли, що називається, «душа болить». Проте кожний такий стрес впливає на функціонування організму, і в разі надмірної для конкретної людини афективної напруги та хронічного емоційного стану виникають вісцеро-вегетативні порушення [4]. Доведено, що стрес призводить до змін у функціонуванні гіпоталамо-гіпофізарної і симпатопарасимпатичної систем, психоемоційними проявами чого є тривога й депресія [5].

З-поміж численних факторів стресогенними вважаються лише ті, які відзначаються новизною, силою та/чи тривалістю дії, виходять за межі нормальної реакції. Встановлено, що у формуванні психопатологічних порушень, які передують виникненню або впливають на перебіг цукрового діабету (ЦД), вирішальну роль відіграють психоемоційні (фізична чи розумова перевтома, необхідність швидкого виконання складних завдань, біль, негативні емоції – горе, туга, страх, тривога, гнів, образа, ненависть, відчай) та психосоціальні (психологічні стреси внаслідок інтенсивної соціальної взаємодії чи її відсутності – загибель близьких, розлучення, втрата роботи, житла, самотність, страх за життя дітей, побутові або службові конфлікти) чинники [4, 47]. Той самий стресогенний фактор викликає в різних людей і навіть в однієї людини (тільки за різних умов) несхожі та навіть протилежні реакції. Є думка, що індивідуальна реакція пояснюється генетичними відмінностями людей, особливостями, зумовленими попередніми стресами, наявним досвідом, різним характером сприйняття й оцінки стресової ситуації, власними психологічними характеристиками особистості [47]. Було розроблено виражену у відсотках

умовну градацію ступеня тяжкості психоемоційного стресу (ПЕС) при змінах у житті. У ній вказано 43 життєві ситуації, які його спричиняють. Найбільшого значення в індуkcії ПЕС можуть мати такі події, як смерть чоловіка або жінки (за ступенем тяжкості відповідає 100% стресового навантаження), розлучення (73%), проживання нарізно зі своїм партнером або родиною (65%), тюремне ув'язнення (63%), смерть близької людини (63%) тощо [51].

Врахування психоемоційних і психосоціальних складових у хворих на ЦД допомагає краще зрозуміти ймовірні каталізуючі фактори маніфестації захворювання, особливості його перебігу і підвищити ефективність терапії [3, 4].

У ході одного з досліджень пацієнтів із ЦД 2 типу встановлено, що в 76% із них виникнення захворювання пов'язане з тим чи іншим психотравмуючим чинником. Сімейно-побутові причини виникнення сильних емоційних переживань, такі як хвороба чи смерть близьких, розлучення, тривалі сімейні конфлікти, становили 77%. Стреси, пов'язані з роботою (звільнення, конфлікти в колективі), зазначалися в 1% випадків [48]. Незважаючи на невисокий відсоток службових стресів, їх стресогенне навантаження насправді доволі значуще. Так, згідно з градацією ступеня тяжкості ПЕС, пов'язаного з роботою, такі події, як звільнення, втрачає 50% стресового навантаження, погіршення фінансового стану – 38%, зміна умов роботи – 36%, втрата задоволення від роботи – 29%, не виплата винагороди – 28%, конфлікти з керівництвом – 23% тощо [51].

Обстеження 6324 чоловіків та 4001 жінки без діабету, проведене в Кореї, дало можливість встановити, що подовження тривалості робочого часу (>52 год/тиж) підвищувало ризик розвитку предіабету в чоловіків [56].

Проведені в Індії дослідження асоціації між професією та ризиком розвитку діабету продемонстрували, що вищі посадовці, діяльність яких пов'язана з високим напруженням та відповідальністю, частіше страждали на підвищений артеріальний тиск і ЦД, ніж особи нижчих посадових рангів. Найнижча захворюваність на діабет виявлена у кваліфікованих сільськогосподарських робітників [57].

Шведське загальнонаціональне дослідження (n=4 550 892), в якому вивчалася залежність між професією та захворюванням на ЦД 2 типу, показало, що найвища поширеність цієї патології була в чоловіків – водіїв транспортних засобів (9,41%), а найнижчою – серед чоловіків – викладачів університету (3,44%) та жінок-фізіотерапевтів (2,20%). На думку авторів, зазначені відмінності пов'язані з наявністю стресорних факторів ризику у водіїв-професіоналів [58].

Було виявлено вплив сімейного конфлікту на перебіг ЦД 1 типу. Більш тяжкий сімейний конфлікт асоціювався з гіршим глікемічним контролем [49].

У ході когортного дослідження за участю 1728 осіб, народжених у період із 1934 по 1944 рік, з яких 273 людини зазнали розлуки з батьками в середньому віці (4,7 року) у зв'язку з евакуацією під час Другої світової війни, вивчався поліморфізм гена FKBP5 (бере участь у регуляції функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі) і стан вуглеводного обміну. Аналіз даних продемонстрував, що в обстежуваних, які перенесли стрес у ранньому віці, за наявності порушень регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, пов'язаних із поліморфізмом гена FKBP5, спостерігалися вищі значення глікемії та інсулінемії в середньому віці 61,5 року [55].

Для української популяції врахування психосоматичної складової у формуванні захворювання сьогодні є нагальною необхідністю, зокрема через те, що громадяни України перебувають під потужним стресогенним тягарем військового конфлікту, який кожного дня забирає життя та здоров'я людей, їхніх близьких, родичів, примушує людей залишати насиджені місця внаслідок втрати оселі та майна. Як ніколи раніше, украї актуальною проблемою є вплив посттравматичного стресу (ПТС) [52].

Зростання захворюваності на ЦД у тих, хто пройшов війну, є відомим фактом [43–45]. Так, з 4503 обстежених у США жінок-ветеранів, які служили протягом 1965–1973 рр. у В'єтнамі, 17,7% захворіли на ЦД [43]. 44% ветеранів США, що брали участь у військових конфліктах в Іраку, Кувейті та інших країнах, страждають від ожиріння і мають схильність до розвитку ЦД [50]. В американців

відповідного віку, які не мали подібного військового досвіду, цей відсоток значно нижчий. Крім того, слід згадати про сумний приклад Лівану: населення цієї країни протягом кількох десятиліть перебуває під впливом військових подій у Близькосхідному регіоні. У 47% випадків ключовою причиною смерті населення Лівану є серцево-судинні захворювання, пов'язані з ЦД, гіперхолестеринемією та кардіоміопатією [44]. З багатьма проблемами та труднощами під час воєнних дій, що тривають із 2011 року, зіткнулися й хворі на діабетичну ступню в Сирії. У 2317 осіб з обстежених зросла необхідність в ампутаціях [45].

Метааналіз результатів обстеження 23 396 ветеранів війни з ПТС у США показав, що в них спостерігалася значна поширеність ЦД 2 типу (16,3%) [54].

Науковці з Harvard School of Public Health (США) провели дослідження з метою виявлення асоціації між наявністю ПТС і підвищенням імовірності виникнення ЦД 2 типу. У ході виконання програми «Nurses' Health Study II» було обстежено приблизно 50 тис медсестер. У більш як 3 тис із них діагностований ЦД 2 типу. Встановлено, що найнижчий показник рівня розвитку ЦД 2 типу зафіксований у жінок, які не зазнали впливу ПТС (2,1 випадку на 1 тис обстежених), а найвищий – у пацієнток, які пережили 6–7 ПТС (4,6 випадку на 1 тис обстежених). Крім того, високий показник індексу маси тіла на 50% підвищував ризик розвитку ЦД 2 типу в жінок із ПТС [53].

Заслугує на увагу ще один факт: ПТС, крім учасників і безпосередніх жертв військових конфліктів, зазнають біженці, переселенці, бранці, постраждалі від терористичних актів, сексуального насилля, надзвичайних ситуацій (аварій, катастроф, землетрусів, пожеж, повеней тощо). Усі ці випадки ПТС мають свої особливості і потребують певних підходів надання допомоги постраждалим [5, 52]. Незалежно від причини виникнення ПТС його наявність призводить до поширення психосоматичних захворювань, зокрема метаболічного синдрому та ЦД [1, 3]. З огляду на те що ПТС, що виникає в разі будь-якого стихійного лиха, провокує розвиток ЦД, а також ускладнює надання медичної допомоги хворим на цю патологію, було розроблено «Керівництво



В.В. Ховака



О.В. Зінич

з лікування діабету при стихійних лихах», в основу якого покладено досвід, отриманий під час Великого східно-японського землетрусу 2011 року, який супроводжувався цунамі та аварією на атомній станції в префектурі Фукусіма [59].

На сьогодні є чимало публікацій, в яких життєве виснаження, тобто сполучення втомлюваності, недостатньої енергії, відчуття безнадії, втрати лібідо та підвищеної дратівливості, розглядається як предиктор виникнення низки захворювань [21, 22, 36-38]. Життєве виснаження є характерним для особистості типу D («дистрес-особистості») [36]. Виділення цього типу ґрунтується на двох його головних і стійких характерних складових: негативній емоційності (тенденції до переживань протягом тривалого часу) та соціальному стримуванні (тенденції до гальмування цих негативних емоцій при соціальній взаємодії) [37]. Johan Denollet розробив і ретельно обґрунтував опитувальник для визначення типу особистості D — так звану шкалу DS-14, яка включає 14 запитань [37]. Методика була прийнята в країнах Європейського союзу та Американським психосоматичним товариством [36, 37]. Наявність у хворих типу особистості D та її компонентів є відображенням у них проявів негативної психосоматики. Негативні психологічні особливості з використанням шкали DS-14 були встановлені насамперед у пацієнтів із серцево-судинною патологією [21, 38], а надалі — і у хворих на ЦД [22].

Останніми роками приділяється особлива увага вивченню й діагностиці дистресу саме при ЦД. Дистрес при діабеті — це низка тяжких негативних емоційних реакцій, пов'язаних із навантаженням і клопотами, що супроводжують це захворювання [39]. Для оцінки вираженості дистресу проводиться анкетування з використанням «Шкали дистресу при діабеті» (Diabetes Distress Scale) DDS-17, яка включає низку субшkal:

- «Емоційне навантаження» (відчуття перевантаженості, занепокоєння, страху, пов'язані з діабетом);
- «Дистрес, пов'язаний із режимом лікування» (хворі відчують, що не здатні управляти хворобою, наприклад планом харчування, фізичними навантаженнями тощо);

- «Міжособистісний дистрес» (хворим здається, що вони не відчують підтримки від сім'ї та друзів);
- «Дистрес, пов'язаний із лікарем» (переживання через відчуття відсутності достатньої підтримки від лікаря) [40, 41].

Виявлення ключового чинника виникнення дистресу допоможе лікарю ефективніше лікувати хворого. За наявності ЦД 2 типу дистрес значається у 36% хворих [39]. При ЦД 1 типу спостерігається більш виражений, порівняно з ЦД 2 типу, дистрес; причиною цього є ранній початок захворювання, довша тривалість, часті гіпоглікемії, молодший вік, жіноча стать [42].

Стандарти Американської діабетичної асоціації (АДА) включають рекомендації щодо комплексної оцінки психосоматичного стану пацієнтів із ЦД; наголошується на важливості раціональної організації лікування для уникнення тяжкої гіпоглікемії. Лікарям потрібно звертати увагу на симптоми психопатологічних станів, які перешкоджають пацієнту в щоденному контролі діабету. Необхідно оцінювати симптоми депресії, тривожності, розладів харчової поведінки, когнітивних функцій за допомогою діагностичних тестів під час першого візиту, подальших консультацій і в разі змін перебігу хвороби. Актуальним є проведення скринінгу тривожних розладів в осіб, які виявляють переживання й страх щодо ускладнень ЦД, ін'єкцій інсуліну, приймання ліків та розвитку гіпоглікемії, тому що все це перешкоджає самоконтролю хвороби. У разі виявлення таких розладів необхідно призначити відповідне лікування. Пацієнтам для подолання страху перед гіпоглікемією і кращого розуміння цього стану треба пройти навчання-тренінг [19, 60].

У розвитку ЦД 2 типу прослідковується зв'язок між депресією та хронічним психологічним стресом. Унаслідок останнього активується гіпоталамо-гіпофізарна вісь, підвищується рівень кортизолу, що може призвести до розвитку субклінічного гіперкортицизму; активується автономна нервова система, зростає рівень епінефрину, норепінефрину; підвищується рівень інтерлейкіну-6. При цьому розвивається інсулінорезистентність, зростає рівень

глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), тригліцеридів, знижується вміст холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХЛПВЩ), формується ендотеліальна дисфункція. Фенотипово такі зміни виявляються в ожирінні (передусім вісцеральному), збільшеному обводі талії і надалі, відповідно, спричиняють розвиток ЦД 2 типу (рис.) [6].

До того ж сполучення кількох патологічних станів за наявності ЦД посилює негативну психосоматику. Так, серед населення країн із високим рівнем доходу тяжка депресія та ЦД 2 типу є поширеним коморбідним станом, що призводить до втрати працездатності і навіть підвищення кількості летальних випадків [31-33]. У хворих на ЦД поширеність депресії досягає 15-30% [34]. З огляду на актуальність проблеми, протягом 2015-2018 рр. здійснювався міжнародний проєкт «International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression (INTERPRET-DD) Study», до якого долучилися 14 країн. Згідно з отриманими даними, в Україні з-поміж усіх обстежених пацієнтів із ЦД 2 типу в 2,7% випадків діагностовано значущий депресивний розлад, у 17% — помірно тяжку та тяжку депресію [33].

Свій негативний внесок, крім наявності основного захворювання, можуть додавати й проблеми, асоційовані з віком: серцево-судинні захворювання, сексуальна дисфункція, зростання маси тіла, порушення функціонування опорно-рухового апарату тощо. Кожна з цих змін супроводжується негативною психосоматикою, а сукупний їх внесок може призвести до серйозних психопатологічних порушень [21-24]. Зважаючи на те що серед хворих на ЦД 2 типу значний відсоток складають літні люди, у Рекомендаціях АДА увагу акцентовано на необхідності індивідуалізації фармакотерапії в таких хворих із метою запобігання гіпоглікемії і нераціональному лікуванню, а також для спрощення складних терапевтичних схем, з урахуванням погіршення когнітивних функцій у пацієнтів похилого віку. Рекомендовано проводити скринінг на наявність когнітивних порушень, деменції та депресії в осіб ≥ 65 років під час першого візиту та щорічно за необхідності, оскільки згадані стани можуть бути також проявами хронічного порушення мозкового кровообігу або дисциркуляторної енцефалопатії, а значить — їх своєчасна діагностика й лікування дуже важливі для подовження тривалості життя пацієнтів [18, 20, 60]. Так, за даними літератури, діабетичну енцефалопатію діагностують у 89,7% хворих на ЦД 1 типу. Її розвиток зумовлений переважно неефективним метаболічним контролем регуляції мозкового кровотоку [9, 10]. У хворих на ЦД 2 типу переважно спостерігається змішана енцефалопатія, чинниками її розвитку в основному є гіперліпідемія та артеріальна гіпертензія [11-16].

Отже, проведення психометричних досліджень у хворих на ЦД за допомогою анкетування з використанням різноманітних психометричних шкал є важливим елементом персоніфікованої курації. Тестування дає можливість оцінити індивідуальні психологічні особливості та створити основу

персоніфікованого підходу лікування з урахуванням особистості хворого. При цьому, з одного боку, оцінюється психосоматичний стан пацієнта, тобто чи є потреба в наданні йому психотерапевтичної допомоги, а з іншого — виникає нагода мобілізації його внутрішніх психологічних зусиль у боротьбі із захворюванням [46]. Треба зазначити, що завданням лікаря-ендокринолога є визначення початкових порушень у психоемоційній сфері для запобігання їх трансформації в більш тяжкі психічні порушення, які потребуватимуть втручання лікаря-психіатра [33].

Література

1. Менегетти А. Психосоматика / Менегетти А. — М.: НФ «Антоніо Манегетти», 2015. — 334 с.
2. Спринц А.М. Медицинская психология с элементами общей психологии / Спринц А.М., Михайлова Н.Ф., Шатова Е.П. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2016. — 441 с.
3. Хаустова О.О. Метаболический синдром X (психосоматический аспект) / Хаустова О.О. — К.: Медкнига, 2009. — 126 с.
4. Чабан О.С. Психосоматическая медицина (аспекты диагностики та лікування) / О.С. Чабан, О.О. Хаустова. — К.: ТОВ «ДСГ Лтд», 2005. — 96 с.
5. ПЕРЕЖИТЬ ПОТЯСЕНИЕ: помощь при стрессовых и постстрессовых расстройствах / [Чабан О., Пинчук И., Хаустова Е. и др.]. — www.olfa.ua>products>adaptol>book_previev_peregiti_potrissenie.
6. Joseph J.J. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus / J.J. Joseph, S.H. Golden // Ann.N.Y.Acad. Sci. — 2017. — Mar: 1391 (1). P. 20-34.
7. Цереброваскулярные заболевания и сахарный диабет 2 типа / Л.А. Чугунова, П.Р. Камчатное, А.В. Чугунов [и др.] // Сахарный диабет. — 2006. — № 1. — С. 34-40.
8. Cicero F.M. Diabetes mellitus, neurological pathology, diagnostic position / F.M. Cicero // Jam. — 2004. — Vol. 12. — P. 713-719.
9. Северина А.С. Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом / А.С. Северина, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. — 2004. — № 1. — С. 62-67.
10. Ferguson S.C. Cognitive Ability and Brain Structure in Type 1 Diabetes / S.C. Ferguson, A. Blane, P. Perros // Diabetes. — 2003. — Vol. 52. — P. 149-156.
11. Мищенко Т.С. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания / Т.С. Мищенко, В.Н. Перцева, В.Н. Мищенко // Новости медицины и фармации. — 2010. — № 6. — С. 16-20.
12. Шишкова В.Н. Взаимосвязь развития метаболических и когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом, предиабетом и метаболическим синдромом / В.Н. Шишкова // CON-SILIUM MEDICUM. Приложение Неврология/ревматология. — 2010. — № 1. — С. 36-42.
13. Чугунова Л.А. Ранняя диагностика хронической ишемии мозга с применением современных иммуновоспалительных маркеров и инструментальных методов у больных сахарным диабетом: пособие для врачей / Чугунова Л.А., Семенова И.В., Шестакова М.В. — М., 2007. — С. 6-7.
14. Kyung Y.L. Arterial Pulsatility as an Index of Cerebral Microangiopathy in Diabetes / Y. L. Kyung, Y. H. Sohn, J. S. Baik. // Stroke. — 2000. — Vol. 31. — P. 1111-1115.
15. Товаянская Е.Л. Нарушение ауторегуляции мозгового кровотока как фактор развития мозговых дисциркуляций при сахарном диабете II типа / Е.Л. Товаянская, О.И. Дубинская, И.О. Безуглая [и др.] // Міжнародний неврологічний журнал. — 2012. — № 4. — С. 43-47.
16. Williams E. Electron microscopical studies of vessels in diabetic peripheral neuropathy / E. Williams, W.R. Timperley, J.D. Ward [et al.] // J Clin Pathol. — 2000. — Vol. 33. — P. 462-470.
17. Усманова Д.Д. Особенности патогенеза развития диабетической энцефалопатии / Д.Д. Усманова, Х.Х. Хаджибакиев // Вестник КазНМУ. — 2016. — № 2. — С. 342-346.
18. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. — 8-выпуск. — М., 2017.
19. American Diabetes Association (2018). Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes // Diabetes Care. — 2018. — Jan., 41(Suppl.1). — S28-S37.
20. American Diabetes Association (2018). Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes // Diabetes Care. — 2018. — Jan., 41(Suppl.1). — S119-S125.
- ...
60. American Diabetes Association (2019). Standards of Medical Care in Diabetes // Diabetes Care. — 2019. — Jan., 42 (Suppl.1). — S46-60.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

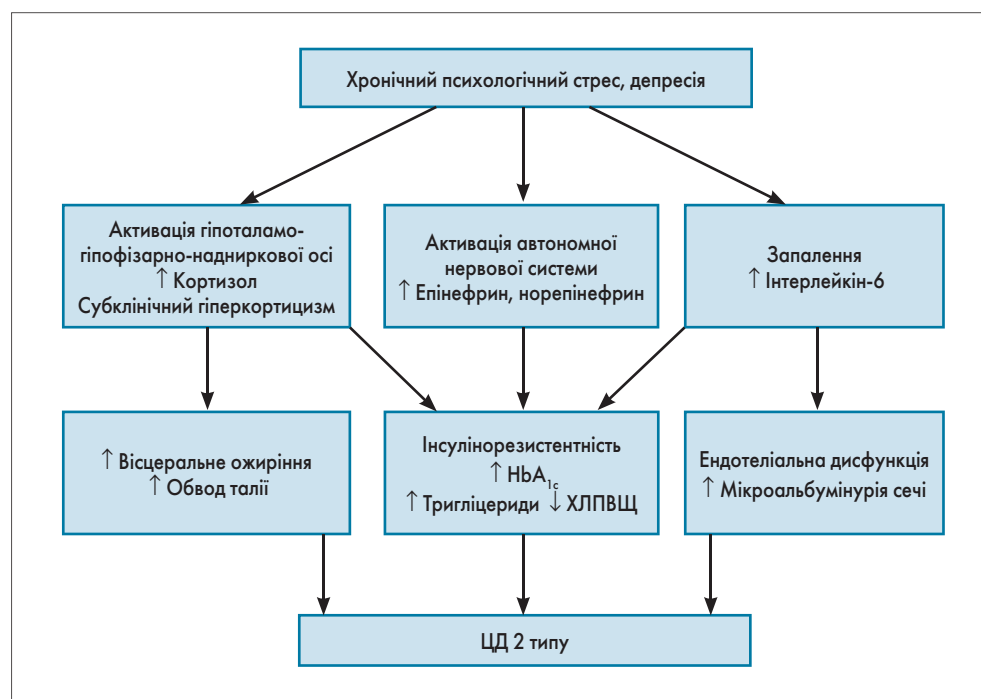


Рис. Зв'язок між стресом, депресією, кортизоном та діабетом

Огляд результатів довготривалого глобального неінтервенційного дослідження ACROSTUDY (2004-2017)

За матеріалами C.J. Strasburger et al. Increasing frequency of combination medical therapy in the treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant. European Journal of Endocrinology, 2018

Хоча операція на гіпофізі залишається терапією першої лінії для лікування акромегалії, приблизно 50% пацієнтів, для яких хірургічне втручання не є ефективним, необхідна медикаментозна терапія.

Варіанти медикаментозної терапії залишкової хвороби або пацієнтів, яким не показана операція, включають аналоги соматостатину (АСС), агоністи дофаміну (АД) та антагоніст рецепторів гормону росту (ГР) пегвісомант. Було продемонстровано, що монотерапія пегвісомантом нормалізує рівень інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-І) у 63-97% пацієнтів. Ефективність монотерапії АСС різнилася, повідомлялося, що 17-55% хворих на акромегалію мали нормальні рівні ІФР-І на тлі цієї терапії. Пацієнтів, в яких відсутня задовільна відповідь на терапію АСС, можна переводити на монотерапію пегвісомантом. Однак іноді лікарі можуть приймати рішення щодо лікування пацієнтів, які не досягли адекватного контролю на терапії АСС, радше комбінацією АСС та пегвісоманту, ніж заміною АСС на пегвісомант, щоби поєднати сприятливий вплив обох препаратів.

У розпочатому в 2004 р. довготривалому глобальному неінтервенційному дослідженні ACROSTUDY, що збирало дані з клінічної практики в пацієнтів з акромегалією, які отримували пегвісомант, було визначено, що значна кількість пацієнтів отримувала комбіновану терапію. У ході аналізу було розглянуто дані тих пацієнтів, залучених до ACROSTUDY, які приймали пегвісомант разом із принаймні одним іншим препаратом для лікування акромегалії, щоб дізнатися більше про комбіноване медикаментозне лікування в реальній практиці.

Матеріали та методи дослідження

Усі залучені до ACROSTUDY до 17 листопада 2014 року пацієнти були ретроспективно класифіковані на 3 основні категорії на основі їх «вихідної» медикаментозної терапії акромегалії, яку визначали як дату початку отримання пегвісоманту. 76% пацієнтів розпочали терапію пегвісомантом до залучення до ACROSTUDY. Три основні режими терапії включали:

- терапію АСС пролонгованої дії в комбінації з пегвісомантом, або «Комбо АСС»;
- АД у комбінації з пегвісомантом, або «Комбо АД»;
- монотерапію пегвісомантом, яку назвали «Пег моно».

Пацієнти, які отримували як АСС, так і АД додатково до пегвісоманту, були включені в групу «Комбо АСС». Пацієнтів могли переводити на інші режими лікування в будь-який час за призначенням лікаря. Щоб вирішити цю складність, в аналізі визначено «періоди експозиції» трьох різних режимів лікування.

Ті пацієнти, які змінили експозицію під час спостереження, згодом були класифіковані за типом терапії на дату щорічних візитів, кожен з яких представляв собою точку перехресного аналізу. Щорічний візит визначався як клінічний візит, найближчий до кожної 12-місячної часової точки після дати включення з інтервалом ± 6 міс від цієї дати. Оскільки ін'єкції АСС пролонгованої дії не завжди вводяться через рівні 4-тижневі інтервали, пацієнтів вважали належними до категорії «Комбо АСС» доти, доки остання ін'єкція АСС була в межах 6 тиж, що передували даті візиту. Пацієнти в категорії «Комбо АД» мали бути отримати дозу АД протягом 30 днів до дати класифікації. Для включення до категорії «Пег моно» АСС або АД не дозволялося протягом 42 або 30 днів відповідно. Графіки застосування пегвісоманту рідше, ніж щодня, трансформували в еквівалентні добові дози перед оцінкою. Дані про препарати та ефект лікування, включаючи дозу пегвісоманту і відсоток пацієнтів із рівнями ІФР-І у межах норми, представлені як щорічні перехресні значення на основі всіх наявних даних пацієнтів, які залишаються в тій самій категорії терапії з початку застосування пегвісоманту до переведення на іншу терапію або, якщо терапію не змінювали, до останнього зареєстрованого візиту.

Дослідниками було зареєстровано такі причини застосування комбінованої терапії АСС або АД із пегвісомантом у 416 пацієнтів: ІФР-І не контролюється, головний біль, гіперпролактинемія, пухлина біля хіазми зорового нерву, коекспресія пролактину, вартість чи інше. Варіанти відповіді для дослідника включали «так» або «ні»; дозволялася більш як одна відповідь.

Рівні ІФР-І у сироватці крові та біохімічні показники функції печінки визначали в місцевих лабораторіях. Магнітно-резонансну томографію (МРТ) гіпофіза необхідно було надсилати для центральної оцінки, якщо місцевий рентгенолог повідомляв про значні зміни в об'ємі гіпофіза незалежно від клінічного значення зміни.

Безпеку додатково аналізували шляхом оцінки всіх побічних явищ (ПЯ), про які повідомлялося після залучення до ACROSTUDY. ПЯ відносили до періоду експозиції режиму терапії, протягом якого вони розвинулися («Комбо АСС», «Комбо АД», «Пег моно»). Усі повідомлення дослідників про ПЯ були закодовані менеджером даних згідно з Медичним словником регуляторної діяльності (MedDRA 14.1).

Популяція дослідження

Станом на дату завершення збору даних, тобто на 17 листопада 2014 року, до ACROSTUDY було залучено всього 2043 пацієнти. Більшість (77%) перенесли операцію на гіпофізі, третині з них також проводили променеву терапію. Розподіл за статтю, середній вік, вага та індекс маси тіла (ІМТ) на момент включення в дослідження були зівставними між трьома категоріями. Рисунок 1 представляє різні методи лікування до початку прийому пегвісоманту в категоріях «Комбо АСС» та «Пег моно».

Результати дослідження

Характеристика пацієнтів

На основі ретроспективної класифікації медикаментозної терапії на момент початку застосування пегвісоманту 768 (38%) пацієнтів отримували «Комбо АСС», 123 (6%) – «Комбо АД», 1128 (55%) – «Пег моно» та 24 (1%) – інші препарати. У категорії «Пег моно» 20,6% не повідомляли про жодну медикаментозну терапію акромегалії до початку застосування пегвісоманту, а в категорії «Комбо АСС» – 3,8%. Час із моменту діагностування акромегалії до початку терапії пегвісомантом був коротшим у категорії «Комбо АСС», ніж у категоріях «Пег моно» та «Комбо АД». Однак більшість із цих пацієнтів перенесли хірургічне втручання та/або пройшли через променеву терапію. Час експозиції препаратів становив 2179 років у категорії «Комбо АСС», 412 – «Комбо АД» та 3578 – «Пег моно».

Серед 571 пацієнта із 7-річним спостереженням 55% залишилися в початковій категорії лікування, тоді як решта хоча б раз змінювала терапію, що могло статися в будь-який момент часу. Відсоток пацієнтів, які залишалися в початковій категорії лікування через 7 років після початку терапії пегвісомантом, складав: «Комбо АСС» – 44%, «Комбо АД» – 38%, «Пег моно» – 64%. У цілому цукровий діабет (ЦД) як супутне захворювання було виявлено у 31% (діапазон: 30-35%) пацієнтів на початку терапії пегвісомантом, тоді як 54% (діапазон: 52-60%) повідомляли про гіпертонію.

Причина переходу на комбіновану терапію

Після 7 років спостереження, за даними періоду експозиції, 45% пацієнтів хоча б один раз змінювали категорію лікування. Дані щодо причин(-и) комбінування пегвісоманту з іншим препаратом були доступні для 416 пацієнтів (рис. 2).

Режими терапії на момент початку застосування пегвісоманту за календарним роком та країною

Загальна схема лікування в ACROSTUDY змінювалася в ході дослідження з більшим відсотком пацієнтів на комбінованій терапії. У 2003 р. 20% пацієнтів отримували «Комбо АСС» або «Комбо АД» на початку залучення до ACROSTUDY порівняно з 54% у 2012 році. Також значні відмінності спостерігалися в практиці призначення між країнами. Пегвісомант у комбінації з АСС пролонгованої дії зазвичай застосовували в Нідерландах та Італії (69 і 52% пацієнтів відповідно), тоді як «Пег моно» частіше використовували у США, Іспанії та Німеччині (72, 70 і 66% пацієнтів відповідно).

Ефективність

Загалом у всіх групах середня доза пегвісоманту з часом незначуще збільшувалася, але не для всіх пацієнтів дозу достатньо титрували. Наприклад, на 4-му році, коли загальна кількість пацієнтів, які залишалися в початковій категорії лікування, становила 492 особи, вона включала 62% з нормальним ІФР-І у категорії «Комбо АСС», 63% – у «Комбо АД» та 65% – у «Пег моно». В усіх режимах лікування на момент включення пегвісомант застосовували у формі щоденних ін'єкцій 83% пацієнтів. У групі «Пег моно» щоденні ін'єкції застосовували 94% хворих, у той час як пегвісомант застосовували щоденно 66% пацієнтів із групи «Комбо АСС» і 91% – із групи «Комбо АД».

Безпека

Побічні явища

Для аналізу безпеки оцінці щодо ПЯ підлягали всього 1865 пацієнтів. Протягом періоду експозиції після початку ACROSTUDY у 946 (51%) пацієнтів було зареєстровано 3424 ПЯ, з яких 617 (18%) були віднесені до серйозних, 401 (12%) дослідники асоціювали з прийманням препарату. У 87 (4,7%) пацієнтів його було відмінено (тимчасово, остаточно або відстрочена доза) через серйозні ПЯ, незалежно від того, чи вважалися вони дослідниками пов'язаними з препаратом. Протягом указаного періоду було зафіксовано 48 смертей, і жодну

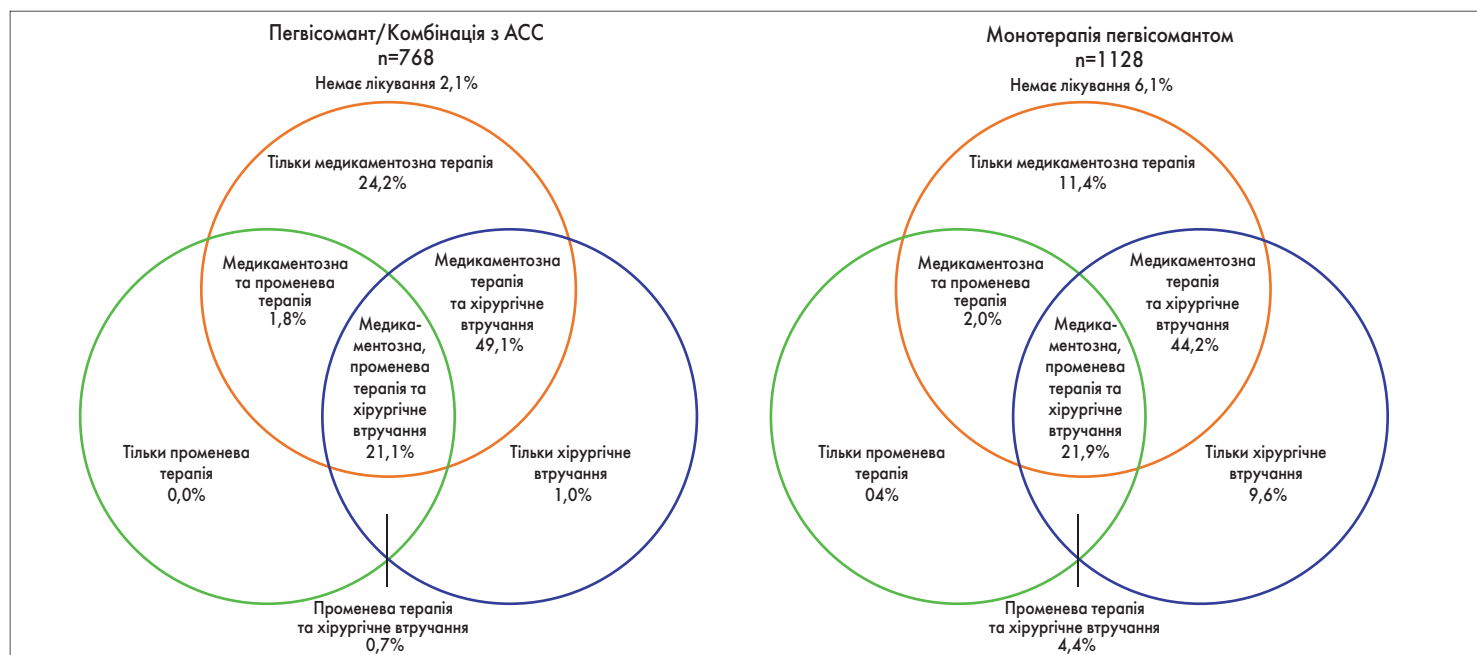


Рис. 1. Терапія акромегалії до початку застосування пегвісоманту

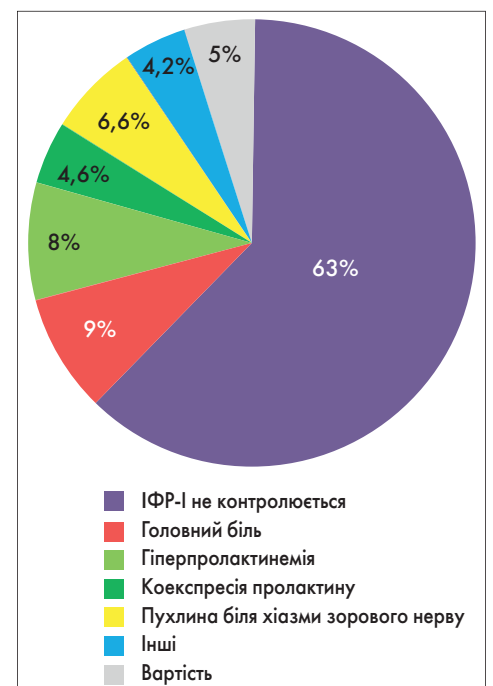


Рис. 2. Відповіді на «причину застосування комбінованої терапії» зафіксовані для 416 пацієнтів, які отримували «Комбо АСС» або «Комбо АД»

Дані з першої форми повідомлення. 48% пацієнтів заповнили опитувальник при включенні в дослідження, 52% – після початку терапії пегвісомантом. Складено перелік виборів; дослідники відповідали «так» або «ні». Дозволялося декілька відповідей (544 різних відповідей у 416 пацієнтів у першому звіті).

дослідники не вважали як зумовлену препаратом. Найчастіше (>1,5% пацієнтів) повідомлялося про такі ПЯ (незалежно від того, чи вважалися вони дослідниками пов'язаними з препаратом): підвищення ІФР-I у 10,1% пацієнтів, підвищення печінкових трансаміназ (4,8%), головний біль (4,2%), дефіцит вітаміну D (3,6%), артралгія (3,6%), остеоартрит (2,7%), реакція в місці ін'єкції (3,0%), астения (2,1%), депресія (1,9%), поліпи товстої кишки (1,8%), жовчнокам'яна хвороба (1,8%) та рецидив пухлини гіпофіза (1,6%).

Оцінка пухлини гіпофіза

Місцеву оцінку МРТ розміру пухлини гіпофіза реєстрували принаймні 1 раз в 1816 осіб у цілому, тоді як в 1647 було зареєстровано одне або декілька зображень упродовж щонайменше 30 днів після початку терапії пегвісомантом. За наявності дослідження МРТ про зменшення розмірів пухлини повідомлялося місцевими рентгенологами в 323 (19,6%) пацієнтів, про збільшення – у 119 (7,2%), а 54 (3,3%) демонстрували як збільшення, так і зменшення. Хоча всі випадки, коли локальна оцінка МРТ показала зміну (інтерпретовану як зменшення або збільшення), треба було подати для центральної інтерпретації МРТ, це було зроблено лише у 228 випадках. Додаткова центральна оцінка виявила зменшення розміру пухлини гіпофіза в 75 пацієнтів, збільшення – у 42, збільшення/зменшення – у 10, відсутність змін – у 71, щодо 30 пацієнтів не вистачало даних для визначення. Місцеві інтерпретації МРТ, подані як збільшення розміру пухлини (n=50), підтверджено в 20 випадках як збільшення, ще в 20 випадках їх було перекласифіковано як відсутність змін, у 3 – як збільшення і зменшення з часом. Серед тих пацієнтів, в яких місцеві дослідження показали зменшення розміру пухлини (n=80), центральна інтерпретація виявила зменшення в 48 осіб, у 24 перекласифікувала як відсутність змін, у 7 – виявила збільшення пухлини. Через зміни режимів лікування в різні інтервали між візитами виявилось неможливо окремо оцінити результати МРТ із часом відносно груп лікування.

Реакції в місці ін'єкції

Про проблеми в місці ін'єкції повідомляв 51 (3%) пацієнт. Найпоширеніші реакції в місці ін'єкції включали ліпогіпертрофію (n=18), реакцію в місці ін'єкції (n=12) і ліподистрофію (n=7). Кількість зареєстрованих реакцій у місці ін'єкції була низькою у всіх групах лікування.

Обговорення

Цей аналіз оцінював безпеку та ефективність довготривалої терапії з трьома різними методами лікування в пацієнтів з акромегалією в ході дослідження ACROSTUDY. Оцінювали дані пацієнтів, яким призначали комбінацію пегвісоманту та аналогу соматостатину, а також пацієнтів, які отримували монотерапію пегвісомантом або пегвісомант у комбінації з АД, протягом тих самих років. У цьому звіті використовуються нові дати закінчення збору даних, що забезпечує більшу когорту та включення двох додаткових років включення та спостереження порівняно з останньою публікацією ACROSTUDY, яка була зосереджена виключно на монотерапії пегвісомантом.

У цьому звіті частка пацієнтів на будь-якій комбінованій терапії, яких включали до ACROSTUDY, за майже 10 років значно зросла: із 20% у 2003 до 54% у 2012 році.

Понад десятиліття тому були опубліковані результати першого клінічного дослідження комбінації пегвісоманту та АСС, яке проводили в одному центрі в Нідерландах; пізніше з'явилися публікації про більш тривалі дослідження, в яких було показано нормалізацію рівнів ІФР-I у приблизно 90% пацієнтів. Інші публікації результатів комбінованої терапії включають обмежену кількість пацієнтів із нормалізацією ІФР-I між 58 і 97% залежно від визначення способу лікування та ефективності. Неггерс та співавт. повідомляли, що рівень ІФР-I був нормальним у 97% зі 112 пацієнтів, які отримували лікування АСС та ін'єкції пегвісоманту 1 раз або 2 рази на тиждень у дозі 80 мг на тиждень із медіаною 4,9 року (міжквартильний діапазон: 60–120 мг).

Пегвісомант найчастіше призначають у формі щоденних підшкірних ін'єкцій. Понад 90% пацієнтів у групах «Пег моно»

та «Комбо АД» отримували щоденні ін'єкції, тоді як у групі «Комбо АСС» пегвісомант щодня отримували 66% хворих. Хайем та співавт. повідомили про невелике дослідження, в якому деяких пацієнтів було успішно переведено з щоденного приймання пегвісоманту на застосування 2 рази або 1 раз на тиждень. Інші дослідження показали застосування АСС у комбінації з пегвісомантом рідше, ніж щоденно, що могло сприяти цій практиці в реальних умовах.

У попередніх публікаціях підвищення рівнів печінкових ферментів спостерігалися частіше в пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, порівняно з монотерапією пегвісомантом. Для цього аналізу важко визначити, чи пов'язана комбінована терапія з більш високою частотою підвищення рівня печінкових ферментів, оскільки 45% пацієнтів змінювали групи лікування хоча б один раз. Однак загальна частота повідомлень про підвищення рівня печінкових ферментів нижча, ніж у попередніх публікаціях. Це можна пояснити декількома причинами. Можливо, підвищені біохімічні показники функції печінки спостерігалися в деякого з пацієнтів після початку терапії пегвісомантом, але до залучення їх до ACROSTUDY; ще однією причиною може бути впевненість дослідників у тому, що пацієнти, яких було включено в ACROSTUDY, добре переносять препарат. Крім того, оскільки показники функції печінки реєстрували лише щорічно в багатьох центрах, тимчасові підвищення, можливо, пройшли повз такої реєстрації.

Хоча відомо, що лікування соматотрофних аденом АСС зменшує розмір пухлин, цей аналіз не дає можливості оцінити будь-яку різницю між комбінацією пегвісоманту з АСС або АД та монотерапією пегвісомантом у зв'язку зі змінами режимів лікування. Через 7 років 45% пацієнтів змінювали режим лікування принаймні один раз, тому «групи» не були постійними в часі. Також буде помилкою вважати, ніби пацієнти зі складно контролюваною хворобою більш схильні до переходу з одного режиму на інший. Для оцінки розміру пухлини гіпофіза у 80% пацієнтів

повідомлялося про принаймні дві оцінки МРТ. Надаючи можливість дослідникам надсилати МРТ, що на місцевому рівні показали зміни розміру гіпофіза, було підтверджено, що збільшення пухлин під час терапії пегвісомантом, як і в попередніх звітах, спостерігається не часто.

У невеликому дослідженні Йоргенсен та співавт. оцінили вплив супутньої терапії пегвісомантом та АСС на секрецію ГР, рівень ІФР-I та толерантність до глюкози. Вони повідомили, що пегвісомант покращив толерантність до глюкози в пацієнтів із відсутністю відповіді на лікування АСС. В ACROSTUDY понад 30% пацієнтів на момент включення повідомили про ЦД як супутнє захворювання.

До того ж слід зважати на звичайні обмеження обсерваційних досліджень; хоча вони й цінні, оскільки відображають «реальне» клінічне лікування, дані про візити пацієнтів не збираються в попередньо визначених регулярних часових точках, як це відбувається в проспективному дослідженні. У результаті часом відсутні дані у визначених часових точках, недостатньо реєструються ПЯ, порівняно з клінічними дослідженнями. Обмеження щодо ефективності полягає в тому, що дози пегвісоманту, які застосовували в ACROSTUDY, часто були низькими; якщо б застосовували більш високі дози, частота досягнення нормальних рівнів ІФР-I могла би бути вищою.

Важливо також зазначити, що категорії режимів лікування не були незалежними; дані одного пацієнта могли бути внесені в більш як одну категорію, якщо з часом лікування змінювали з монотерапії на комбіновану терапію.

У цілому це великий набір даних, що надає опис клінічної терапії пацієнтів, які отримують пегвісомант у комбінації з іншими препаратами, у 15 країнах.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

C.J. Strasburger et al. Increasing frequency of combination medical therapy in the treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant. *European Journal of Endocrinology*. 2018. V 178: 14. p.321-329; doi.org/10.1530/EJE-17-0996.



Здоров'я України®

МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

На нашому порталі

www.health-ua.com

електронні версії всіх медичних видань ВД «Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні та всі тематичні номери

Ювілейна, 20-та, Школа ендокринолога



20-22 лютого в Києві відбулося чергове засідання «Школи ендокринолога». Цей науково-освітній проект, призначений для підвищення професійного рівня лікарів-ендокринологів, неврологів та лікарів загальної практики – сімейної медицини, – уже 20-й від дебюту! Однозначно – це успіх і підтвердження доцільності проведення такого роду заходів. Спікери школи – досвідчені ендокринологи з чималим досвідом практичної та наукової роботи, які не тільки впроваджують сучасні методи профілактики, діагностики і лікування ендокринних захворювань, а й щиро діляться ними з колегами.

Утім, в ендокринології, як у будь-якій галузі медицини, у процес лікування хворого залучено спеціалістів суміжних напрямів: неврологи, кардіологи, нефрологи, гастроентерологи та гінекологи поділилися своєю думкою і досвідом щодо профілактики й лікування ускладнень захворювань ендокринної системи. У роботі заходу взяли участь провідні вітчизняні фахівці, які познайомили слухачів із найбільш актуальною і корисною інформацією: науковий керівник «Школи ендокринолога» президент Асоціації ендокринологів України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, доктор медичних наук, професор М.Д. Тронько, незмінний тьютор проекту доктор медичних наук Л.К. Соколова, доктор медичних наук, професор В.І. Паньків, доктор медичних наук О.В. Зінич, доктор медичних наук Н.М. Жердєва, доктор медичних наук А.М. Кваченюк, доктор медичних наук М.М. Орос, доктор медичних наук О.Ю. Губська, доктор медичних наук В.В. Попова, доктор медичних наук Л.М. Семенюк, кандидат медичних наук О.О. Єфіменко, кандидат медичних наук О.В. Швець, кандидат медичних наук К.О. Зуєв, кандидат фармацевтичних наук А.І. Бойко, кандидат медичних наук М.І. Бобрик, кандидат медичних наук Ю.В. Фломін, кандидат медичних наук К.М. Тронько, кандидат медичних наук Н.А. Спринчук, кандидат медичних наук О.І. Жарінов, кандидат медичних наук Ю.Б. Бельчіна, кандидат медичних наук С.В. Кушніренко, кандидат медичних наук Я.М. Лугай, кандидат медичних наук Т.В. Юдіна, кандидат медичних наук Ю.В. Булдігіна, кандидат медичних наук К.Л. Кваченюк, кандидат медичних наук В.Л. Орленко, а також гість з Угорщини доктор медицини М. Молнар.

Традиційно перед початком роботи заходу, під час доповідей та в кінці робочої програми було застосовано техніку інтерактивного тестування, також пройшли розбори найбільш цікавих клінічних випадків, майстер-класи. Обговорення й розмова на дискусійних панелях відбувалися у вигляді неформального спілкування.



Тьютор «Школи ендокринолога» – керівник відділу діабетології Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України, доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова ознайомила присутніх зі змінами в діагностиці й лікуванні цукрового діабету (ЦД) згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (ADA) 2020.

Отже, критерії для діагностики предіабету чи діабету в осіб, які не мають жодних симптомів, такі:

1. Особи з надмірною масою тіла чи ожирінням (індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 25 кг/м² чи ≥ 23 кг/м² в американців азіатського походження), які мають ≥ 1 із наступних факторів ризику:

- наявність діабету в родичів першої лінії;
- раса / національність високого ризику (афро- і латиноамериканці, корінні американці, американці азіатського походження, уродженці тихоокеанських островів);
- наявність в анамнезі серцево-судинного захворювання;
- артеріальна гіпертензія (АГ) (артеріальний тиск (АТ) $\geq 140/90$ мм рт. ст.) або якщо пацієнт проходить курс антигіпертензивної терапії;

- рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) $< 0,90$ ммоль/л і/або рівень тригліцеридів $> 2,82$ ммоль/л;
- синдром полікістозних яєчників у жінок;
- гіподинамія;
- інші клінічні стани, пов'язані з інсуліновою резистентністю (ІР) (ожиріння тяжкого ступеня, acanthosis nigricans).

2. Пацієнти з предіабетом (рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) $\geq 5,7\%$) мають проходити обстеження щороку.

3. Жінки, в яких під час вагітності виник гестаційний цукровий діабет (ГЦД), мають обстежуватися кожні 3 роки протягом усього життя.

4. Усі інші пацієнти мають обстежуватися починаючи із 45 років. Якщо результати в нормі, обстеження повторюють мінімум через 3 роки або частіше – залежно від початкових результатів і ризиків.

Згідно з рекомендаціями ADA 2020 лікарі можуть встановити діагноз предіабету, спираючись на такі показники: рівень глюкози плазми натще (ГПН) 5,6–6,9 ммоль/л; рівень ГПН (на 2-гу год після перорального глюкозотолерантного тесту) 7,8–11,0 ммоль/л; HbA_{1c} – 5,7–6,4%.

Щодо профілактики та відтермінування ЦД 2 типу в пацієнтів із предіабетом Л.К. Соколова наголосила на необхідності інтенсивної зміни способу життя, щоб досягти та підтримувати втрату 7% від початкової маси тіла та збільшити фізичну активність середньої інтенсивності (наприклад, швидка ходьба) принаймні до 150 хв/тиждень. Способи зниження постпрандіальної гікемії (ППГ) включають: зменшення загальної калорійності та частки вуглеводів; ретельне пережовування їжі; збільшення кількості продуктів із клітковиною або додавання її в страви; сповільнення спорожнення шлунка та пригнічення ензиматичного перетворення полісахаридів у моносахариди. Щодо медикаментозної профілактики ЦД 2 типу в пацієнтів із предіабетом доцільно розглянути терапію метформіном, особливо у хворих з ІМТ ≥ 35 кг/м², в осіб віком < 60 років та жінок із ГЦД. Варто пам'ятати, що тривале використання метформіну може спричинити біохімічний дефіцит вітаміну В₁₂, тому періодичної перевірки його значень потребують хворі з анемією або периферичною нейропатією.

Доповідкачка розповіла також про фармакологічні підходи до лікування пацієнтів із ЦД 2 типу. Метформін – найкращий початковий фармакологічний засіб, і його призначають доти, доки пацієнти його добре переносять або доки він не буде протипоказаний. Далі вже додають інші засоби, зокрема інсулін. Раннє призначення інсуліну треба враховувати, якщо є дані про катаболізм, що триває (втрата ваги), або про симптоми гіперглікемії, або якщо рівень HbA_{1c} $> 10\%$, а рівень глюкози в крові $> 16,7$ ммоль/л. При виборі препаратів для лікування необхідно використовувати пацієнтоорієнтований підхід, тобто враховувати низку чинників: наявність супутніх серцево-судинних захворювань (ССЗ), ризик гіпоглікемії, вплив на вагу, вартість терапії, можливі побічні ефекти та переваги пацієнта.

У пацієнтів із ЦД 2 типу, а також встановленою атеросклеротичною серцево-судинною хворобою або

показниками високого ризику, діагностованою хворобою нирок або серцевою недостатністю інгібітори натрій-залежних котранспортерів глюкози 2-го типу (НЗКГ-2) або агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) з доведеною користю щодо ССЗ рекомендуються як частина режиму зниження глюкози незалежно від HbA_{1c} та з урахуванням індивідуальних факторів хворого. У пацієнтів із ЦД 2 типу, які потребують більшого зниження рівня глюкози, ніж можна отримати за допомогою пероральних лікарських засобів, перевагу, якщо це можливо, слід віддати арГПП-1, а не інсуліну.

На думку спікера, не можна відкладати інтенсифікацію лікування пацієнтів із ЦД 2 типу, потрібно також оцінювати режим прийому ліків через регулярні проміжки часу (кожні 3–6 міс), за потреби – коригувати, аби врахувати всі фактори ризику.

Заслужовують висвітлення питання, що їх було розглянуто на симпозіумі, який пройшов за підтримки компанії «Санофі» і був присвячений сучасним підходам до застосування ін'єкційних засобів для лікування ЦД 2 типу.



Доцент кафедри організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидат фармацевтичних наук Андрій Ігорович Бойко розповів про фармацевтичну складову діабетології, фармакоекономіку лікування ЦД та важливість належного його контролю для економіки держави.

Основними об'єктами фармакоекономіки є ефективність медичних технологій, безпека лікарських засобів (ЛЗ) та релевантні фінансові витрати: прямі (медичні й немедичні) та непрямі. Прямі медичні витрати відшкодовуються з державних джерел або страхових недержавних фондів – це вартість діагностики захворювання, ЛЗ на курс лікування, терапевтичного моніторингу, ліжкодня в разі стаціонарного лікування та заробітна плата медичних працівників. Непрямі витрати виникають тоді, коли хворий втрачає можливість бути корисним суспільству чи виробничому процесу.

Доповідач представив порівняльний аналіз вартості лікування інсулінозалежних пацієнтів у Болгарії в 2013 році. Загальна кількість пацієнтів становила 138 тис осіб, випадкова вибірка – 433 (178 – хворі на ЦД 1 типу, 255 – на ЦД 2 типу). Учасники дослідження отримували таке лікування: 153 пацієнти використовували аналог інсуліну, 115 – інсулін людини, 165 – комбінацію інсуліну та пероральних протидіабетичних ЛЗ. Тривалість спостереження становила 6 місяців. При аналізі брали до уваги такі показники: тип інсуліну, режим терапії, ліки, які пацієнт приймав амбулаторно для лікування ускладнень, госпіталізації (причина – ЦД та ускладнення), візити до лікарів (сімейний лікар, ендокринолог та ін.), медичні прилади (глюкометр, тест-смужки). Порівняльний аналіз вартості лікування різними видами інсуліну наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Порівняльний аналіз вартості лікування різними видами інсуліну (в євро = €)

	Вартість препарату інсуліну	Вартість госпіталізації (діабет)	Вартість препаратів для лікування ускладнень	Вартість госпіталізації (ускладнення)	Усього
Аналог інсуліну	334	60	102	35	531
Інсулін людини	246	65	134	60	505

Спікер продемонстрував також порівняльний аналіз вартості госпіталізації внаслідок мікросудинних та макросудинних уражень у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типу в Болгарії в 2015 році. Випадкова вибірка – 433 пацієнти (178 – хворі на ЦД 1 типу, 255 – на ЦД 2 типу). Загальна вартість госпіталізації: 1 тип – €15 319 (53% – поганий контроль ЦД, 22% – мікросудинні, 19% – макросудинні ураження); 2 тип – €34 470 (45% – поганий контроль ЦД, 23% – мікросудинні, 31% – макросудинні ураження).

Отже, з огляду на результати обох досліджень, було зроблено висновки:

- вартість госпіталізації пацієнтів із ЦД 2 вища за таку пацієнтів із ЦД 1 типу;
- вартість лікування макросудинних ускладнень вища за таку мікросудинних;
- мікро- та макросудинні ускладнення збільшують прямі медичні витрати та впливають на загальну вартість захворювання;
- поганий контроль ЦД призводить до збільшення витрат;
- застосування аналогів інсуліну веде до зниження інших витрат у системі охорони здоров'я.

А.І. Бойко ознайомив слухачів з економічними аспектами застосування аналогів інсуліну 2-го покоління в пацієнтів із ЦД 2 типу. Це дослідження проводилося в РФ у 2019 році. Порівнювали такі нові аналоги інсулінів, як інсулін гларгін (препарат Тожео СолоСтар від компанії «Санофі») (n=466) та інсулін деглюдек європейського виробництва (n=463). У дослідженні тривалістю 24 тиж вивчалася мінімізація витрат. Учасники дослідження – пацієнти з ЦД 2 типу (HbA_{1c} 7,5-10,5%), які не перебувають на пероральній цукрознижувальній терапії. Отримали такі висновки: при однаковому рівні глікемічного контролю інсулін гларгін-300 (Тожео СолоСтар) забезпечує менший ризик гіпоглікемії порівняно з інсуліном деглюдек у період титрації, а середні витрати на 24-тижневе лікування аналогом інсуліну – інсуліном деглюдек на 77,3% вищі за такі в разі застосування препарату Тожео СолоСтар.

Наприкінці спікер наголосив на важливості адекватного контролю ЦД та запобігання його ускладненням, а відтак – і доцільності використання, можливо, більш дорогих схем лікування, які сприятимуть зменшенню фінансового навантаження як для хворих, так і загалом для держави.



Виступ доцента кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктора медичних наук **Надії Миколаївни Жердьової** був присвячений практичним аспектам досягнення ефективності інсуліно-терапії (ІТ).

Відомо, що гіпоглікемія може призвести до дуже серйозних наслідків: короткострокових – тремтіння, пітливість, дратівливість, тахікардія, сплутаність чи навіть втрата свідомості (що може стати причиною дорожньо-транспортної пригоди, якщо хворий перебуває за кермом), судом, кома й навіть смерть; а також довгострокових: рецидивуюча і прихована гіпоглікемія, рефрактерний діабет, деменція та серцево-судинні події (серцева автономна невропатія, ішемія міокарда, загрожуючі життю порушення ритму серця, стенокардія). Тому ефективна ІТ потребує балансу між контролем глікемії та пов'язаним із цим ризиком гіпоглікемії.

Доповідачка поділилася висновками рандомізованих клінічних досліджень щодо використання аналогів інсуліну (інсулін гларгін-100 Од/мл (Гла-100) та [нейтральний протамін Хагедорна] НПХ-інсулінів. Так, у разі використання Гла-100: на 25% більше пацієнтів досягли цільового рівня HbA_{1c} <7% – без задокументованої нічної гіпоглікемії; на 21-48% нижчі показники інших видів симптоматичної гіпоглікемії порівняно з НПХ-інсулінами.

Таблиця 2. IDEAL: досягнення глікемічного контролю до закінчення дослідження (6 міс)		
Досліджувана група	Кількість пацієнтів, які досягли рівня,%	
	HbA _{1c} <7,5%	ГПН ≤5,5-7,0 ммоль/л
Інсулін гларгін (Лантус® СолоСтар®)	49,5%	47,2%
НПХ-інсулін	21,8	26,4%
p	<0,05	<0,05

Спікер також розповіла про спостережну програму IDEAL, в якій порівнювалося застосування інсуліну гларгін-100 (препарат Лантус® СолоСтар®) та НПХ-інсуліну в 2011 р. у 349 пацієнтів із ЦД 2 типу в реальній клінічній практиці в Україні протягом 6 місяців. Результати дослідження наведено в таблиці 2.

За результатами дослідження інсулін гларгін, а саме препарат Тожео СолоСтар, демонструє нижчий, як порівняти з аналогами інсуліну 1-го покоління, ризик гіпоглікемії, асоційованої з госпіталізацією / візитом до лікаря, у пацієнтів високого ризику.

Н.М. Жердьова представила, крім того, результати відомого дослідження BRIGHT – першого прямого порівняльного рандомізованого клінічного дослідження застосування інсуліну гларгін-300 Од/мл (Гла-300; Тожео СолоСтар) та інсуліну деглюдек 100 Од/мл (Дег-100) у пацієнтів із ЦД 2 типу, які раніше не отримували інсулін. Перші 12 тиж ІТ вважаються критичними – це період титрації, коли відбувається основне нарощування дози інсуліну. Супроводжується цей проміжок часу найбільшим зниженням рівня HbA_{1c} та найбільшим ризиком гіпоглікемії. Виникнення останньої протягом періоду титрації подвоює ризик гіпоглікемії в майбутньому, тому зниження цього ризику в цей проміжок часу має вирішальне значення. У дослідженні BRIGHT рівня HbA_{1c} <7% без гіпоглікемії на тлі застосування Тожео СолоСтар досягло на 24% більше пацієнтів порівняно з інсуліном деглюдек 100 Од/мл у період титрації.

Отже, було показано:

- недостатній глікемічний контроль у пацієнтів, що отримують інсулін, є наслідком недостатньої його дози;
- призначення інсуліну обов'язково потребує подальшої титрації дози до досягнення глікемічних цілей;
- титрація інсуліну має бути максимально безпечною щодо зниження ризику гіпоглікемії – це підвищує прихильність пацієнта до подальшої ІТ;
- інсулін гларгін 300 Од/мл забезпечує найменший серед інших аналогів інсуліну ризик гіпоглікемії в період титрації.



Завідувач відділення загальної ендокринної патології та обміну речовин Київського міського клінічного ендокринологічного центру, кандидат медичних наук **Олександрович Зуєв** підняв у своїй доповіді актуальну тему інтенсифікації терапії ЦД 2 типу, а саме – за допомогою першої фіксованої комбінації інсуліну гларгін та арГПП-1.

Спікер розпочав свою доповідь із того, що найважливіше в лікуванні діабету – досягнення глікемічного контролю з метою запобігання й зниження ризику ускладнень. Навіть короткий період гіперглікемії драматично збільшує ризик мікро- та макросудинних уражень при ЦД. Приблизно 50-70% хворих на ЦД 2 типу на базальній ІТ не досягають рівня HbA_{1c} ≤7% після першого року лікування. У таблицях 3 і 4 представлені індивідуалізовані цілі терапії ЦД 2 типу згідно з останніми рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (ADA) 2020.

Відносний внесок рівня ППГ у загальний гіперглікемічний вплив (HbA_{1c}) становить приблизно 50%. Між евакуацією шлунку, інкретинами та ППГ є складний зв'язок.

Таблиця 3. Індивідуалізовані цілі терапії ЦД 2 типу (ADA 2020)	
Цільовий рівень HbA _{1c} , %	Категорія пацієнтів
<7	Для більшості невагітних жінок
<6,5	Вибірково для окремої категорії пацієнтів: • при нетривалому перебігу ЦД; • ЦД 2 типу тільки на метформіні і за умови корекції способу життя; • довга очікувана тривалість життя; • відсутність ССЗ, якщо можна досягти без суттєвих гіпоглікемії або інших побічних ефектів терапії
<8	Для пацієнтів із: • тяжкими гіпоглікеміями в анамнезі; • короткою очікуваною тривалістю життя; • наявністю мікро- та макросудинних ускладнень; • тяжкими супутніми захворюваннями, у кого важко досягти цілі, незважаючи на навчання самоконтролю діабету, відповідний моніторинг рівня глюкози та ефективні дози цукрознижувальних препаратів, включно з інсуліном

Таблиця 4. Рекомендації щодо досягнення глікемічних цілей у пацієнтів із ЦД (ADA 2020)	
Показник	Критерій
HbA _{1c}	<7,0%*
ГПН	4,4-7,2 ммоль/л*
ППГ	<10 ммоль/л*
Примітка. * – глікемічні цілі можуть бути встановлені індивідуально, залежно від тривалості діабету, віку / тривалості життя, коморбідних станів, відомих ССЗ або розвинутих макросудинних ускладнень, гіпоглікемії та вподобань пацієнта.	

Препарат Соліква (компанія «Санофі») містить базальний інсулін – інсулін гларгін 100 Од/мл та прандіальний арГПП-1 – ліксисенатид 50 мкг/мл. Базальний інсулін знижує рівень глюкози плазми натще (ГПН), а ліксисенатид – рівень глюкози в крові після їжі завдяки: глюкозозалежній секреції інсуліну; пригніченню секреції глюкагону; уповільненню евакуації їжі зі шлунка. Клінічно – це дуже логічна комбінація, компоненти якої доповнюють одне одного. На жаль, є певні чинники, що перешкоджають почати вчасну інтенсифікацію терапії: страх набору ваги, гіпоглікемії, численних ін'єкцій, переважний вплив препаратів на ГПН або ППГ та ризик збільшення числа побічних явищ.

Спікер представив увазі аудиторії програму клінічних досліджень LixiLan; саме в ній доведена ефективність препарату Соліква порівняно з інсуліном гларгіном 100 Од/мл. Результати дослідження наведені в таблиці 5.

Таблиця 5. Результати дослідження LixiLan	
Соліква	Інсулін гларгін 100 Од/мл
• 55% (n=201) пацієнтів досягли цільового значення HbA_{1c} <7% • Зниження середніх значень HbA_{1c} -1,1% • Зниження постпрандіальної глюкози на 4,72 ммоль/л • Зміна маси тіла: -0,7 кг	• 29,6% (n=108) пацієнтів досягли цільового значення HbA_{1c} <7% • Зниження середніх значень HbA_{1c} -0,6% • Зниження ППГ на 1,39 ммоль/л • Зміна маси тіла: +0,7 кг

На тлі прийому препарату Соліква показник HbA_{1c} демонстрував клінічно й статистично значуще поліпшення. Досягнення більш низьких значень і більшого зниження HbA_{1c} у разі застосування препарату Соліква не збільшувало частоту розвитку гіпоглікемії та збільшення ваги проти монотерапії інсуліном гларгіном. Препарат Соліква довів свою активність незалежно від стартового рівня HbA_{1c}, тривалості діабету та віку пацієнта.

К.О. Зуєв детально пояснив дозування препарату Соліква. Початкова доза:

- 10 Од/5 мкг – у пацієнтів, які переходять із раніше призначеного базального інсуліну (<20 Од);
- 20 Од/10 мкг – у пацієнтів, які переходять із раніше призначеного базального інсуліну (<30 Од);
- -20% від попередньої добової дози базального інсуліну – у пацієнтів, які переходять із раніше призначеного базального інсуліну 2 рази на добу (або інсуліну гларгін 300 Од/мл).

Закінчуючи виступ, К.О. Зуєв наголосив на перевагах використання комбінації базального інсуліну та арГПП-1: одночасний контроль ГПН та ППГ; зниження маси тіла зі збільшенням дози при монотерапії інсуліном гларгіном; відсутність підвищеного ризику гіпоглікемії та небажаних реакцій із боку шлунково-кишкового тракту – і все це в одній ін'єкції на день (!), що дає можливість уникнути проблем у разі інтенсифікації терапії.

«Школа ендокринолога 2020» завершила свою роботу, слухачі, як і завжди, не лише здобули нові дуже корисні знання, але й поділилися своїм досвідом у клінічній практиці, зробили ще один важливий крок на шляху до світових стандартів діагностики й лікування. Не можна переоцінити внесок організаторів та спікерів цього проєкту в розвиток ендокринології в Україні, адже вдосконалення знань лікарів-ендокринологів обернеться кращою компенсацією пацієнтів, вчасним виявленням захворювань та належним лікуванням, яке базуватиметься на принципах доказової медицини.

Підготувала **Христина Ружанська**

Вітчизняна програма реімбурсації препаратів інсуліну: чи покращила вона життя пацієнтів?

Наприкінці лютого в Києві відбулося 20-те, ювілейне, засідання «Школи ендокринолога». Цей захід щороку збирає на своєму науково-освітньому майданчику лікарів-ендокринологів та фахівців суміжних спеціальностей із різних куточків України для вдосконалення знань щодо профілактики, діагностики й лікування пацієнтів, покращання їхнього стану та обговорення актуальних проблем ендокринології. У рамках робочої програми темами доповідей стають найбільш «наболілі» питання; їх вирішення допомагає фахівцям подолати ще одну сходинку на шляху до вдосконалення і знань, і клінічної практики. Питання, яке хвилює кожного пацієнта з цукровим діабетом (ЦД), який потребує інсулінотерапії (ІТ), а також лікарів, фармацевтичні компанії та державу, – це питання реімбурсації інсулінів. У рамках заходу цій українській важливій проблемі було присвячено окрему секцію.

Програма реімбурсації (відшкодування коштів) ліків – це прогресивна світова практика; в Україні 1 квітня 2017 року стартував пілотний проект реімбурсації препаратів інсуліну. Ця система звільнила лікаря від додаткових, неприцільних йому функцій фармацевта, бухгалтера тощо. Відтепер питання доставки, зберігання та видачі інсуліну взяла на себе, як і належить, аптека, яка отримує відшкодування коштів із відповідної субвенції. Лікар-ендокринолог нарешті отримав можливість зосередитися на виконанні суто професійних обов'язків, тобто проводити огляд та лікування пацієнтів. Значуще скоротився час на виписування рецептів, мінімізована можливість у них помилок, адже основна інформація формується автоматично з наявної бази даних.

Ще один позитивний момент системи реімбурсації інсуліну – це акцент на необхідності компенсації ЦД. На жаль, у нашій країні плачевно низька обізнаність пацієнтів щодо стану власного здоров'я. Більшість пацієнтів вважають, що головне не компенсація ЦД, а регулярне стаціонарне лікування, а тому знімають із себе відповідальність за свій стан і перекладають його на лікаря-ендокринолога, вважаючи, що саме він мусить докласти зусилля до подолання розвитку ускладнень. Заради справедливості треба зазначити, що зрушення в розумінні й мотивації пацієнтів до самоконтролю все ж таки відбулися, адже ефективний контроль покращує перебіг захворювання і запобігає розвитку ускладнень – і все це завдяки необхідності визначати рівень глікованого гемоглобіну відповідно до системи реімбурсації.

Незмінний тьютор «Школи ендокринолога» – керівник відділу діабетології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України (м. Київ), доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова у своєму виступі розповіла про правове регулювання призначення інсулінів та систему їх реімбурсації – питання, які мають знати лікарі-ендокринологи, аби правильно їх роз'яснювати і застосовувати.

Правовою основою для призначення, вибору інсуліну лікарями, а також для внесення препаратів до електронного Реєстру пацієнтів є Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.1992 №2801-III – визначає обов'язковість дотримання стандартів медичної допомоги (медичних стандартів), клінічних протоколів, табелів матеріально-технічного оснащення; Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги:



цукровий діабет 2 типу – затверджений МОЗ України Протокол (Наказ МОЗ від 21.12.2012 №1118), відповідно до якого лікарі та медичний персонал надають медичну допомогу пацієнтам із ЦД 2 типу. Протокол регулює всі аспекти організації первинної медичної допомоги, етапи діагностики, лікування ЦД 2 типу, клінічні індикатори, ресурсне забезпечення закладів охорони здоров'я; Наказ МОЗ України від 19.07.2005 №360 «Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і вироби медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків» – регулює виписування рецептів на лікарські засоби, у тому числі препарати інсуліну.

Оскільки Методичні рекомендації (Наказ МОЗ України від 16.12.2019 р. №2476) щодо призначення препаратів інсуліну хворим на ЦД втратили чинність, то й закріплені ними відповідні рекомендації щодо призначення препаратів лише за умови госпіталізації (що не були обов'язковими до виконання навіть протягом чинності згаданих Методичних рекомендацій) також є такими, що втратили чинність.

Протоколом, обов'язковим до виконання, передбачене загальне правило, за яким призначення ІТ віднесено до компетенції лікаря-ендокринолога.

Лікар загальної практики – сімейний лікар, за наявності показань до ІТ, роз'яснює це пацієнту та направляє його до лікаря-ендокринолога. Останній, відповідно до Протоколу, відповідальний за призначення хворому ІТ, внесення його даних у реєстр пацієнтів, які застосовують інсулін. Відсутня прив'язка до необхідності проведення госпіталізації.

Протоколом передбачені окремі випадки, коли має проводитися госпіталізація:

- вагітність;
- ускладнення діабету;

- потреба в ІТ у разі оперативного втручання, інфекційного захворювання.

Госпіталізація у випадках, не визначених Протоколом, може бути визнана порушенням його положень і стати підставою для притягнення лікаря до відповідальності. Безпідставна госпіталізація для призначення препаратів інсуліну може ускладнити пацієнтам реалізацію їх права на отримання медичної допомоги та необхідних лікарських засобів (ЛЗ).

Порядок формування та ведення Реєстру пацієнтів, що потребують ІТ, урегульовано відповідним Положенням. Внесення, зміна й перегляд повної інформації про ідентифікованого пацієнта,

зокрема щодо стану його здоров'я, а також виписування рецептів може здійснюватися лише користувачем І рівня – це лікар за спеціальностями «Терапія», «Ендокринологія», «Дитяча ендокринологія», «Загальна практика – сімейна медицина», який обіймає відповідну лікарську посаду в закладі охорони здоров'я державної або комунальної форми власності, уповноважений на внесення до Реєстру інформації про пацієнтів, що потребують ІТ. До згаданого Реєстру вносять, зокрема, дані медичних оглядів пацієнта (види інсулінів, призначені за результатами огляду хворого, із зазначенням добового дозування) та дані щодо виписки рецептів (з внесенням усієї інформації, яка там міститься).

Некоректне внесення інформації до Реєстру може призвести до неотримання пацієнтом необхідних йому препаратів, що може мати наслідки і для пацієнта (потенційне нанесення шкоди його здоров'ю), і для лікаря (у разі негативних наслідків він може бути притягнутий до відповідальності).

У цьому випадку є дисциплінарна, цивільно-правова та кримінальна відповідальність. Слід наголосити, що притягнення працівника до дисциплінарної відповідальності (у формі догани або звільнення) є правом, а не обов'язком роботодавця. Настання

Таблиця 1. Категорії хворих на ЦД для відшкодування вартості препаратів інсуліну			
N	Категорія хворих на ЦД, яким призначається певний вид і форма випуску препарату інсуліну	Вид препарату інсуліну	Відшкодування
1	Дорослі, яким діагноз ЦД встановлено після 18 років	Інсулін людини (флакон)	Повне
2	Дорослі, які хворіють на ЦД із дитинства	Інсулін людини (картридж, шприц-ручка)	
3	Учні загальноосвітніх навчальних закладів та студенти вишів	Інсулін людини (картридж, шприц-ручка)	
4	Хворі зі станом, за якого зір із корекцією становить <0,4 на око, що краще бачить	Інсулін людини (картридж, шприц-ручка)	
5	Хворі з наявністю алергії на препарат інсуліну (зафіксованої в умовах спеціалізованого ендокринологічного стаціонару)	Інсулін людини (флакон, картридж) або аналог інсуліну (флакон, картридж, шприц-ручка)	
6	Діти віком <18 років та вагітні жінки	Інсулін людини або аналог інсуліну (картридж, шприц-ручка)	
7	Хворі, які отримували препарати – аналоги інсуліну у віці <18 років, за наявності задовільної компенсації захворювання (HbA _{1c} <7,5%)	Аналог інсуліну (флакон, картридж, шприц-ручка)	
8	Дорослі, які отримували раніше безперервне лікування препаратами – аналогами інсуліну. У разі лікування не менше 1 року рівень HbA _{1c} має становити <7,5%	Аналог інсуліну (флакон, картридж, шприц-ручка)	Часткове
9	Дорослі, які отримували раніше безперервне лікування препаратами інсуліну людини в картриджі. У разі лікування не менше 1 року рівень HbA _{1c} має становити <7,5%		
10	Дорослі, в яких діагноз встановлено у віці >18 років і яким лікарі, що ведуть хворих на діабет та мають право призначати препарати інсуліну, призначали препарат інсуліну людини у флаконі, які за бажанням готові сплатити частково вартість препарату інсуліну людини в картриджі, шприц-ручці	Інсулін людини (картридж, шприц-ручка)	
11	Дорослі, яким лікарі, що ведуть хворих на діабет та мають право призначати препарати інсуліну, призначили препарат інсуліну людини, які не мають протипоказань до лікування препаратами – аналогами інсуліну та за бажанням готові співфінансувати їхню вартість	Аналог інсуліну (картридж, шприц-ручка)	

цивільно-правової відповідальності (відшкодування моральної та майнової шкоди пацієнту) фактично можливе лише за умови звернення пацієнта з позовом до суду. Якщо пацієнт звернеться до суду з цивільним позовом про фінансове або моральне відшкодування лікарем унаслідок порушення їм прав пацієнта, для притягнення лікаря до цивільно-правової відповідальності мають бути наявні такі умови:

- протиправні дії чи бездіяльність медичного працівника;
- заподіяння шкоди пацієнту з несприятливими наслідками для життя чи здоров'я;
- причинно-наслідковий зв'язок між правопорушенням (діями або бездіяльністю медичного працівника) та шкодою для життя і здоров'я пацієнта;
- вина медичного працівника.

Згідно з цивільним законодавством діє принцип презумпції вини заподіювача шкоди при наданні медичної допомоги. Тобто в разі подання пацієнтом цивільного позову до лікаря про відшкодування шкоди саме відповідач має доводити, що в заподіянні шкоди пацієнту немає вини лікаря, що стандарти у сфері охорони здоров'я не було порушено, а шкода настала (якщо така дійсно мала місце) внаслідок незалежних від лікаря обставин чи поведінки самого пацієнта (недотримання ним режиму, рекомендацій тощо) або ж не настала взагалі.

Для інкримінування лікарю злочинної поведінки є необхідним встановлення вини та причинно-наслідкового зв'язку між діями, що стали причиною тілесного ушкодження або смерті, та відповідними наслідками. Якщо ж шкода здоров'ю не є наслідком протиправної поведінки лікаря, а сталася з інших причин (через недотримання пацієнтом медичних рекомендацій, непередбачувані анатомічні особливості організму пацієнта, неповну клінічну картину, яку лікар не міг встановити з не залежних від нього обставин), причинний зв'язок виключається та кримінальна відповідальність не настає. На відміну від цивільно-правової одним із основних принципів кримінального законодавства є принцип презумпції невинуватості. Тобто лікар не зобов'язаний доводити свою невинуватість. І навпаки, його винуватість має бути доведена стороною обвинувачення.

ЛЗ допускаються до застосування в Україні після їх державної реєстрації. Відпуск ЛЗ здійснюється аптечними закладами за рецептами на препарати інсуліну згідно з Реєстром пацієнтів, що потребують ІТ, МОЗ України. При цьому необхідно враховувати, що розмір відшкодування (повне або часткове) залежить від категорії (групи) хворого на ЦД.

Віднесення особи до категорії хворих на діабет для відпуску препаратів інсуліну здійснюється лікарем-ендокринологом із занесенням даних до медичної карти хворого та Реєстру.

Порядок відшкодування вартості препаратів інсуліну, затверджений Постановою КМУ від 23.03.2016 № 239 «Деякі питання відшкодування вартості препаратів інсуліну», передбачає Перелік категорій хворих на діабет для відшкодування вартості препаратів інсуліну (табл. 1).

Можливість призначення аналогу інсуліну передбачено Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: ЦД 2 типу.

- Умови реімбурсації аналогів інсуліну:**
- препарат інсуліну зареєстрований на території України;
 - препарат інсуліну внесено до Реєстру референтних цін (цін відшкодування) на препарати інсуліну;
 - пацієнт належить до однієї з 11 категорій хворих на діабет;
 - призначення цього препарату не суперечить Протоколу.

У присутніх на засіданні виникли питання щодо відшкодування вартості комбінованого препарату Соліква, який містить інсулін гларгін та ліксисенатид. Оскільки препарат зареєстрований на території України (АТХ А10АЕ 54 – інсуліни та їхні аналоги тривалої дії), а також є в Реєстрі референтних цін, він підлягає реімбурсації.

Аналог інсуліну пролонгованої дії розглядається в разі призначення як альтернатива людському інсуліну при стартовій ІТ за умови (згідно з Протоколом):

- пацієнт для введення інсуліну потребує допомоги опікуна або лікаря, а використання аналога інсуліну пролонгованої дії могло б зменшити частоту ін'єкцій з двох до одного разу на день;
- спосіб життя пацієнта обмежений регулярними симптоматичними епізодами гіпоглікемії;
- пацієнту потрібно буде 2 рази на день приймати ін'єкції інсуліну НПХ у комбінуванні з пероральними цукрознижувальними ЛЗ;
- пацієнт не може використовувати пристрій для введення інсуліну НПХ.

У таблиці 2 представлені препарати інсуліну різної тривалості дії (порядок викладення не впливає на порядок призначення), які містяться в розділі А.6.2.2 Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: ЦД 2 типу.

Умови переходу з інсуліну НПХ на аналог інсуліну пролонгованої дії (згідно з Протоколом):

- якщо пацієнт не досягає свого цільового рівня HbA_{1c} через значну гіпоглікемію, або

- якщо у хворого настає значна гіпоглікемія при прийомі інсуліну НПХ незалежно від досягнутого рівня HbA_{1c}, або
- якщо пацієнт не може використовувати пристрій для введення інсуліну НПХ, але здатен вводити інсулін безпечно і точно, якщо перейде на аналог інсуліну пролонгованої дії, або
- якщо особа потребує допомоги доглядача або медичного працівника для введення ін'єкції інсуліну і тому перехід на аналог інсуліну пролонгованої дії надасть йому можливість зменшити кількість щоденних ін'єкцій.

Юридичний висновок із питань правового регулювання призначення ІТ надала юридична компанія ARZINGER. Після докладної доповіді Л.К. Соколової в ендокринологів з'явилася більша впевненість для призначення аналогів інсуліну, оскільки є відповідні документи, на які можна посилається, та мотивація для досягнення кращого контролю перебігу діабету, а відповідно – для покращення самопочуття пацієнтів та запобігання ускладнень ЦД.



Доктор медицини Марк Пітер Молнар, керівник досліджень в Університеті Корвіна в Будапешті (Угорщина), партнер Ideas & Solutions, продовжив секцію та познайомив слухачів із тим, як працює система реімбурсації інсулінів в Угорщині.

Кількість жителів країни-сусіда – 10 млн, з них приблизно 800 тис – це пацієнти з ЦД 1 і 2 типу (з них 100 тис – з ЦД 1 типу). Частка державного бюджету виділена на покриття лікування ЦД; з урахуванням лікування побічних дій препаратів і ускладнень захворювання це становить 1 млрд євро – тобто 10%. За словами доктора Молнара, в Угорщині витрачається 25 млн євро на закупівлю аналогів інсулінів.

Доктор Молнар представив присутнім наглядну картину використання аналогів інсуліну в країнах Європи (рис.).

Доповідач навів дуже красномовний приклад: внутрішній валовий продукт

(ВВП) Румунії становить 20 600 доларів США на душу населення, ВВП Німеччини – 47 221 долар США, але в Румунії в лікуванні хворих на ЦД використовують виключно аналоги інсуліну, а не людські інсуліни, а в Німеччині це 72% пацієнтів, що приблизно дорівнює середній кількості в Європі. В Угорщині 50% ринку – це людський інсулін, 50% – його аналоги. Тобто не треба поспішати стверджувати, що нібито чим багатша країна, тим вищий рівень використання аналогових інсулінів. Ситуація доволі суперечлива, але, звичайно, є певна кореляція між фінансовою складовою і використанням аналогів інсуліну.

В Україні, на жаль, відсоток лікування аналогами інсулінів дуже малий – лише 15%. У Польщі, Румунії, Словенії, Угорщині асоціації пацієнтів та лікарі: ендокринологи, дієтологи, діабетологи дуже активно борються за спрощення адміністративних контекстів, використовуючи аргументи на підтримку аналогів інсулінів. Так, в Угорщині був проведений аналіз локальних баз даних за періоди 2010-2016 рр. та 2014-2018 рр., де досліджувалася частота ускладнень на різних режимах інсулінотерапії (режими БОТ (n=925 648) та БазалБолус (n=11 523) із застосуванням схеми з людськими інсулінами або аналогами інсуліну. У групі БОТ на аналогах був нижче ризик кардіоваскулярної та цереброваскулярної захворюваності та нижче ризик смертності у когорті пацієнтів старших за 60 років у порівнянні з людськими інсулінами, що підтверджувалося даними cost-effectiveness. У групі БазалБолус аналоги мали

перевагу в зниженні ризику кардіоваскулярної захворюваності, ускладнень після кардіоваскулярної хірургії, ампутацій та ретинопатії в порівнянні з людськими інсулінами.

З огляду на результати досліджень, зроблено певні висновки, які мають бути згадані: клінічні ефекти людських інсулінів і їхніх аналогів схожі, але в останніх є певні очевидні переваги.

Спікер упевнений: аби перекопати платників, державні організації в перевазі використання аналогів інсуліну хоча б для обмеженої кількості пацієнтів, ми маємо довести, що вказані продукти дійсно кращі в реальній клінічній практиці.

Доктор Молнар закінчив свій виступ такими словами: «Ваше завдання – досягти більш високої якості у вашій сфері, сфері діабету, і вам потрібно для цього дослідити всі практики реімбурсації препаратів, лікування в сусідніх країнах і змінювати систему в Україні для покращання стану пацієнтів».

Безперечно, система реімбурсації інсуліну – це шлях до цивілізованого суспільства, інструмент керування ЦД і його ускладненнями та можливість підвищити ефективність терапії. Важливо не залишати існуючі проблеми без їх вирішення і наполегливо розвивати співпрацю між лікарем, пацієнтом, аптеками та платниками, щоб вдосконалити систему реімбурсації препаратів та значуще вплинути на покращення життя пацієнтів.

Підготувала Христина Ружанська



Інсулінорезистентність: актуальність проблеми, асоційовані стани, шляхи виявлення та можливості лікування

У рамках 20-ї, ювілейної, «Школи ендокринолога», яка відбулась у лютому в Києві, обговорювалося багато гострих і актуальних тем галузі. Одна з них – це інсулінорезистентність (ІР), її діагностика й корекція цього стану. Основні питання з обговорюваної проблеми були висвітлені доцентом кафедри ендокринології Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця (м. Київ), науковим консультантом МЛ ДІЛА, кандидатом медичних наук Мариною Іванівною Бобрик.



М.І. Бобрик

❓ Що таке ІР та які причини виникнення цього стану?

ІР — універсальна міждисциплінарна проблема, одна з ключових ланок патогенезу серцево-судинних захворювань (ССЗ), цукрового діабету (ЦД), неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). ІР буває варіантом норми за певних умов — це фізіологічна реакція на стрес, у пубертатний період життя, при вагітності та в людей похилого віку. Внутрішні фактори ІР як патологічного процесу — генетична схильність, рівень тиреоїдних гормонів (тиреотоксикоз та гіпотиреоз) та адипокінів, субклінічне запалення жирової тканини та слабкість префронтальної кори головного мозку. До зовнішніх чинників ІР належать дефіцит міді та вітаміну D, гіподинамія, переїдання та недостатній сон.

❓ Чи є певний механізм розвитку ІР?

Так, звичайно. Є 3 рівні формування цього стану: пререцепторний, рецепторний та післярецепторний. Типи ІР відповідно до клітин-мішеней – м'язова, печінкова й жирова. Так, ІР м'язової тканини пов'язана зі збільшенням кількості тригліцеридів і зміною метаболізму вільних жирних кислот, унаслідок чого в міоцитах відбувається порушення надходження та утилізації глюкози. Печінкова ІР зумовлена тим, що інсулін не справляє інгібіторної дії на глюконеогенез. ІР жирової тканини полягає в зниженні антиліполітичної дії інсуліну, що призводить до накопичення вільних жирних кислот і гліцерину.

Які захворювання пов'язані з ІР?

ІР — це стан, який зумовлює та супроводжує захворювання не тільки ендокринні, наприклад ЦД 2 типу, ожиріння, тиреотоксикоз, гіпотиреоз, синдром Кушинга, акромегалію, феохромоцитому, СПКЯ та еректильну дисфункцію, а й неендокринні. ІР має місце при таких поширених захворюваннях, як ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ), серцева недостатність (СН), хронічна хвороба нирок, цироз печінки, ревматоїдний артрит, подагра, а також при травмах, опіках, сепсисі, раковій кахексії та хворобі Альцгеймера.

❓ Чи правда, що ожиріння — це вже маркер ІР?

Так, ожиріння — це одна з причин розвитку ІР. У разі збільшення маси тіла на 35–40% від норми чутливість тканин до інсуліну знижується на 40%. На жаль, за прогнозами, до 2030 року в Європі від ожиріння будуть страждати майже 73% чоловіків та 63% жінок.

 Розкажіть, будь ласка, детальніше про ІР і пов'язані з цим станом ендокринні захворювання.

Основне захворювання, при якому ІР виступає базовим патогенетичним механізмом розвитку, — це, звичайно, ЦД 2 типу.

Причини ІР при цій хворобі гетерогенні: це генетичні фактори та наявність ожиріння. Саме розуміння ключової ролі ожиріння та ІР у патогенезі порушень при ЦД 2 типу призвело до появи нового терміну «DIABESITY», що в перекладі дослівно означає «ДІАБЕТООЖИРІННЯ». Гіперглікемія та ІР – найпотужніші та незалежні фактори, які зумовлюють розвиток макро- та мікросудинної патології, порушення неврологічної регуляції.

Щодо тиреоїдних гормонів: вони не тільки антагоністи, але, за впливом на периферичні тканини, – синергісти інсуліну і сприяють транспорту та утилізації глюкози. І гіпотиреоз, і тиреотоксикоз посилюють ІР. Як у кожній окремішій людині відбуватиметься вплив тиреоїдних гормонів на вуглеводний обмін та від чого це залежить (від преморбідного статусу, успадкованої схильності до ІР або інших чинників) – відповідь треба шукати в площині персоналізованої медицини.

Варто звернути увагу, що ожиріння також найбільш ранній і частий клінічний прояв стану гіперкортицизму, яке спостерігається в 90% пацієнтів, має диспластичний центріпетальний характер та не буває масивним – індекс маси тіла (ІМТ) 27-35 кг/м².

Яким саме пацієнтам ви б запропонували пройти обстеження на виявлення гіперкортицизму?

Скринінг ендogenousного гіперкортицизму потрібно призначити: молодим особам із не характерними для їхнього віку захворюваннями і станами (АГ, остеопороз, ЦД 2 типу, погане загоєння ран, інфекції); пацієнтам із множинними прогресуючими симптомами (легке утворення синців, матронізм, проксимальна міопатія, стрії >1 см завширшки); дітям зі сповільненим ростом і збільшенням маси тіла; пацієнтам з інцидентальними наднирників.

А яким чином пов'язані ІР та серцево-судинна патологія?

Відомо, що в 25-47% осіб, які страждають на АГ, має місце ІР або порушена толерантність до глюкози. ІР провокує розвиток запальної реакції в тканинах, активує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), викликає гіперактивацію симпатичної нервової системи. Результати кількох великих проспективних досліджень свідчать про те, що підвищений рівень інсуліну сприяє розвитку ІХС і є незалежним предиктором ризику розвитку інфаркту міокарда (ІМ) і смерті від ІХС. ІР пов'язана з розвитком ІМ навіть за відсутності таких традиційних факторів ризику, як АГ, ожиріння, ЦД та дисліпідемія. Також встановлено, що ІР пов'язана з наявністю ускладнень ІМ у вигляді порушень ритму і провідності серця, ранньої постінфарктної стенокардії, високого класу гострої СН і розвитком несприятливої прогнозу захворювання через 12 міс після ІМ.

НАЖХП та ІР – взаємопов’язані стани чи їх варто оцінювати як дві окремі патології?

На сьогодні НАЖХП розцінюється як печінковий прояв синдрому ІР. Спостерігається асоціація між показниками ІР і ознаками ураження печінки: рівнем інсуліну сироватки крові і наявністю лабораторного синдрому цитолізу; рівнем С-пептиду і ступенем стеатозу, який визначається ультрасонографічним методом, розмірами печінки; збільшенням показника HOMA-IR і ступенем фіброзу печінки.

? Останнім часом усе більше уваги приділяється вивченню вітаміну D. Чи відіграє він будь-яку роль у розвитку ІР?

Результати багатьох досліджень, зокрема проведених на кафедрі ендокринології НМУ ім. О.О. Богомольця, вказують на зв'язок між дефіцитом вітаміну D і резистентністю до інсуліну, порушенням толерантності до вуглеводів, розвитком метаболічного синдрому та ЦД 2 типу. З виникненням ІР пов'язують також дефіцит міді.

Як правильно діагностувати ІР?

Найточнішим методом, визнаним золотим стандартом оцінки ІР, є еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп. Для оцінки ІР цей тест найбільш достовірний і добре відтворюваний як за наявності, так і за відсутності в людини ЦД. Але, на жаль, він доволі трудомісткий і дорогий, тому в рутинній клінічній практиці зазвичай не використовується. НОМА-ІР широко застосовують в епідеміологічних дослідженнях, але для індивідуального обстеження він вважається менш специфічним. У разі розвитку ІР порушуються механізми секреції інсуліну, тому одноразове вибіркове дослідження рівня інсуліну, С-пептиду, індексу НОМА може бути неінформативним або не відповідати клінічній картині. Для правильної діагностики

Пр потрібне повне діагностичне рішення, тобто комплекс досліджень: проінсулін інтактний; індекс НОМА (інсулін натще (мкМО/мл) $\times$ глікемія натще (ммоль/л)/22,5); С-пептид; глікований гемоглобін (HbA_{1c}).

Чому так важливо вчасно діагностувати ІР?

За 10-12 років до розвитку маніфестного ЦД у пацієнтів із генетичною схильністю наявна ІР. Раннє виявлення предіабету дає можливість розпочати ранню інтервенцію і зменшити негативні наслідки.

 Кому б ви порадили пройти діагностику на предіабет і як часто?

Є певні критерії, які сигналізують лікарям про необхідність діагностики пацієнтів на предіабет, це:

- особи з надмірною масою тіла (ІМТ ≥ 25 кг/м²) за наявності факторів ризику;
- родич 1-ї лінії, хворий на ЦД;
- кардіоваскулярне захворювання в анамнезі;
- артеріальний тиск $\geq 140/90$ мм рт. ст. або лікована АГ;
- ХЛПВЩ $< 0,9$ ммоль/л та/або ТР $> 2,82$ ммоль/л;
- полікістоз яєчників, гіподинамія, прояви ІР (тяжка ступінь ожиріння, *acanthosis nigricans*);

- жінки, які планують вагітність, з надмірною масою тіла чи ожирінням і/або наявністю ≥ 1 додаткового фактора ризику.

Щодо календаря лабораторного обстеження на предіабет:

- пацієнти з предіабетом мають проходити обстеження щороку;
- жінки з виявленим гестаційним ЦД – 1 раз на 3 роки позитивно;
- скринінг на предіабет треба проходити починаючи з 45 років; якщо результати нормальні – кожні 3 роки або частіше, у разі появи нових факторів ризику.

? Наявність яких симптомів або показників дають лікарю підстави для встановлення діагнозу предіабету?

Наявні чіткі лабораторні критерії предіабету: глікемія натще у плазмі – 5,6-6,9 ммоль/л, або глюкозо-толерантний тест через 2 год – 7,8-11,1 ммоль/л, або HbA_{1c} – 5,9-6,4%.

❓ Проінсулін інтактний – які переваги даного маркеру ІР проти традиційних?

Якщо проінсулін інтактний підвищений, то очікуваний термін розвитку ЦД 2 типу, макросудинних ускладнень — 2-7 років із моменту виявлення підвищеного рівня. У Німеччині визначення рівню проінсуліну включено протоколами в рутинну практику. На відміну від традиційних досліджень: глікемія має високу варіабельність, а на глікований гемоглобін впливають певні фактори (гідрохлортіазид, індапамід, пропранолол, гемолітична та серповидна анемії, ферментопатії, гемоглобінопатії), підвищення рівня проінсуліну — стабільний, достовірний та індивідуальний маркер ІР.

Як лікувати ІР?

Немедикаментозне лікування ІР – це модифікація способу життя, схуднення, раціональне харчування, відмова від куріння та зловживання алкоголю. Медикаментозне – це метформін 2000 мг/добу, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) сприяють зниженню маси тіла (при ожирінні застосовують у дозі 3 мг), інгібітори натрійзалежних котранспортерів глюкози 2-го типу (інЗКТГ-2) – схудненню, однак рекомендовані до використання тільки при цукровому діабеті.

Ключові моменти діагностики та лікування ІР:

1. IP – універсальна міждисциплінарна проблема, яка зумовлює широкий спектр захворювань.
2. Для виявлення IP потрібен повний комплекс досліджень: проінсулін інтактний; індекс НОМА; С-пептид; глікований гемоглобін.
3. Визначення рівня проінсуліну інтактного має переваги над традиційними методами.
4. Раннє виявлення IP дає можливість розпочати ранню інтервенцію та вчасну профілактику розвитку діабету.
5. Лабораторні критерії предіабету: глікемія натще у плазмі – 5,6-6,9 ммоль/л, або глюкозо-толерантний тест через 2 год – 7,8-11,1 ммоль/л, або HbA_{1c} – 5,9-6,4%.
6. Немедикаментозне лікування – це модифікація способу життя, схуднення, раціональне харчування, відмова від куріння та зловживання алкоголю. Медикаментозне – метформін 2000 мг/добу, аргПП-1, інЗКТГ-2 – тільки при ЦД 2 типу.

Підготувала **Христина Ружанська**



Richard Eastell, Велика Британія; Clifford J. Rosen, Dennis M. Black, Angela M. Cheung, M. Hassan Murad, Dolores Shoback, США

Фармакологічне лікування остеопорозу в жінок у постменопаузі

Керівництво з клінічної практики Європейського ендокринологічного товариства

Процес розробки рекомендацій Європейським ендокринологічним товариством (далі – Товариство) об'єднує елементи структури GRADE [167], які вважаються придатними для рідкісних ендокринних захворювань у разі, коли наукові дані обмежені або відсутні. Товариство застосовує кроки в рамках GRADE для дослідження актуальних питань ендокринологічних захворювань (табл.). У цих випадках GRADE дає методологічний і статистичний аналіз, що забезпечує надійні рекомендації, які класифікуються з використанням якості доказів і сили рекомендацій (Guyatt et al. [168]).

Якщо докази вкрай обмежені і/або систематично не аналізуються, Товариство надає рекомендації, засновані на експертній оцінці обмежених даних. Цей процес менш систематичний, ніж методологічна основа GRADE; проте ці рекомендації також чітко класифіковані за системою класифікації GRADE.

1. Рекомендації

1.1. Ми рекомендуємо за допомогою фармакологічної терапії лікувати жінок у постменопаузі – через високий ризик переломів або тих, хто нещодавно переніс перелом, оскільки переваги перевищують ризики. (1/++++)

Доказовість

Метою застосування фармакологічної терапії в лікуванні низької мінеральної щільності кісток (МЩК) або остеопорозу (ОП) в жінок у постменопаузі є зниження ризику великих остеопорозних переломів. Для оцінки лікування ОП зазвичай використовували Т-критерій і систему FRAX поперекового відділу хребта, загального стегна та шийки стегна. Фармакологічне лікування має розпочатися негайно в пацієнтів із недавніми переломами, аби запобігти їх більшій кількості. Беручи до уваги результати дослідження Horizon [34], ми запропонували почати терапію через ≥ 2 тиж після перелому стегна.

2. Бісфосфонати

2.1. У жінок у постменопаузі з високим ризиком переломів рекомендують початкове лікування бісфосфонатами (алендронатом, ризедронатом,

золендроновою кислотою чи ібандронатом), аби знизити ризик переломів. (1/++++)

Примітка. Ібандронат не рекомендується для зниження ризику переломів хребців та стегон.

2.2. У жінок у постменопаузі з ОП, які приймають бісфосфонати, рекомендують переглянути ризик переломів через 3-5 років. У жінок, в яких залишається високий ризик переломів, треба продовжити терапію, тоді як у пацієток із низьким або середнім ризиком необхідно розглянути доцільність «бісфосфонатних канікул». (1/++)

Примітка. Бісфосфонатні канікули – тимчасове припинення прийому бісфосфонатів на термін до 5 років. Цей термін може бути довшим залежно від МЩК та клінічних обставин окремих пацієнтів. У рандомізованих дослідженнях отримано більш вагомні докази щодо користі бісфосфонатних канікул для алендронату та золендронової кислоти.

Доказовість

Лікування бісфосфонатами до 5 років

Три пероральні бісфосфонати доступні на міжнародному фармацевтичному ринку: алендронат (щотижня), ібандронат (щомісяця) і ризедронат (щотижня або щомісяця). Крім того, є два препарати для внутрішньовенного введення: золендронна кислота, яку вводять щорічно, та ібандронат, який вводять щоквартально.

У ході метааналізу ефективності алендронату проти плацебо (рис. 1) було продемонстровано зниження ризику переломів хребта на 44%, стегна – на 40%, хребців – на 17%. Метааналіз порівняння ризедронату з плацебо – на 36%, 26% і 20% відповідно; золендронові кислоти з плацебо – на 56%, 42% та 18% відповідно.

Лікування бісфосфонатами понад 5 років

Бісфосфонати відрізняються від інших методів лікування ОП тим, що їхня позитивна дія зберігається протягом декількох років після припинення лікування. Було проведено 2 рандомізованих плацебо-контрольованих дослідження: у першому вивчалась ефективність алендронату (1099 жінок; 10 років проти 5), у другому – золендронові

кислоти (1233 жінки, 6 років проти 3). У пацієток, які продовжували лікування бісфосфонатами, ризик переломів хребців значно знизився, але вираженого зниження переломів хребців або стегон зазначено не було.

Бісфосфонатні канікули

Ризик виникнення остеонекрозу щелепи (ОНЩ) та атипових переломів стегнової кістки (АПСК), особливо на тлі тривалого застосування бісфосфонатів (>5 років), викликав стурбованість щодо визначення курсу лікування. Цільова група Американського товариства з досліджень кісток і мінералів (ASBMR) з приводу довгострокового лікування за допомогою бісфосфонатів зазначила, що в пацієнтів із низьким ризиком переломів ризик ОНЩ може бути зменшений шляхом тимчасових канікул через 5 років прийому пероральних бісфосфонатів і після 3 років внутрішньовенного введення бісфосфонатів [40]. Результати двох згаданих вище довгострокових рандомізованих досліджень ефективності алендронату і золендронові кислоти дають можливість припустити, що після припинення будь-якого з цих методів лікування зростання МЩК зберігається, але повільно втрачається протягом 3-5 років.

Важливе припущення щодо значення бісфосфонатних канікул полягає в тому, що ризик ОНЩ буде знижений. Одне велике обсерваційне дослідження продемонструвало, що ОНЩ зменшується на >80% через 3 роки після припинення прийому бісфосфонатів [42].

Цільова група ASBMR передбачає, що пацієнтам із низьким і середнім ризиком переломів доцільно почати бісфосфонатні канікули, тоді як особам із високим ризиком слід продовжити прийом бісфосфонатів або перейти на іншу терапію (рис.) [40].

Значуще зниження МЩК може призвести до повторної ініціації терапії ОП, залежно від ризику переломів у пацієнта до завершення 5-річної максимальної відпустки.

Зверніть увагу, що в цьому алгоритмі дослідники вважали, що визначення ризику переломів включатиме вимір МЩК поперекового відділу хребта, стегна, введення загального значення МЩК стегна або шийки стегна в інструмент FRAX (інструмент оцінки ризику

руйнування). При використанні алгоритму FRAX визначають наступні категорії ризику: «низький ризик» включає відсутність попередніх переломів стегна або хребта, Т-показник МЩК на стегні й хребті вище -1,0, 10-річний ризик перелому стегна <3% і 10-річний ризик серйозних остеопоротичних переломів <20%; «помірний ризик» включає відсутність попередніх переломів стегна або хребта, Т-критерій МЩК на стегні і хребті вище -2,5, або 10-річний ризик перелому стегна <3%, або ризик серйозних остеопоротичних переломів <20%; «високий ризик» включає попередній перелом хребта або тазостегнового суглоба або Т-критерій МЩК на тазостегновому суглобі або хребті $\leq -2,5$, або 10-річний ризик перелому стегна $\geq 3\%$, або ризик серйозного ризику остеопоротичних переломів $\geq 20\%$; «дуже високий ризик» включає множинні переломи хребта і Т-показник МЩК на стегні або хребті $\leq -2,5$.

Хоча є дані про те, що більш низька доза алендронату (5 мг/добу) після 5 років прийому його повної дози так само ефективна для підтримки МЩК і рівнів мінералізації кісток (РМК), як і повна доза (10 мг/добу) [36], достовірно невідомо, чи зменшує ризик розвитку АПСК зниження дози. Подальше вивчення цього питання може встановити, чи здатне зниження дози через 5 років стати альтернативою канікулам бісфосфонатів.

Корисно чи ні

Перші проблеми щодо прийому пероральних бісфосфонатів були пов'язані з подразненням верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Однак на практиці ці побічні ефекти можуть бути зведені до мінімуму завдяки ретельному дотриманню правильних процедур дозування навіть у пацієнтів із захворюваннями стравоходу [12, 44]. При внутрішньовенному введенні золендронові кислоти часто (приблизно в 1 з 4 пацієнтів) спостерігається реакція гострої фази (симптоми грипу, наприклад: гіпертермія та біль у м'язах), зазвичай – тільки після першої інфузії, і триває від 1 дня до 7 днів. Частота й тяжкість можуть бути знижені попереднім прийомом таких препаратів, як ацетамінофен або ібупрофен. Через ризик розвитку ниркової токсичності бісфосфонати показані лише в пацієнтів зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) >30 мл/хв для ризедронату і ібандронату і >35 мл/хв для алендронату та золендронові кислоти [45]. Метааналіз впливу лікування бісфосфонатами на фібриляцію передсердь продемонстрував, що дещо збільшувати ризик може золендронна кислота, але не інші бісфосфонати [46]. У 2003 р. уперше було описано два випадки ОНЩ та АПСК у жінок, які приймали бісфосфонати [47]. Але, незважаючи на проведені епідеміологічні

Продовження на стор. 24.

Таблиця. Класифікація рекомендацій					
Кваліфікація рекомендацій		Висока	Помірна	Низька	Дуже низька
Опис рандомізованого клінічного дослідження (РКД)		• Добре виконане РКД • Дуже вагомні докази неупереджених досліджень	• РКД із деякими обмеженнями • Вагомні докази неупереджених досліджень	• РКД із серйозними недоліками • Декілька доказів із досліджень	• Несистематичні клінічні спостереження • Дуже непрямі докази
Доказовість рекомендацій	Сильні (1): «Ми рекомендуємо...» Переваги явно перевищують шкоду чи навпаки	1/++++	1/+++	1/++	1/+
	Умовні (2): «Ми пропонуємо...» Переваги йдуть пліч-о-пліч зі шкодами	2/++++	2/+++	2/++	2/+

Richard Eastell, Велика Британія; Clifford J. Rosen, Dennis M. Black, Angela M. Cheung, M. Hassan Murad, Dolores Shoback, США

Фармакологічне лікування остеопорозу в жінок у постменопаузі

Керівництво з клінічної практики Європейського ендокринологічного товариства

Продовження. Початок на стор. 23.

дослідження [48], переваги терапії бісфосфонатами протягом 5 років значно перевищують будь-які ризики АПСК у жінок у постменопаузі з високим ризиком переломів [79].

3. Деносумаб

3.1. У жінок у постменопаузі з ОП, схильних до високого ризику остеопоротичних переломів, ми рекомендуємо використовувати деносумаб в якості альтернативного початкового лікування. (1/+++++)

Примітка. Рекомендована доза — 60 мг підшкірно кожні 6 місяців. Ефекти деносумаба на ремоделювання кістки відображені в РМК та змінюються через 6 міс, якщо препарат приймають не за графіком. Таким чином, з цим засобом не рекомендується проводити «канікули» або переривання лікування.

3.2. У жінок у постменопаузі з ОП, які приймають деносумаб, ми пропонуємо переглядати ризик перелому через 5–10 років; жінкам зі збереженим високим ризиком переломів слід або продовжити прийом деносумабу, або вдатися до інших методів лікування ОП. (2/+)

3.3. У жінок у постменопаузі з ОП, яким призначено деносумаб, не рекомендується ані відкладати, ані припиняти його прийом без подальшого антирезорбційного лікування (наприклад, бісфосфонати, гормональна терапія (ГТ) або селективний модулятор рецептора естрогену) чи іншої терапії для запобігання порушенням в обміні кісток

і зменшенню ризику швидкої втрати МЩК та підвищеному ризику переломів.

Доказовість

У процесі метааналізу, в якому порівнювали деносумаб із плацебо (рис.), було зазначено зниження ризику переломів хребта на 68%, зниження переломів стегна на 39% і ризику переломів хребців на 19% [12].

Одним із обмежень у використанні деносумабу є ризик гіпокальціємії через супутні захворювання, такі як мальабсорбція або хронічна хвороба нирок (ХХН). На відміну від бісфосфонатів деносумаб може призначатися пацієнтам із ХХН і пацієнтам зі ШКФ ≤ 35 мл/хв/1,73 м², але з обережністю, оскільки препарат швидко і значуще знижує кістковий обмін та блокує мобілізацію кальцію з кістки для захисту від гіпокальціємії [53, 54]. Тому всім пацієнтам, схильним до гіпокальціємії та порушень мінерального балансу, протягом 14 днів після введення деносумабу рекомендовано проводити клінічний моніторинг рівнів кальцію, магнію та фосфору в сироватці (зведені дані характеристики продукту (SmPC) Європейської агенції з лікарських засобів [55]). У подальших рекомендаціях SmPC наголошується на важливості виявлення пацієнтів із ризиком розвитку гіпокальціємії та усунення цього ризику шляхом забезпечення адекватного споживання кальцію й вітаміну D до початку терапії. Рівні кальцію в сироватці крові можна перевіряти перед кожною дозою деносумабу.

Небажані реакції, оцінені в III фазі дослідження FREEDOM, включали інфекції, запальні захворювання та злоякісні пухлини, а також ОНЩ, АПСК і гіпокальціємію [56]. Інфекцій, про які повідомлялося як про серйозні небажані реакції дослідження FREEDOM, включали кілька ділянок тіла, шлунково-кишковий і сечовий тракти, серце, шкіру та вухо, чисельно було вище в групі деносумабу проти групи плацебо, але відмінності були статистично не значущими [60].

У дослідженні задоволеності терапією, прихильності до деносумабу (DAPS) повідомлялося, що незалежно від послідовності лікування протягом 24 міс (алендронат упродовж 12 міс, а потім деносумаб протягом 12 міс або навпаки) учасники дослідження найчастіше обирали для подальшого лікування деносумаб, ніж алендронат (визначено на основі анкет) [69, 70].

Примітка. Ін'єкції деносумабу необхідно робити кожні 6 (± 1) місяців. Якщо інтервали між дозами триваліші, ефект препарату слабшає, і швидкість резорбції кістки швидко зростає [62, 63].

4. Терипаратид і абалопаратид (гормон паращитоподібної залози (ПТГ) і аналог білка, гормону паращитоподібної залози).

4.1. У жінок у постменопаузі з ОП і дуже високим ризиком переломів, наприклад з тяжкими або множинними переломами хребців, ми рекомендуємо лікування терипаратидом або абалопаратидом до 2 років для зменшення

хребцевих та нехребцевих переломів. (1/+++)

4.2. У жінок у постменопаузі з ОП, які пройшли курс лікування терипаратидом або абалопаратидом, ми рекомендуємо застосування антирезорбційної терапії ОП для підтримки збільшення щільності кістки. (1/+++)

Доказовість

Анаболічні агенти збільшують МЩК завдяки утворенню кісткової тканини при їхньому періодичному введенні (тобто щодня). Сьогодні є 2 ліцензованих пептиди, які вважаються анаболічними для кістки: ПТГ [1–34] (терипаратид) і аналог білка, зв'язаного з ПТГ (абалопаратид). Метааналіз порівняння терипаратиду з плацебо (рис.) продемонстрував зниження ризику переломів хребта і переломів хребців на 74 і 39% відповідно [12]. У дослідженні VERO (лікування переломів хребта в жінок з ОП) у пацієнок із дуже високим ризиком переломів терипаратид зменшував хребетні та клінічні переломи порівняно з ризедронатом [72].

Побічні ефекти застосування терипаратиду (20 мг) порівняно з плацебо включали більш часті запаморочення й судоми в ногах [73], а небажаними явищами на тлі прийому абалопаратиду, які привели до припинення дослідження, були нудота, постуральна гіпотензія, запаморочення, головний біль і серцебиття [74]. Також у ході метааналізу показано, що терипаратид і абалопаратид несуттєво підвищують уміст кальцію в сироватці крові та можуть призвести до гіперкальціємії. Тому рекомендується оцінювати рівень кальцію в сироватці крові перед його використанням, аби жоден з агентів не застосовувався в пацієнтів із підвищеним рівнем кальцію в сироватці.

Дослідження антирезорбційних препаратів, які призначають після скасування анаболічних, показали, що перші здатні зберігати і, можливо, навіть трохи посилювати їхні анаболічні ефекти [74, 75, 77–79]. Оскільки переваги анаболічної терапії швидко втрачаються після припинення лікування, більшість клінічних настанов рекомендують призначати після курсу терипаратиду або абалопаратиду (до 2 років) бісфосфонати, ралоксифен, деносумаб або менопаузальну ГТ.

Терипаратид і абалопаратид — єдині анаболічні агенти, схвалені сьогодні для лікування ОП. Інші анаболічні агенти (наприклад, ромосозумаб) пройшли або проходять випробування і можуть бути доступні в майбутньому.

Лікування цими препаратами потребує щоденної ін'єкції, цього не завжди вдається дотримуватися: через або небажання деяких пацієнтів, або неможливість чи складність дотримання такого режиму.

5. Селективні модулятори рецепторів естрогену (SERM)

5.1. У жінок у постменопаузі з ОП із високим ризиком переломів і нижченаведеними характеристиками рекомендують застосовувати ралоксифен або базедоксифен для зниження ризику переломів хребців. (1/++++)

Характеристики пацієнта. З низьким ризиком тромбозу глибоких вен (ТГВ) і ті, яким не підходять бісфосфонати або деносумаб, або з високим ризиком раку молочної залози (РМЗ).

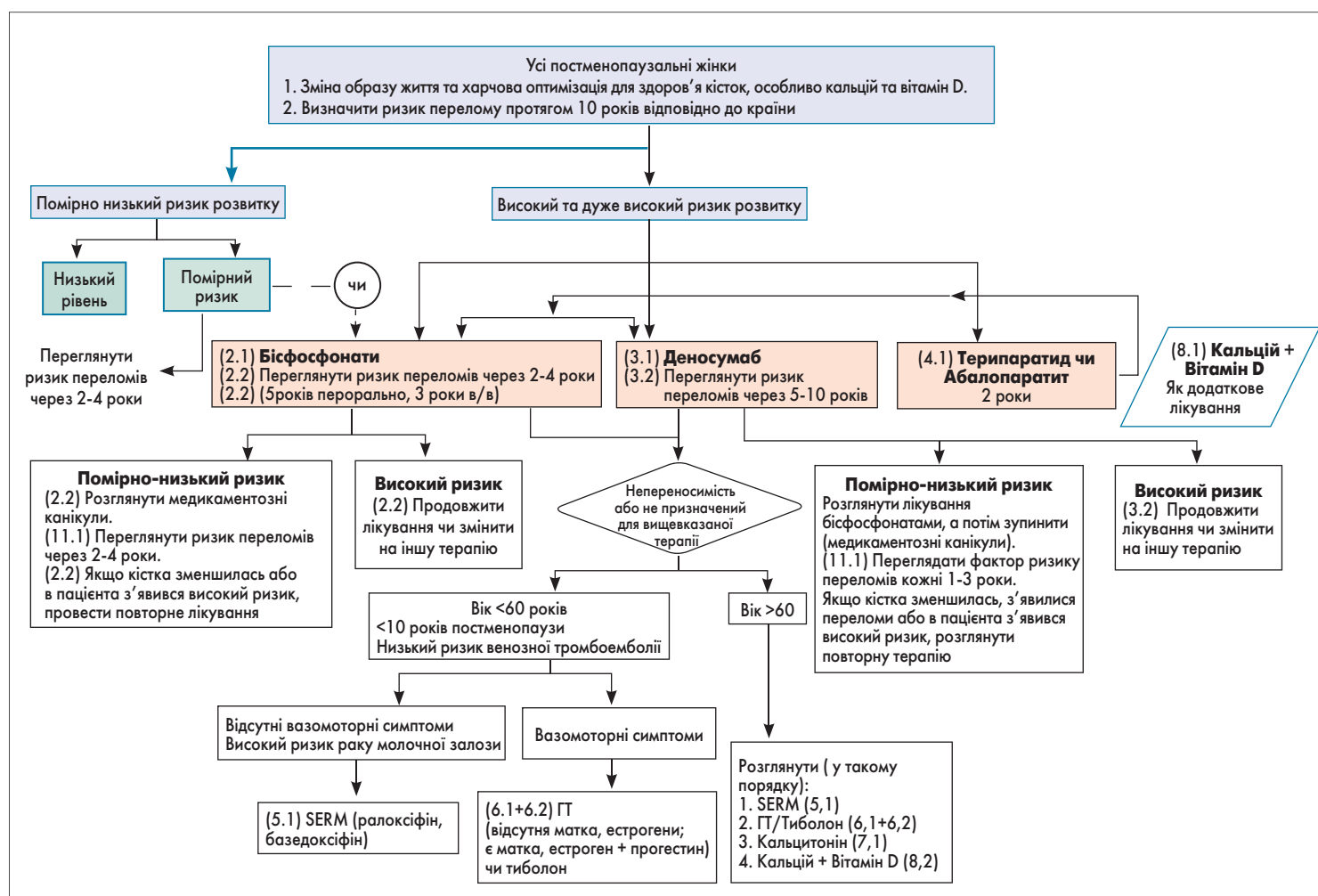


Рис. Алгоритм лікування постменопаузального ОП

Доказовість

Метааналіз, у ході якого порівнювали ралоксифен із плацебо (рис.), показав зниження ризику переломів хребта на 40%, але водночас відсутність істотного впливу на зниження ризику переломів тазостегнового суглоба чи хребців [12]. Кілька побічних ефектів, зокрема венозна тромбоемболія, приливи та судоми ніг, обмежують використання цих препаратів [83].

6. Менопаузальна ГТ і тиболон

6.1. У жінок у постменопаузі з високим ризиком переломів та нижченаведеними характеристиками пропонують менопаузальну ГТ, в якій естроген використовується тільки в жінок із гістеректомією, для запобігання всім типам переломів. (2/+++)

Характеристики пацієнта. Вік — <60 років або <10 років після менопаузи; з низьким ризиком ТГВ; яким не підходить лікування бісфосфонатами або деносумабом; з настирливими вазомоторними симптомами; з додатковими клімактеричними симптомами; без протипоказань; без попереднього інфаркту міокарда (ІМ) або інсульту; без РМЗ; згодний пройти менопаузальну ГТ.

6.2. У жінок у постменопаузі з ОП із високим ризиком переломів та нижченаведеними характеристиками ми пропонуємо тиболон для запобігання хребцевим та нехребцевим переломам. (2/+++)

Характеристики пацієнта. Вік — <60 років або <10 років після менопаузи; з низьким ризиком ТГВ; ті, яким не підходять бісфосфонати або деносумаб; з настирливими вазомоторними симптомами; з додатковими клімактеричними симптомами; без протипоказань; без попереднього ІМ або інсульту або високого ризику серцево-судинних захворювань; без РМЗ; згодний приймати тиболон.

Доказовість

Метааналіз, в якому порівнювали менопаузальну ГТ (естроген із прогестатеном або без нього) з плацебо (рис.), продемонстрував зниження ризику: переломів хребта — на 34%, переломів стегна — на 29% і переломів хребців — на 21% [12].

Кілька потенційних побічних ефектів, включаючи венозну тромбоемболію, інсульт, ІМ, рак (молочної залози, ендометрію, яєчника), деменцію, хворобу жовчного міхура і нетримання сечі, обмежують застосування цієї терапії [98].

Метааналіз, в якому порівнювали тиболон із плацебо (рис.), показав зниження ризику переломів хребта на 44%, відсутність значного впливу на зниження ризику переломів стегна і зниження ризику переломів хребців на 27% [12]. Кілька побічних ефектів, зокрема інсульт, виділення з піхви і кровотеча, обмежують використання цього препарату.

Комітет Європейського товариства ендокринологів не віддає перевагу естрогену і тиболону; численні дані щодо ГТ засновані на показаннях пацієнток із низьким ризиком переломів, тоді як дані щодо тиболону — пацієнток із їх високим ризиком. Переваги та ризики естрогену й тиболону необхідно оцінювати окремо для кожного конкретного випадку [102]. Співвідношення ризиків та користі відрізняється в різних жінок залежно

від їх потреб у лікуванні. Якщо менопаузальна ГТ здійснюється на тлі ОП і її припиняють, необхідно застосовувати альтернативні методи лікування ОП.

7. Кальцитонін

7.1. У постменопаузі пацієнткам із високим ризиком перелому на тлі ОП пропонують призначати назальний спрей кальцитонін, але лише тим, хто не переносить ралоксифен, бісфосфонати, естрогени, деносумаб, тиболон, абалопаратид або терипаратид, або тим, кому ці методи лікування не вважаються придатними. (2 /+)

Випробування з кальцитоніном для назального спрею ніколи не спричинили зниження ризику переломів; проте дослідження «Запобігання рецидивам остеопоротичних переломів» (PROOF) показало ефективність зниження перелому хребця (при дозі 200 МО, але не 100 або 400 МО кальцитоніну для назального спрею в день) [104].

Недавні дослідження змусили за сумніватися в безпеці довгострокового прийому кальцитоніну у вигляді назального спрею через підвищений ризик (перехресні та когортні дослідження, метааналіз) раку передміхурової залози, печінки та інших злоякісних новоутворень, хоча патофізіологічна теорія невідома [106, 107].

8. Кальцій та вітамін D

8.1. У жінок у постменопаузі з низьким МЩК і високим ризиком переломів на тлі ОП пропонують використовувати кальцій та вітамін D в якості доповнення до терапії ОП. (2/++)

8.2. У жінок у постменопаузі з високим ризиком переломів на тлі ОП, які не переносять бісфосфонати, естрогени, селективні модулятори рецепторів естрогену, деносумаб, тиболон, терипаратид і абалопаратид, рекомендують щоденний прийом добавки кальцію та вітаміну D для запобігання переломам стегна. (1/+++)

Усі жінки в постменопаузі з підтвердженим діагнозом ОП мають проходити скринінг із рівнем 25-гідроксिवітаміну D у сироватці. Перевага полягає в тому, що адекватний рівень 25-гідроксिवітаміну D у сироватці в жінок з ОП має становити не менше 20 нг/мл (50 нмоль/л), як зазначено в європейських довідниках, хоча в рекомендаціях Товариства рекомендується поріг у 30 нг/мл (75 нмоль/л), який часто можна спостерігати на тлі прийому вітаміну D 1000 МО на день.

9. Підхід до лікування або вибір із затверджених методів лікування

Метою лікування є зменшення переломів, зумовлених ОП. Таким чином, загальний підхід полягає в рекомендаціях із підтримки здоров'я кісток. До них належать: адекватне споживання кальцію та вітаміну D, вправи на стійкість і рівновагу, відмова від куріння, обмежене вживання алкоголю, відмова від наркотиків та оптимізація супутніх станів, які можуть спровокувати пошкодження кісток у всіх жінок у постменопаузі. Пацієнтам із високим ризиком переломів рекомендується лікування препаратами, погодженими для застосування за такими показаннями. Особам із низьким і середнім ризиком переломів рекомендують дотримуватися специфічних для тої чи

іншої країни рекомендацій з лікування, оскільки ризики переломів, значущість та вартість лікування варіюють залежно від рівня доходів.

У клінічній практиці виникнення одного перелому на тлі ефективної терапії в прихильного до лікування пацієнта підвищить доцільність зміни терапії. У таких випадках ми пропонуємо перейти на один з альтернативних методів лікування, які було згадано вище.

Алгоритм, запропонований на рис., може застосовуватися до окремої жінки в постменопаузі при розгляді терапії ОП. Ми розглядали жінок із високим ризиком переломів із попереднім переломом хребта або тазостегнового суглоба, або Т-показник МЩК $\leq -2,5$ на стегні або хребті, або 10-річний ризик перелому стегна $\geq 3\%$ в рік або ризик значного остеопоротичного перелому $\geq 20\%$.

10. Оптимальна тривалість терапії і канікули медикаментозного лікування

Є достатньо доказів щодо мінімального ризику лікування від 3 до 5 років за допомогою вищезгаданих методів. Однак побоювання з приводу АПСК і ОНЩ зумовили перегляд оптимальної тривалості терапії.

Вплив припинення небісфосфонатної терапії

Є дані, які демонструють, що ефекти всіх небісфосфонатних терапій (деносумаб, абалопаратид, терипаратид, селективний модулятор рецепторів естрогену, ГТ, тиболон і кальцитонін) зникають із припиненням терапії. Тобто приріст МЩК, який спостерігався протягом лікування цими речовинами, у разі припинення терапії швидко втрачається. Припинення прийому деносумабу асоційовано зі зменшенням МЩК на 6,6% в поперековому відділі хребта і на 5,3% — у загальному тазостегновому суглобі протягом перших 12 міс після припинення лікування [126, 127]. Фактично, є дані, які дають можливість припустити, що припинення застосування деносумабу, потужної антирезорбційної терапії може призвести до збільшення переломів хребців [128-131]. Кілька досліджень продемонстрували, що використання алендронату після анаболічного лікування збереже і, можливо, збільшить приріст МЩК [36, 136], і тому після анаболічної терапії зазвичай призначається алендронат.

Остеонекроз щелепи

ОНЩ — це незагоєна рана на слизовій оболонці порожнини рота з оголеною кісткою, яка триває >8 тиж і зазвичай пов'язана з інвазивною стоматологічною процедурою, такий як видалення зуба або імплантація, але також може виникати *de novo* [47]. Міжнародна цільова група з ОНЩ повідомила про асоціацію терапії бісфосфонатами і ОНЩ; абсолютний ризик ОНЩ у пацієнтів з ОП варіювався від 1 з 10 000 до 1 з 100 000 (або від 0,001 до 0,01%) [137]. Більш високі дози і більш часте використання бісфосфонатів і деносумабу були пов'язані з більш високим ризиком ОНЩ у разі онкопатології [138], але в цих пацієнтів є інші фактори ризику, такі як хіміо- і променева терапія. На сьогодні Американська стоматологічна асоціація не рекомендує зупиняти бісфосфонати для здійснення

стоматологічних процедур; проте, якщо видалення або імплантація зуба заплановані або тривають, початок сильної антирезорбційної терапії може бути відкладено до загоєння місця пошкодження [141]. І навпаки, Американська асоціація оральних і щелепно-лицевих хірургів рекомендує 2-місячну відпустку ліків для тих, хто понад 4 років приймав бісфосфонати [140]. Рутинна стоматологічна допомога також важлива для профілактики ОНЩ у пацієнтів, які отримують потужну антирезорбційну терапію [142, 143].

Консервативне лікування, таке як антибактеріальне полоскання рота, рекомендується в якості початкової терапії при ОНЩ від 0 до 2-ї стадії, тоді як хірургічне лікування і резекція рекомендується для 3-ї стадії ОНЩ [140]. Хоча були повідомлення про випадки використання терипаратиду, а також інших методів терапії в успішному лікуванні ОНЩ, аби встановити ефективність і достовірність, необхідно провести додаткові контрольовані дослідження [140].

Атипові переломи стегна

АПСК — це стресові переломи стегнової кістки, які розвиваються при нормальному або фізіологічному навантаженні. Перші такі випадки зафіксовані приблизно в 2007 р. [144, 145], тоді ж було озвучено думку про їхній можливий зв'язок із використанням бісфосфонатів. Ці переломи мають специфічні рентгенологічні характеристики, які були формалізовані ASBMR у визначенні випадку захворювання [146, 147] на підставі рентгенографічних критеріїв і низької травми. АПСК були найбільш вивчені відносно використання бісфосфонатів, але були зазначені з іншими ліками від ОП, включаючи деносумаб, оданакатиб і ромосозумаб [48]. Пацієнти часто відчувають біль у стегні або паху під час або після навантажень. Патогенез цих переломів незрозумілий, хоча висунуто низку гіпотез, де згадуються такі фактори, як форма стегна, генетичні та етнічні особливості [48].

11. Моніторинг

11.1. У жінок у постменопаузі з низьким МЩК і високим ризиком переломів, яких лікують від ОП, запропоновано проводити моніторинг МЩК за допомогою двохенергетичної рентгівівської абсорбціометрії в хребті й стегні кожні 1-3 роки для оцінки відповіді на лікування. (2 /+)

Технічне зауваження: Моніторинг РМК є альтернативним методом виявлення поганої відповіді або недотримання терапії.

Деякі експерти рекомендують вимірювати РМК до і через 3-6 міс після початку лікування [165]. Якщо зміна маркерів перевищує найменш значущу зміну (~40%), то однієї мети було досягнуто. Якщо маркери не змінюються, є кілька варіантів, які включають опитування пацієнта про прийом ліків, загальний стан, перевірка на наявність причин вторинного ОП або зміна ліків чи шляху введення.

Eastell et al. Osteoporosis in Postmenopausal Women. J Clin Endocrinol Metab, May 2019, 104(5):1595-1622.
doi: 10.1210/je.2019-00221.

Переклад з англ. Юлії Золотарьової

Огляд ферментозамісної терапії хвороби Гоше в епоху доступності вибору

За матеріалами Shoshana Revel-Vilk, Ari Zimran, Ізраїль; Jeff Szer, Австралія; Atul Mehta, Велика Британія
«Як ми лікуємо хворобу Гоше в епоху доступності вибору». British Journal of Haematology, 2018, 182, 467–480

Лікування хвороби Гоше (ХГ) сьогодні ускладнюється численними терапевтичними варіантами для окремого пацієнта, що робить вибір терапії складним для спеціалістів. Патогенезом усіх проявів захворювання є дефіцит глюкоцереброзидази, зумовлений генною мутацією, але клінічна картина та відповідь кожного з клінічних проявів на різні види терапії важко передбачити. Ферментозамісна терапія (ФЗТ) доступна з 1991 року і добре обґрунтована, вона ефективна і мінімально токсична. Цікаво, що три доступні ферменти є різними молекулами і були зареєстровані як нові препарати, а не як біосиміляри. У цій роботі представлено наш підхід до лікування ХГ в епоху наявності вибору, зокрема новий алгоритм лікування пацієнтів, в яких ХГ діагностовано вперше.

Хвороба Гоше характеризується накопиченням глюкозилцерамід-навантажених макрофагів у різних органах, особливо в ретикулоендотеліальній системі (рис. 1), що призводить до гепатоспленомегалії та гіперспленізму [1]. Інфільтрація кісткового мозку здатна спричинити інфаркт кістки, який клінічно може проявлятися як кістковий криз або призвести до остеонекрозу (рис. 2) і навіть патологічних переломів. Ці скелетні ускладнення є найважливішими незворотними наслідками неконтрольованої ХГ, вони значуще впливають на якість життя (ЯЖ) пацієнтів, а значить, їх слід усунути раннім початком специфічної терапії. У той час як вплив на центральну нервову систему традиційно вважається пов'язаним із ХГ 2 і 3 типів.

Діагностика ХГ може стати серйозною проблемою для лікарів — неспеціалістів із ХГ через широкую мінливість у віці, тяжкість, тип клінічних проявів та недостатню обізнаність у ранніх ознаках та симптомах [2]. Кожен 6-й пацієнт із ХГ повідомляв про затримку діагностики на ≥ 7 років після першої консультації з лікарем [3]. Пацієнти передусім зверталися до гематологів та педіатрів, причому найпоширенішими проявами хвороби були спленомегалія, тромбоцитопенія, анемія та біль у кістках. Консенсус із ранньої діагностики ХГ (GED-C) виявив 7 основних ознак, що вказують на ХГ 1 типу (ХГ1), а саме: спленомегалія, тромбоцитопенія, анемія, гепатомегалія, проблеми з кістками (біль, кризи, судинний некроз і переломи), гіперферитинемія та гаммопатія, та 2 основних змінних параметри: наявність ХГ у сімейному анамнезі та належність до ашкеназьких євреїв [3]. Додаткові основні прояви були ідентифіковані для ХГ 3 типу (ХГ3), а саме окуломоторні порушення, міоклонічна епілепсія, моторні порушення та кіфоз. Хворі на ХГ також можуть відчувати хронічну втому, що веде до функціональної втрати працездатності та негативно впливає на ЯЖ [4].

В ідеалі пацієнтів із такими рідкісними захворюваннями, як ХГ, мають лікувати спеціалісти,

бажано — багатопрофільна група фахівців національного центру передового досвіду, в яких є багатий досвід лікування різноманітних клінічних проявів та потенційних супутніх захворювань, пов'язаних або непов'язаних із ХГ.

Неспецифічна терапія

До появи ФЗТ симптоматичне лікування включало спленектомію та ортопедичну хірургію, певна кількість пацієнтів перенесли аlogenну трансплантацію кісткового мозку. Спленектомія була показана хворим із масивною спленомегалією і тяжким гіперспленізмом, затримкою росту в дітей та різними механічними або судинними ускладненнями [5]. Після спленектомії в більшості пацієнтів розвивалися кісткові ускладнення (зазвичай остеонекроз великих суглобів), прогресуюча гепатомегалія зі схильністю до порушення функції печінки (а в тяжких випадках навіть цироз) та вищий ризик смерті від септицемії (пропорційна смертність 9,2) [6]. Поява ФЗТ дала можливість майже ніколи не вдаватися до спленектомії, яку взагалі слід уникати.

Ортопедична хірургія поки що доволі часто потрібна, в основному артропластика (наприклад, ревізії) — через

остеонекроз, що виникав до появи ФЗТ. Успіх хірургічного втручання в разі ХГ підвищується за умови ефективної багатофільної підготовки, зокрема за участю гематолога (для профілактики надмірної кровотечі) [7], терапевта (для запобігання інфекції, якщо потрібно) та анестезіолога (для загального планування, включаючи запобігання кровотечі) [8].

Ферментозамісна терапія

Поява ФЗТ у 1991 р. була сприйнята як справжня революція в лікуванні пацієнтів із ХГ [9]. Це було втіленням мрії Роско Брейді, який вперше висловив цю концепцію в 1966 р. [10], через рік після розмежування спадкової недостатності глюкоцереброзидази як етіології ХГ [11]. Однак знадобилося понад 25 років інтенсивних досліджень до виділення ферменту з людської плаценти з подальшою модифікацією глікоформи білка для націлювання його на макрофаги [12].

Цей прорив у лікуванні ХГ подарував надію не тільки пацієнтам з іншими порушеннями лізосомального накопичення, але й численним когортам хворих, які страждають на рідкісні захворювання.

Доступна сьогодні ФЗТ

Алглюцеразу, виділену з плаценти, у середині 1990-х років було замінено людською рекомбінантною іміглюцеразою, отриманою з яєчників китайського хом'яка, — вона була єдиною ФЗТ, доступною протягом майже 15 років. У 2010 та 2012 рр. на ринку з'явилася ген-активована людська рекомбінантна глюкоцереброзидаза, велаглюцераза альфа та людська рекомбінантна таліглюцераза альфа, отримана з рослинних клітин (Елелісо, Pfizer), відповідно. Історично ці «нові ферменти» почали широко застосовуватися до їх офіційної реєстрації — протягом 2009 року під час дефіциту іміглюцерази в усьому світі [13]. Сьогодні доступність цих 3 препаратів ФЗТ може різнитися між країнами.

Безпека та ефективність

Загалом ФЗТ як метод терапії є дуже безпечною для пацієнтів усіх вікових категорій. Це було підтверджено в клінічних дослідженнях, у фармаконагляді кожного з виробників та через реєстри захворювання або препаратів. Авторам невідомо про випадки смерті або незворотних пошкоджень унаслідок тяжких побічних реакцій на препарати. Лише в деяких випадках розвивалися анафілактичні реакції, зазвичай під час першої або другої інфузії, і більшість зазначених побічних явищ (ПЯ) були легкими та помірними і минулими і не призводили до припинення терапії. Алергічні реакції ефективно лікували попереднім застосуванням препаратів, уповільненням швидкості інфузії або переходом на інший препарат ФЗТ. Повідомлялося про антитіла до препаратів в 1-53% пацієнтів, але вони в основному не були асоційовані з анафілактичною реакцією або пригніченою відповіддю на ФЗТ, а їх загальне клінічне значення ще потребує з'ясування. Інші аспекти безпеки включають можливість забезпечити лікування вдома [15], зачаття та продовження лікування протягом усієї вагітності [16]. Довготривалі ПЯ, пов'язані з ФЗТ, перш за все включають збільшення ваги (~10% пацієнтів мають збільшення маси тіла (МТ) на >10% від вихідного показника), метаболічний синдром (передусім ожиріння печінки) та клінічний цукровий діабет (до 8% пацієнтів) [17].

Щодо ефективності, то слід ще раз наголосити, що ФЗТ дала можливість поліпшити перебіг ХГ; фактично, коли ФЗТ починають вчасно, тобто до розвитку незворотних скелетних ускладнень, у більшості пацієнтів спостерігається фенотип нормальної здорової людини, захворювання якої обмежено необхідністю отримувати інфузії 1 раз на 2 тижні (РДТ) [18]. Після перших кількох років перебування на ФЗТ можливе тимчасове переривання лікування («відпочинок від препаратів») на кілька тижнів чи місяців, наприклад через відпустку, без шкоди для подальшого підтримання високої ЯЖ [19].

Різні режими дозування показали істотне поліпшення і навіть нормалізацію цитопенії (зазвичай радше для гемоглобіну, ніж для тромбоцитів), за винятком хворих на тромбоцитопенію після спленектомії, які демонструють швидку нормалізацію кількості тромбоцитів навіть

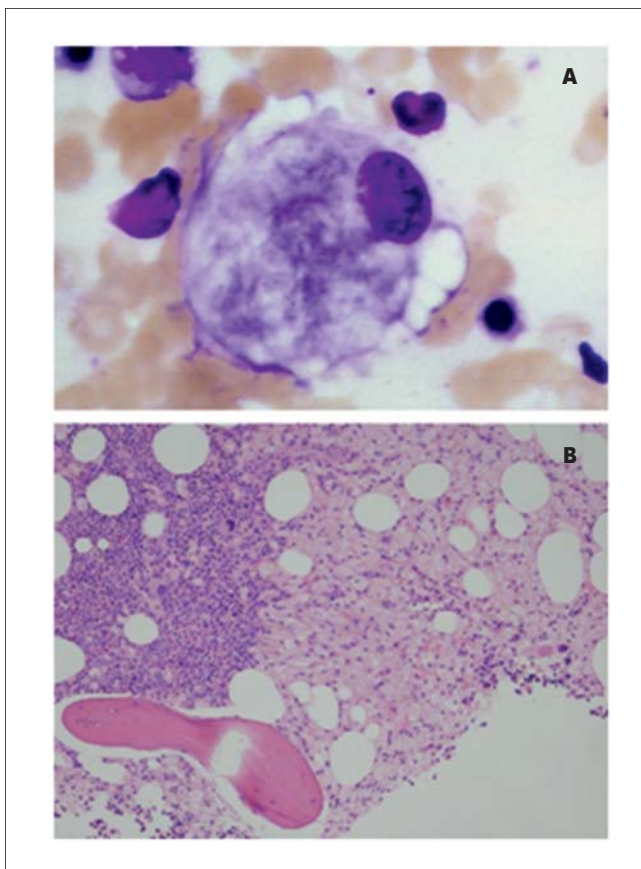


Рис. 1. (А) Аспірат кісткового мозку, що показує характерні ліпід-навантажені макрофаги при ХГ. Оригінальне збільшення $\times 100$; (В) Трефін-біопсія кісткового мозку свідчить про заміну нормального кісткового мозку ненормальними макрофагами. Оригінальне збільшення $\times 100$

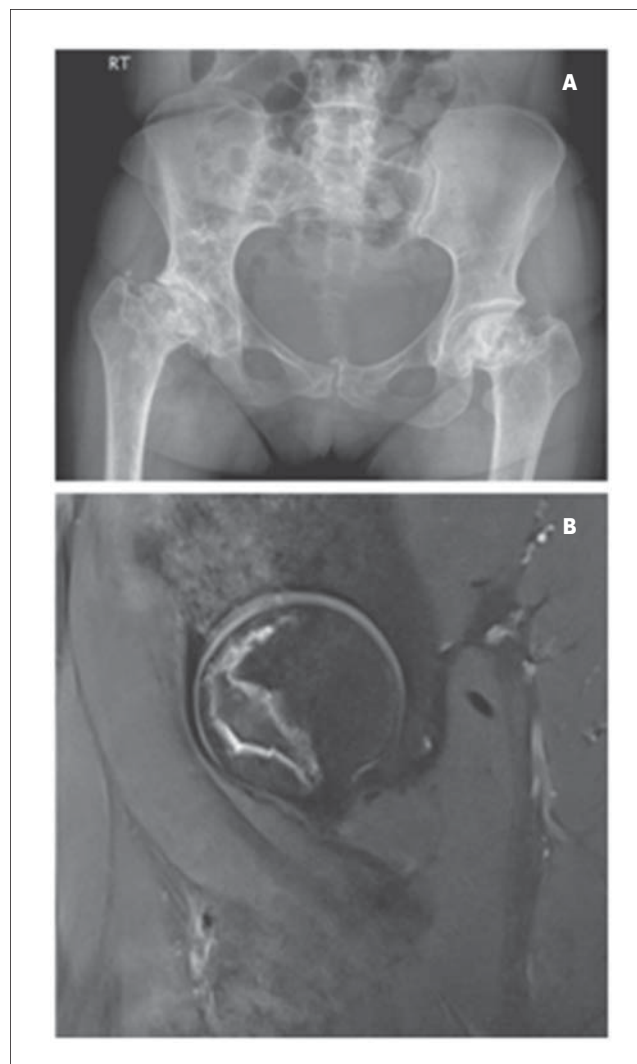


Рис. 2. (А) Тривалий остеонекроз обох голівок стегнової кістки, що викликає тяжкий остеоартроз кульшових суглобів у пацієнта після спленектомії до доступності ФЗТ (зображення надано доктором Е. Лебель — педіатричний ортопедичний відділ, відділ ортопедичної хірургії, Медичний центр Шаарей-Цедек, м. Єрусалим, Ізраїль); (В) Магнітно-резонансна томографія лівої голівки стегнової кістки в безсимптомного 41-річного пацієнта з ХГ 1 типу, через 10 років після початку ФЗТ, що показує чітко окреслені ділянки периферичної гіперінтенсивності Т2, пов'язані зі збільшенням порожнини кісткового мозку, що відповідає інфаркту кістки. Незвичайно зберігається сферичність голівки стегнової кістки (зображення надано професором П. Робертсон — кафедра радіології, Королівська лікарня Мельбурна, Парквілл, VIC3050, Австралія)

Таблиця. Ефективність препаратів ФЗТ у дозі 60 Од/кг маси тіла на місяць (Дані з опублікованих клінічних досліджень)*				
	Іміглюцераза (Grabowski та співавт., 1995)	Велаглюцераза (Zimran та співавт., 2010)	Таліглюцераза (Zimran та співавт., 2011)	Еліглустат (не зареєстрований в Україні); (Mistry та співавт., 2015)
Тривалість	9 місяців	9 місяців	9 місяців	12 місяців
n	15	12	16	20
Гемоглобін	+23,7	+19,2	+19,3	+5,7
Тромбоцити	+43,5	+67,6	+72,1	+32
Печінка	-21,4	-18,2	-11,1	-5,2
Селезінка	-47,1	-49,5	-38,0	-27,7
Хітотріозидаза	НД	74,2	-50,0	-28,0
Примітка. НД – недоступний. Значення представлені у відсотках різниці. * Дані отримано не з прямих порівняльних досліджень у різних групах нелікованих пацієнтів, неоднорідних за віком, тяжкістю клінічних проявів та генотипом, тому порівняльний статистичний висновок зробити неможливо.				

на дуже малих дозах [20], зменшення гепатоспленомегалії (навіть дуже збільшена селезінка може повернутися до майже нормального стану), полегшення болю в кістках (до поліпшення на візуалізації кісток, таких як бал інфільтрації кісткового мозку (БМВ) [21], візуалізацію кількісного хімічного зсуву (QCSI) [22], мінеральну щільність кісток (BMD) [23] або навіть, хоча й набагато повільніше, зміни на рентгенівських знімках, наприклад товщина кортикального шару кісток [24]. Після ініціювання ФЗТ ми очікуємо значне поліпшення через 6 місяців чотирьох класичних ключових параметрів захворювання; однак тромбоцити можуть бути стійкими до ФЗТ, повільно або погано реагувати.

У пацієнтів із незадовільною відповіддю якщо ми використовували один із препаратів ФЗТ, ми схильні переходити на інший (з приблизно 40% можливістю продемонструвати поліпшення: так званий «бустер-ефект») [25]. Також ми розглядаємо зміну методу лікування, наприклад на еліглустат (не зареєстрований в Україні), спираючися на звіт про покращення після років слабкої відповіді на ФЗТ [26]. Утім, необхідно більше даних, оскільки не спостерігалось «бустер-ефекту» на тромбоцити в дослідженні з переходом на інший метод [27]. Водночас, і це справедливо для будь-якого пацієнта із субоптимальними показниками відповіді, завжди необхідно перевіряти антитіла до препарату і виключати супутні захворювання (а саме імунну тромбоцитопенію) [28].

Щодо інших особливостей захворювання, то ФЗТ продемонструвала сприятливий вплив на ріст у дітей [29], зменшення втоми [30], відновлення уражень легень, зменшення поліклональної (але не моноклональної) гаммопатії [31] та вплив на імунну дисрегуляцію, пов'язану з ХГ [32]. ФЗТ не впливає на літичні ураження, інфаркт або остеонекроз кісток та, як правило, на масивну лімфаденопатію (включаючи «гошероми») [33]; оскільки ФЗТ не перетинає гематоенцефалічний бар'єр, вона не впливає на нейропатичні прояви ХГ2 або ХГ3. Відомі випадки позитивного впливу ФЗТ на деякі неврологічні прояви (зокрема, гіпотонічність), але останні зазвичай є вторинними до системного прояву тяжкого перебігу ХГ [34]. Ми виявили, що ФЗТ сприятливо діє на перебіг вагітностей у наших симптоматичних пацієнток, зокрема зменшуючи епізоди кровотеч під час вагітності, пологів і після пологів, у кількох пацієнток покращився загальний результат після перенесених попередніх повторних викиднів [35].

Яку дозу ФЗТ ми маємо призначати нашим пацієнтам?

Коли був лише один варіант ФЗТ, процес прийняття рішення включав два ключових питання: коли починати ФЗТ та який режим дозування застосовувати? Показання до ФЗТ включали всі симптоми та прояви, які продемонстрували поліпшення під час терапії, а саме анемію, тромбоцитопенію, захворювання кісток, гепатомегалію та спленомегалію. Питання дозування часто ставало темою тривалих емоційних дебатів між прихильниками високих і низьких доз і зазнавали зовнішнього тиску [36]. Урешті-решт залежність доза-відповідь було підтверджено науковцями – спочатку в процесі ретроспективного аналізу даних реєстру [37], пізніше – у проспективних рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях порівняння доз у пацієнтів, які раніше не отримували лікування [38]. У всіх цих наукових роботах, за наявності різниці, кращі середні результати завжди спостерігалися в групах вищих доз порівняно з нижчими.

Чи всі препарати ФЗТ однакові?

Таблиця демонструє результати ефективності основних досліджень кожного препарату ФЗТ у високій дозі 60 одиниць/кг МТ РДТ. Незважаючи на те, що таблиця не відображає порівняльні дослідження, здається, що всі препарати ФЗТ є схожими, що також підтверджено у недавньому Кокранівському огляді (Shemesh та співавт., 2015).

Зважаючи на відсутність надійних рекомендацій щодо початку терапії (включаючи режим дозування), поява нових препаратів ФЗТ викликала нові дилеми лікування. Наприклад, яку ФЗТ обрати пацієнтам із вперше діагностованою хворобою або який новий засіб коли і навіщо призначити хворим, які протягом багатьох років отримували лікування одним препаратом ФЗТ. Для аналізу аналогічності та відмінності різних препаратів ФЗТ можна також розглянути інші фактори. Вартість є не менш важливим чинником, але єдиної фіксованої міжнародної ціни

ні на жоден препарат немає, а за своєю вартістю ФЗТ відрізняється не лише в різних країнах, але іноді в різних закладах охорони здоров'я в одній країні на сьогодні. З точки зору соціальної справедливості, слід починати ФЗТ із якомога дешевих препаратів з режиму високих доз і зменшувати їх поступово, якщо в цьому буде потреба.

Терапевтичні цілі та концепція нормалізації

Тим часом було опубліковано консенсусний документ, в який увійшли 42 повідомлення про оцінку результату [42]. Крім традиційних цілей щодо гематологічних, вісцеральних та кісткових проявів, у документі були описи поліпшення ЯЖ, утоми та соціальної активності, а також раннє виявлення та профілактика довгострокових ускладнень або супутніх захворювань. Хоча практична реалізація всіх цих рекомендацій у повсякденному веденні пацієнтів є доволі проблематичною, це водночас дає більш широку та амбітну надію на значне усунення будь-яких ускладнень, пов'язаних із ХГ. Можливо, ця оцінка результату стане основою для використання нашої пропозиції застосовувати нормалізацію як кінцеву мету лікування та інструменту для порівняння різних методів терапії та різних схем дозування.

Список літератури знаходиться в редакції.
За матеріалами: Revel-Vilk Sh., Szer J., Mehta A., Zimran A. How we manage Gaucher Disease in the era of choices. British Journal of Haematology, 2018, 182,467–480. doi: 10.1111/bjh.15402.

Надруковано за підтримки Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Бі.» в Україні.

PP-ELE-UKR-0014



ПЕРША ФЕРМЕНТОЗАМІСНА ТЕРАПІЯ
НА ОСНОВІ РОСЛИННИХ КЛІТИН
СХВАЛЕНА FDA^{1,2}



ЗАПОБІГАЄ РОЗВИТКУ КІСТКОВИХ КРИЗІВ¹
ЗМЕНШУЄ ОРГАНОМЕГАЛІЮ¹
ПОКРАЩУЄ ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ¹

БЕЗПЕЧНА, ЕФЕКТИВНА ТА ДОСТУПНА ТЕРАПІЯ ХВОРОБИ ГОШЕ 1 ТИПУ^{2,3}

Література: 1. Taliglucerase alfa: safety and efficacy across 6 clinical studies in adults and children with Gaucher disease A Zimran, B Wajnrajch, B Hernandez et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2018) 13:36 <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0776-8>. 2. FDA Approves Elelyso FDA Approves New Orphan Drug Elelyso to Treat a Form of Gaucher Disease доступно за посиланням <https://www.drugs.com/new-drugs/fda-approves-new-orphan-drug-elelyso-gaucher-3206.html> від 12.02.2020. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕЛЕЛІСО затверджено Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17.01.2020 № 91. Реєстраційне посвідчення № UA/14379/01/01.

ЕЛЕЛІСО (таліглюцераза альфа) – порошок ліофілізований для розчину для інфузії, по 200 ОД препарату у флаконі у картонній коробці.
КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ. Показання. Елелісо рекомендований для лікування пацієнтів з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше 1-го типу. **Протипоказання.** Тяжкі алергічні реакції на таліглюцеразу альфа або інші компоненти препарату в анамнезі. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Не встановлено. **Особливості застосування.** Через можливий розвиток анафілаксії слід бути готовим надати належну медичну допомогу, коли застосовується Елелісо. Клінічні дослідження Елелісо не включали достатньої кількості пацієнтів віком від 65, щоб визначити, чи відрізняється їхня відповідь на лікування від відповіді пацієнтів молодшого віку. Елелісо слід застосовувати під час вагітності лише у випадку очевидної необхідності. Жінки з хворобою Гоше 1-го типу мають підвищений ризик викиднів, якщо не лікувати та не контролювати симптоми хвороби до зачаття та під час вагітності. Вагітність може загострювати наявні симптоми хвороби Гоше 1-го типу або спричинити її нові прояви. Прояви хвороби Гоше 1-го типу можуть призвести до несприятливих наслідків вагітності, у тому числі гепатоспленомегалії, яка може перешкоджати нормальному росту плода, і тромбоцитопенії, яка може спричинити виникнення кровотечі і крововиливу. Невідомо, чи проникає препарат Елелісо у грудне молоко людини. Оскільки багато лікарських засобів проникають у грудне молоко людини, препарат слід з обережністю застосовувати жінкам, які годують груддю. Оскільки під час клінічних досліджень з таліглюцеразою альфа повідомлялося про запаморочення, пацієнтам слід знати про реакцію їхнього організму на препарат Елелісо перед тим, як керувати автотранспортом або іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза для лікування дорослих, які раніше не отримували терапії, і дітей становить 60 одиниць/кг маси тіла кожні 2 тижні у вигляді 60–120-хвилинної внутрішньовенної інфузії. Пацієнтам, які раніше отримували лікування іміглюцеразою в стабільному дозуванні, при переході з іміглюцерази на препарат Елелісо рекомендується починати лікування препаратом Елелісо у такій самій дозі. Інструкції щодо приготування та застосування дивіться повну інструкцію для застосування Елелісо. **Побічні реакції.** У клінічних дослідженнях застосування препарату Елелісо (у вигляді початкової терапії та після переходу з лікування іміглюцеразою) найчастішими (≥5 %) побічними реакціями були свербіж, гарячі приливи, головний біль, біль у суглобах, біль у кінцівках, біль у животі, блювання, підвищена втомлюваність, біль у спині, запаморочення, нудота та висип. Більш детальну інформацію дивіться повну інструкцію для застосування Елелісо. **Фармакологічні властивості.** Елелісо – це рекомбінантний аналог лізосомальної глюкоцереброзиди людини, який каталізує гідроліз глюкоцереброзиду з утворенням глюкози і цераміду, знижуючи кількість накопиченого глюкоцереброзиду. Поглинання препарату в клітинні лізосоми опосередковується зв'язуванням ланцюгів олігосахаридів манози Елелісо зі специфічними рецепторами манози на поверхні клітини, що призводить до інтерналізації та подальшого транспортування до лізосоми. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повею інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Реєстраційне посвідчення** № UA/14379/01/01, затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України 17.01.2020 № 91.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Бі.» в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12, БЦ «Горизонт парк». Тел. (044) 391-60-50. <https://www.pfizermed.com.ua>

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® ХК

Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж®: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж® ХК: 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® ХК: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж®: Дія зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж® ХК: 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 інструкції в інструкції 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**

M. Ziyreka, S. Kahramana, E. Ozdemirb, A. Doganb

Монотерапія метформіном значно зменшує товщину епікардіальної жирової тканини у хворих на цукровий діабет 2 типу

Порушення балансу між про- та протизапальними цитокінами, які виділяє вісцеральна жирова тканина (ВЖТ), призводить до патогенезу деяких серцево-судинних і метаболічних порушень, зокрема інсулінорезистентності (ІР). Епікардіальна жирова тканина (ЕЖТ) є різновидом ВЖТ, але в основному вона зосереджена вздовж коронарних артерій. У різних дослідженнях було продемонстровано позитивну кореляцію ЕЖТ із серцево-судинними захворюваннями. Через високу поширеність цукрового діабету (ЦД) 2 типу в усьому світі його профілактика та лікування стали серйозною проблемою національних систем охорони здоров'я. Найчастіше в терапії цього захворювання використовують метформін, який позитивно впливає на ВЖТ і масу тіла. З огляду на здатність метформіну зменшувати масу ВЖТ, у цьому проспективному дослідженні була проаналізована можлива сприятлива дія метформіну на масу ЕЖТ, що є складовою ВЖТ, і індекс маси тіла (ІМТ).

ВЖТ анатомічно розташована навколо певних органів і вважається ендокринним органом, який виділяє різні адипокіни, що впливають як на прилегли, так і на віддалені тканини. Як уже зазначалося, дисбаланс між про- та протизапальними адипокінами, що їх виділяє ВЖТ, спричиняє розвиток патогенезу серцево-судинних і метаболічних порушень, у тому числі ІР [1]. На відміну від клітин підшкірної жирової основи вісцеральні адипоцити характеризуються зниженою чутливістю до антиліполітичної дії інсуліну і підвищеною — до ліполітичної дії катехоламінів. Це призводить до активізації ліполізу вісцерального жиру і надходженню великої кількості вільних жирних кислот (ВЖК) у портальну циркуляцію, а потім — у системний кровообіг. Висока концентрація жирних кислот у портальній вені порушує функцію печінки і веде до розвитку гіперліпемії, гіперінсулінемії і дисліпідемії. Тривала циркуляція ВЖК стає причиною розвитку ІР у скелетних м'язах та ендотелії судин, зумовлює виникнення ендотеліальної дисфункції, погіршує опосередковану інсуліном вазодилатацію.

ЕЖТ в основному розміщена в атріовентрикулярних і міжшлуночковій борознах, уздовж основних гілок вінцевих артерій, меншою мірою навколо передсердь, над вільною стінкою правого і над вершиною лівого шлуночка (ПШ, ЛШ відповідно) [2].

З'являється все більше доказів, що біоактивні молекули, які виділяються ЕЖТ, можуть безпосередньо впливати на товщину інтими і регулювати вазомоторну функцію [3], що має пряму асоціацію з коронарним атеросклерозом (АС) [4]. З огляду на передбачуваний проатерогенний ефект ЕЖТ, кілька клінічних випробувань продемонстрували позитивну кореляцію між товщиною ЕЖТ і коронарним АС [5–7]. Хоча точний механізм дії метформіну досі невідомий, препарат вважається золотим стандартом у лікуванні хворих на ЦД 2 типу [8]. Крім ефекту зниження рівню глюкози метформін сприятливо впливає на масу тіла, передусім завдяки зниженню ВЖТ [9]. В описуваному дослідженні проаналізували вплив метформіну на товщину ЕЖТ та зниження ІМТ у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Методи Популяційне дослідження

У цьому проспективному обсерваційному дослідженні було обстежено пацієнтів, які поступили в амбулаторію внутрішніх хвороб у період із 1 вересня 2015 по 31 травня 2016 року. Хворі з ІМТ <20 та >35 кг/м² або з незадовільними результатами ехокардіографії (ЕхоКГ) були виключені з дослідження. Усього було відібрано 47 пацієнтів із нещодавно діагнованим ЦД 2 типу, яким була призначена монотерапія метформіном. Клініко-демографічні особливості учасників було зафіксовано. Усіх пацієнтів було поінформовано про дослідження, усі вони надали письмову згоду. Дослідження отримало схвалення місцевого комітету з етики.

Протокол дослідження

Перед початком монотерапії метформіном у всіх учасників було зафіксовано ІМТ (ІМТ₀) та проведено трансторакальну ЕхоКГ (для оцінки товщини ЕЖТ — ЕЖТ₀). Усім учасникам призначено метформін у дозі 1000 мг двічі на день. Через 3 міс лікування проведено перерахунок ІМТ (ІМТ₃), а трансторакальну ЕхоКГ проведено повторно для вимірювання товщини ЕЖТ (ЕЖТ₃). Отримані дані статистично проаналізовані.

Вимірювання товщини ЕЖТ

У всіх пацієнтів, яким проводили детальну двовимірну (2D), М-режим, доплерографію та тканинну доплерографічну трансторакальну ЕхоКГ, використовували стандартні методики до початку монотерапії метформіном та після трьох місяців лікування. ЕхоКГ виконали два досвідчені кардіологи, клінічні та демографічні дані суб'єкта їм були невідомі. Кожному учаснику було проведено 2D-керувану трансторакальну ЕхоКГ у М-режимі, застосовуючи доступне в продажу обладнання (Aplio 500, Toshiba, Irvine, Каліфорнія, США).

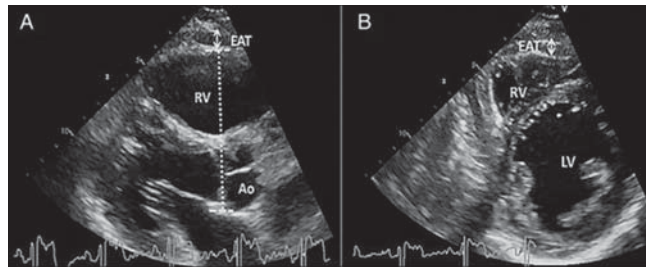


Рис. 1. Вимірювання товщини ЕЖТ: А — парастернальний доступ по довгій осі; В — парастернальний доступ по короткій осі (Ao — аорта; EAT — ЕЖТ; LV — ЛШ; RV — ПШ)

Стандартні парастернальні та апікальні проекції були отримані в лівому бічному положенні. ЕЖТ візуалізували як вільний простір між зовнішньою стінкою міокарда та вісцеральним шаром перикарда (рис. 1).

Товщину ЕЖТ вимірювали перпендикулярно по вільній стінці ПШ протягом трьох серцевих циклів у кінці діастолі. Парастернальні обстеження по довгій і короткій осі забезпечили найбільш точне вимірювання ЕЖТ у ПШ, з оптимальною орієнтацією курсора променя в кожному обстеженні. Максимальну товщину ЕЖТ вимірювали в точці по вільній стінці ПШ уздовж середньої лінії ультразвукового променя, перпендикулярної до аортального кільця, що використовується як анатомічний орієнтир для цього виду. За середньошлуночковим парастернальним доступом по короткій осі максимальну товщину ЕЖТ визначали по вільній стінці ПШ уздовж середньої лінії ультразвукового променя, перпендикулярно до шлуночкової перегородки по середній хорді та верхівці папілярного м'яза, як анатомічні орієнтири. Проаналізовано середні значення трьох серцевих циклів у кожному ехокардіографічному обстеженні.

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз проводився за допомогою програмного забезпечення SPSS, версія 16.0 (IBM, Chicago, IL). Дані були виражені у вигляді середнього ± стандартного відхилення для безперервних та у вигляді підрахунків та відсотків — для категоричних змінних. Тест Ст'юдента використовували для порівняння безперервних, тоді як тести χ^2 і Фішера — категоричних змінних.

Кореляції безперервних змінних оцінювали за допомогою кореляційного аналізу Пірсона. Значення 0–0,3 вказували на слабку, 0,3–0,7 — проміжну, а 0,7–1,0 — сильну кореляцію. Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Результати

Крім семи пацієнтів, виключених з експерименту через непереносимість метформіну протягом періоду спостереження, було проаналізовано дані 40 осіб. Серед учасників дослідження 23 (57,5%) були чоловіки, середній вік становив $48,6 \pm 1,99$ року. Артеріальну гіпертензію мали 14 (35%) пацієнтів, 12 (30%) — гіперліпідемію, 13 (32,5%) — курили. Середнє значення рівня глюкози в крові натще становило $280,38 \pm 14,88$ мг/дл до початку монотерапії метформіном, після 3-місячної терапії ці показники знизилися до $129,01 \pm 17,00$ мг/дл. Суттєво також за цей період зменшилася товщина ЕЖТ (ЕЖТ₀ — $5,07 \pm 1,33$ мм проти ЕЖТ₃ — $4,76 \pm 1,32$ мм; $p < 0,001$) (рис. 2А).

Крім того, після 3 міс монотерапії метформіном знизився ІМТ ($28,27 \pm 2,71$ кг/м² проти $27,29 \pm 2,10$ кг/м²; $p < 0,0001$) (рис. 2В).

Після завершення дослідження науковці проаналізували кореляцію між зниженням ЕЖТ (сформульовано як ЕЖТ₀-ЕЖТ₃) та середнім рівнем глюкози в крові натще до початку монотерапії метформіном та ІМТ₀. Було встановлено статистично незначущу позитивну кореляцію між зниженням ЕЖТ та середнім рівнем глюкози натще до початку терапії ($r = 0,19$; $p = 0,056$) та ІМТ₀ ($r = 0,17$; $p = 0,053$).

Обговорення

У цьому дослідженні виявлено, що монотерапія метформіном суттєво зменшує товщину ЕЖТ та знижує ІМТ вже на 3-му міс лікування.

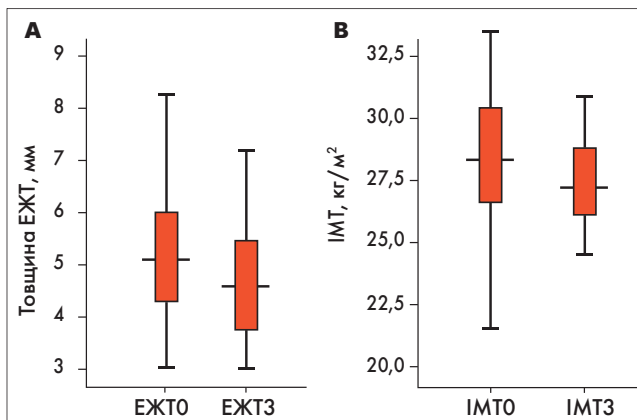


Рис. 2. Вплив монотерапії метформіном:

А — на товщину ЕЖТ (ЕЖТ₀ — товщина ЕЖТ до початку лікування; ЕЖТ₃ — товщина ЕЖТ після 3 міс лікування); В — на зниження ІМТ (ІМТ₀ — ІМТ до початку лікування; ІМТ₃ — ІМТ після 3 міс лікування)

Було проведено чимало досліджень із визначення впливу ЕЖТ на серцево-судинні захворювання через її життєво важливу ендокринну функцію та близьке анатомічне розташування поряд із коронарними артеріями. Махабаді та співавт. показали наявність зв'язку між серцево-судинними факторами ризику, інфарктом міокарда та товщиною ЕЖТ [10], Кавальканте та співавт. виявили очевидну асоціацію між субклінічним коронарним АС, метаболічним синдромом, діастолічною дисфункцією та товщиною ЕЖТ [11]. У нещодавно опублікованому дослідженні Ебезіда та співавт. також зроблено висновок, що більший об'єм ЕЖТ пов'язаний із більшою кальцифікацією коронарної артерії [12], а Ву та співавт. показали, що товщина ЕЖТ позитивно корелює з обструктивною ІХС [13].

Хоча точний механізм дії невідомий, для пояснення цього зв'язку було висунуто кілька гіпотез. ЕЖТ — це метаболічно активний склад жиру, багатий на прозапальні та проатерогенні цитокіни, зокрема інтерлейкін (ІЛ)-1 β , ІЛ-6 та фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α) [14]. У недавньому дослідженні Vrselja та співавт. виявили, що рівень ФНП- α був вищим у пацієнтів із ішемічною хворобою серця (ІХС) (15) Крім того, Eiras і співавт. зазначили, що ступінь ІХС пов'язаний з експресією мРНК ІЛ-6 в ЕЖТ [16].

ЕЖТ має таке ж ембріологічне походження, що й мезентеріальний і сальниковий жир [17, 18]. Усі вони тісно охоплюють внутрішні органи, і фасціальний бар'єр між ними відсутній [19]. Це наводить на думку, що ЕЖТ може мати ендокринний і паракринний вплив на сусідню коронарну стінку артерії, що з часом призводить до розвитку атеросклеротичної бляшки [20–22]. Ці дані наголошують потенційну роль збільшення товщини ЕЖТ у розвитку АС. Отже, можна стверджувати, що зниження ЕЖТ прямо корелює з виробленням меншої кількості прозапальних і проатерогенних цитокинів і меншою ймовірністю розвитку АС.

Сьогодні метформін рекомендований як препарат першої лінії для використання в якості монопрепарату в лікуванні хворих на ЦД 2 типу. Вважається, що це впливає на певні аспекти метаболізму організму, оскільки метформін пригнічує печінковий глюконеогенез, збільшує периферичне поглинання глюкози й знижує потребу в інсуліні [8]. Вплив метформіну на масу тіла та ВЖТ вивчався в численних наукових експериментах. У недавньому дослідженні Alfaras та співавт. продемонстрували на мишах здатність метформіну знижувати вагу протягом перших тижнів лікування, не впливаючи на споживання їжі та енерговитрати [23]. Яновський та співавт. показали, що метформін значуще знижував масу тіла в дітей з ІР [24], тоді як Tokubuchi та співавт. виявили, що лікування метформіном сприяє суттєвому зменшенню вісцеральної жирової маси, імовірно, через потенційне перенесення паливного ресурсу в окислення жиру та регуляцію термогенезу. [25]. Незважаючи на численні дослідження впливу метформіну на масу тіла та ВЖТ, дані про його вплив на ЕЖТ відсутні. В описаному дослідженні показано, що метформін значуще впливає на зменшення ІМТ та товщини ЕЖТ. Магнітно-резонансна і комп'ютерна томографія (КТ) — це золотий стандарт методики кількісного визначення обсягу ЕЖТ. Через складність стандартизації локалізації місця вимірювання референтні значення для ЕЖТ, оцінені за допомогою КТ, є невизначеними [26]. Iacobellis та співавт. першими дійшли висновку, що трансторакальна ЕхоКГ може бути простим та надійним методом візуалізації для прогнозування ЕЖТ.

Отже, вимірювання ЕЖТ за допомогою трансторакальної ЕхоКГ є практичним, економічно ефективним, безпечним, швидким та добре співвідноситься з методами золотого стандарту [29].

Вивчення обмежень

Оскільки це перше дослідження впливу метформіну на товщину ЕЖТ, воно має деякі обмеження, основними з яких є порівняно невеликий розмір вибірки і відсутність даних про маркери запалення. Через фінансові обмеження ми не змогли проаналізувати можливі наслідки запалення на результати. Мають бути розроблені більш масштабні та докладні дослідження з метою уточнення механізмів, що лежать в основі сприятливого впливу метформіну на товщину ЕЖТ і зниження ІМТ.

Заключення

Результати згаданого дослідження вперше в літературі демонструють, що метформін значуще знижує товщину ЕЖТ у пацієнтів із нещодавно діагнованим ЦД 2 типу. Оскільки обсяг ЕЖТ тісно асоційований з АС, можна зробити висновок, що ЕЖТ є модифікуючим фактором ризику АС і що метформін може суттєво знизити частоту випадків коронарного АС. У метформіну є всі підстави стати ацетилсаліциловою кислотою XXI століття. Для підтвердження цих результатів необхідні подальші, але більш масштабні, дослідження.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Ziyreka M., Kahramana S., Ozdemirb E., Doganb A. Metformin monotherapy significantly decreases epicardial adipose tissue thickness in newly diagnosed type 2 diabetes patients. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2018.08.010>

Переклад з англ. Юлії Золотухіної

НАУКА ЛІКУВАННЯ РАН РІЗНОГО ГЕНЕЗУ



✓ ТРАВМАТИЧНІ РАНИ
(ПОБУТОВІ)

✓ ХІРУРГІЧНІ РАНИ

✓ ТРОФІЧНІ ВИРАЗКИ

✓ ОПІКИ II ТА III СТУПЕНІВ

✓ БЕШИХОВЕ ЗАПАЛЕННЯ
ШКІРИ (РОЖА)

✓ ПРОЛЕЖНІ

КОМБІНОВАНИЙ АНТИМІКРОБНИЙ ПРЕПАРАТ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ

- Виявляє активність до багатьох Гр+ і Гр- бактерій, зокрема *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*
- Справляє пролонговану антимікробну та сорбційно-дезінтоксикаційну дію
- Має комплексний вплив на всі фази ранового процесу
- Забезпечує швидке загоєння ранової поверхні



ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ ВСІХ ВІКОВИХ КАТЕГОРІЙ

Коротка інформація про лікарський засіб ГЕНТАСЕПТ. Склад: 1 флакон 2 г містить: гентаміцину сульфату - 48 мг, L-триптофану - 28 мг, цинку сульфату - 20 мг, метоксану - кількість для одержання маси вмісту флакона 2 г; **1 флакон 5 г містить:** гентаміцину сульфату 120 мг, L-триптофану - 70 мг, цинку сульфату 50 мг, метоксану - кількість для одержання маси вмісту флакона 5 г. **Лікарська форма.** Порошок для зовнішнього застосування. **Фармакотерапевтична група.** Антибіотики в комбінації з хіміотерапевтичними препаратами. Код АТХ D 06 C. **Фармакологічні властивості.** Гентасепт - комбінований антимікробний препарат пролонгованої дії для місцевого застосування. **Показання.** Лікування ран, інфікованих збудниками, чутливими до препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до гентаміцину сульфату та інших компонентів, які входять до складу препарату. **Побічні реакції.** Можливе виникнення побічних реакцій, зумовлених наявністю гентаміцину сульфату у складі препарату: алергічні реакції, включаючи еритему, кропив'янку, контактний дерматит, свербіж. **Упаковка.** По 2 г або 5 г у пластиковому флаконі. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.** Р.П.МОЗ України № UA/1279/01/01 від 26.04.2019. **Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.**

Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» 03134, Київ, вул. Миру, 17 (044) 205-41-23

Ускладнення цукрового діабету: синдром діабетичної стопи

Синдром діабетичної стопи (СДС) – одне з найтяжчих ускладнень цукрового діабету (ЦД). СДС поєднує патологічні зміни периферичної нервової системи, артеріального та мікроциркулярного русла, кістково-суглобового апарату стопи, що є безпосередньою причиною розвитку чи наявності виразково-некротичних процесів і гангрен стопи. Виразкова діабетична стопа вважається складною проблемою у хворих на ЦД. Ішемія, невропатія та інфекція – три патологічних компоненти, які призводять до ускладнень, і доволі часто вони спостерігаються разом як свого роду етіологічна тріада. Нейропатія та ішемія є ініціаторами, тоді як інфекція – в основному наслідком. Крім того, загоєння нейроішемічної виразки ускладнюється мікросудинною дисфункцією. Отже, поріг ревазуляризації нейроішемічних виразок має бути нижчим, ніж для лише ішемічних.

ЦД із супутніми ускладненнями є актуальною проблемою для багатьох національних систем охорони здоров'я. У 15-25% хворих на діабет діагностується СДС, що стає основною причиною ампутацій нижніх кінцівок (АНК) у цієї категорії пацієнтів та призводить до ранньої інвалідизації. У дослідженні, проведеному на північному заході Великої Британії, поширеність виразок на ногах, виявлених при скринінгу, у хворих на діабет склала 1,7%, а річна захворюваність – 2,2%. За даними Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF) на 2015 рік, у світі щороку у 9,1-26,1 млн пацієнтів із ЦД розвиваються на ногах трофічні виразки.

Виразки на нижніх кінцівках часто передують їх ампутації. Ризик смерті протягом 5 років у хворих на ЦД із виразкою діабетичної стопи в 2,5 раза вищий за такий у пацієнта із СДС без виразки. Виразкова інфекція та захворювання периферичних артерій (ЗПА) збільшують ризик ампутації.

Зазвичай ЗПА зумовлене швидко прогресуючим атеросклерозом, спостерігається в 50% пацієнтів із виразкою діабетичної стопи і є важливим фактором ризику порушення загоєння ран і АНК. Невелика частка виразок на стопі – ішемічного характеру, вони спричинені легкою травмою і доволі болючі. Більшість же ЗПА, асоційованих із виразками на ногах, нейроішемічні, і розвиваються вони внаслідок травм, спричинених тертям або тиском. У таких пацієнтів симптоми можуть бути відсутні через невропатію, незважаючи на тяжку ішемію. Діабетична мікроангіопатія (так зване захворювання дрібних судин) навряд чи є основною причиною виразки або поганого загоєння ран у пацієнтів із ЗПА.

Завдяки відповідній терапії, а саме хірургічній обробці, зменшенню тиску, протимікробному лікуванню для запобігання інфекції і, у разі потреби, судинній реконструкції, – у багатьох пацієнтів діабетичні виразки на ногах гояться, і необхідності в ампутації немає. На жаль, навіть після успішного лікування частота рецидивів виразки висока: приблизно 40% повторних випадків виникає протягом року після загоєння виразки, 60% – протягом 3 і 65% – 5 років. Факторами рецидиву є периферична невропатія, деформація стопи, підвищений підшовний стрес і ЗПА, які є супутніми умовами і часто залишаються невірешеними після загоєння виразки.

Досліджень щодо профілактики виразок на ногах украй мало. За оцінками, 75% виразок на стопах у хворих на діабет можна запобігти. У США були розроблені міжнародні та національні протоколи з профілактики й лікування виразки діабетичної стопи. Результатом упровадження цих протоколів і суворого їх дотримання стало стійке зниження показників АНК у період з 1999 по 2009 роки. Потім відбулося деяке збільшення випадків, особливо в молодших вікових групах пацієнтів, тому було вирішено зосередити зусилля саме на запобіганні ускладненням. У протоколах, розроблених Міжнародною робочою групою з діабетичної стопи (МРГДС), міститься 5 ключових елементів, що їх було положено в основу профілактичних заходів щодо проблем із ногами:

1. Ідентифікація групи ризику.
 2. Регулярний огляд стопи з підвищеним ризиком.
 3. Просвітницька робота з пацієнтами, членами їх родин і початальниками медичних послуг.
 4. Підбір відповідного взуття для повсякденного носіння.
 5. Лікування передвиразкових ознак.
- Інтенсивний догляд за ногами допомагає виявити стан високого ризику і запобігти виникненню виразки стопи чи інших ускладнень.

Класифікація СДС

Сьогодні відсутня єдина класифікація, яка б урахувала всі особливості етіології та патогенезу СДС. Основні принципи класифікації ґрунтуються на механізмах формування ускладнень.

1. За формою ураження. З огляду на те, що саме переважає – периферична нейропатія або патологія периферичних судин, розрізняють такі форми СДС: нейропатичну, ішемічну (в ізольованому вигляді розвивається нечасто), нейроішемічну.

2. За глибиною поширення виразкового дефекту (класифікація Wagner). Залежно від глибини ураження виразковий дефект диференціюють за ступенем від 0 до V:

- 0 ступінь – інтактна неуражена шкіра;
 - I ступінь – поверхнева виразка (процес охоплює епідерміс і дерму);
 - II ступінь – інфекційний процес охоплює шкіру, підшкірну клітковину, м'які тканини;
 - III ступінь – глибока виразка, абсцес, остеомієліт, септичний артрит;
 - IV ступінь – суха/волога гангрена: некроз усіх шарів шкіри окремих ділянок стопи (наприклад, частина пальця/палець);
 - V ступінь – суха/волога гангрена частини стопи / всієї стопи.
- 3. За тяжкістю інфекційного процесу (Karchmer and Gibbons):**
- інфекція, яка не загрожує ампутацією кінцівки (характерні ознаки – запалення й целюліт <2 см завдовжки); найчастіше

це поверхневі виразкові дефекти, що не потребують стаціонарного лікування;

- інфекція, яка загрожує ампутацією кінцівки (запальні зміни тканин охоплюють більшу (>2 см) поверхню і поширюються на глибокі структури – підшкірну клітковину, фасції, суглоби, кістки – з наявністю некротів і гнійних виділень), зокрема плантарний абсцес, септичний артрит, флегмона стопи, остеомієліт. Усі ці випадки потребують госпіталізації.

Шкіра хворих на ЦД – зазвичай або надто суха, або надто волога – може зумовити виникнення тріщини та розвиток інфекції. Тому необхідно завжди контролювати чистоту й стан шкіри ніг; доглянута шкіра менше піддається ушкодженню при терті, пов'язаному із носінням взуття та ходьбою. Щоденне застосування поживного лосьйону або крему підтримують нормальну рН шкіри, що допомагає зменшити мікробне навантаження. За наявності найменших пошкоджень необхідно застосувати топічні протимікробні препарати для вчасного загоєння та запобігання поширенню інфекції.

Для виявлення артеріальної недостатності та критичної ішемії кінцівок необхідно оглянути ноги та оцінити їхній стан за такими критеріями: блідість, біль, парестезія, похолодіння, параліч та відсутність пульсу. Суха луската або блискуча шкіра також вважаються ознаками ЗПА. Методи його скринінгу включають оцінку наявності переміжної кульгавості та комплексне фізичне обстеження нижньої кінцівки (повне обстеження судин, ультразвукова доплерографія).

Периферична нейропатія може проявлятися як нездатність відчувати зміни температури, вібрації, тиску і, найголовніше, біль. У деяких пацієнтів спостерігається форма болючою сенсорної нейропатії, для якої характерні такі симптоми, як печіння й поколювання, відомі як парестезії.

Як відбувається перевірка наявності чи відсутності інфекційного процесу:

1. Провести клінічну діагностику щодо наявності місцевих або системних ознак і симптомів запалення.
2. Оцінити загальний стан хворого, вивчити результати аналізу крові (кількість лейкоцитів – зазвичай показники нижчі, ніж можна було б очікувати на підставі клінічних даних, оскільки підвищений вміст глюкози в крові може викликати імуносупресію).
2. Оцінити артеріальну перфузію та вирішити, чи проводити подальшу судинну оцінку чи потрібна ревазуляризація.
3. Для точної оцінки діабетичної рани стопи зазвичай необхідно спочатку видалити мозоль та повністю знешкодити некротичну тканину, щоб візуалізувати рану. Після маніпуляцій оцінити глибину й розмір рани та поширеність інфекції (місце розташування, неприємний запах, гнійність, навколишня еритема та набряк для встановлення ступеня тяжкості).
4. Лікар має оцінити ступінь інфікування комплексно, спираючись на наявність: доказів системної токсичності; запалення, віддаленого від шкірної рани; стійкої інфекції, відсутності загоєння ран або підвищення маркерів запалення, незважаючи на адекватну терапію; погіршення раніше контрольованої глікемії; болю у попередню інфікованій стопі.

Антимікробне лікування, профілактика ускладнень

Усі клінічно інфіковані діабетичні рани стопи потребують антимікробної терапії. Антимікробні лікарські засоби необхідно обирати на основі визначення збудників, їхньої чутливості до антибіотику (АБ), клінічного ступеня тяжкості інфекції, доказів ефективності обраного засобу в лікуванні інфекції діабетичної стопи, анамнезу хворого (наприклад, алергія або непереносимість препарату) та з урахуванням вартості лікування. Курс антимікробної терапії (АБТ) становить 1-2 тиж для більшості легких та помірних інфекцій. За умови розвитку серйозніших інфекцій шкіри та м'яких тканин зазвичай достатньо 3 тижнів.

Парентеральна терапія АБ на початку лікування необхідна для більшості тяжких і середньотяжких інфекцій із подальшим переходом на пероральну терапію, якщо зазначається позитивна динаміка. У пацієнтів із виразкою стопи та тяжким перебігом ЗПА АБ і протимікробні засоби відіграють важливу роль у лікуванні та профілактиці подальшого поширення інфекції.

При остеомієліті діабетичної стопи пацієнтам призначають АБТ протягом 6 тиж – у разі неможливості резекції зараженої кістки, та не більше тижня – після резекції всієї зараженої кістки. Схема лікування має зазвичай охоплювати *Staphylococcus aureus*, оскільки це найпоширеніший збудник інфекцій діабетичної стопи. Однак без ревазуляризації в деяких пацієнтів не відбудеться адекватного припливу крові для достатнього забезпечення тканини концентрацією АБ у зоні інфекції.

Останнім часом більше уваги приділяють саме профілактиці, вчасному виявленню та призначенню топічного лікування виразки стопи з використанням розчинів йодофорів, антисептиків і перев'язувальних засобів, що сприяє очищенню рани. Багатокомпонентні мазі на гіперосмолярній основі не застосовують через ризик посилення ішемії тканин рани. Своєчасні

запобіжні заходи інфекційних ускладнень забезпечують легший перебіг ранового процесу, меншу ймовірність розвитку тяжких гнійно-септичних процесів, швидке загоєння, зменшення потреби в медсестринському догляді, здешевлення вартості лікування. Крім того, слід зазначити, що не всі препарати для місцевого лікування ран однаково ефективні та безпечні, наприклад спиртові розчини спричиняють опіки молодій гранулюючої тканини, 3% перекис водню агресивно впливає на вогнища епітелізації, перманганат калію має надмірну підсушувальну властивість – аж до некрозу епітелію, а доцільність застосування екстракту хлорофіліпту не підтверджена переконливими результатами.

Дуже добре в лікуванні вказаної патології зарекомендував себе Гентасепт (ПАТ НВЦ «Борсхагівський ХФЗ», Україна) – комбінований антимікробний препарат пролонгованої дії для місцевого застосування, який містить аміноглікозид гентаміцину сульфат, кремній органічний сорбент – поліметилсилоксан (метоксан) і координаційну сполуку цинку з триптофаном. Цей препарат відповідає всім вимогам, які пред'являють до подібних топічних препаратів, а його складники всебічно впливають на перебіг ранового процесу. Бактерицидний механізм дії гентаміцину передбачає швидке механічне руйнування мембрани бактеріальної клітини незалежно від метаболічної активності чи етапу росту мікроорганізму (Yeaman M.R., Yount N.Y., 2003; Nguyen L.T. et al., 2011; Zhang L., Gallo R.L., 2016).

Спектр дії гентаміцину включає *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Mycobacterium spp.* та грамнегативні мікроорганізми (*Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Providencia spp.*, *Yersinia spp.*). *Staphylococcus aureus* – основний збудник інфекцій шкіри та м'яких тканин – останнім часом часто демонструє стійкість до оксациліну/метициліну, а також до бета-лактамних АБ, аміноглікозидів, лінкозамідів, фторхінолонів; водночас він чутливий до гентаміцину (Блатун Л.А. і співавт., 2014; Bessa G.R. et al., 2016; Белькова Ю.А. і співавт., 2013). На противагу більшості топічних АБ Гентасепт здатен підтримувати лікувальну концентрацію гентаміцину в рані продовж 8 діб.

Застосування Гентасепту при різноманітних гнійно-септичних процесах (нагноєння післяопераційної рани, трофічні виразки, флегмони та абсцеси) сприяє швидкому очищенню рани від фібринозно-некротичних нашарувань, зменшенню ексудації протягом найближчих 3-4 год, мінімізації проявів інтоксикації (як місцевої, так і загальної), олужненню середовища рани, що, своєю чергою, сприяє загоєнню дефекту, росту грануляційної тканини. Додавання Гентасепту до комплексної терапії ран у середньому на 3-5 діб прискорює очищення рани та перехід дегенеративно-запального процесу в репаративний. Гентасепт запобігає утворенню келоїдних рубців, зменшуючи ризик розвитку значущих косметичних дефектів.

Перевагами Гентасепту вважають:

- тривалу підтримку концентрації активних речовин у рані (до 8-10 діб);
- швидке (за 2 год) зниження обсіменіння ран будь-якими видами мікрофлори;
- руйнування клітинних мембран бактерій, що робить бактеріальні клітини чутливими до впливу АБ навіть у разі медикаментозної резистентності;
- виражений місцевий детоксикаційний ефект;
- сорбцію із рани токсичних метаболітів, продуктів деградації фібрину, білків;
- сприяння достатньому рівню мікроциркуляції;
- стимуляцію росту грануляційної тканини;
- профілактику утворення келоїдних рубців;
- підсушення поверхні рани та запобігання прилипанню пов'язок;
- високоєфективну профілактику гнійно-септичних ускладнень та сепсису;
- зниження тривалості лікування;
- зручність і простоту в застосуванні;
- можливість тривалого зберігання;
- зменшення фінансових витрат та медикаментозного навантаження;
- за необхідності – режим розвантаження;
- пластичні і реконструктивні органозберігаючі операції.

Показанням для призначення системного АБ вважаються ознаки інфекції: підвищення локальної температури, набряк, перифокальне запалення, зміна забарвлення, біль (може бути відсутнім). Пацієнти з поверхневими виразковими дефектами стопи без ознак інфікування не потребують системної антимікробної терапії і можуть застосовувати саме топічне лікування. Тактика профілактичного лікування АБ усіх хворих на ЦД із наявністю виразки, що практикувалася останнім часом, себе не виправдала. Крім того, необґрунтоване призначення антимікробних засобів є однією з причин розвитку резистентності мікроорганізмів.

Необхідно пам'ятати, що в більшості випадків (80-90%) при застосуванні міждисциплінарного підходу до ведення хворих на СДС, зокрема призначеного правильного режиму АБТ, вдається досягти загоєння виразкових дефектів, а вчасне призначення топічного лікування антимікробними препаратами запобігає подальшому інфікуванню рани.

Список літератури знаходиться в редакції.

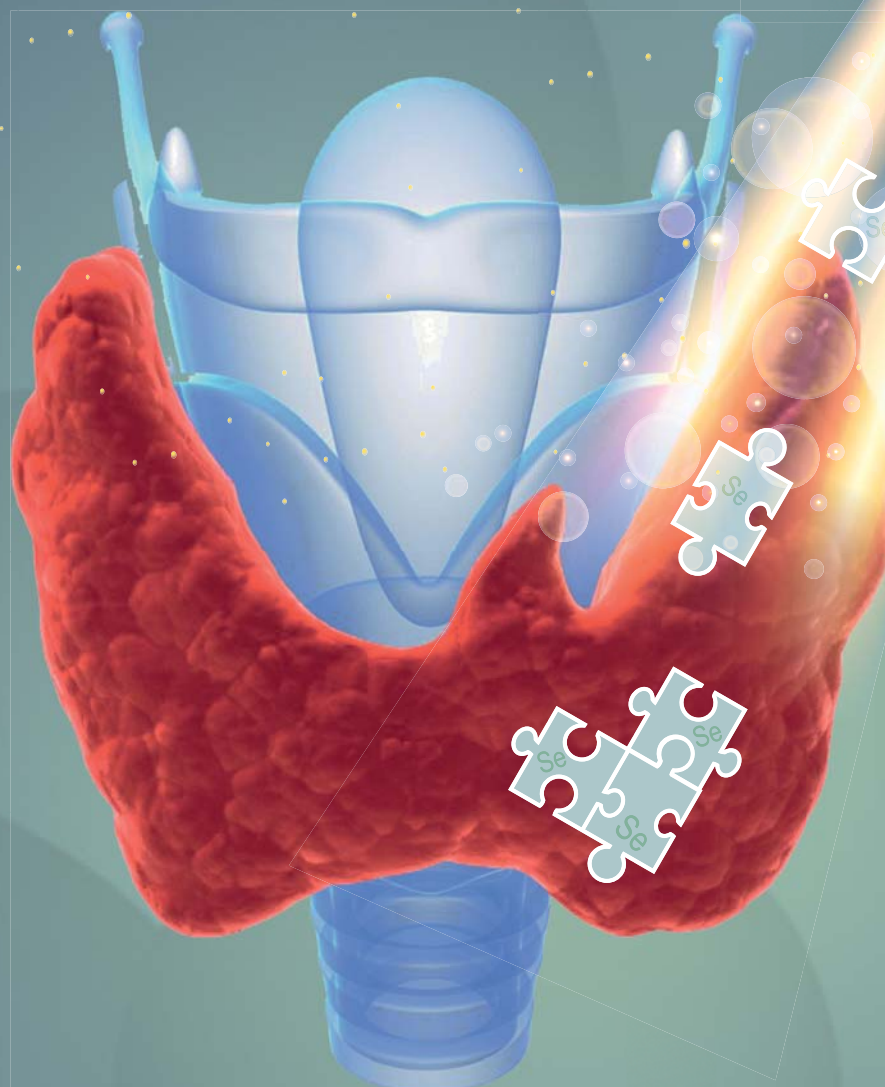
Підготувала **Юлія Золотухіна**



Cefasel Цефасель

Антиоксидантний щит

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



Відтепер
у двох дозуваннях
300 мкг
та **100 мкг**

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.

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

* Державний реєстр лікарських засобів України



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

А.А. Мельник, к.б.н., г. Киев

Альтернативные гликированному гемоглобину маркеры контроля СД

Сахарный диабет (СД) – это хроническое метаболическое заболевание, вызванное абсолютной или относительной недостаточностью инсулина, нарушением чувствительности тканей к инсулину, что проявляется гипергликемией. В настоящее время заболеваемость СД приобрела характер эпидемии и является проблемой для здравоохранения во всем мире. На сегодня, согласно статистическим данным, 415 млн человек болеют СД. По прогнозу Международной федерации диабета (IDF), к 2040 г. количество больных составит 642 млн.

Основной причиной развития осложнений СД является поражение сосудов. Прежде всего страдает микроциркуляция, то есть нарушается кровоснабжение по мельчайшим сосудам. Симптомы диабетических нарушений проявляются в виде нефропатии, ангиопатии, ретинопатии, нейропатии. Эти симптомы обнаруживаются слишком поздно, что обрекает человека на гибель, в лучшем случае — на инвалидность. Несмотря на то что уровень глюкозы является основным фактором и диагностическим маркером для СД, существует жизненно важная необходимость на время забыть о глюкозе и искать дополнительные биомаркеры, которые помогли бы диагностировать диабет с безошибочной точностью, а также прогнозировать риск развития осложнений.

Золотой стандарт гликемического контроля

Повышение концентрации глюкозы в крови значительно увеличивает ее поступление в клетки за счет инсулинонезависимых механизмов. В результате этого неферментативно происходит гликирование гемоглобина, альбумина, трансферрина, аполипопротеинов, коллагена, белков эндотелия, хрусталика и некоторых других белков. Степень гликирования разных белков неодинакова и в каждом случае зависит не столько от степени повышения концентрации глюкозы, сколько от времени жизни конкретного белка, то есть от скорости его обновления. В медленно обменивающихся (так называемых долгоживущих) белках накапливается больше модифицированных аминокислот, тогда как в короткоживущих — меньше. Поэтому при присоединении глюкозы функции белка могут нарушаться вследствие изменения заряда белковой молекулы, нарушения ее конформации или по причине блокирования активного центра. Это приводит к многочисленным осложнениям диабета. Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) — самый значимый параметр, используемый в повседневной клинической практике как золотой стандарт гликемического контроля. HbA_{1c} является эталонным тестом для гликемического мониторинга, так как он напрямую отражает среднюю гликемию и имеет сильную корреляцию с отдаленными осложнениями СД.

Преимущества теста HbA_{1c}

HbA_{1c}, являющийся адекватным показателем уровня гликемии, позволяет надлежащим образом оценить риск развития осложнений. Тест стандартизирован, стабилен, имеет низкую вариабельность. Нет необходимости в частых измерениях и проведении последних исключительно натощак. Содержание HbA_{1c} не зависит от питания, времени суток, приема лекарственных препаратов, физических нагрузок, стресса. Поскольку период полужизни эритроцитов составляет 60 сут, то принимают, что этот параметр является усредненной характеристикой, отражающей карбогидратный баланс в течение предыдущих 2 мес в виде усредненной ежедневной концентрации глюкозы.

Ограничения теста HbA_{1c}

Тест HbA_{1c} используется в диабетологии с 1976 г., при этом он имеет определенные ограничения. Так, с учетом возраста и индекса массы тела (ИМТ) более высокие значения HbA_{1c} наблюдаются у мужчин (на 0,3%) и женщин (0,4%) негроидной расы без диабета по сравнению с представителями европеоидной расы соответствующего пола. Переменные, которые могут влиять на гликемию (возраст, пол, ИМТ, давление крови, пре- и постпрандиальная гликемия, деятельность β-клеток, инсулинорезистентность, уровень гематокрита), были рассмотрены при использовании метода множественной линейной регрессии. Показано, что афро- и латиноамериканцы имели более высокие уровни HbA_{1c} по сравнению с европейцами. Ложное

повышение HbA_{1c} наблюдалось в случае дефицита витамина B₁₂, фолиевой кислоты, железодефицитной анемии, а также при хронической болезни почек, гипербилирубинемии, приеме в больших дозах ацетилсалициловой кислоты, у лиц, употребляющих опиаты, у пациентов после спленэктомии и с патологической структурой эритроцитов. И наоборот, ложное снижение отмечено у пациентов, которые получали препараты железа, витамин B₁₂, фолиевую кислоту, эритропоэтин, витамины С и Е. Похожие эффекты наблюдались у лиц с укороченным периодом продолжительности жизни эритроцитов: при массивных кровопотерях, гемолитической анемии, гемоглобинопатии, спленомегалии, хронической алкогольной зависимости, ревматоидным артритом, больных, получающих ретровирусную терапию.

Фетальный гемоглобин (HbF) является основным гемоглобином во время внутриутробного развития и составляет до 90% при рождении. В течение первого года жизни концентрация HbF снижается до значений, наблюдаемых у взрослых, что составляет примерно 1%. Увеличение уровня HbF может происходить при патологических состояниях, таких как лейкоз, анемия, талассемия, или при наследственной персистенции фетального гемоглобина, в результате чего его значения достигают 30%. Это состояние является бессимптомным, что может повлиять на концентрацию HbA_{1c}. Более того, HbA_{1c} не является хорошим маркером контроля гликемии у детей с неонатальным диабетом из-за присутствия фетального гемоглобина. Ложное снижение значения HbA_{1c} может возникнуть у пациентов с диабетом и нарушенной функцией почек, что связано с уменьшением продолжительности жизни эритроцитов при использовании препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина или на фоне терапии железом. Уремия, изменения pH крови или наличие карбамилированного гемоглобина, а также необходимость трансфузии у пациентов с прогрессирующим повреждением почек приводит к снижению значений HbA_{1c} независимо от изменений уровня гликемии.

Факторы, влияющие на результаты теста HbA_{1c}, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Факторы, влияющие на результаты теста HbA _{1c}	
Ложное повышение	Ложное снижение
Дефицит витамина B ₁₂	Лечение витамином B ₁₂
Дефицит фолиевой кислоты	Лечение фолиевой кислотой
Железодефицитная анемия	Лечение препаратами железа
Хроническая болезнь почек	Лечение эритропоэтином
Гипербилирубинемия	Витамины С, Е
Опиаты, курение, алкоголь	Массивные кровопотери
Спленэктомия	Переливание крови
Возраст (увеличивается с возрастом)	Высокие дозы салицилатов, терапия ВИЧ-инфекции, дапсонотерапия
Сезонные вариации (зимой выше, чем летом)	Беременность
Аторвастатин (значительно увеличивается через 3 мес)	Гемолитическая анемия
Низкая удовлетворенность качеством жизни	Гемоглобинопатии
Высокие концентрации загрязнения воздуха	Спленомегалия
Фетальный гемоглобин	Гемодиализ

Необходимо отметить, что тест HbA_{1c} широко распространен в клинической практике для осуществления мониторинга уровня глюкозы в крови больных СД. Однако в ряде случаев, когда проведение его затруднено

по различным причинам, могут довольно успешно использоваться другие методы, в частности такие тесты, как фруктозамин, гликированные сывороточные белки (GSP) и гликированный альбумин (ГА).

Фруктозамин

Фруктозамин образуется в процессе неферментативного гликирования карбонильной группы глюкозы с аминокислотными группами циркулирующих сывороточных белков, в основном альбуминов. В связи с более коротким периодом полужизни сывороточных белков по сравнению с продолжительностью жизни эритроцитов концентрация фруктозамина является краткосрочным маркером и позволяет проводить ретроспективную оценку концентрации глюкозы за период 10-14 дней, а по данным некоторых авторов — за 21 день, что служит альтернативой, когда результаты HbA_{1c} не могут быть достоверными. Это также полезно при мониторинге пациенток с гестационным диабетом, поскольку данный тест показывает динамику изменения и контроля гликемии за короткий промежуток времени. Тем не менее фруктозамин не является идеальным маркером, так как на него влияют изменения концентрации сывороточных белков, дислипидемии. Ложное снижение содержания фруктозамина может быть связано с более низким уровнем белка и/или альбумина в результате потери с мочой, например при нефротическом синдроме, нарушении поглощения белка в пищеварительном тракте, например при мальабсорбции или нарушении синтеза белка при циррозе печени. Данный тест не выполняется, если концентрация альбумина в сыворотке ниже 30 г/л. Фруктозамин используется реже из-за его более низкой чувствительности, зависимости от концентрации белка в крови и метаболизма, уровня гидратации, концентрации билирубина в сыворотке или гемодиализа. Вместе с тем различные исследования у лиц с хронической болезнью почек (стадии 3 и 4) показали очевидную корреляцию между уровнем фруктозамина и гликемией у диабетических пациентов и находящихся на гемодиализе больных.

Метод определения фруктозамина

Гликированные белки крови способны превращать нитросиний тетразолий (NBT) в щелочной среде в формазан с образованием пурпурного окрашивания с максимумом поглощения при λ=530 нм. Для определения фруктозамина используют стабильный NBT реагент и калибратор на основе человеческой сыворотки. Образец добавляют к реагенту и инкубируют. Через 10 и 15 мин измеряют абсорбцию. Изменения в абсорбции сравнивают со стандартом и рассчитывают концентрацию фруктозамина. Референсные значения для женщин составляют 161-351 мкмоль/л, для мужчин — 118-282 мкмоль/л.

Применение теста для определения фруктозамина, а не гликированного гемоглобина более эффективно в следующих случаях:

- при внесении резких изменений в план лечения СД фруктозамин позволяет оценить эффективность применяемой коррекции лечения в течение нескольких недель вместо нескольких месяцев;
- в период беременности, когда в организме матери происходят значительные изменения, контроль уровня глюкозы у пациенток с СД приобретает особенно важное значение. Анализ на фруктозамин можно проводить одновременно с анализами на глюкозу, чтобы правильно подобрать дозу инсулина;
- при снижении количества эритроцитов тест на HbA_{1c} не будет достаточно точным (гемолитическая анемия или кровопотери).

Присутствие некоторых форм гемоглобина также может оказывать влияние на применяемые методы его измерения. В таких случаях фруктозамин является единственным показателем, адекватно отражающим уровень глюкозы в крови (табл. 2).

Метод определения фруктозамина на основе колориметрического теста с использованием нитросинего тетразолия применяется в повседневной лабораторной практике, однако он имеет ряд недостатков. Так, на концентрацию фруктозамина оказывают влияние витамин С, билирубин

и глутатион. Это в конечном итоге приводит к неточным результатам.

Таблица 2. Определение фруктозамина и HbA _{1c} при некоторых сопутствующих заболеваниях		
Заболевание	Фруктозамин	HbA _{1c}
Гемолитическая анемия	+	-
Гемоглобинопатии	+	-
Гемохроматоз	+	-
Парапротеины	-	+
Дефицит белка (нефротический синдром, цирроз печени)	-	+
Быстрые изменения острой фазы реактанта (текущие инфекции)	-	+
Гипербилирубинемия	-	+

Гликированные сывороточные белки

Учитывая недостатки теста с использованием нитросинего тетразолия при определении фруктозамина, был разработан альтернативный простой, чувствительный и быстрый тест для контроля гликемии, в котором используется высокоспецифичный фермент фруктозил-аминоксидаза для элиминирования интерферирующих веществ. Набор под названием Glycated Serum Protein LiquiColor® Assay (EKF Diagnostics Inc., США) специфичен для всех гликированных белков, включая альбумин, гемоглобин и др.

Новый анализ гликированных белков сыворотки LiquiColor получил одобрение Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA), регуляторных органов Европейского союза (имеет знак CE).

Референсные значения GSP представлены в таблице 3.

Таблица 3. Референсные значения гликированных сывороточных белков		
	GSP, мкмоль/л	HbA _{1c} , %
Гипогликемия	0-151	<5
Эугликемия	151-300	5-7
Гипергликемия	>300	>7

«Пробел в гликировании»

Исследования показывают, что комбинация результатов GSP с измерением HbA_{1c} обеспечивает лучшую оценку риска долгосрочного осложнения диабета. GSP заполняет так называемый пробел в гликировании, который представляет собой разницу между фактически измеренным значением HbA_{1c} и предсказанным HbA_{1c} значением GSP в сыворотке крови (рис. 1). Это дает возможность надежно прогнозировать осложнения диабета, включая нефропатию и ретинопатию

GSP как гликемический маркер может использоваться у пациентов при таких клинических состояниях, как терминальная стадия почечной недостаточности и гемодиализ; гемоглобинопатии; лечение эритропоэтином; гемолитическая анемия; острая кровопотеря; беременность; любое состояние/лечение, которое влияет на продолжительность жизни эритроцитов.

Гликированный альбумин

Альбумин — высокомолекулярный белок с молекулярной массой 66,7 кДа, состоящий из одной полипептидной цепи, которая содержит 585 аминокислот, 17 дисульфидных мостиков и 3 гомологичных домена, связанные в спиральную структуру. Это основной белок плазмы, который составляет около 60% от общего белка крови с концентрацией от 35 до 50 г/л и периодом полураспада от 14 до 20 дней. Структура альбумина способствует выполнению его физиологических функций, таких как поддержание pH и осмотического давления. Кроме того, альбумин действует как мощный антиоксидант и основной транспортер продуктов метаболизма, ионов, питательных веществ, гормонов и жирных кислот. Подобно другим белкам, альбумин принимает участие в физиологическом

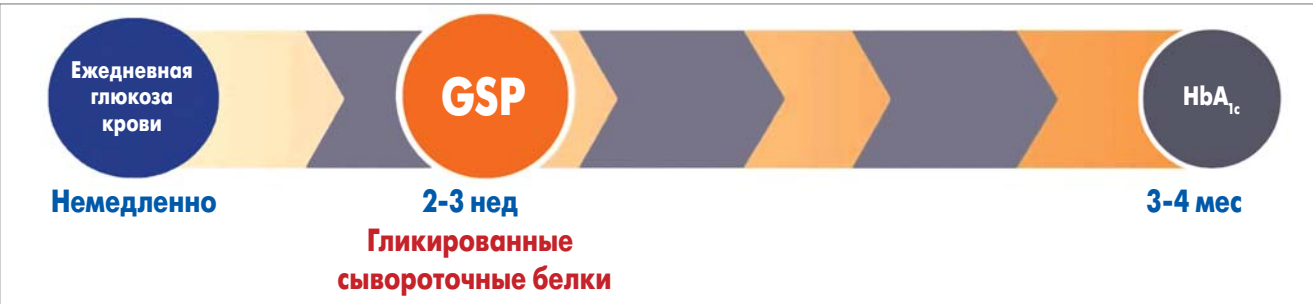


Рис. 1. Гликированные сывороточные белки восполняют пробел между HbA_{1c} и глюкозой крови

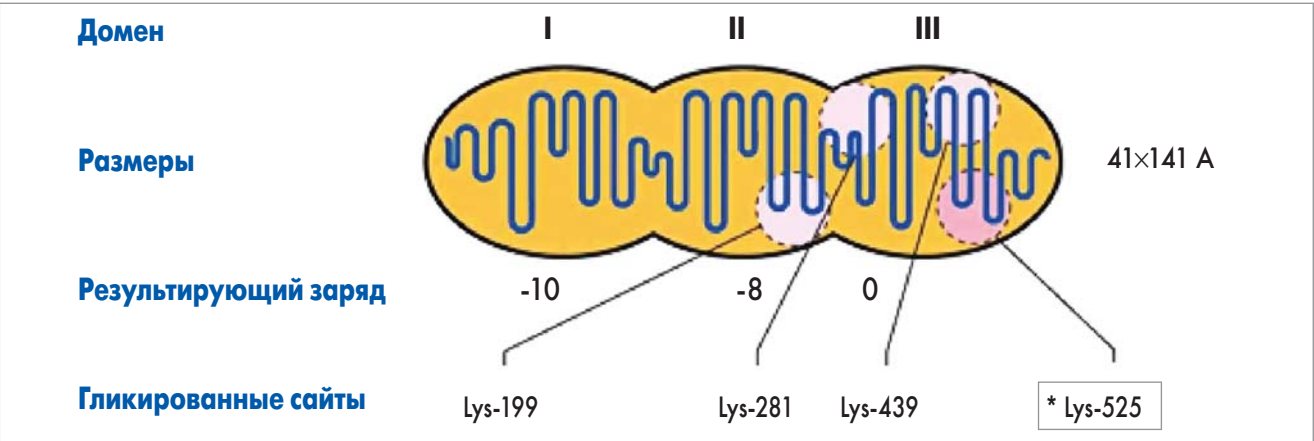


Рис. 2. Процесс гликирования альбумина путем связывания глюкозы через четыре сайта лизина

процессе гликирования. Гликирование (реакция Maillard) является неферментативной спонтанной реакцией, в которой глюкоза связывается со свободной аминогруппой (обычно лизин или аргинин), присутствующей в белке. Первый шаг этой реакции включает образование нестабильного и обратимого продукта, известного как основание Шиффа, между карбонильной группой ациклического углевода и N-концом аминокислоты. Этот промежуточный продукт подвергается конформационным изменениям и приводит к стабильному и необратимому продукту, известному как продукт Амадори, который представляет собой фруктозолизин, то есть реакцию между глюкозой и лизином, встречающийся на 59 сайтах лизина в альбумине. Лизин 525 был идентифицирован как самый большой сайт гликирования альбумина, что подтверждается в экспериментах *in vivo* и *in vitro* (рис. 2).

Кетоамины, образованные неферментативным гликированием, имеют химическое название «фруктозамин». Среди фруктозаминов сыворотки ГА является основным компонентом и составляет около 80% от общих гликированных белков плазмы. Концентрация глюкозы и время экспозиции между белком и глюкозой считаются определяющими факторами гликирования, которое происходит в течение жизни белка, то есть гликирование зависит от степени и длительности гипергликемии. Внеклеточный белок, каким является альбумин, более восприимчив к перестройке Амадори, чем внутриклеточный белок гемоглобин. Это объясняет различия в скорости гликирования альбумина, которая в 9-10 раз выше, чем у гемоглобина. В экспериментах было доказано, что синтез ГА был примерно в 4,5 раза больше, чем HbA_{1c} после добавления известных концентраций глюкозы в образцы здоровых добровольцев. Эти данные показывают, что даже при одинаковом гликировании в условиях *in vitro* ГА синтезируется быстрее, чем HbA_{1c}.

ГА для мониторинга глюкозы

В отличие от долгосрочного образования HbA_{1c} (средняя продолжительность жизни эритроцитов — около 120 дней) ГА образуется в течение периода от 2 до 4 нед. Это повышает чувствительность ГА к быстрым изменениям уровня глюкозы. Поэтому измерение ГА больше подходит для мониторинга начала медикаментозной терапии при СД, а также для контроля дозирования или замены лекарственного препарата, так как его уровни при интенсивном лечении изменяются быстрее, чем HbA_{1c}.

Лабораторный метод измерения ГА

Исторически фруктозамин использовался в клинической практике, когда была необходимость в краткосрочной оценке гликемии. При этом данный тест имеет низкую точность, так как на его результат влияют многие, присутствующие в крови, молекулы такие как билирубин, мочевая кислота и низкомолекулярные вещества. Не существует также международных стандартов его применения.

Методы оценки ГА были разработаны в 1980-х годах с использованием сыворотки или плазмы крови. Эти методы имели многочисленные недостатки из-за сложности

выполнения, высокой стоимости и/или неточности. Отсутствие стандартизации данного теста привело к непопулярности ГА, и все внимание было направлено на HbA_{1c}. ГА может быть измерен с помощью ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии, боронат-аффинной хроматографии, иммуноанализом, колориметрическим методом с тиобарбитуровой кислотой и ферментативными методами с использованием протеиназы и кетаминоксидазы. Однако эти методы недоступны в рутинной лабораторной практике.

Новый набор Lucica® Glycated Albumin-L (Asahi-Kasei Pharma Corporation, Япония) представляет собой ферментативный метод для определения ГА с быстрым временем исследования и упрощенной процедурой; может выполняться как вручную, так и на автоматических биохимических анализаторах.

Метод определения ГА включает 3 этапа. На первом этапе гликированные аминокислоты высвобождаются из ГА посредством действия альбуминоспецифичной протеазы. Кетаминоксидаза расщепляет ГА на свободные аминокислоты и глюкозон, который является промежуточным продуктом реакции Амадори. Окрашивание прямо пропорционально количеству ГА в образце. На втором этапе альбумин плазмы реагирует с бромкрезоловым зеленым в кислой среде, в результате чего образуется окрашенное соединение, напрямую связанное с общей концентрацией альбумина. Третий этап состоит в математическом расчете с определением процента ГА с учетом двух предыдущих реакций.

Референсные значения ГА

В 2006 г. Японское диабетическое общество установило референсный интервал для ГА от 12,3 до 16,9%. Несколько лет спустя в более крупном исследовании (n=1575) опубликован референсный интервал для ГА от 12,2 до 16,5%. Кроме того, это исследование показало, что cut-off для ГА ≥15,5% имеет хорошую чувствительность и специфичность для выявления СД с использованием глюкозы натощак и HbA_{1c} (≥7,0 ммоль/л и ≥6,5% соответственно) в качестве контрольных тестов.

Ограничения при использовании ГА

В некоторых случаях нарушение метаболизма альбумина может влиять на значение ГА. Не рекомендуется использовать ГА как маркер при гипер- и гипотиреозе, циррозе печени, нефротическом синдроме с массивной протеинурией. Концентрация ГА зависит от возраста, ИМТ, наличия/отсутствия воспаления (повышенный уровень С-реактивного белка) и гипертриглицеридемии, статуса курения. В связи с этим при интерпретации уровней ГА в некоторых клинических ситуациях необходимо проявлять осторожность.

Выводы

Лабораторные исследования для определения HbA_{1c} и гликированных белков необходимы в первую очередь для мониторинга уровня глюкозы крови у больных СД. Хотя анализ на гликированный гемоглобин является более распространенным, в ряде случаев, когда его проведение затруднено, может успешно использоваться анализ на гликированные белки. Особенно это важно для пациентов, находящихся на гемодиализе. Во многих исследованиях было показано, что определение ГА имеет хорошую диагностическую точность и тесно связано с диабетическими микрососудистыми осложнениями. Несмотря на все свои преимущества, ГА не заменяет использование HbA_{1c}, так как и тот и другой тест имеют свои достоинства и недостатки.

Список литературы находится в редакции.

Л.Л. Сидорова, к. мед. н., доцент, начальник науково-методичного відділу Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ

Дієтичні добавки: критерії вибору

У ході епідеміологічних досліджень доведено, що для населення України характерний полінутриєнтний дефіцит [3, 8], здатний призводити до несприятливих наслідків для здоров’я [28]. З огляду на це, застосування засобів, що містять у концентрованому вигляді необхідні для організму мікронутрієнти – дієтичних добавок (ДД), набуває науково-практичного значення. У зв’язку з цим треба відповісти на деякі конкретні питання: на які критерії доцільно орієнтуватися при виборі ДД? як вибрати дійсно якісний продукт, потрібний у тому чи іншому випадку? Певні труднощі пов’язані з тим, що ДД продають в аптеках і магазинах без рецепта, що фактично виключає лікаря із процесу їх призначення та перекладає відповідальність за вибір на пацієнта.

Оскільки ДД, які є додатковим джерелом мікронутрієнтів для людини, за визначенням вважаються харчовим продуктом, до них застосовують усі відповідні норми законодавства.

На сьогодні якість ДД, як і інших харчових продуктів, підтверджують мікробіологічними, радіологічними, фізико-хімічними дослідженнями, випробуваннями на тяжкі метали та канцерогени [10].

Насамперед кожна ДД має бути забезпечена сертифікатом якості та дозвільними документами на допуск їх вживання в якості харчового продукту. У виробника ДД мають бути сертифікати GMP (Good Manufacturing Practice), а виробництво, де виготовляють ДД, – можливість здійснювати контроль продукції на всіх етапах, тобто від початку до кінця [10].

З боку медицини компоненти ДД мусять бути «зрозумілими», мати відомі та добре вивчені механізми дії, а клінічна ефективність за різних патологічних станів – підтверджена результатами крупних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД). Основними компонентами ДД є мікронутрієнти (табл. 1).

Таблиця 1. Модифікована класифікація основних харчових речовин [4]	
Макро-нутриєнти	Мікронутрієнти
1. Білки 2. Жири 3. Вуглеводи	1. Вітаміни 2. Вітаміноподібні речовини 3. Макроелементи 4. Мікронутрієнти білкової природи: амінокислоти; поліпептиди 5. Мікронутрієнти ліпідної природи: омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ЖК); гамма-лінолева кислота; фосфоліпіди та ліпотропні речовини; фітостерини 6. Мікронутрієнти вуглеводної природи: харчові волокна; олігоцукри, що не засвоюються (пребіотики); полісахаридні ад’юванти 7. Живі кишечні мікроорганізми (пробіотики) 8. Травні ферменти рослинного походження 9. Парафармацевтики: глікозиди; алкалоїди; ізотіаціонати; органічні полісульфіди; фітоестрогени; сапоніни; фітостерини; терпени тощо

Відомі мікронутрієнти мають складні механізми лікувально-профілактичної дії внаслідок їхньої мультівекторності. Ю.Ю. Гичев і Ю.П. Гичев у класичних дослідженнях виділяли декілька рівнів біологічної активності мікронутрієнтів [10]:

- специфічну дію – регуляцію біохімічних реакцій або фізіологічних функцій, характерних тільки для конкретного мікронутрієнта;
- неспецифічну дію – участь у регуляції широкого спектру різних біохімічних реакцій та фізіологічних функцій;
- фізіологічну дію – підтримання регуляції фізіологічних функцій в умовах нормального функціонування організму;
- фармакологічну дію – регуляцію біохімічних реакцій та фізіологічних функцій, порушених унаслідок стресу або хвороби;
- комплексну дію – функціональну взаємодію декількох мікронутрієнтів, спрямованих на оптимізацію міжсистемних і міжорганих взаємозв’язків в організмі.

Найбільш популярними для компенсації нутритивного дефіциту в пацієнтів із захворюваннями внутрішніх органів є деякі вітаміноподібні речовини, мікроелементи та мікронутрієнти білкової природи.

Вітаміноподібні речовини Тіоктова кислота

Тіоктова кислота (ТК) – вітаміноподібне з’єднання, яке належить до вітаміноподібних речовин, що можуть, на відміну від вітамінів, синтезуватися в організмі в невеликій кількості в мітохондріях із 8-вуглеводної октанової жирної кислоти за допомогою ацил-носія-білка (acyl-carrier-protein). У дорослих добова норма ТК складає 25-30 мг, у дітей – 12,5-25 мг [6].

Основними джерелами ТК є продукти тваринного походження – яловичина (у м’ясі – до 1233 мг, нирках – до 660 мг та печінці – до 629 мг у 100 г продукту), серед бобових – сочевиця (450 мг у 100 г продукту). Менше ТК в помідорах, горосі, бананах, грибах, шпинаті, броколі, рисі. Найбільшу кількість ТК серед злаків містить овес (245 мг), серед горіхів – мигдаль (238 мг), серед бобових – уже згадана сочевиця й квасоля (244 мг у 100 г продукту) [6].

ТК є коферментом, що бере участь в окисному фосфорилуванні пірвіноградної кислоти та альфа-кислот. Основними біохімічними властивостями ТК є [12]:

- покращення трансмембранного транспорту глюкози з активацією її окиснення;
- зниження інтенсивності процесу глікування білків;
- антиоксидантний ефект;
- зниження концентрації ЖК у плазмі крові;
- пригнічення процесів ліполізу;
- зниження рівня загального холестеролу в крові;
- підвищення рівня протеїнів у сироватці крові;
- радіопротекторний ефект (завдяки антирадикальним властивостям);
- запобігання інгібуванню активності оксиду азоту (NO);
- потенціювання протизапальної дії глюкокортикостероїдів;
- жовчогінний, детоксуючий і спазмолітичний ефекти;
- здатність до зворотного зв’язування дезоксирибонуклеїнової кислоти.

Найбільш маніфестний антиоксидантний ефект «універсального антиоксиданту» альфа-ТК пов’язують з її здатністю [12]:

- запобігати модифікації білків, зумовленої дією глюкози;
- переводити Fe²⁺ в Fe³⁺, хелатувати Fe²⁺, Cu²⁺ та виводити з організму;
- відновлювати глутатіон;
- знижувати концентрацію нових кон’югатів, що утворюються внаслідок перекісного окиснення ліпідів;
- компенсувати нестачу глутатіону в нервових клітинах при нейропатії;
- нормалізувати провідність по нервовим волокнам.

Основні механізми дії ТК [5]:

- вплив на енергетичний метаболізм обміну глюкози і ліпідів з активацією циклу Кребса: підвищення захвату та утилізації глюкози клітиною, підвищення основного обміну, нормалізація гліоконеогенезу й кетогенезу, гальмування утворення холестеролу;
- цитопротекторний – завдяки підвищенню антиоксидантної активності та стабілізації мітохондріальних мембран;
- вплив на реактивність організму: стимуляція ретикуло-ендотеліальної системи, імунотропна дія, протизапальна та знеболювальна активність;
- нейротропні ефекти: стимуляція росту аксонів, позитивний вплив на аксональний транспорт, зниження негативного впливу вільних радикалів, нормалізація поступлення глюкози до нерва;
- гепатопротекторний: накопичення глікогену в печінці, гальмування накопичення в ній ліпідів, покращення функціональної активності печінки;
- дезінтоксикаційний.

Ефективність терапії препаратами ТК доведена результатами РКД, систематичних оглядів та метааналізів:

- при цукровому діабеті (ЦД) 2 типу [13];
- діабетичній нейропатії [31, 83, 84];
- ендотеліальній дисфункції при порушеннях толерантності до глюкози [80];
- вегетативній нейропатії [75];
- розсіяному склерозі [37];
- хворобі Альцгеймера з когнітивними порушеннями [64].

Європейське агентство з безпеки продуктів харчування (European Food Safety Authority, EFSA) радить включати ТК у харчові раціони для захисту нервової системи (у дозі 200-600 мг/добу на термін не менше 3 тиж), а завдяки позитивному впливу на метаболізм глюкози та її рівень у крові ТК рекомендована пацієнтам із ЦД і порушеннями толерантності до глюкози (протягом не менше ніж 4 тиж) [61].

Згідно з даними РКД, за наявності невропатичного болю та об’єктивних неврологічних симптомів ТК здійснює дозозалежний ефект: при застосуванні 1800 мг/добу – після 2-го тиж прийому, 1200 мг/добу – з 4-го, 600 мг/добу – з 5-го тиж [1]. **Останнім часом рекомендований індивідуалізований підхід до призначення ТК: при виражених больових відчуттях застосовувати високі дози впродовж більш короткого терміну (1800 мг/добу протягом 4 тиж), при менш виражених симптомах курс лікування триваліший, із застосуванням менших доз (600 мг/добу протягом 3 міс) [13]. Згідно з результатами РКД ORPIL пероральний прийом високих доз ТК (1800 мг упродовж 3 тиж) безпасний та дає можливість ефективно контролювати симптоми діабетичної нейропатії без попереднього внутрішньовенного введення препарату.**

L-карнітин

L-карнітин – похідне амінокислоти лізину, споріднене вітамінам групи В. Рівень карнітину в організмі забезпечується



Л.Л. Сидорова

за рахунок ендогенного синтезу і поступлення з їжею. Добова потреба в карнітині складає 300 мг [9], суттєво зростає на тлі захворювання, вагітності, підвищених фізичних та психоемоційних навантажень.

Основним джерелом екзогенного карнітину є червоне м’ясо та м’ясні субпродукти. У 100 г баранини міститься 150-160 мг, яловичини – 120-125 мг, телятини – 100-105 мг карнітину. Після теплової обробки м’яса вміст карнітину знижується щонайменше на 25%. У термічно оброблених м’ясних стравах уміст карнітину складає до 45 мг. У сирі не перевищує 10-15 мг, молочних продуктах – 13 мг у 100 г продукту (максимально – у козячому сирі) [70].

Карнітин є необхідним компонентом β-окиснення ЖК у мітохондріях та забезпечення нормального енергетичного статусу клітини:

- забезпечує транспорт коротко- та довголанцюгових молекул ЖК через мітохондріальну мембрану до матриксу органел;
- забезпечує цовниковий механізм із доставки ацетил-КоА в цитоплазму;
- виводить токсичні продукти розпаду завдяки здатності транспортувати біологічно активні речовини через мембранні структури.

Є дані РКД, систематичних оглядів та метааналізів, в яких продемонстровано ефективність і безпеку застосування L-карнітину:

- при гострому інфаркті міокарда (ІМ) з локалізацією в ділянці передньої стінки лівого шлуночка (ЛШ): знижує ранню смертність на 38% (відношення ризиків (ВР) 0,62; p=0,041), проте не впливає на летальність через 6 міс після рандомізації [67];
- у пацієнтів, які перенесли ІМ, знижує ризик розвитку смерті від усіх причин на 27% (p=0,05), шлуночкових порушень ритму на 65% (p=0,001) та приступів стенокардії на 40% (p=0,00001) згідно з даними метааналізу 13 РКД [27];
- при серцевій недостатності (СН) сприяє покращенню показників структурно-функціонального стану серця та клінічні симптоми (метааналіз 17 РКД) [81], підвищує трирічне виживання [57];
- при стенокардії напруги підвищує толерантність до фізичних навантажень [22, 23].

У метааналізі 5 РКД (n=3108), проведеному R. Shang та співавт. [62], позитивний вплив L-карнітину на показники загальної смертності, смертності від СН, нестабільної стенокардії та повторного ІМ для пероральних доз не залежить від дози препарату, яку отримували пацієнти (більше або менше 3 г на добу).

Коензим Q10

Коензим Q10 – жиророзчинне з’єднання класу бензохінонів, є кофактором мітохондріальних ферментів, що беруть участь у синтезі аденозинтрифосфату, забезпечує сполучення електронного транспорту та окисного фосфорилування.

Коензим Q10 синтезується в печінці із мевалонової кислоти та похідних тирозину та фенілаланіну за участю вітамінів С, В₂, В₃, В₆, В₁₂, фолієвої і пантотенової кислот і мікроелементів. З віком синтез коензиму Q10 зменшується, спостерігається зниження його рівня в тканинах. Може поступати в організм із харчовими продуктами (до 15 мг на добу).

Добова потреба варіює від 40 до 140 мг (згідно із затвердженими в Україні нормами фізіологічних потреб населення в основних харчових речовинах і енергії – 30 мг [9]). В організмі коензим Q10 максимально локалізований в мітохондріях (ліпідному бішарі) клітин, особливо органів, що споживають велику кількість енергії (серце, печінка, нирки, мозок, підшлункова залоза).

Коензим Q10 міститься в продуктах тваринного походження (у 100 г смаженої яловичини – 3,1 мг), у рибі (у 100 г маринованого оселедця – 2,7 мг), субпродуктах, смажених фісташках, насінні кунжуту, арахісу (у 100 г – 2,1-2,8 мг), сої та інших бобових, овочах (броколі, шпинат), олії (рапсовій, кунжутній, соєвій) [74].

Основні клінічні ефекти коензиму Q10 [7]:

- стимуляція процесів енергетичного спалювання жирів;
- регуляція ліпідного обміну;

Продовження на стор. 36.

Л.Л. Сидорова, к. мед. н., доцент, начальник науково-методичного відділу Національного військово-медичного клінічного центру
«Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ

Дієтичні добавки: критерії вибору

Продовження. Початок на стор. 35.

- антиатеросклеротичний при атеросклерозі;
- регуляція вуглеводного обміну;
- стимуляція гемопоєзу;
- імуномодуляційний;
- гепатопротекторний;
- вплив на апоптоз та уповільнення процесів старіння;
- підвищення скорочувальної здатності міокарда та попереково-смугової мускулатури;
- покращення кровотоку в міокарді;
- підвищення толерантності до фізичного навантаження;
- антиаритмічний та антигіпертензивний [52].

У ході РКД доведено клінічну ефективність коензима Q10 у разі:

- застійної СН (покращує скоротливість міокарда та підвищує фракцію викиду ЛШ серця) [15, 49, 66];
- ідіопатичної дилатаційної кардіоміопатії (зменшує вираженість симптомів, підвищує скоротливість міокарда та фракцію викиду ЛШ серця) [38, 54];
- діастолічної дисфункції міокарда [52].

Мікронутрієнти білкової природи L-аргінін

Аргінін належить до мікронутрієнтів білкової природи та є умовно незамінною амінокислотою. Середня добова потреба складає 5,4 г, задовольняється частково за рахунок ендogenousного синтезу або поступає ззовні [71].

Аргінін міститься в насінні (гарбузовому – до 5353 мг), арахісі (2975 мг), сої (2611 мг), кедрових горіхах (2413 мг), фундуку (2300 мг), волоських горіхах (2278 мг), мигдалю (2190 мг), кеш'ю (2123), фісташках (2012 мг у 100 г продукту); менше його в м'ясі (курському – 1230 мг, яловичині – 1040 мг), молочних продуктах (до 1220 мг) та сирі (до 1200 мг на 100 г продукту) [71].

Головний ефект L-аргініну – участь у синтезі NO в якості основного субстрату. Показано, що за наявності патологічних станів, асоційованих із гіпоксією, унаслідок активації аргіназ ендотелію розвивається локальний дефіцит L-аргініну [2], з компенсацією якого пов'язують здатність L-аргініну покращувати ендотеліальну функцію у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), гіперхолестеролемію, ішемічну хворобу серця (ІХС), ЦД, облітеруюче ураження артерій нижніх кінцівок та в курців [18, 39].

Основні свої ефекти L-аргінін здійснює через [2]:

- NO-синтазу (вазодилатація, васкулярна репарація, апоптоз, імунна відповідь, мікросудинне запалення, васкулярна інтеграція);
- аргіназу I (зв'язування аміаку, синтез сечовини);
- аргіназу II (клітинний ріст, проліферація та диференціація);
- креатинфосфат (енергетичний механізм).

Вазоактивні властивості препаратів L-аргініну та їхня здатність впливати на симптоми при захворюваннях судин доведені в низці РКД:

- у пацієнтів із гіперхолестеролемією [36, 47, 77];
- у хворих на атеросклеротичне ураження периферичних судин [34, 53];
- в осіб похилого віку [20];
- у пацієнтів із застійною СН [76];
- у курців [65];
- у пацієнтів з АГ [40];
- у хворих з ІМ, гострим коронарним синдромом (ГКС) після перкутаних втручань та аортокоронарного шунтування [16, 29, 44];
- у пацієнтів із транзитною ішемічною атакою, або інсультом, або наявними чинниками ризику розвитку серцево-судинного захворювання [86];
- у хворих із прекапілярною легеневою гіпертензією [51].

Органічні сполуки калію і магнію

Калій є основним внутрішньоклітинним катіоном, бере участь у здійсненні біоелектричної активності клітин – формуванні клітинних потенціалів дії, здійсненні нейром'язової провідності, а також дотриманні осмотичного тиску в клітинах, регуляції в організмі кислотного-основної рівноваги.

Кількість калію в організмі людини – 160-250 г, добова потреба складає 2-3 г.

Калій міститься переважно в рослинних продуктах (на 100 г продукту):

- овочах – бобових (до 1797 мг), картоплі, запечених зі шкункрою (550 мг), капусті (490 мг);
- насінні та горіхах (від 410 мг у пекані до 1025 мг у фісташках);
- сухофруктах (від 450 мг у яблуках до 1162 мг у куразі);
- свіжих фруктах (від 107 мг у яблуках до 485 мг в авокадо).

Багато калію в какао-порошку (2509 мг у 100 г продукту). Значно менше – у м'ясі (у свинині 230-565 мг, в яловичині 184-376 мг – у 100 г продукту залежно від способу приготування) [72].

Магній за концентрацією в клітинах посідає друге місце після калію. Внутрішньоклітинний уміст магнію в нормі

складає 1,65-2,55 ммоль/л. Добова потреба: 300 мг у жінок та 400 мг у чоловіків.

Максимальну кількість магнію містять (на 100 г продукту): кунжут (540 мг), висівки пшеничні (448 мг), насіння соняшника (317 мг), горіхи кеш'ю (270 мг), кедрові (251 мг), мигдаль (234 мг) та соя (226 мг). Засвоєння магнію з цих продуктів ускладнене через високу концентрацію в них фітину, тому основним джерелом магнію для організму вважають зелені овочі [73].

Магній – універсальний регулятор біохімічних і фізіологічних процесів в організмі, кофактор понад 300 ферментів, що забезпечують гідроліз аденозинтрифосфату, процеси окислення та фосфорилування, поляризацію клітинних мембран, спонтанну електричну активність нервової тканини та провідної системи серця, бере участь у метаболізмі вуглеводів, ліпідів (фосфоліпідів), протеїнів і нуклеїнових кислот, є природним фізіологічним антагоністом іонів кальцію, контролює синтез циклічного аденозинмонофосфату – універсального регулятора клітинного метаболізму.

Експериментальні та клінічні спостереження свідчать: дефіцит магнію погіршує поповнення клітин калієм, що підтверджують клінічні дані щодо наявності тісних зв'язків між виснаженням калію та магнію. За результатами, отриманими R. Whang та співавт., супутній дефіцит магнію в пацієнтів із дефіцитом калію становить від 38 до 42% [78].

Основні причини дефіциту калію і магнію:

- недостатнє потрапляння до організму внаслідок нераціонального харчування, недостатнього вживання продуктів, що містять калій і магній, а також через стани, при яких порушується процес всмоктування речовин у кишечнику (синдром мальабсорбції, стан після резекції кишки тощо);
- підвищені втрати через патологічні стани: блювання, діарею, а також часте відвідування сауни, зловживання алкоголем, розвиток ендокринної патології (гіпертиреозидизм, ЦД, первинний і вторинний гіперальдостеронізм) та застосування діуретиків.

Ще наприкінці минулого століття в багатоцентровому РКД «Дієтичні підходи до покращення гіпертензії» було показано, що дієта з переважанням фруктів та овочів сприяла зниженню рівня систолічного артеріального тиску (САТ) на 2,8 мм рт. ст. (p<0,001) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) на 1,1 мм рт. ст. (p<0,07) [26].

Результати метаанлізу 11 РКД (n=247 510), проведеного L. D'Elia та співавт. [24], довели, що підвищення споживання калію на 1,64 г/добу пов'язано зі зниженням ризику розвитку інсульту на 12% (ВР 0,79; p=0,0007), ІХС (ВР 0,93; p=0,03) та загального показника серцево-судинних захворювань (ВР 0,74; p=0,0037).

В оновлених Рекомендаціях організаційного комітету Національних навчальних програм із первинної профілактики АГ

Таблиця 2. Дефіцит мікронутрієнтів залежно від типу харчування	
Особливості харчування	Можливий дефіцит мікронутрієнтів
Топ-5 харчових чинників ризику розвитку неінфекційного захворювання або інвалідності за результатами дослідження Global Burden of Disease [28]	
З низьким умістом цільних зерен (оптимальний рівень споживання 125 г/добу)	Клітковина; вітаміни групи В; вітамін Е; мікроелементи (кальцій, цинк, залізо, марганець, магній); бетаїн
З низьким умістом фруктів (оптимальний рівень споживання 250 г/добу)	ТК; вітаміни (А, В ₁ , В ₂ , В ₃ , В ₅ , В ₆ , С, РР тощо); мікроелементи (залізо, кальцій, магній, фосфор, калій, натрій тощо); клітковина
З низьким умістом горіхів і насіння (оптимальний рівень споживання 21 г/добу)	ТК; коензим Q10; L-аргінін; поліненасичені ЖК; вітамін Е; мікроелементи (калій, магній, цинк, мідь)
З низьким умістом овочів (оптимальний рівень споживання 360 г/добу)	ТК; коензим Q10; мікроелементи (калій, магній тощо)
Недостатнє споживання деяких інших харчових продуктів	
Червоне м'ясо	ТК; L-карнітин; коензим Q10; L-аргінін; креатин; залізо
Куряче м'ясо	L-аргінін; триптофан; мікроелементи (фосфор, калій, магній, цинк, залізо); вітаміни групи В; вітаміни РР, А, Н, F
Риба	Коензим Q10; ненасичені ЖК; мікроелементи (фосфор, кальцій, фтор, цинк, йод); вітаміни А, В ₆ , В ₁₂ , D, E
Бобові	ТК; коензим Q10; мікроелементи (калій, магній тощо); клітковина; фолієва кислота; вітаміни
Гриби	ТК; вітаміни групи В; вітамін РР; мікроелементи (селен, калій, медь, фосфор)
Молочні продукти	L-аргінін; вітаміни А, D, В; мікроелементи (кальцій, фосфор, магній, цинк, калій, селен)

Національного інституту серця, легких та крові США одним із 6 підходів із доведеною ефективністю називають підтримання адекватного вживання калію та дотримання дієти з умістом фруктів, овочів та молочних продуктів невисокої жирності [55].

Метааналіз 20 РКД (n=1220) показав, що додавання від 10 до 40 ммоль/л магнію сприяє дозозалежному зниженню рівня САТ на 4,3 мм рт. ст. (95% ДІ 6,3-2,2; p<0,001) та ДАТ на 2,3 мм рт. ст. (95% ДІ 4,9-0,0; p=0,09) на кожні 10 ммоль/добу збільшення дози магнію [35].

У систематичному огляді та метааналізі, проведеному L.C. Del Gobbo та співавт. [25], було проаналізовано 2303 статті та результати 16 РКД, які загалом включали дані 313041 особи, 11995 пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, 6534 пацієнтів з ІХС та 2686 випадків смерті від ІХС. Рівень циркулюючого магнію (приріст на 0,2 ммоль/л) був пов'язаний зі зниженням ризику розвитку серцево-судинного захворювання на 30% (ВР 0,60), тенденцією до зниження ризику розвитку ІХС (ВР 0,83) та смерті від ІХС (ВР 0,61).

Метааналіз 40 когортних досліджень (n>=1 млн) продемонстрував, що збільшення дієтичного споживання магнію було асоційоване зі зниженням ризику розвитку інсульту на 7%, СН – на 22%, а підсумкові ВР розвитку ЦД 2 типу та смертності на 100 мг/добу магнію становили 0,81 та 0,90 відповідно [82].

Дію магнію на серцево-судинну систему пов'язують із конкуренцією між Ca²⁺ і Mg²⁺ за зв'язування із скоротливими білками. Гіпомагніємія може призводити до активації Ca²⁺-сигнальних шляхів та ішемічного ушкодження міокарда [69].

Ефективність терапії препаратами магнію підтверджено результатами РКД, систематичних оглядів та метааналізів при:

- АГ [35];
- СН [79];
- ГКС [63, 69];
- ендотеліальній дисфункції [45, 56, 63];
- облітеруючому ураженні судин нижніх кінцівок [32];
- фібриляції передсердь після кардіохірургічних операцій [48];
- запобіганні утворенню тромбу стента коронарних артерій [21, 59];
- ЦД 2 типу [41-43, 60];
- бронхіальній астмі [19, 30, 58];
- нефролітазі [46];
- неврологічних захворюваннях [50, 68].

У даному огляді клінічна ефективність деяких мікронутрієнтів розглянута тільки на підставі даних РКД, систематичних оглядів та метааналізів. Усі ці субстанції досліджувалися в значній кількості менш крупних і тривалих експериментів, в яких вивчали клінічні ефекти, вплив на окремі показники інструментальних та лабораторних методів обстеження. Унаслідок меншої статистичної потужності, проблем рандомізації, застосування різних лікарських форм, субстанцій різного походження та різних доз результати цих досліджень різняться. Метою цього огляду був не аналіз максимально повної доказової бази мікронутрієнтів, а демонстрація можливості компенсації їх дефіцитів та констатація наявності в мікронутрієнтів певної доказової бази, на якій доцільно будувати підходи до їх призначення з урахуванням особливостей харчування конкретного пацієнта.

Згідно з результатами опублікованого в журналі The Lancet у 2019 р. дослідження ризику споживання основних харчових продуктів та поживних речовин у 195 країнах, проведеного Global Burden of Disease, до топ-5 харчових порушень, які здатні зумовити розвиток неінфекційних захворювань, належить харчування з високим умістом натрію, низьким умістом цільних зерен, фруктів, горіхів та насіння, овочів. Дефіцит мікронутрієнтів, який може виникнути на тлі такого харчування, можна компенсувати за допомогою ДД (табл. 2).

Дослідження у сфері нутриціології, вивчення доказової бази мікронутрієнтів, їх комбінацій у харчуванні здорових осіб та пацієнтів із різною внутрішньою патологією має сьогодні особливу актуальність.

Ще однією проблемою є безпека ДД. Хоча вони вважаються харчовим продуктом, а не лікарським препаратом, їх прийом може призвести несприятливі наслідки, які пов'язують із [11]:

- недостатньо вивченим поєднанням компонентів, які входять до їх складу;
- ризиком передозування;
- умістом сильнотоксичних компонентів;
- невивченістю поєднання ДД із лікарськими засобами, які може приймати людина;
- дією ДД на плід (практично не вивчене питання).

Крім того, у деяких ДД іноді виявляють речовини, які фактично включені до складу, але не заявлені. Йдеться насамперед про ДД, призначені для покращення сексуальної функції (силденафіл, тадалафіл, варденафіл) та зниження маси тіла (сибутрамін). Ці факти негативно позначаються на авторитеті ДД. Зазвичай такі домішки виявляють у ході перевірки FDA або ЕМА.

Ринок ДД в Україні тільки починає розвиватися. Цей напрям потребує пильної уваги з боку фахівців. Уживання ДД може стати одним зі шляхів забезпечення мікронутрієнтами і здорових людей, і пацієнтів із патологією внутрішніх органів поряд з іншими шляхами підвищення поживної щільності харчових продуктів – модифікацією харчування та збагаченням продуктів корисними складовими.

Список літератури, що налічує 86 джерел, знаходиться в редакції.

UA-NP-CARD-PUB-032020-004



Корамаг®

зручне поєднання В ОДНІЙ КАПСУЛІ

ПІД ЧАС ПРИЙОМУ ДІУРЕТИКІВ



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ дієтичної добавки КОРАМАГ®

Склад: хлорид калію, карбонат магнію, коензим Q10; наповнювач: целюлоза мікрокристалічна; екстракт софори японської (джерело вітаміну Р); антизлежувач: діоксид кремнію; D-альфа-токоферол (вітамін Е); наповнювач: магнію стеарат; оболонка капсули: желатин. 1 капсула містить: хлорид калію – 286 мг, карбонат магнію – 99 мг, коензим Q10 – 10 мг, екстракт софори японської – 22 мг, D-альфа-токоферол (вітамін Е) – 1 мг.

Лікарська форма. Капсули. **Рекомендації до споживання:** КОРАМАГ® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джерело калію, магнію, коензиму Q10, вітамінів Р та Е з метою підтримки нормального функціонального стану серцево-судинної систем. Збалансоване поєднання калію і магнію сприяє нормальній роботі нервової системи, підтриманню в нормі кров'яного тиску, тону м'язів та зменшенню втомлюваності; Коензим Q10 підтримує енергетичний метаболізм, сприяє покращенню якості життя в осіб із ускладненнями роботи серцево-судинної системи; Рутин та коензим Q10 мають науково підтвердженні антиоксидантні властивості, беруть участь в окисно-відновних процесах, сприяють захисту організму від шкідливого впливу вільних радикалів, зниженню проникності та ламкості капілярів, зміцненню судинної стінки, зменшенню агрегації тромбоцитів. **Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем!** **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до компонентів дієтичної добавки, подагра, гіперурикемія, дитячий вік до 18 років, та під час вагітності та лактації. **Категорія відпуску.** Без рецепту.

Найменування та місце знаходження виробника: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8, тел.: +38 (044) 281-23-33.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Склад згідно листку-вкладишу. 2. Один з популярних препаратів Калію/Магнію на ринку України UA/7315/01/01. 3. О.М. БАРНА. Можливості коензиму Q₁₀ в кардіологічній практиці: від корекції окислювального стресу до кардіологічного континууму. Ліки України №6 (172) / 2013. С.19-25.

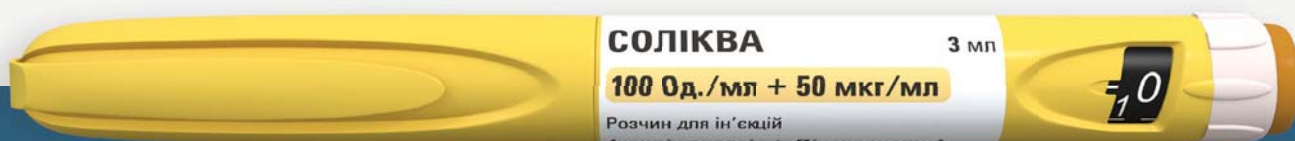
ЗАЛИШІТЬ ПОЗАДУ

високі показники HbA1c

9%



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



- На **45,5%** більше пацієнтів досягають цілі зниження HbA1c^{2*}
- Зменшення 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 АТС 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 в 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. Побічні реакції. 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, симпозиумах 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 «Санofi-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