Здоров'я України — Видавничий дім

Здоров'я нації – добробут держави

Здоров'я України

XXI століття

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Діабетологія
Тиреоїдологія
Метаболічні розлади

№ 2 (50) 2020 р.

15 000 примірників*
Передплатний індекс 37632

Академік НАМН України, професор
Микола Тронько

Школа ендокринолога: новий формат, сучасні дані та практичні рекомендації

Читайте на сторінці **15**

Доктор медичних наук
Олеся Зінич

Агоністи рецепторів глюканоподібного пептиду-1 та інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу: конкуренти чи союзники?

Читайте на сторінці **3**

Доктор медичних наук
Наталя Спринчук

Застосування гормону росту у віковому аспекті

Читайте на сторінці **24**

Доктор медичних наук, професор
Геннадій Леженко

Мукополісахаридоз I типу – рідкісна причина затримки росту в дітей

Читайте на сторінці **26**

Кандидат медичних наук
Яніна Саєнко

Практичні аспекти досягнення ефективності інсулінотерапії

Читайте на сторінці **20**

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

за даними дослідження Bright

Тожео®
інсулін гларгін 300 ОД/мл

Частота випадків гіпоглікемії
Період титрації

У будь-який час доби
24 години

У нічний час
0:00 – 6:00

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

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

Р. П. № UA/14720/01/01 (Тожео СолоСтар), наказ МОЗ України № 724 від 04.11.2015 із внесеними змінами від 08.10.2018, наказ МОЗ України № 1828.
Склад. Діюча речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину містить інсуліну гларгіну 10,91 мг, що еквівалентно 300 Од. інсуліну гларгіну; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 450 Од. інсуліну гларгіну. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТС А10А Е04. **Фармакологічні властивості*.** Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, який має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчинний у кислому середовищі (pH=4) розчину препарату. Після введення в підшкірні тканини кислий розчин нейтралізується, що призводить до виникнення преципітату, з якого постійно вивільняється невелика кількість інсуліну гларгіну. Найважливішою дією інсуліну, в тому числі інсуліну гларгіну, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами та жировою тканиною, а також пригнічення утворення глюкози в печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протеоліз, одночасно посилюючи синтез білка. **Показання.** Лікування цукрового діабету в 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 в 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 в 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 в місці введення – часто (≥1/100 – <1/10): реакції в місці ін'єкційного введення препарату; рідко (≥1/10 000 – <1/1000): набряк. **Упаковка.** № 1, № 3, № 5: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку; по 1, 3 або 5 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 із внесеними змінами від 08.10.2018, наказ МОЗ України № 1828. Р. П. № 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 в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату Тожео СолоСтар.

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

SAUA.TJO.20.02.0125
Feb.2020

SANOFI BRIGHT

НоваРапід®

#1 в світі

серед швидкодіючих інсулінів за кількістю призначень[1]

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НОВОРАПІД® ФЛЕКСПЕН® (NOVORAPID® FLEXPEN®)

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.08.2011 №461. Реєстраційне посвідчення № UA/4863/01/01. ***Склад:*** *діюча речовина*: інсулін аспарт; 1 мл розчину містить 100 ОД (100 ОД відповідає 600 нмоль) інсуліну аспарт (рДНК), що еквівалентно 3,5 мг; *допоміжні речовини:* гліцерин, фенол, метакрезол, цинку хлорид, натрію хлорид, натрію гідрофосфат дигідрат, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні засоби. Інсулін та аналоги для ін'єкцій швидкої дії. **Код АТХ** A10A B05. ***Показання.*** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 1 року. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до активної речовини або до допоміжних речовин. ***Спосіб застосування та дози.*** *Дози.* Дозування лікарського засобу НоваРапід® ФлексПен® індивідуальне і визначається лікарем відповідно до потреб хворого. НоваРапід® ФлексПен® зазвичай використовують у комбінації з препаратами інсуліну середньої тривалості дії або тривалої дії, які вводять як мінімум 1 раз на добу. Для досягнення оптимального контролю глікемії рекомендується моніторинг глюкози крові та корекція дози інсуліну. Індивідуальна потреба в інсуліні у дорослих та дітей звичайно становить від 0,5 до 1,0 ОД/кг/добу. При базально-болюсному режимі лікування 50-70 % потреби в інсуліні задовольняється препаратом НоваРапід® ФлексПен®, а решта – інсулінами середньої тривалості дії чи тривалої дії. Корекція дози може бути необхідна у пацієнтів при підвищеному фізичному навантаженні, зміні дієти або протягом супутніх захворювань. Через швидкий початкок дії НоваРапід® ФлексПен® слід вводити безпосередньо перед прийомом їжі або одразу після прийому їжі при необхідності. У зв'язку з коротшою тривалістю дії застосування препарату НоваРапід® ФлексПен® має менший ризик спричинення нічних епізодів гіпоглікемії. ***Побічні реакції.*** За частотою реакції розподілено на ті, що виникають дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥1/1000, < 1/100); рідко (≥ 1/10000, < 1/1,000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (частоту неможливо визначити за наявними даними). *Порушення з боку імунної системи* Кропив'янка, висипання, еритема – нечасто. Анафілактичні реакції – дуже рідко. *Порушення з боку харчування та обміну речовин* Гіпоглікемія – дуже часто. *Порушення з боку нервової системи* Периферичні нейропатії (болючі нейропатії) – рідко. *Порушення з боку органів зору* Порушення рефракції – нечасто. Діабетична ретинопатія – нечасто. *Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини* Ліподистрофія – нечасто. *Генералізовані порушення і реакції в місцях ін'єкцій* Реакції в місці ін'єкції – нечасто. Набряк – нечасто. ***Термін придатності.*** 2,5 року. Після першого відкриття препарат можна застосовувати (у разі зберігання при температурі не вище 30°С) протягом 4 тижнів. **Умови зберігання.** *До початку використання*: зберігати у холодильнику при температурі від 2 °С до 8 °С (не надто близько до морозильної камери). Не заморожувати. *При використанні*: не слід зберігати у холодильнику. Зберігати при кімнатній температурі (не вище 30 °С) до 4 тижнів. Для захисту від дії світла зберігати шприц-ручку з надітим ковпачком, коли шприц-ручку не використовують. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Дата останнього перегляду: 14.11.2019

Посилання: 1. За даними власних розрахунків Novo Nordisk, що базуються на інформації з бази даних IQVIA Novo Nordisk SAP/BO, Insulin bolus market only: A10C1 Measure: patient lives 1996-2019; Measure: MU/patients MAT 03.2019.

* Ново Нордіск®
** НоваРапід® (інсулін аспарт)
*** Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат.

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

ТОВ «Ново Нордіск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13–15.
Телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.diabet.org.ua

UKR.NR.22.05.2020

novo nordisk®*

NovoRapid®** (insulin aspart)

О.В. Зиныч, д. мед. н., **Н.Н. Кушнарева**, к. мед. н., отделение возрастной эндокринологии и клинической фармакологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Агонисты рецепторов глюканоподобного пептида-1 и ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2 типа: конкуренты или союзники?

О.В. Зиныч

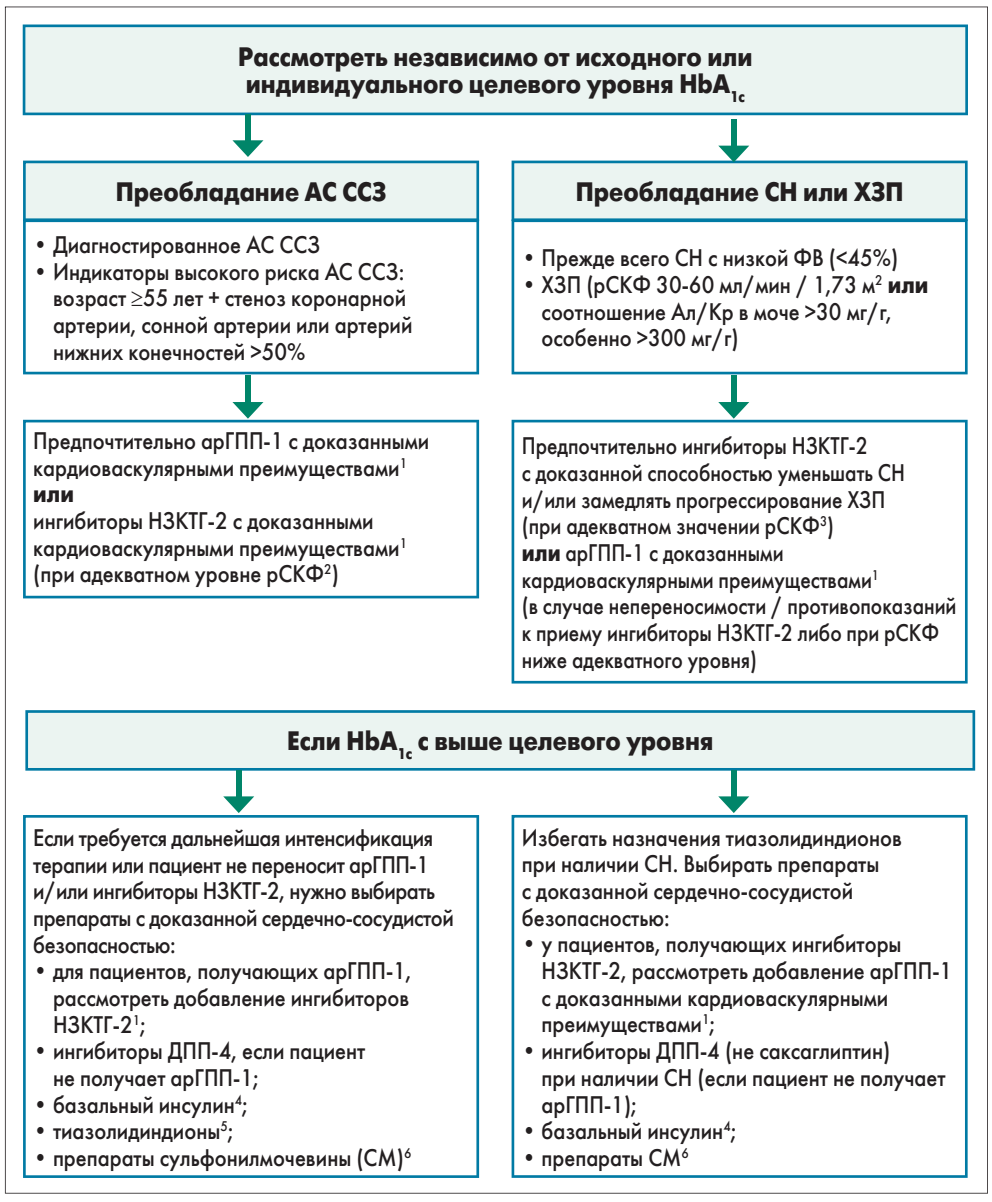
Н.Н. Кушнарева

Прогрессирующий характер сахарного диабета (СД) 2 типа диктует необходимость проведения поэтапной интенсификации сахароснижающей терапии в случае невозможности достижения целевых показателей гликемического контроля. Современные руководства по лечению СД 2 типа ставят во главу угла пациентоориентированный подход, который предусматривает более гибкий выбор препарата второй/третьей линии терапии из числа антигипергликемических средств, одобренных авторитетными международными организациями. Персонализированное управление СД 2 типа стало актуальной задачей для специалистов в их рутинной практике (American Diabetes Association 2020).

В основу концепции персонализации лечения диабета легли результаты наиболее знаковых исследований (UKPDS, DCCT и др.), продемонстрировавших важность соблюдения равновесия между преимуществами гликемического контроля и его потенциальными рисками относительно развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). С одной стороны, показано, что снижение уровня глюкозы независимо предотвращает формирование микрососудистых осложнений, однако влияние контроля гликемии на сердечно-сосудистые и почечные осложнения проявляется спустя много лет. С другой стороны, строгий гликемический контроль может увеличить риск гипогликемии, особенно у пациентов с длительным течением СД 2 типа, что, в свою очередь, повышает вероятность манифестации сердечно-сосудистых катастроф и снижение вследствие этого качества жизни пациента. Все эти аспекты указывают на значимость выбора класса препаратов, обладающих как кардиовазо-нефропротекторными свойствами, так и низкой вероятностью развития гипогликемии на самых ранних этапах лечения (van Baar, 2018; Okahata, 2019).

Предпочтительным и наиболее часто используемым средством первой линии в фармакотерапии СД 2 типа, безусловно, является метформин. Однако большинству пациентов не удается достигнуть целевых показателей гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), используя метформин в качестве монотерапии, что диктует необходимость применения различных комбинаций. В лечебный арсенал противодиабетических препаратов заметный вклад внесли средства нового поколения: препараты инкретиновой группы – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), а также ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2 типа (НЗКТГ-2). Учитывая благоприятный профиль безопасности, в частности преимущества в отношении сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с СД 2 типа высокого и среднего риска, еще с 2018 года данные классы препаратов заняли стабильную позицию в руководствах по лечению диабета в качестве средств 2-3-й линии терапии (ADA 2018; NICE2018; Garber, 2018; Inzucchi, 2018; Melillo, 2019).

Однако в Стандартах по оказанию медицинской помощи при диабете 2020 года (Standards of Medical Care in Diabetes-2020), на основании новых исследований с высокой степенью доказательности (уровень А), отмечено, что «для пациентов с СД 2 типа, у которых диагностированы атеросклеротические ССЗ (АС ССЗ) имеются показатели высокого риска, установлено заболевание почек или сердечная недостаточность (СН), ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) или агонист рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) с продемонстрированными сердечно-сосудистыми преимуществами рекомендуются как часть режима снижения гликемии независимо от уровня HbA_{1c} и с учетом специфических для пациента факторов»... «У пациентов с диабетом 2 типа, которым необходимо большее снижение уровня глюкозы, чем при пероральном приеме, агонисты рецептора GLP-1 предпочтительнее инсулина, когда это возможно» (рекомендация уровня В). В обновленном руководстве уточняются рекомендации по дифференциации показаний для применения ингибиторов НЗКТГ-2 и арГПП-1 (преимущественно СН в первом случае и атеросклеротический процесс во втором) (рис.). Причины данного разграничения связаны с уникальными механизмами действия, характерными для каждой группы препаратов, которые будут рассмотрены далее.



Примечания: ФВ – фракция выброса; ХЗП – хроническое заболевание почек; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; Ал/Кр – альбумин/креатинин; 1 – доказанные кардиоваскулярные преимущества – обозначенные в инструкции показания в отношении снижения риска кардиоваскулярных событий; 2 – уровни рСКФ для начала и продолжения терапии ингибиторами НЗКТГ-2 могут варьировать в инструкциях в разных регионах; 3 – в исследовании CREDENCE DAPA-HF показано, что эмпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин снижают риск СН и замедляют прогрессирование ХЗП; 4 – инсулин деглюдек и гларгин 100 Ед/мл продемонстрировали кардиоваскулярную безопасность; 5 – низкие дозы тиазолидиндионов могут лучше переноситься, хотя они хуже исследованы в отношении кардиобезопасности; 6 – использование производных СМ последних поколений позволяет снизить риск гипогликемии, уменьшить возможность увеличения массы тела и связанных с этим осложнений.

Рис. Основные принципы антигипергликемической терапии в зависимости от факторов кардиоваскулярного риска у больных СД 2 типа согласно рекомендациям ADA 2020 г.

Эффекты арГПП-1

Установлено, что в ответ на прием пищи эндокринные клетки кишечника секретируют инкретиновые гормоны, главным из которых является ГПП-1. Инкретины обладают глюкозозависимым инсулинотропным и подавляющим глюкагон эффектами, которые проявляются в том, что при пероральном введении глюкозы происходит увеличение секреции инсулина на 50-70% больше, чем при ее внутривенном введении (инкретиновый эффект) (Holst, 2009). Эндогенные инкретины оказывают преимущественно локальное паракринное и аутокринное действие, тогда как в крови они быстро расщепляются ферментом ДПП-4. Эффект инкретинов при СД 2 типа снижен или отсутствует, что способствует нарушению гликемического контроля (Nauck, 2016).

В настоящее время Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA, Food and Drug Administration) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA, European Medicines Agency) для лечения СД 2 типа одобрено 7 представителей класса арГПП-1 (экзенатид короткого и длительного действия, лираглутид, ликсисенатид, семаглутид, дулаглутид, альбиглутид). Препараты этой группы имитируют эффекты нативного ГПП-1, глюкозозависимо снижая уровень гликемии путем стимуляции секреции инсулина и подавления глюкагона. Агонисты рецепторов ГПП-1 снижают уровень HbA_{1c} приблизительно на 1%. Агонисты рецепторов ГПП-1 короткого действия вводят препрандиально, что вызывает подавление секреции глюкагона после приема пищи и снижение скорости опорожнения желудка. Это замедляет проникновение глюкозы в двенадцатиперстную кишку, снижает поглощение глюкозы, получаемой из пищи, и в совокупности снижает постпрандиальную гипергликемию (ППГ). Агонисты рецепторов ГПП-1 пролонгированного действия, как следствие глюкозозависимой стимуляции инсулина, оказывают более выраженное влияние на HbA_{1c} и уровень глюкозы в плазме натощак (ГПН). Однако они нередко не обеспечивают долговременного снижения ППГ, что объясняется быстрой тахифилаксией – потерей чувствительности рецепторов к ГПП-1 (Mihai, 2018; Nauck, 2011).

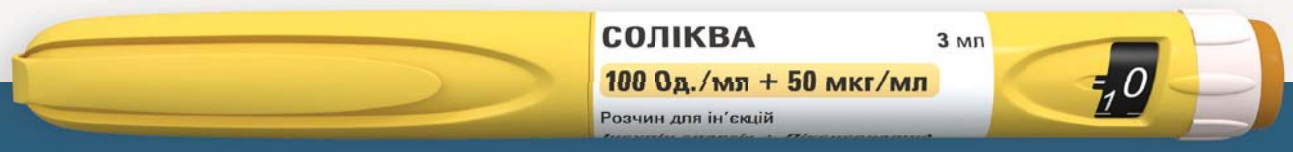
Доказано, что арГПП-1 вызывают ряд положительных плейотропных эффектов. В рандомизированных открытых или двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрирована кардиоваскулярная (LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL) и нефрологическая (AWARD-7, LEADER) безопасность и/или благотворное влияние у больных СД 2 типа со средней и высокой степенью риска указанных осложнений. К механизмам, ответственным за эти эффекты, относят снижение массы тела и артериального давления (АД), противовоспалительное действие, изменение гемодинамики, а также воздействие на нейрорегуляторные центры натриевого и водного гомеостаза (van Baar, 2018).

Продолжение на стр. 8.

ЗАЛИШІТЬ ПОЗАДУ

високі показники HbA1c

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 добу[3]

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 гларгіну +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 гларгіну 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 гларгіну (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 цукрознижуючим засобом 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 гларгіну 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 гларгіну. 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, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату. ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилянська, 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

ЗМІСТ

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Агонисты рецепторов глюканоподобного пептида-1 и ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2 типа: конкуренты или союзники?

Прогрессирующий характер сахарного диабета (СД) 2 типа диктует необходимость проведения поэтапной интенсификации сахароснижающей терапии в случае невозможности достижения целевых показателей гликемического контроля. Современные руководства по лечению СД 2 типа ставят во главу угла пациентоориентированный подход, который предусматривает более гибкий выбор препарата второй/третьей линии терапии из числа антигипергликемических средств, одобренных авторитетными международными организациями. Персонализированное управление СД 2 типа стало актуальной задачей для специалистов в их рутинной практике (American Diabetes Association 2020).

О.В. Зиныч, Н.Н. Кушнарева. 3, 8-9

Амарил® М – нові можливості комбінованої терапії пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

23-25 квітня, у рамках освітнього проекту «Школа ендокринолога», відбулося чергове засідання провідних вітчизняних фахівців: ендокринологів, неврологів та лікарів загальної практики – сімейної медицини. Організатором проекту виступив «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ). Через карантин у в зв'язку з пандемією COVID-19 захід було проведено у форматі онлайн. Після закінчення трьох днів інтенсивної роботи з розбором клінічних випадків, майстер-класами та інтерактивними лекціями учасники зустрічі пройшли тестування та отримали сертифікати. 18-19

Практичні аспекти досягнення ефективності інсулінотерапії

23-25 квітня, за підтримки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка» (м. Київ) і разом з Асоціацією ендокринологів України та Міністерством охорони здоров'я України, відбулося чергове засідання науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога». У зв'язку з протиепідемічною ситуацією через COVID-19 захід було вирішено провести в режимі онлайн. Ця подія, як зазвичай, привернула до себе величезну увагу вітчизняних фахівців цієї галузі практичної медицини. Увазі аудиторії, яку склали лікарі з різних куточків України, було представлено низку доповідей щодо ведення пацієнтів із різноманітними ендокринологічними розладами. Левова частка виступів стосувалася діабетології. Практичним аспектам досягнення ефективності терапії в пацієнтів, які отримують інсулін, присвятила свою доповідь старша наукова співробітниця відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», кандидат медичних наук Яніна Андріївна Саєнко. 20-21

Інтенсифікація терапії цукрового діабету 2 типу: перша фіксована комбінація інсуліну гларгіну та агоніста рецептора глюканоподібного пептиду-1

Поширеність цукрового діабету в Україні збільшилася за останнє десятиріччя на 50 відсотків, у 2016 р. на діабет хворіло вже понад 1,2 млн осіб. У США на діабет страждає понад 29 млн – приблизно 9% від усього населення Сполучених Штатів. Крім того, приблизно 86 млн дорослої популяції (>33% населення США) мають предіабет, стан, який значно збільшує ризик розвитку діабету. Згідно з останніми тенденціями щодо старіння американської нації протягом наступних кількох десятиліть, поширеність діабету, за прогнозами, до 2050 року зросте до 1 з 3 дорослих особи. 22-23

Ефективність прегабаліну в лікуванні діабетичної периферичної нейропатії з больовим синдромом у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типу

Дані епідеміологічних досліджень показують, що 50% хворих на ЦД страждають і на діабетичну периферичну нейропатію (ДПН), яка може мати безсимптомний перебіг або проявлятись онімінням, слабкістю, поколюванням та/або болем. Звичайно, що больові відчуття негативно впливають на якість життя пацієнтів та порушують сон. Лікування ДПН з больовим синдромом (ДПНБС) є ключовим моментом у покращенні якості життя та самопочуття пацієнтів. Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA) затвердило прегабалін як першу лінію терапії нейропатичного болю. Було проведено кілька клінічних випробувань, які продемонстрували ефективність та безпеку застосування прегабаліну в лікуванні ДПНБС.

B. Parsons, C. Li, B. Emir, A.I. Vinik 29

Сучасні можливості інфузійної терапії у хворих на діабетичний кетоацидоз

Діабетичний кетоацидоз (ДКА) – стан вираженої декомпенсації цукрового діабету, зумовлений абсолютним дефіцитом інсуліну, підвищенням рівня контрінсулярних гормонів, різким зниженням утилізації глюкози тканинами, активацією ліполізу та кетогенезу. ДКА характеризується класичною тріадою: гіперглікемія (або наявний діагноз діабету), метаболічний ацидоз та кетонемія.

О.А. Галушко, С.М. Недашківський, С.І. Бабак, С.П. Дяченко 33-35

Що нового в лікуванні діабетичної нейропатії?

Діабетична нейропатія (ДН) – це ускладнення, яке найчастіше спостерігається у хворих на цукровий діабет та викликає неабияке занепокоєння в пацієнтів та лікарів, передусім через свою здатність значуще погіршувати якість життя хворого. Завчасна діагностика ДН, лікування й профілактика її наслідків є дуже важливим завданням будь-якої національної системи охорони здоров'я. Ті, хто буде старанно компенсувати прояви ЦД, слідкувати за станом своєї нервової системи, запобігати розвитку нейропатії або прогресуванню вже наявного ускладнення, матимуть шанс суттєво подовжити тривалість свого життя та покращити його якість. А завдання клініцистів – ураховувати функціональний стан пацієнта, а також потенційний несприятливий вплив медикаментозних засобів при виборі препаратів для лікування ДН. 37-38

Діабетична ретинопатія: мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування

Сьогодні є всі підстави вважати цукровий діабет епідемією, адже він поширений у всіх верствах населення всіх країн світу з різним рівнем доходів. ЦД – небезпечна хвороба ще й з погляду тяжких ускладнень, які вона спричинює. Одним із таких серйозних наслідків є діабетична ретинопатія – ключова причина порушень зору в осіб середнього віку. Утраті зору внаслідок ДР можна запобігти шляхом застосування мультидисциплінарного підходу суспільної охорони здоров'я широкого рівня до діагностики та лікування. Це, зокрема, розробка програм скринінгу ДР, своєчасне направлення пацієнтів до медичних закладів і спеціалізованих центрів для консультації з досвідченими фахівцями з проблем зору, призначення економічно доступних і водночас ефективних лікарських засобів для терапії загрозливих зору рівнів ДР. 40-42

Українська Асоціація клінічних ендокринологів

www.iem.net.ua
www.lavconsult.com.ua
facebook.com/EndoSchool

Науково-освітній Проект

Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

ГО «Українська Асоціація клінічних ендокринологів»

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН У країни» (м. Київ)

Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л. Шупика

Головні позаштатні лікарі-ендокринологи обласних ДОЗ

ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ» (ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАТОР)

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

ФАХ УЧАСНИКІВ:
ендокринологи, терапевти, лікарі загальної практики

Календар попередній ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2020:

- 20-22.02.20 – Київ
- 23-25.04.20 – онлайн-режим
- 04-06.06.20 – онлайн-режим
- 10-12.09.20 – Львів
- 29-31.10.20 – Одеса

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951
www.lavconsult.com.ua
facebook.com/EndoSchool
endoschool@ukr.net

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів

ЧИ ЗАПІДОЗРИТЕ ВИ РІДКІСНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ У СВОГО ПАЦІЄНТА?

СПАДКОВЕ ПОРУШЕННЯ НАКОПИЧЕННЯ ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ (ГАГ), ЩО ПРИЗВОДИТЬ ДО ПРОГРЕСУЮЧИХ УСКЛАДНЕНЬ З БОКУ СУГЛОБІВ І СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

СИМПТОМИ ЛЕГКОЇ ФОРМИ МПС І У ДІТЕЙ*

Затримка росту, помутніння рогівки, хронічні інфекції дихальних шляхів, порушення сну

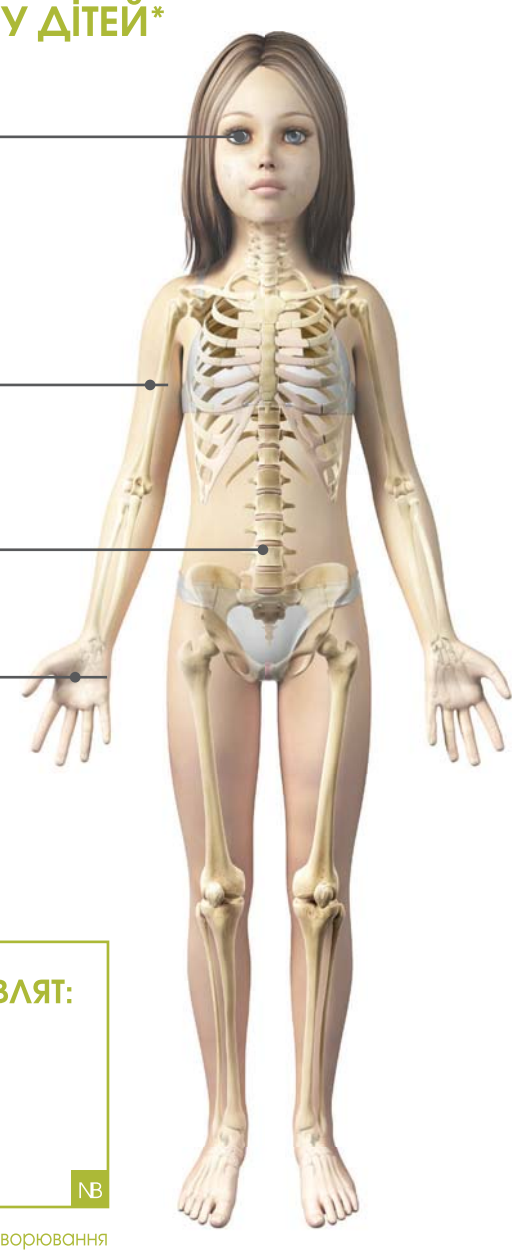
Тугорухливість суглобів

Біль у суглобах

Рецидивуючі грижі

Кігтеподібні кисті,
контрактура пальців у вигляді спускового гачка

Синдром зап'ястного каналу



ТЯЖКА ФОРМА ЗАХВОРЮВАННЯ У НЕМОВЛЯТ:

Кіфоз/Дисплазія скелету

Гідроцефалія

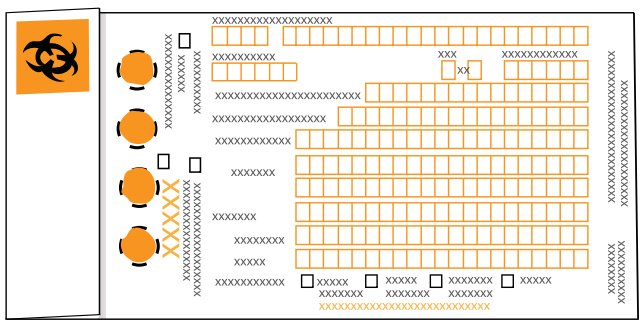
Когнітивні порушення

NB

*Відсутність одного із наведених симптомів не виключає ймовірність захворювання

ВСТАНОВИТИ ДІАГНОЗ МПС І ДОПОМОЖЕ АНАЛІЗ ЗА МЕТОДОМ СУХОЇ ПЛЯМИ КРОВІ (DBS):

> Швидко > Легко > Безкоштовно для пацієнта



З ПИТАНЬ ДІАГНОСТИКИ ЗВЕРНІТЬСЯ ДО:**

Ярослав Загоруй
+38 (050) 358-42-14

Ігор Нагребецький
+38 (050) 382-37-84

**Вартість дзвінка згідно за тарифами Вашого оператора зв'язку

1. Muenzer J et al. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. Pediatrics 2009;123:19-29.
2. Cimaz R, Coppa GV, Kone-Paut I, et al. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. Pediatr Rheumatol Online J. 2009;7:18.

Відданість проблемі пацієнтів з мукополісахаридозом I типу
Протягом 30 років Sanofi Genzyme розвиває та забезпечує програми та послуги для пацієнтів, які страждають на рідкісні дегенеративні захворювання.
Акцентуючи увагу на рідкісних захворюваннях та розсіяному склерозі, ми присвятили себе покращенню життя пацієнтів та їхніх сімей.
Матеріал призначений для фахівців у галузі охорони здоров'я.

ТОВ "Санофі-Авентіс Україна". Адреса: вул. Жилянська, 48-50А, м. Київ 01033
Тел. (044) 354-20-00, факс (044) 354-20-01. GZEA.MPSI.19.09.0439 26 вересня 2019
sanofi.ua

SANOFI GENZYME

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
О.М. Біловол, академік НАМН України, д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету
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, професор 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, головний дитячий нефролог МОЗ України
В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
В.Г. 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, головний ендокринолог МОЗ України
Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
Н.В. Пасєчнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
С.С. Страфун, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, 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
В.П. Черних, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України
Л.О. Яшина, д. мед. н., професор, завідувач відділення діагностики, клінічної фармакології і терапії захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН 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 КВ №14878-3849Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37632

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

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

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

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 «ПРИНТ МЕДИА»
04053, м. Київ, Вознесенський узвіз, буд. 14, офіс 16/50

Підписано до друку: червень 2020 р.
Замовлення №0287. Наклад **15 000** прим.

ЗМІСТ

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Школа ендокринологічних інновацій

13 лютого в Києві, у рамках науково-практичного проекту «Клуб ендокринологічних новацій», відбулося чергове засідання, присвячене мультидисциплінарному підходу до ведення пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). У заході взяли участь провідні вітчизняні ендокринологи та лікарі інших спеціальностей, а також відомий ізраїльський ендокринолог. Проблемі предіабету та метформіну як золотому стандарту в лікуванні ЦД присвятила свій виступ завідувачка кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Юлія Ігорівна Комісаренко. 13-14

Школа ендокринолога:
новий формат, сучасні дані та практичні рекомендації

Незважаючи на епідемію коронавірусної хвороби (COVID-19), популярний національний освітній проєкт «Школа ендокринолога» не було перенесено. Подія в онлайн-форматі відбулася 23-25 квітня, її проведення стало можливим завдяки зусиллям ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України (м. Київ), Асоціації ендокринологів України, Міністерства охорони здоров'я України, кафедри ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, КНП «Київський міський центр громадського здоров'я» та за підтримки технічного організатора – компанії «ЛАВ консалт». Три дні були насичені інформативними й цікавими доповідями, що містили сучасні дані та практичні рекомендації щодо лікування різноманітних ендокринних порушень. 15-16

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Неалкогольний стеатогепатит – міждисциплінарна проблема

3-5 квітня відбулась онлайн-трансляція I Міжнародного конгресу «Від народження до зрілості: міждисциплінарний підхід у збереженні здоров'я людини». Організаторами виступили Громадська організація «Всеукраїнська асоціація безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів» і Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ). У заході взяли участь провідні українські спеціалісти та представники європейської медицини з Іспанії, Словенії, Польщі. У рамках робочої програми конгресу відбувся круглий стіл, на якому обговорювалася ситуація з пандемією COVID-19, а саме: дії лікаря згідно зі світовими рекомендаціями та психосоматичні аспекти в період «коронавірусного стресу». Професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ, Україна), доктор медичних наук, професор Л.Л. Пінський розповів про сучасні методи діагностики й лікування неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). 31-32

РІДКІСНА ПАТОЛОГІЯ

Застосування гормону росту у віковому аспекті

10-12 червня відбулося чергове засідання «Школи ендокринолога». Мультидисциплінарний підхід та ефективна інтерактивна модель презентацій на прикладі конкретних клінічних випадків дають можливість учасникам заходу не лише ознайомитися з досвідом колег-ендокринологів і лікарів із суміжних областей медицини, але й впроваджувати його у свою клінічну практику. Завідувачка відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), старша наукова співробітниця, доцент кафедри ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Наталя Андріївна Спринчук присвятила свою доповідь практичним аспектам застосування гормону росту в різні вікові періоди. 24-25

Мукополісахаридоз I типу – рідкісна причина затримки росту в дітей

29 травня педіатри, ендокринологи та лікарі суміжних спеціальностей отримали можливість поглибити свої знання в області дитячої ендокринології, узявши участь у конференції «Сучасна дитяча ендокринологія», яка відбулася в уже звичному для більшості онлайн-форматі. Цей захід, добре відомий медичній спільноті, відбувається вже 12-й раз поспіль і залучає не лише вітчизняних, але й іноземних спікерів. Темою однієї з доповідей, яку було представлено увазі учасників конференції завідувачем кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету, доктором медичних наук, професором Геннадієм Олександровичем Леженко, став мукополісахаридоз – рідкісне генетичне захворювання і часто недооцінювана причина затримки росту в дітей. 26-27

О.В. Зиныч, д. мед. н., **Н.Н. Кушнарева**, к. мед. н., отделение возрастной эндокринологии и клинической фармакологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Агонисты рецепторов глюканоподобного пептида-1 и ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2 типа: конкуренты или союзники?

Продолжение. Начало на стр. 3.

Согласно данным литературных источников, применение препаратов этого класса способствует снижению показателей систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) и улучшению липидного профиля за счет снижения содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов (Sun, 2015). Кроме того, арГПП-1 активируют ряд противовоспалительных путей, включая снижение окислительного стресса через активные формы кислорода, связывание/активацию ядерного фактора-кВ, экспрессию воспалительных цитокинов и С-реактивного белка и увеличение адипонектина (Drucker, 2017).

Результаты, полученные в рамках программы рандомизированных двойных слепых многоцентровых клинических исследований фазы 3а PIONEER-6 , целью которых было изучение сердечно-сосудистых исходов при применении перорального семаглутида, послужили основанием для его одобрения FDA (торговое название Rybelsus) как противодиабетического средства с доказанным кардиопротекторным эффектом. В указанном исследовании пациенты с СД 2 типа (средний возраст – 58 лет; [стандартное отклонение] СО=10) были рандомизированы на 2 группы: для приема семаглутида 1 раз в день в дозе 3 мг (n=466), 7 мг (n=466) или 14 мг (n=465) и для приема 100 мг ситаглиптина (n=467). Первичной конечной точкой было изменение HbA_{1c}, а ключевой вторичной конечной точкой было изменение массы тела от исходного уровня до 26-й нед; оценки на 52-й и 78-й нед использовалась в качестве дополнительных вторичных конечных точек. Показано, что пероральный семаглутид в дозах 7 мг/сут и 14 мг/сут привел к значимо большему снижению уровня HbA_{1c} в течение 26 нед по сравнению с ситаглиптином (Rosenstock, 2019).

Следует отметить, что применение таблетированной формы семаглутида однозначно будет целесообразным для пациентов с СД 2 типа, имеющих избыточный вес и не желающих использовать инъекционный препарат. Поскольку в отличие от инъекционной формы, которую вводят 1 раз в неделю, оральную форму семаглутида принимают 1 раз в день (Rosenstock, 2019; Caffrey, 2019).

Нужно также подчеркнуть, что кроме установленного кардиопротекторного действия арГПП-1 приводят к положительным изменениям в печени при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) как результат снижения массы тела, печеночного липогенеза *de novo*, уменьшения окислительного стресса, уровня воспалительных цитокинов и стресса эндоплазматического ретикулума (Armstrong, 2016).

Как уже упоминалось, одним из важнейших и уникальных плейотропных эффектов арГПП-1 является возможность при их применении существенно снизить массу тела (3-6 кг) путем замедления опорожнения желудка, стимуляции периферической ветви блуждающего нерва и активации центральной нервной системы, что способствует более быстрому насыщению, уменьшению чувства голода и в конечном итоге – снижению потребления пищи.

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы 2 (NCT0243711) с участием 957 пациентов с СД 2 типа, без ожирения, получавших в течение 52 нед семаглутид 1 раз в день (подкожно в дозах 0,05; 0,1; 0,2; 0,3 или 0,4 мг), показало, что средняя потеря веса составила от -6,0% (при дозе семаглутида 0,05 мг) до -13,8% (при дозе 0,4 мг) по сравнению с -2,3% в группе плацебо. Степень фиброза оценивали при помощи шкалы фиброза при неалкогольной жировой болезни печени [НАЖБП] (NAFLD fibrosis score, NFS) и индекса фиброза-4 (fibrosis 4 calculator; FIB-4). В начале исследования 52% пациентов (n=499) имели высокий уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), 18% – высокие значения NFS (>0,676). После курса лечения семаглутидом величины отношения АЛТ к первоначальному уровню (95% ДИ) у пациентов с высоким исходным уровнем АЛТ в группах с разными дозами семаглутида составили: 0,88 (0,76-1,01; доза 0,05 мг); 0,94 (0,82-1,08; доза 0,1 мг); 0,82 (0,71-0,95; доза 0,2 мг); 0,79 (0,68-0,91; доза 0,3 мг) и 0,82 (0,70-0,95; доза 0,4 мг). Лечение способствовало также гистологическому улучшению у больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) (Newsome, 2018).

Огромный интерес представляют данные, полученные в рамках клинической программы STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with obesity), в которой исследовалась эффективность подкожного введения семаглутида (в дозе 2,4 мг 1 раз в неделю) для лечения взрослых пациентов с избыточным весом или ожирением. Клиническая программа STEP фазы 3а включила 4 исследования, в которых приняли участие около 4500 лиц с ожирением. Недавно фармацевтическая компания «Ново Нордиск» (Дания) сообщила о результатах STEP 4 – первого завершенного испытания в программе STEP. Это рандомизированное двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое 68-недельное исследование, в ходе которого было изучено влияние подкожного введения семаглутида на массу тела у 902 пациентов без диабета, но с ожирением или избыточным весом. После 20-недельного периода у 803 участников, достигших целевой дозы семаглутида 2,4 мг, средняя масса тела снизилась с 107,2 до 96,1 кг, затем участники были рандомизированы для продолжения лечения с использованием подкожного введения семаглутида 2,4 мг или плацебо 1 раз в неделю сроком 48 недель. Применение семаглутида характеризовалось хорошим профилем безопасности и переносимости. Чаще всего нежелательные явления у лиц, получавших подкожно семаглутид 2,4 мг, возникали со стороны желудочно-кишечного тракта, большинство из которых были кратковременными, легкой или средней степени тяжести. Результаты STEP 4 показали, что пациенты из группы пролонгированного лечения семаглутидом продолжили терять вес, в то время как у лиц, переведенных на плацебо, напротив, наблюдалось увеличение массы тела. Итоговое снижение веса составило 17,4% от исходной массы тела, без учета приверженности пациентов к лечению. В случае оценки терапевтической эффективности семаглутида при обязательном условии строгого следования режиму лечения уменьшение массы тела составило 18,2%. Авторы подчеркивают, что ожирение является хроническим заболеванием, требующим длительного лечения, поскольку достижение постоянной потери веса без медикаментозной терапии, как известно, является очень сложной задачей. Применение семаглутида в данном наблюдении продемонстрировало многообещающие результаты, намного превосходящие все остальные известные на сегодняшний день средства для похудения (Semaglutide, 2020).

Эффекты ингибиторов НЗКТГ-2

Установлено, что почечная реабсорбция глюкозы контролируется двумя симпортерами, которые котранспортируют натрий и глюкозу. НЗКТГ-2 расположен в первых двух извилистых сегментах проксимального канальца и в физиологических условиях реабсорбирует около 90% отфильтрованной глюкозы, тогда как оставшиеся 10% реабсорбируются НЗКТГ-1, расположенным в соседнем прямом сегменте. При СД 2 типа максимальная способность к реабсорбции повышается, что предотвращает глюкозурию и потерю энергии, однако приводит к гипергликемии (Ghezzi, 2018).

Ингибирование НЗКТГ-2 в проксимальных канальцах почки оказывает широкий спектр влияния на функцию почек, показатели гомеостаза, объема плазмы и уровень гематокрита. Экскреция натрия и глюкозы после ингибирования НЗКТГ-2 запускает динамические обратимые изменения энергетического обмена, почечной фильтрации и объема плазмы, не зависящие от потери глюкозы с мочой. В долгосрочной перспективе восстановление энергетического и водно-солевого обмена на фоне ингибирования НЗКТГ-2 влияет не только на показатели массы тела, функции почек и АД, но также на прогрессирование кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД 2 типа (Thomas, 2018).

Сегодня для лечения пациентов с СД 2 типа одобрено 4 пероральных селективных ингибитора НЗКТГ-2, которые угнетают почечную реабсорбцию глюкозы из мочи в кровоток, содействуя снижению уровня глюкозы в крови,– канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин и эртуглифлозин. Кроме того, после оценки результатов новых клинических исследований Комитет по лекарственным средствам для человека (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) EMA рекомендует расширить показания к применению дапаглифлозина для некоторых пациентов с СД 1 типа в случае отсутствия у них адекватного контроля уровня глюкозы в крови, несмотря на оптимальную терапию инсулином. Однако клинико-лабораторные показатели пациентов, которым назначают указанный препарат, должны соответствовать определенным требованиям, в частности индекс массы тела (ИМТ) не должен быть <27 кг/м^2 (Forxiga et al., 2019).

Согласно результатам метаанализа 2013 года глюкозоснижающая эффективность ингибиторов НЗКТГ-2 у пациентов с СД 2 типа без тяжелой почечной недостаточности, при исходном уровне HbA_{1c} 6,9-9,2%, составила в среднем -0,79% (при использовании в качестве монотерапии) и -0,61% (при использовании в качестве дополнительного лечения) (Vasilakou, 2013).

Доказано, что гипогликемическая эффективность ингибиторов НЗКТГ-2 возрастает по мере повышения показателей глюкозы в крови, поскольку усиливается нагрузка последней в процессе почечной фильтрации. И наоборот, фильтрационная нагрузка глюкозой у пациентов с нарушенной функцией почек снижается, что уменьшает влияние ингибиторов НЗКТГ-2 на реабсорбцию глюкозы. Таким образом, эффективность снижения глюкозы зависит от функции почек и постепенно убывает вплоть до снижения HbA_{1c} на 0,3-0,4%, в диапазоне СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м^2, при этом оставаясь неизменной при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2. Установлено, что у лиц без диабета и/или с пониженной СКФ гипогликемические эффекты ингибиторов НЗКТГ-2 ослаблены (Thomas, 2018; van Bommel, 2017).

Отдельный интерес вызывает также следующий факт: ингибиторы НЗКТГ-2 повышают уровень глюкагона в плазме и стимулируют продукцию глюкозы в печени, что несколько ограничивает их способность снижать уровень гликемии.

Особого внимания заслуживает ряд плейотропных эффектов ингибиторов НЗКТГ-2:

• Положительно влияют на массу тела: быстрая потеря 1-3 кг в первые недели лечения (вероятно, в результате осмотического диуреза), с последующим постепенным снижением в течение 20 нед, что обусловлено уменьшением жировой массы, и достижением в результате фазы плато (Sha, 2014; Ferrannini, 2015).

• Оказывают стабильное снижение САД и ДАД на 5 и 2 мм рт. ст. соответственно (Baker, 2017). В качестве основы этого эффекта рассматриваются несколько механизмов (Muskiet, 2016):

- сокращение объема плазмы при осмотическом диурезе;
- потеря веса;
- улучшение эластичности (снижение жесткости) сосудов за счет снижения массы тела, уменьшения связанного с гипергликемией окислительного стресса и/или защиты эндотелиального гликокаликса от перегрузки натрием;
- снижение активности симпатической нервной системы;
- более низкие концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови.

• Индуцируют натрийурез, в результате чего изменяется баланс натрия и объем плазмы, улучшается функция эндотелия, снижается жесткость сосудов,

уменьшается нагрузка на сердечную мышцу (Heerspink, 2016; Lytvyn, 2017).

• Снижают уровень альбуминурии на 30-40%, предположительно благодаря уменьшению внутригломерулярного давления (Heerspink, 2016).

• Умеренно корректируют показатели липидов в плазме крови: снижение концентрации триглицеридов и повышение уровней холестерина ЛПВП и ЛПНП (van Bommel, 2017).

• Воздействие на факторы, играющие роль в развитии и течении НАСГ и НАЖБП, нивелируя их негативное воздействие (например, накопление висцерального жира) (Sumida, 2018).

Продемонстрировано также, что при СД 1 типа применение ингибиторов НЗКТГ-2 снижает внутригломерулярное давление, усиливает влияние количества натрия в моче на *macula densa*, тем самым активируя тубулогломерулярную обратную связь и повышая афферентную резистентность почечных артериол. При СД 2 в исследованиях фазы 3 также показана тенденция к снижению клубочковой гиперфильтрации посредством первоначального снижения и последующей стабилизации почечной функции с течением времени, что тормозит естественное снижение СКФ (Cherney, 2014; Dekkers, 2018).

Сердечно-сосудистая безопасность и эффективность эмпаглифлозина, дапаглифлозина и канаглифлозина у больных СД 2 типа были оценены в исследованиях EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и CANVAS-Renal [CANVAS-R], DECLARE–TIMI 58. Важно отметить, что почти все включенные в испытания пациенты получали адекватное лечение статинами и гипотензивными препаратами, в частности ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (80%). В исследованиях EMPA-REG OUTCOME и CANVAS наблюдалось снижение госпитализации по поводу СН и возникновения или ухудшения течения нефропатии; кроме того, в EMPA-REG OUTCOME дополнительно показано снижение частоты сердечно-сосудистых смертей (Neal, 2017; Zinman, 2016; Wanner, 2016). Полученные эффекты связывают с сокращением объема плазмы, изменениями в метаболизме субстратов и прямым воздействием на кардиомиоциты (Inzucchi, 2018).

Целью исследования DECLARE-TIMI 58 была оценка сердечно-сосудистой безопасности дапаглифлозина у пациентов с СД 2 типа, имеющих установленное ССЗ или несколько факторов риска (артериальная гипертензия, дислипидемия, курение). Пациенты были рандомизированы на 2 группы: для приема дапаглифлозина 10 мг (n=8582) и для приема плацебо (n=8578). Продолжительность наблюдения составила 4,2 года, средний возраст пациентов был равен 64,0 года, уровень HbA_{1c} – от 6,5 до 12%. Результаты показали, что дапаглифлозин превосходил плацебо в улучшении гликемического контроля и не уступал, но и не превосходил плацебо в отношении риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (8,8 против 9,4%; отношение рисков (ОР) 0,93; 95% ДИ 0,84-1,03; p=0,17 для превосходства). Что касается вторичных конечных точек, то основная группа отличалась от группы плацебо меньшей частотой случаев госпитализаций по поводу хронической СН (4,9 против 5,8%; p=0,005), смертности от ССЗ и от всех причин и лучшей переносимостью, что проявлялось более низкой частотой генитальных инфекций (0,9 против 0,1%; p<0,001) (Zelniker, 2020; Wiviott, 2019).

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse-Outcomes in Heart Failure) приняли участие 4744 пациента с СН, сниженной фракцией выброса левого желудочка (≤40%) и умеренным повышением концентрации N-терминального остатка натрий-уретического пептида про-В типа (NT-proBNP). Средний возраст пациентов составлял 66,3 года (СО=10,9). Участников рандомизировали в 2 группы: для приема дапаглифлозина в дозе 10 мг ежедневно (n=2373) и приема плацебо (n=2371), в дополнение к текущей терапии. Первичной конечной точкой было ухудшение течения СН (госпитализация по поводу СН или сердечно-сосудистая смерть). Через 18,2 мес наблюдения первичный конечный исход имел место у 386 (16,3%) пациентов в группе дапаглифлозина и у 502 (21,2%) участников в группе плацебо (ОР 0,74; 95% ДИ 0,65-0,85; p<0,001). Ухудшение СН отмечено у 237 (10,0%) пациентов в группе дапаглифлозина и у 326 (13,7%) – в группе плацебо (ОР 0,70; 95% ДИ 0,59-0,83). Смерть вследствие сердечно-сосудистых причин наступила у 227 (9,6%) участников исследования в группе дапаглифлозина и у 273 (11,5%) – в группе плацебо (ОР 0,82; 95% ДИ 0,69-0,98). Преимущества при использовании дапаглифлозина по сравнению с плацебо наблюдались для компонентов первичного исхода, смертности от всех причин и симптомов СН. Анализ в возрастных группах показал, что нежелательные явления и случаи прекращения приема исследуемого препарата коррелировали с более старшим возрастом, однако их частота была сопоставимой для подгрупп одного возраста, получавших дапаглифлозин или плацебо. В целом риск ухудшения СН или наступления смерти от сердечно-сосудистых причин был ниже у пациентов, получавших дапаглифлозин, чем у тех, кто получал плацебо, независимо от наличия или отсутствия диабета (McMurray, 2019; Martinez, 2020; Kosiborod, 2020).

Согласно клиническим наблюдениям ингибиторы НЗКТГ-2 хорошо переносятся и не повышают риск гипогликемии. Как известно, основным побочным эффектом является развитие генитальной микотической инфекции в 4-5 раз (van Bommel, 2017), а также возникновение эпизодов диабетического кетоацидоза (ДКА), особенно у пациентов с длительным течением СД 2 типа, что побудило FDA сделать предупреждение об этом потенциальном осложнении. Склонность ингибиторов НЗКТГ-2 приводить к ДКА связывают с вызванным гликозурией снижением доступности углеводов, что сопровождается сдвигом в использовании субстратов от глюкозы к окислению жиров и стимуляцией гиперглюкагонемии, стимулирующей кетогенез (Rosenstock, 2015). Кроме того, в программе CANVAS прием канаглифлозина ассоциировался с более высоким риском переломов костей и ампутаций нижних конечностей (Neal, 2017), о которых не сообщалось для других ингибиторов НЗКТГ-2.

Сочетание ингибиторов НЗКТГ-2 и арГПП-1

Поскольку механизмы сахароснижающего действия ингибиторов НЗКТГ-2 отличаются от таковых для арГПП-1, а также для препаратов, стимулирующих функцию β-клеток или улучшающих чувствительность к инсулину, совместное применение этих двух классов препаратов может иметь существенные преимущества как для поддержания гликемического контроля, так и для предотвращения кардио-вазо-ренальных осложнений (DeFronzo, 2017; Scheen, 2016). Одновременное их использование может также способствовать повышению эффективности ингибиторов НЗКТГ-2, снижающейся вследствие усиления продукции глюкозы в печени и избыточного потребления калорий. Кроме того, оба класса обладают преимуществами, которые в совокупности, возможно, приведут к аддитивному или синергетическому эффекту в отношении сохранения почечной функции. Так, предположительно, поскольку глюкагон индуцирует клубочковую гиперфильтрацию с помощью дилатации афферентной артериолы (опосредованной тубулогломерулярной обратной связью), снижение секреции глюкагона с помощью терапии инкретинами может усиливать почечные эффекты. К сожалению, сердечно-сосудистая безопасность или преимущества широко не были изучены для указанной комбинации, однако, поскольку оба класса снижают риск ССЗ с помощью различных механизмов, она с большой долей вероятности сможет обеспечить дополнительную пользу для надлежащего функционирования сердечно-сосудистой системы (Polidori, 2016). Кроме того, нельзя исключить возможность суммирования других плейотропных эффектов, что требует проведения дополнительных исследований в этом направлении.

Эффективность и безопасность ингибиторов НЗКТГ-2 в комбинации с арГПП-1 у пациентов с СД 2 типа изучались в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях. Так, в исследовании DURATION-8 с участием 695 больных СД 2 типа, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне приема метформина (средний уровень HbA_{1c} 9,3%), трем группам участников были назначены экзенатид (2 мг), дапаглифлозин (10 мг) или дапаглифлозин плюс экзенатид (2 мг/10 мг). Результат продемонстрировал, что комбинированная терапия снижала уровень HbA_{1c} на 2,0% от исходного уровня, что значительно превышало результат, достигнутый при монотерапии экзенатидом или дапаглифлозином (Frias, 2016).

В исследовании AWARD-10 424 больным СД 2 типа к текущей терапии ингибитором НЗКТГ-2 и метформином был добавлен дулаглутид (в дозах 1,5 мг и 0,75 мг) или плацебо. Комбинированная терапия в течение 24 нед привела к значительному снижению HbA_{1c} (на 1,34 и 1,21% соответственно) по сравнению с 0,54% в группе плацебо (от среднего исходного уровня 8,0%) (Ludvik, 2018).

В DURATION-8 у пациентов, получавших комбинированное лечение, наблюдалось почти аддитивное снижение массы тела (на 3,41 кг, при средней исходной массе 91 кг), а также снижение САД (на 4,2 мм рт. ст. при исходном уровне 131 мм рт. ст.). Не выявлено существенных различий в уровнях липидов между группами, получавшими разное лечение. В AWARD-10 продемонстрировано, что добавление дулаглютида к ингибитору НЗКТГ-2 дополнительно снижало массу тела на 3,1 и 2,6 кг и САД на 4,5 и 3,2 мм рт. ст. (для доз 1,5 и 0,75 мг соответственно).

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследования CANVAS (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) был проведен пост-анализ подгруппы из 95 пациентов, ранее получавших инкретиномиметики. Добавление канаглифлозина к лечению арГПП-1 приводило к дополнительному снижению HbA_{1c} (на 1,00% для дозы 100 мг и на 1,06% для дозы 300 мг по сравнению с плацебо), уменьшению массы тела и АД, однако отмечена повышенная частота возникновения генитальных микотических инфекций и побочных эффектов, связанных с осмотическим диурезом. Достигнутая гипогликемическая эффективность комбинированной терапии являлась субаддитивной, что помимо непосредственно сахароснижающего эффекта можно объяснить совместным влиянием на секрецию глюкагона и печеночную продукцию глюкозы (Fulcher, 2016).

В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании SUSTAIN9 (NCT03086330) фазы 3 принимали участие 302 пациента с СД 2 типа с уровнем HbA_{1c} 7,0-10,0%, получавшие на момент включения монотерапию ингибитором НЗКТГ-2 или в комбинации с метформином или СМ. На фоне 30-недельного применения семаглутида в дозе 1,0 мг уровень HbA_{1c} достоверно снизился на 1,5% против 0,1% в группе плацебо. Кроме того, применение семаглутида способствовало значительному уменьшению массы тела – на 4,7 кг в сравнении 0,9 кг в контрольной группе. Целевого уровня HbA_{1c} <7,0% достигли 78,7% пациентов, получавших комбинацию семаглутид + ингибитор НЗКТГ-2 против 18,7% в группе плацебо; строгого контроля HbA_{1c} (6,5%) удалось достичь 56,1% пациентов, получавших семаглутид.

Суммируя немногочисленные данные относительно совместного применения арГПП-1 и ингибитора НЗКТГ-2, можно сделать вывод, что гипогликемическая эффективность комбинации является субаддитивной, поскольку, с одной стороны, стимуляция секреции инсулина и подавление выделения глюкагона препаратами группы арГПП-1 дополняют инсулиннезависимое действие ингибиторов НЗКТГ-2, однако, с другой стороны, не противодействуют повышению продукции глюкозы в печени (DeFronzo, 2017). Использование комбинация характеризуется низким риском гипогликемии вследствие глюкозозависимой эффективности обоих классов. Риск развития ДКА может быть нивелирован свойством арГПП-1 подавлять секрецию глюкагона. Кроме того, во всех перечисленных исследованиях комбинированная терапия хорошо переносилась, а побочные эффекты не отличались от тех, которые характерны для каждого из этих лекарственных средств.

Более выраженная потеря массы тела при применении комбинированной терапии позволяет предположить, что замедление опорожнения желудка и снижение потребления пищи при применении арГПП-1 усиливает снижение веса за счет глюкозурии, вызванной НЗКТГ-2. Наконец, гипотензивный эффект был сверхаддитивным, что подразумевает синергизм, и может расцениваться как благоприятное воздействие.

Исходя из представленных данных, можно констатировать, что сегодня комбинация агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов НЗКТГ-2 является наиболее перспективной для решения основных проблем, связанных не только с компенсацией углеводного обмена, но и с профилактикой возникновения и прогрессирования основных инвалидизирующих осложнений сахарного диабета.

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 смертності[5]
- Низький ризик розвитку диспепсії[4, 6]
- **Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%[7]**

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR

Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом.

Р. п. МОЗ України. Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.

1. Garber Aj. et al. Am J Med 1997:103(6)6491–7. 2. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515–29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854–865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393-403.

UA-GLUC-PIM-092019-026 RUS-CIS/GLUP/0520/0037

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

Merck acino

Школа ендокринологічних інновацій

13 лютого в Києві, у рамках науково-практичного проекту «Клуб ендокринологічних новацій», відбулося чергове засідання, присвячене мультидисциплінарному підходу до ведення пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). У заході взяли участь провідні вітчизняні ендокринологи та лікарі інших спеціальностей, а також відомий ізраїльський ендокринолог. Проблемі предіабету та метформіну як золотому стандарту в лікуванні ЦД присвятила свій виступ завідувачка кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Юлія Ігорівна Комісаренко.

Ю.І. Комісаренко

Загальновідомо, що поширеність ЦД в усьому світі продовжує зростати, зокрема в Індії та Китаї вона збільшилася на 10%. Світова медицина прогнозує, що до 2045 року майже 600 млн осіб матимуть діагноз «цукровий діабет 2 типу» та стільки ж людей страждатиме на предіабет. Перед країнами з високим рівнем доходів постають серйозні питання щодо проблем, пов'язаних із віком, статтю, расою та наявністю супутніх патологій. У США 88 млн дорослого населення мають предіабет. Водночас понад 80% навіть не знають про його наявність, адже при предіабеті рівень цукру в крові хоча й вище норми, але недостатньо високий, щоб встановити діагноз «ЦД 2 типу».

Класифікація ЦД і предіабет відображають природне прогресування від нормоглікемії до ЦД 2 типу. Для таких людей характерне коливання між різними глікемічними станами, і це необхідно враховувати при проведенні досліджень. Різні методи можуть бути використані в якості діагностичного тесту для ЦД і предіабету.

Характерні чинники ризику розвитку предіабету:

• Дорослі з надмірною масою тіла (індекс маси тіла – ІМТ) >25 кг/м²).

• Наявність додаткових факторів ризику:
- спадкова схильність;
- гіподинамія;
- артеріальна гіпертензія (артеріальний тиск ≥140/90 мм рт. ст.), серцево-судинні захворювання;
- рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності <0,90 ммоль/л і/або тиреоглобулін >2,82 ммоль/л;
- жінки, які народили дітей вагою понад 4 кг, або з гестаційним діабетом в анамнезі;
- синдром полікістозних яєчників;
- інсулінорезистентність (ожиріння, acantosis nigricans);
- належність до етнічних популяцій з ризиком розвитку ЦД (афроамериканці, жителі Тихоокеанських островів).

• Особи віком >45 років за відсутності вказаних факторів ризику.

Діагностичні критерії для діабету

Діабет може бути діагностований на основі критеріїв рівня глюкози в плазмі натще (FPG), або рівня глюкози в плазмі крові за 2 год (2-годинний PG) під час орального тесту на толерантність до глюкози (OGTT) 75 г, або критеріїв глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}).

Американська діабетична асоціація (ADA) визначає предіабет, якщо:

• рівень цукру в крові натще становить 5,6-6,9 ммоль/л;

• рівень глікемії залишається підвищеним навіть через 2 год після проведення глюкозотолерантного тесту і становить 7,8-11,0 ммоль/л.

Слід ураховувати, що при предіабеті рівень HbA_{1c} становить 5,7-6,4%. При цьому Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) гранічним значенням для констатації предіабету називає 6,1-6,9 ммоль/л (рівень глюкози в крові натще). Таке підвищення цукру в крові значуще підвищує і ризики мікро- та макросудинних ускладнень у разі розвитку відповідних захворювань.

На жаль, щороку 5-10% осіб із предіабетом переходять в категорію хворих на ЦД 2 типу через прогресування захворювання. Однак рання діагностика й профілактика предіабету дають можливість вчасно скорегувати цей стан або уповільнити його прогресування.

Національний інститут діабету, хвороб органів травлення і нирок (NIDDK) США виступив спонсором програми «Профілактика діабету» (DPP) і «Дослідження результатів DPP» (DPPOS). Це наймасштабніше та найтриваліше клінічне дослідження методів запобігання діабету змінило підхід до профілактики ЦД 2 типу в усьому світі. DPP показала, що особи з високим ризиком розвитку діабету 2 типу можуть запобігти захворюванню або відстрочити його, втративши невелику кількість ваги завдяки змінам у способі життя (корегування раціону харчування та збільшення фізичної активності). Було також виявлено, що прийом метформіну не лише безпечно та ефективно лікує діабет і предіабет, але й запобігає подальшому розвитку захворювання.

DPPOS продовжує стежити за більшістю учасників DPP з 2002 року. На сьогодні DPPOS продемонстрував, що учасники, які взяли участь у програмі зміни способу життя DPP або приймають метформін, продовжують стримувати розвиток ЦД 2 типу протягом щонайменше 15 років.

Результати DPP

Приблизно через 3 роки дії програми DPP було встановлено, що ті її учасники, хто змінив спосіб свого життя, знизили ризик розвитку ЦД 2 типу на 58% проти тих, хто приймав плацебо. Програма DPP щодо зміни способу життя була ефективною для всіх пацієнтів, які взяли в ній участь, з різних расових і етнічних груп, а також для чоловіків та жінок. Найбільш позитивною програма виявилася для учасників віком ≥60 років, знижуючи шанси на розвиток ЦД 2 типу на 71%. Приблизно в 5% учасників програми DPP виявляли діабет у ході дослідження проти 11% учасників, які приймали плацебо.

Учасники, які приймали метформін, знизили свої шанси на розвиток ЦД 2 типу на 31% проти осіб із групи плацебо.

Метформін був ефективний для всіх осіб, що брали участь у дослідженні, незалежно від їхньої раси, статі чи етнічних особливостей. Найбільш ефективним метформін був у жінок із гестаційним діабетом в анамнезі, в осіб віком від 25 до 44 років і в тих, у кого ІМТ становив ≥35 кг/м².

Дизайн дослідження DPP

DPP – це рандомізоване контрольоване клінічне дослідження, яке проводилося в 27 клінічних центрах США з 1996 по 2001 рік. У дослідженні взяли участь 3234 учасники: 55% із них були кавказцями, 45% – з груп меншин із високим ризиком захворювання, зокрема афроамериканці, аборигени Аляски, американські індіанці, азіатські американці, латиноамериканці або жителі Тихоокеанських островів. У дослідження також були включені інші групи з високим ризиком розвитку ЦД 2 типу, у тому числі особи віком ≥60 років, жінки з гестаційним діабетом в анамнезі, особи з ЦД 2 типу в сімейному анамнезі.

Учасників випадковим чином було розподілено в одну з груп:

• *група зі зміни способу життя* – її учасники в рамках інтенсивного навчання намагалися скинути 7% маси тіла і підтримували цю вагу, споживаючи менше жиру й калорій і тренуючись 150 хв на тиждень. Дослідники спілкувалися з учасниками індивідуально: приблизно 16 разів протягом перших 24 тиж, а потім кожні 2 міс робили принаймні один телефонний дзвінок між візитами;

• *група метформіну* – її учасники приймали 850 мг метформіну 2 рази на день і отримували стандартні рекомендації з харчування та фізичної активності;

• *група плацебо* – її учасники приймали плацебо двічі на день замість метформіну і отримували стандартні рекомендації з харчування та фізичної активності.

Учасники DPP, в яких розвинувся діабет, залишалися в дослідженні та отримували додаткову допомогу від своїх лікарів, аби зберегти хороший контроль рівня глюкози в крові.

Після закінчення DPP усім учасникам була надана модифікована групова версія програми зміни способу життя DPP.

Результати програми DPPOS

Мета DPPOS – стежити за учасниками DPP, щоб з'ясувати, чи спостерігається в них подальша затримка розвитку ЦД 2 типу з часом і наскільки в них менше таких проблем зі здоров'ям, як онкопатологія, серцево-судинні захворювання, пошкодження нервів, хвороби нирок, очей, асоційованих із віком, а також проблем із фізичними функціями, мисленням або пам'яттю.

Після 10-річного спостереження було встановлено:

• В учасників, які брали участь у програмі зміни способу життя DPP, розвиток діабету затримався на 34%, вони захворіли на діабет приблизно через 4 роки проти учасників групи плацебо. Особи у віці ≥60 років затримали розвиток ЦД на 49%.

• Учасники, які продовжували приймати метформін, мали затримку в розвитку діабету на 18% – вони захворіли на діабет через 2 роки проти учасників із групи плацебо.

Було зроблено висновок, що найбільш актуальним лікуванням у пацієнтів із предіабетом і ЦД 2 типу є зміна способу життя та прийом метформіну.

Що таке метформін?

Метформін – найпоширеніший препарат з групи бігуанідів, який застосовують при ЦД 2 типу. Приблизно 150 млн хворих на діабет в усьому світі приймають метформін, синтезований з *Galega officinalis* (галега лікарська, козяча рута, французький бузок), традиційної лікарської рослини, що використовували в середньовічній Європі для поліпшення симптомів ЦД. Метформін і пов'язаний з ним препарат фенформін, виведений з лікування діабету в більшості країн через побічні ефекти лактоацидозу, отримано з галегіну – природної речовини галеги лікарської. Галегін ще в 20-ті роки XX ст. випробували в якості агента, що знижує рівень глюкози, але з часом виявилося, що галегін занадто токсичний. Приблизно в той же час з'явилися два синтетичних похідних галегіну – метформін і фенформін, але в клінічну практику вони не були введені до 1950-х років. Хімічно галегін є похідним ізопрену гуанідину, у той час як метформін і фенформін є бігуанідами, що містять дві пов'язані молекули гуанідину з додатковими замінами. На відміну від більшості сучасних ліків метформін отримано з натуральної речовини (рис. 1).

Широко відомий препарат метформіну Глюкофаж має явні переваги щодо метаболізму глюкози та ускладнень, пов'язаних із діабетом. Механізми, які лежать в основі цих переваг, складні й досі не повністю вивчені. Фізіологічно було показано, що метформін знижує вироблення глюкози в печінці, але не всі його ефекти можуть бути пояснені цим механізмом, і все більше з'являється доказів ключової ролі кишечнику. На молекулярному рівні результати варіюють залежно від використовуваних доз метформіну й тривалості лікування. Було показано, що метформін діє як через АМФ-активатор протеїнкінази (АМФК), так і через АМФК-незалежні механізми. Він пригнічує мітохондріальне дихання, а також, можливо, мітохондріальну гліцерофосфатдегідрогеназу. Відомий механізм дії метформіну за участю лізосоми.

Основні механізми дії метформіну:

• Знижує рівень глюкози в плазмі натще та постпрандіальної глікемії (ППГ).

• Контролює рівень глікемії, підсилюючи дію інсуліну в печінці та скелетному м'язі.

• Один із небагатьох ефективних цукрознижувальних препаратів, здатних знижувати ризик серцево-судинної

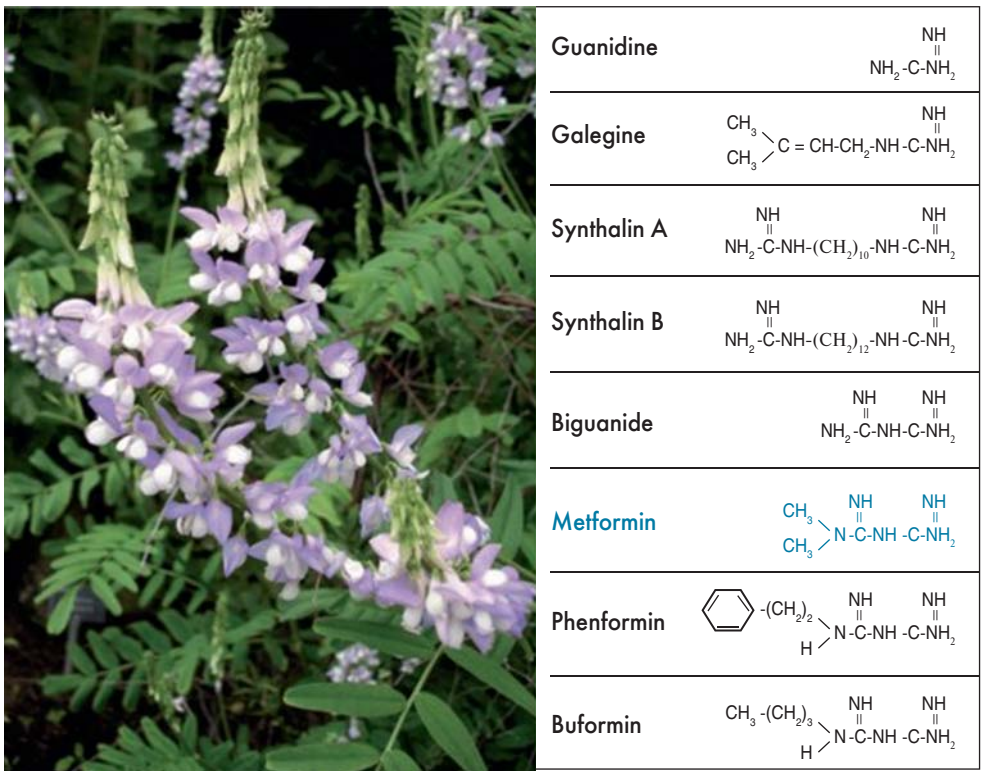


Рис. 1. Хімічна будова метформіну й родинних йому речовин

Продовження на стор. 14.

Школа ендокринологічних інновацій

Продовження. Початок на стор. 13.

захворюваності та смертність у пацієнтів із ЦД (рис. 2).

Терапевтичний потенціал

З'являється все більше даних, які демонструють ефективність препарату в терапії багатьох захворювань, зокрема раку та кардіоваскулярної патології.

Важливим є той факт, що ще Британське проспективне дослідження ЦД (United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS), яке тривало впродовж 30 років, тільки для підгрупи метформіну у хворих на ЦД 2 типу та з ожирінням показало зниження ризику інфаркту міокарда на 39% порівняно з пацієнтами на дієтотерапії; а ризик усіх серцево-судинних випадків знижувався на 30%.

Крім того, є докази, що метформін уповільнює старіння та модулює мікробіоту кишечнику, що, як відомо, має велике значення для підтримки здоров'я людини.

Варіабельність глікемії – показник якості глікемічного контролю, який сприяє зниженню кардіоваскулярних подій та смерті.

Дослідження терапевтичного потенціалу метформіну

J. Kumar та співавт. (2014) продемонстрували можливість метформіну знижувати рівень глюкози в плазмі натще та ППГ на 25% у 90% пацієнтів.

N. Papanos та співавт. (2012) показали достовірно кращі результати в пацієнтів, які отримували метформін, у зниженні кількості нових випадків хронічної серцевої недостатності (ХСН) та виживання пацієнтів із ХСН.

S.H. Chang та співавт. (2014) провели аналіз даних Національної програми медичного страхування провінції Тайвань із 1999 по 2010 рік. Учені спостерігали за 645 710 пацієнтами з перше виявленим ЦД. У групі учасників, які приймали метформін, зазначалася низька частота фібриляції передсердь.

S. Moon та співавт. у 2017 р. встановили, що метформін захищає β-клітини від апоптозу в умовах глюкотоксичності внаслідок втручання в синтез реактивних метаболітів кисню, а також інгібування CD36, від яких залежить опосередкований приплив вільних жирних кислот.

Серед інших ефектів метформіну: покращення функції ендотелію, вплив на гомеостаз та профіль ліпідів плазми, зниження оксидативного стресу, глікозилювання білків, збільшення фібринолітичної активності плазми, що лежать в основі стратегії антиатеросклеротичної терапії. У рутинній клінічній практиці ендокринологи починають підбір цукрознижувальної терапії з контролю глікемії натще – лікування дає можливість добре контролювати рівень HbA_{1c} при показниках вище 8,4%. Метформін, як препарат першої лінії, повністю відповідає цим вимогам та призначається для прийому передусім увечері.

Проте важливо розширити глікемічний контроль на всі показники впродовж доби, і в цьому плані перевага за пролонгованою формою метформіну (Глюкофаж XR), яку створено на основі нової технології дифузної системи GelShield Diffusion System – вона забезпечує довготривале та рівномірне вивільнення препарату, зменшення гастроінтестинальних побічних ефектів. Після перорального прийому таблетки пролонгованої дії всмоктування метформіну загальмовано, якщо порівняти з таблеткою зі звичайним вивільненням. Так, час його досягнення максимальної концентрації (TC_{max}) у першому випадку становить 7 год проти 2,5 год для таблетки зі звичайним вивільненням. Після одноразового прийому всередину 2000 мг метформіну у формі таблеток пролонгованої дії площа під кривою «концентрація/час» (AUC) аналогічна тій, що спостерігається після прийому 1000 мг метформіну у формі таблеток зі звичайним вивільненням двічі на добу. Коливання максимальної концентрації метформіну (C_{max}) і AUC в окремих пацієнтів у разі прийому метформіну у формі таблеток пролонгованої дії порівнянна з показниками на тлі прийому таблеток зі звичайним профілем вивільнення. Всмоктування метформіну з таблеток пролонгованого вивільнення не змінюється від прийому їжі.

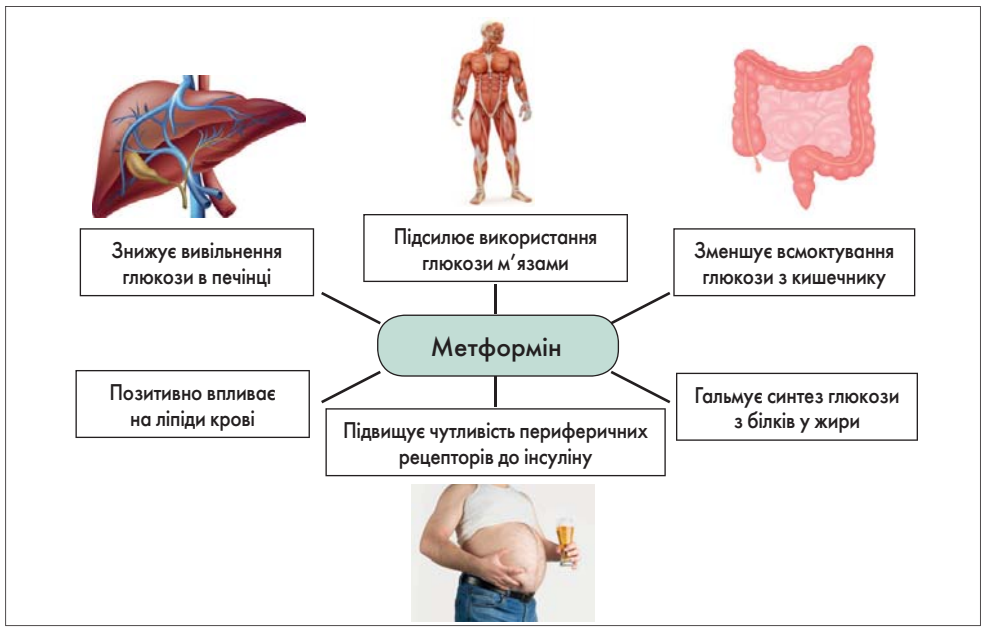


Рис. 2. Механізм дії метформіну

Спосіб застосування та дози

Препарат Глюкофаж XR пролонгованої дії призначають всередину. Таблетки ковтають, не розжовуючи, під час вечері (1 раз у день) або сніданку та ввечері (двічі на день). Таблетки треба приймати тільки під час їжі.

Доза препарату визначається шляхом титрування від мінімальної до ефективної лікувальної (максимальної) протягом 10-15 днів залежно від цільових значень глікемії. Можливе проведення як монотерапії, так і комбінованої терапії з іншими цукрознижувальними лікарськими засобами.

Звичайна початкова доза Глюкофаж XR 500 мг: 1 таблетка 1 раз на день під час вечері. При переході з метформіну зі звичайним вивільненням активного компонента на препарат Глюкофаж XR початкова доза таблетки пролонгованої дії має дорівнювати добовій дозі метформіну зі звичайним вивільненням активного компонента. Максимальна добова доза пролонгованої дії становить 2000 мг 1 раз на день під час вечері.

Указана форма препарату подовженої дії призначена для подолання таких побічних дій, як розлади функції шлунково-кишкового тракту, спрощення схеми прийому препарату для осіб похилого віку, для підвищення комплаєнсу і збереження ефективності проведеного лікування. Препарат Глюкофаж XR з успіхом застосовується в Європі і включений в якості стартової терапії в клінічні рекомендації низки європейських країн. Препарат пройшов випробування в міжнародних багатоцентрових дослідженнях і довів свою ефективність і безпеку.

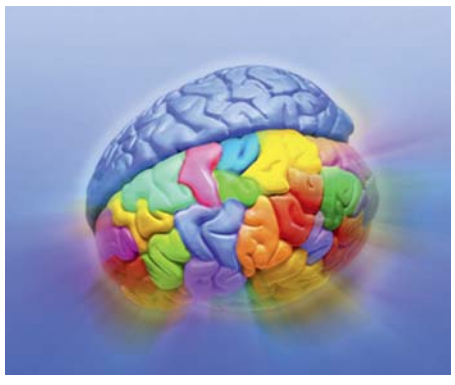
Підготувала ***Юлія Золотухіна***

UA-GLUC-PUB-052020-036

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ МЕДИЦИНИ

Когнітивна функція в дітей з ідіопатичним субклінічним гіпотиреозом: результати дворічної терапії левотироксином



Віддалені наслідки легкого субклінічного гіпотиреозу (СГТ) в дітей дотепер невідомі, а тому необхідність у додатковому призначенні левотироксину залишається спірною. Автори роботи провели дворічне проспективне дослідження «випадок-контроль» для оцінки впливу терапії левотироксином на нейрокогнітивні наслідки в дітей із СГТ.

У дослідження були включені 34 дитини віком 9,1±2,6 року з тривалим ідіопатичним помірним СГТ і 34 здорові особи контрольної групи. Двадцять дітей із СГТ протягом 2 років отримували левотироксин (група А), у той час як 14 дітей відмовилися від лікування і були повторно обстежені через 2 роки спостереження (група В). Інтелектуальний коефіцієнт (IQ) і специфічні домени когнітивних функцій оцінювалися в усіх дітей перед початком дослідження та після 2 років терапії (група А) або спостереження (група В).

У результаті в дітей із СГТ вихідні показники IQ були нормальними і порівнянними з такими в учасників контрольної групи (FS 100,4±11,3 проти 101,8±14,2; V 99,7±13,7 проти 98,3±14,9 і P 101,2±10,4 проти 105±10,4 відповідно). У групі А лікування левотироксином асоціювалося з нормалізацією тиреотропного гормону (ТТГ) (початково 6,3±1,0 мМО/л проти 2,8±1,4 мМО/л через 2 роки лікування; $p<0,0001$). Однак призначення левотироксину не було пов'язано зі зміною показників IQ (FS 104,4±13,8 проти 102,7±11,0; V 101,8±14,9 проти 102,3±11,9; P 106,5±13,9 проти 102,7±10,7). Також не було отримано статистично значущих змін у показниках IQ через 2 роки лікування в групі А, якщо порівняти з групою В, через 2 роки спостереження.

Автори дійшли висновку, що в дітей при нелікованому персистуючому СГТ нейрокогнітивні функції не порушуються, а також не спостерігається їх динаміка на тлі дворічного прийому левотироксину.

Donatella Capalbo, Sara Alfano, Miriam Polizzi, Raffaella Di Mase, Nicola Improda, Andrea Esposito, Carmela Bravaccio, Mariacarolina Salerno, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2020 January 31.

Кількість і тип жиру в раціоні, постпрандіальна глікемія та потреба в інсуліні при цукровому діабеті 1 типу: рандомізоване дослідження

Американська діабетична асоціація рекомендує хворим на цукровий діабет (ЦД) 1 типу коригувати прандіальний інсулін з урахуванням жирів у раціоні; проте оптимальні поправки невідомі. Цілі цього дослідження полягали у визначенні взаємозв'язку між кількістю і типом харчових жирів і глікемії та оптимального коригування інсуліну для харчових жирів.

Дорослі пацієнти з ЦД 1 типу, які використовують інсулінову помпу, відвідували дослідницький центр 9-12 разів. Під час перших 6 візитів учасники брали їжу, що містила 45 г вуглеводів із 0 г, 20 г, 40 г або 60 г жиру і насичених, мононенасичених або поліненасичених жирів. Розрахунок дози інсуліну відбувався з огляду на індивідуальний вуглеводний коефіцієнт, інсулін вводився болюсом «подвійної хвилі» 50/50% протягом 2 годин. При наступних візитах учасники брали їжу з вмістом 20-60 г жиру. Доза інсуліну розраховувалася за допомогою моделі прогностичного болюса, до двох разів за прийом їжі, до досягнення глікемічного контролю. При однаковій дозі інсуліну збільшення кількості жиру призводило до значущого дозозалежного зменшення площі під фармакокінетичною кривою для глюкози (iAUCglucose) в ранньому (0-2 год; $p=0,008$) і збільшення iAUCglucose в пізньому постпрандіальному періоді (2-5 год; $p=0,004$). Тип жиру не мав суттєвого значення для 5-годинної площі під кривою. Для досягнення глікемічного контролю учасникам у середньому був потрібен двохвильовий болюс інсуліну: для 20 г жиру + 6% інсуліну, 74/26% протягом 73 хв; для 40 г жиру + 6% інсуліну, 63/37% протягом 75 хв і для 60 г жиру + 21% інсуліну, 49/51% протягом 105 хвилин.

На думку авторів, ця робота забезпечує алгоритм дій для прийняття рішень стосовно дози прандіального інсуліну в пацієнтів із ЦД 1 типу при вживанні жирної їжі.

Bell K.J., Fio C.Z., Twigg S., Duke S.A., Fulcher G., Alexander K., McGill M., Wong J., Brand-Miller J., Steil G.M., Diabetes Care. 2020 Jan;43(1):59-66. doi: 10.2337/dc19-0687. Epub 2019 Aug 27.

Школа ендокринолога: новий формат, сучасні дані та практичні рекомендації

Незважаючи на епідемію коронавірусної хвороби (COVID-19), популярний національний освітній проєкт «Школа ендокринолога» не було перенесено. Подія в онлайн-форматі відбулася 23-25 квітня, її проведення стало можливим завдяки зусиллям ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України (м. Київ), Асоціації ендокринологів України, Міністерства охорони здоров'я України, кафедри ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, КНП «Київський міський центр громадського здоров'я» та за підтримки технічного організатора – компанії «ЛАВ консалт». Три дні, впродовж яких тривало чергове засідання школи, були насичені інформативними й цікавими доповідями, що містили сучасні дані та практичні рекомендації щодо лікування різноманітних ендокринних порушень.

Відкрив роботу конференції **віце-президент НАМН України, член-кореспондент НАН України, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук, професор Микола Дмитрович Тронько**. Його доповідь «Сучасні виклики ендокринологічній службі під час пандемії COVID-19» стосувалася найактуальнішого захворювання сьогодення – інфекції, яку спричиняє коронавірус SARS-CoV-2. Професор М.Д. Тронько підкреслив, що пацієнти із захворюваннями ендокринної системи, зокрема з цукровим діабетом (ЦД) 1 та 2 типів, перебувають у групі ризику розвитку COVID-19, причому ризик летального наслідку хвороби в них є високим.

Згідно із сучасними даними, вірус SARS-CoV-2 представлений віріоном діаметром 50-200 нм, чия оболонка має шипоподібні відростки, що нагадують сонячну корону, та специфічні білки. РНК SARS-CoV-2 містить кеп-структуру та полі(А)-послідовність, яка захищає його від розпізнавання системами внутрішньоклітинної імунної відповіді, здатними руйнувати інорідну РНК. Установлено, що вірус потрапляє до організму через ніс, рот або очі, а потім прикріплюється до клітин дихальних шляхів або кишечнику, зв'язуючись із рецептором ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2). Доповідач розкрив основні шляхи взаємодії SARS-CoV-2 із пневмоцитом: вірус проникає в пневмоцит за допомогою рецепторів АПФ-2, які використовує як вхідні ворота. АПФ-2 активується при попередньому застосуванні терапевтичних антигіпертензивних препаратів – інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II.

За статистичними даними, більшість випадків (80%) COVID-19 має легкий перебіг, у 15% випадків спостерігають тяжку форму, у 4-5% – критичний перебіг. Частіше на COVID-19 хворіють дорослі віком від 30 до 79 років, частка літніх пацієнтів (віком >80 років) становить 3%, дітей і підлітків віком від 10 до 19 років – 1%, дітей віком ≤9 років – 1%. На COVID-19 з однаковою частотою хворіють як жінки, так і чоловіки. Найбільший рівень захворюваності зафіксований у США, Іспанії, Італії та Франції, найменші показники летальності спостерігаються в Німеччині. Можливо, заходи, які проводять німецькі лікарі, є найефективнішими в запобіганні поширенню захворювання. Аналіз рівня летальності серед хворих на COVID-19 свідчить, що наявність супутньої патології негативно позначається на прогнозі. Відповідно до інформації, наданої Китайським центром контролю та профілактики захворювань, летальність від COVID-19 підвищується при коморбідній онкологічній патології на 5,6%, гіпертонічній хворобі – на 6,0%, хронічних респіраторних захворюваннях – на 6,3%, ЦД – на 7,3%, серцево-судинних захворюваннях – на 10,5%. Зазначена також вікова тенденція до зростання летальності у віковій групі ≥80 років (14,80%), а також у пацієнтів віком 70-79 років (8,0%). Ускладненим є перебіг захворювання й у хворих 60-65 років, натомість випадків смерті дітей китайські вчені не реєстрували. На жаль, наразі у світовій статистиці вже є дані щодо загибелі маленьких пацієнтів.

В Україні спочатку діагностика COVID-19 проводилася дуже повільно, сьогодні щодня виконується майже 4-5 тис тестувань. Деякі вчені-епідеміологи прогнозують другий пік пандемії COVID-19 восени. Найгірше те, що підйоми та спади захворюваності на COVID-19 можуть коливатися тривалий час, протягом 2-2,5 року. Згідно з вітчизняними статистичними даними, у структурі супутньої патології у хворих, які померли від COVID-19, переважають серцево-судинні захворювання (74%), ЦД (22-40%), поєднані захворювання (29%); рідше реєструють запалення легень (9%), онкопатологію (8%), захворювання нирок (7%). Серед померлих від COVID-19 превалюють особи 60-70 років (27%) і 70-80 років (26%), переважно чоловіки (52%). У віковій структурі випадків, підозрілих щодо COVID-19, домінують особи 50-65 років (17%), частка пацієнтів віком до 17 років дещо менша (11,5%), кількість хворих віком >65 років є мінімальною (5%).

Нині у світі діагностика COVID-19 здійснюється за допомогою двох видів тестів. Перший (полімеразно-ланцюгова реакція – ПЛР) виконується тільки в спеціалізованих лабораторіях; для його проведення необхідно взяти мазок із носа чи ротоглотки. ПЛР допомагає виявити вірус і діагностувати зараження на ранніх стадіях – від декількох годин до декількох днів, тобто ще в інкубаційному періоді. Другий вид (експрес-тест) визначає наявність у крові імуноглобулінів класів IgM та IgG. Експрес-тест проводиться в будь-якій лікарні чи в амбулаторних умовах; ефективність його помітно нижча за таку ПЛР, тому що він виявляє лише непрямі ознаки наявності вірусу – антитіла. Вони починають продукуватися на 5-7-й день після інфікування, тому виявлення IgM свідчить про «свіжий» процес, а поява IgG через 2-3 тиж вказує на затяжний процес або на вже перенесену інфекцію. Цей тест також дає змогу виявити осіб із безсимптомним перебігом COVID-19. Саме з проведенням експрес-тесту пов'язують значну кількість діагностичних помилок.

Питання лікування COVID-19 на сьогодні є найактуальнішим, особливо складна терапія у пацієнтів із супутніми захворюваннями, як-от патологія легень, ЦД, кардіоваскулярні порушення. Велике значення має вплив на фактори ризику, наприклад, за рахунок антигіпертензивної та антитромбоцитарної терапії, контролю рівня ліпідів і глікемії, а також зниження маси тіла, зміни способу життя. Тактика курації хворих на ЦД 2 типу в умовах пандемії COVID-19 полягає у швидкій компенсації діабету, досягненні цільового рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}; <7%), частому моніторингу рівня глюкози в крові, уникненні гіпоглікемії, моніторингу рівня ацетону (кожні 4-6 год) при рівні глюкози в крові >15 ммоль/л, стабілізації серцево-судинних захворювань і хронічної патології нирок, підтриманні водного балансу, правильному харчуванні й адекватному фізичному навантаженні, самоізоляції.

Згідно з рекомендаціями Американської асоціації діабету (2020), хворих на ЦД із супутньою COVID-19 слід перевести на інсулінотерапію з використанням невеликих доз інсуліну. Вважається, що швидка компенсація рівня глікемії дасть можливість полегшити перебіг коронавірусної інфекції. Є деякі особливості проведення інсулінотерапії в амбулаторних умовах. Вони полягають у виконанні 5 терапевтичних кроків: визначенні глікемічного рівня, виборі інсулінотерапії, визначенні стартової дози інсуліну, обранні схеми титрації інсуліну, призначенні підтримувальної терапії.

Презентація «Вагітність і діабет», яку підготувала **викладачка «Школи ендокринолога», кандидат медичних наук Юлія Богуславівна Бельчина (ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»)**, дуже зацікавила слухачів. На початку свого виступу доповідачка нагадала про особливості обміну речовин в організмі вагітної, а саме про фізіологічну інсулінорезистентність за рахунок підвищення фетоплацентарних гормонів, безперешкодне потрапляння глюкози з крові матері в кровоносну систему плода протягом усієї вагітності, відсутність проникнення інсуліну від матері до плода через плаценту, зниження нормальних значень глікемії, зокрема натще, посилення ліполізу.

Гестаційний ЦД (ГЦД) небезпечний як для матері, так і для плода. Ризиками для жінки є підвищення артеріального тиску під час вагітності, розвиток прееклампсії, необхідність виконання кесарева розтину, розвиток ЦД 2 типу та метаболічного синдрому в майбутньому. Для плода ГЦД може ускладнитися розвитком макросомії, неонатальної гіпоглікемії, ожиріння, метаболічних порушень.

У світі поширеність ГЦД варіює в межах 2-14%; його діагностують у кожної 7-ї вагітної. Але, захворюваність на ГЦД може бути вищою, тому що скринінг на діабет проходять не всі вагітні. Поширеність ГЦД залежить від соціально-економічного статусу: переважна більшість хворих на ГЦД мають низький і середній рівень життя. Чинниками ризику розвитку ГЦД є вік (>25-35 років), надмірна маса тіла чи ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) >25 кг/м²), особливо у віці до 25 років, ЦД у сімейному анамнезі, ГЦД в анамнезі життя, підвищення рівня глюкози протягом доби чи зранку натще під час вагітності, глюкозурія ≥2 рази впродовж вагітності, макросомія плода під час вагітності чи в анамнезі, народження дітей з масою тіла 4-4,5 кг, мертвонародження та народження дітей з уродженими вадами розвитку в анамнезі.

Діагноз ГЦД ставиться на підставі перорального глюкозотолерантного скринінг-тесту (ПГТТ) з навантаженням 75 г глюкози, який проводять на 24-28-му тиж вагітності. Діагностика ГЦД заснована на результатах ПГТТ: діагноз є безсумнівним при глікемії натще ≥5,1 ммоль/л, постпрандіальній глікемії через 1 год після вживання їжі ≥10,0 ммоль/л, через 2 год – ≥8,5 ммоль/л. Є певні особливості проведення ПГТТ у вагітних: після забору першої проби плазми венозної крові натще необхідно відразу виміряти рівень глюкози, тому що при отриманні результатів, які вказують на ГЦД, подальше навантаження глюкозою не проводять і завершують тест. Високим є ризик розвитку ГЦД у жінок, які мають >2 факторів ризику. У таких випадках ПГТТ із 75 г глюкози виконують при виявленні вагітності та на 24-28-му тиж гестації. За умови помірного чи середнього ризику розвитку ГЦД у жінок з 1-2 факторами ризику, а також у вагітних із низьким ризиком ПГТТ виконують на 24-28-му тиж гестації. ПГТТ не проводять за наявності токсикозу вагітних (нудота, блювання), необхідності збереження жорсткого ліжкового режиму (виконання тесту слід відкласти до розширення рухової активності), на тлі гострого запального або інфекційного захворювання, при загостренні хронічного панкреатиту чи за наявності демпінг-синдрому (після резекції шлунка).

Правильно підібрана дієта в поєднанні з дозованими фізичними навантаженнями – основна необхідна умова для нормалізації показників вуглеводного обміну при ГЦД. Харчування слід розподілити на 5 або 6 прийомів, рекомендується їсти малими порціями фрукти й овочі кілька разів на день, активно рухатися на свіжому повітрі, виконувати будь-які фізичні вправи. Необхідно стежити за збільшенням маси тіла під час вагітності: якщо перед вагітністю ІМТ відповідав нормативним значенням, то протягом вагітності дозволяється набрати 10-12 кг (у разі ожиріння – лише 7-8 кг).

Для досягнення оптимального рівня глюкози рекомендується проводити постійний самоконтроль цього показника як при ГЦД, так і при прегестаційному ЦД. Цільові значення глікемії при ГЦД такі: рівень глюкози в плазмі натще <5,3 ммоль/л, через 1 год після їди – <7,8 ммоль/л, через 2 год – <6,7 ммоль/л. Оптимальний

Продовження на стор. 16.

Школа ендокринолога: новий формат, сучасні дані та практичні рекомендації

Продовження. Початок на стор. 15.

рівень HbA_{1c} – <6% (за умови, що він може бути досягнутий без значної гіпоглікемії; якщо це неможливо, то цільовий показник може бути підвищений до <7%).

Якщо корегування способу життя є недостатньо ефективним, необхідно додати інсулін для корекції глікемії. Інсулін – найкращий лікарський засіб для терапії ГЦД. Метформін не є препаратом першої лінії для корекції ГЦД, тому що він проникає крізь плаценту. Інші пероральні гіпоглікемічні ліки не мають даних щодо тривалої безпеки застосування. Саме тому при веденні вагітних із ЦД 1 та 2 типів перевага віддається препаратам інсуліну. При вагітності, ускладненій ЦД 1 типу, можна використовувати кілька щоденних ін'єкцій або вводити інсулін за допомогою помпи. Жінкам, хворим на ЦД 1 чи 2 типу, до кінця першого триместру вагітності слід призначати низьку дозу ацетилсаліцилової кислоти – 60-150 мг/добу (звичайна доза – 81 мг/добу) для зниження ризику гестозу.

У вагітних із ЦД та гіпертензією чи значною протеїнурією слід підтримувати артеріальний тиск <135/85 мм рт. ст. із метою оптимізації довгострокового здоров'я матері. Цільові значення артеріального тиску мають становити не нижче 120/80 мм рт. ст., оскільки нижчі показники можуть погіршити ріст плода. Прийом потенційно шкідливих ліків (інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину, статини) варто припинити після зачаття.

Після пологів резистентність до інсуліну різко знижується, що є підставою для ретельної оцінки дози інсуліну, її дбайливої корекції. Виявлення предіабету в післяпологовому періоді в жінок, які страждали на ГЦД, є підставою для рекомендації інтенсифікувати спосіб життя та/або застосовувати метформін для запобігання діабету. Таким особам рекомендується проходити довічний скринінг на наявність ЦД 2 типу чи предіабету з періодичністю кожні 3 роки. Через 4-12 тиж після пологів слід провести ПГТТ і повторити обстеження через 6-12 місяців. При нормальних значеннях ПГТТ тест виконують 1 раз на 3 роки, при виявленні порушеної толерантності до глюкози – 1 раз на рік.

Доповідь «Мікробіота та вітамін D при ендокринних захворюваннях» представила **завідувачка науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», кандидат медичних наук Валерія Леонідівна Орленко**. Доповідачка підкреслила, що нині під терміном «мікробіота» розуміють сукупність усіх мікроорганізмів, які перебувають у тілі людини, тоді як термін «мікробіом» характеризує сукупність усіх генів цих мікроорганізмів. Геном людини містить приблизно 22 тис генів, які кодують білки для регуляції метаболізму, а мікробіом, який складається з генів 10 тис видів різних бактерій, додає ще майже 8 млн унікальних бактеріальних генів. Якщо порівнювати ДНК людини, то всі особи є приблизно однаковими, тому що наш геном на 99,9% збігається з геномом будь-якої людини. Проте це не стосується кишечнику: мікробіом у різних осіб збігається лише на 10%.

Вміст мікробів в організмі адаптується залежно від місцевості, де проживає людина, дієти та низки інших факторів (грудне вигодовування, антибіотикотерапія, запальні захворювання шлунково-кишкового тракту – ШКТ). Порушення складу мікробіоти може спричинити різні захворювання, зокрема ожиріння. Гіперглікемія та жирна їжа, що споживається, зумовлюють запалення й активацію імунних клітин, водночас розвивається метаболічна ендотоксемія, яка посилює запалення та призводить до порушення складу мікробіоти, розвитку ожиріння.

Мікробіота сприяє виникненню основних метаболітів, які створюють умови для нормального функціонування організму: ліпополісахаридів, коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), жовчних кислот (ЖК). КЛЖК (бутанова, метанова та пропанова кислоти, ацетат) пригнічують проліферацію пухлинних клітин, регулюють здатність лейкоцитів виробляти цитокіни й мігрувати в осередок запалення, стимулюють синтез еукаріотичними клітинами муцинів і речовин з антимікробною активністю. ЖК є сигнальними молекулами, що взаємодіють із різними внутрішньоклітинними та трансмембранними рецепторами й можуть впливати на гомеостаз глюкози та чутливість тканин до інсуліну, запобігати/сприяти зворотному розвитку ожиріння.

Є дані, що бактерії кишечнику впливають на вагу. Під час переробки пребіотичних волокон бактерії виділяють КЛЖК, які надсилають сигнал до шлунка та кишечнику про достатність їжі. У відповідь посилюється моторика ШКТ, їжа швидко переміщується кишечником, а час, необхідний для вилучення калорій, зменшується. Якщо кількість КЛЖК низька, то скорочення ШКТ уповільнюється, а всмоктування поживних речовин зростає. Слід зазначити, що кишкові бактерії виробляють КЛЖК лише тоді, коли харчуються певним типом складного вуглеводу – пребіотичним волокном. Харчування з високим умістом пребіотичних волокон збільшує кількість КЛЖК і спричиняє зменшення поглинання калорій. Порушення мікробіоти зумовлює погіршення всмоктування йоду та селену. Пацієнти з автоімунним тиреоїдитом (АІТ) мають зміни в популяції мікробіоти, страждають на синдром «негерметичної» кишки, спричинений бактеріальним запаленням. Порушення мікробного складу кишечнику відбувається при виділенні великої кількості кортизолу, що спостерігається в умовах стресу.

Вітамін D наразі вважають гормоном, тому що він не тільки впливає на стан скелета та м'язів, а й чинить значну позаскелетну дію (імунорегуляція, проліферація, автофагія). Він безпосередньо впливає на кишковий мікробіом і бере участь в епігенетичній модуляції хазяїна. Низький уміст вітаміну D підвищує проникність кишкового бар'єра, активує імунну систему, що зумовлює розвиток автоімунних реакцій і активацію запального процесу. Дефіцит вітаміну D змінює мікробіом кишечнику, знижуючи вироблення вітаміну B у ньому та рівень пантотенової кислоти, що негативно впливає на імунну систему, стимулюючи неспецифічний протизапальний стан, пов'язаний з атеросклерозом й автоімунітетом. Збільшення вмісту вітаміну D асоціюється зі зменшенням кількості бактероїдів (умовно-патогенної мікрофлори) та зростанням рівня КЛЖК, зниженням автоімунітету.

Потенційними терапевтичними опціями для відновлення активності мікробіому кишечнику є прийом пребіотиків, пробіотиків, бактеріофагів, антибіотиків, трансплантація фекальної мікробіоти та вітаміну D. В.Л. Орленко звернула увагу слухачів на появу комбінованих препаратів, які містять лакто- та біфідобактерії, а також достатню дозу вітаміну D_3.

З увагою було вислухано доповідь «Старіння щитоподібної залози. Особливості перебігу тиреопатій та їх лікування в літніх пацієнтів» **кандидата медичних наук Юлії Валеріївни Булдигіної (ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»)**. Доповідачка наголосила, що розвиток патології щитоподібної залози (ЩЗ) із віком спричиняють атрофія та фіброз залози, збільшення рівня антитиреоїдних антитіл, неопластичні процеси, а також нестача надходження йоду внаслідок дієтичних обмежень вживання йодованої солі та зниження її абсорбції через коморбідний стан. Поширеність гіпотиреозу зростає з віком, особливо після 50 років. Згідно з даними німецьких учених, особам похилого віку притаманне зростання кількості антитіл до ЩЗ, їх кількість не залежить від рівня йоду в організмі, але його постачання відіграє важливу роль у розвитку гіпотиреозу. Гіпотиреоз у літніх людей спричиняють ятрогенні дії, дефіцит йоду, АІТ (переважно атрофічна форма), операційне лікування ЩЗ в анамнезі. Ознаки гіпотиреозу (набір ваги, набряки, зниження розумової активності, сонливість, брадикардія, кардіоміопатія, закрепи, м'язові судоми, парестезії) можуть бути сприйняті лікарями як прояви процесу старіння.

Субклінічний гіпотиреоз (СГТ) – це стійке підвищення рівня тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальних значеннях тиреоїдних гормонів. Причинами СГТ є АІТ, операції на ЩЗ, нестача надходження йоду. Доцільність лікування СГТ у літніх пацієнтів визначається індивідуально залежно від рівня ТТГ і стану супутньої патології (ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, наявності кардіоваскулярних факторів ризику). Доцільне призначення замісної терапії СГТ у літніх пацієнтів при верифікованому АІТ, резекції ЩЗ, після проведення радіойодтерапії, дистанційної променевої терапії з приводу пухлин голови/шиї, наявності клінічних проявів, дисліпідемії або афективних розладів (депресії).

Згідно з рекомендаціями щодо лікування гіпотиреозу в літніх пацієнтів (ЄТА, 2019), розглядати можливість медикаментозного лікування слід за рівня ТТГ 7,0-9,9 Од/мл, а при концентраціях >10 Од/мл обов'язково призначається L-тироксин. Левотироксин є препаратом першого вибору для лікування гіпотиреозу внаслідок ефективного усунення симптомів, тривалого досвіду успішного застосування, позитивного профілю побічних явищ, простоти застосування, хорошої абсорбції в кишечнику, тривалого періоду напіввиведення та низької вартості. Мета замісної терапії левотироксином полягає в усуненні симптомів та ознак гіпотиреозу, нормалізації вмісту ТТГ, запобіганні наслідкам надмірного лікування при ятрогенному гіпертиреозі. Діагноз гіпотиреозу в осіб похилого віку слід ретельно оцінювати, враховуючи, що верхнє нормальне значення ТТГ у пацієнтів віком >80 років становить 7,5 МО/мл порівняно з 4,0 МО/мл у молодих дорослих. Ускладненнями терапії гіпотиреозу в літніх людей є підсилення ішемії міокарда, інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, раптова смерть, прогресування остеопорозу.

Гіпертиреоз у літніх осіб може бути проявом хвороби Грейвса, аденоми ЩЗ, тиреоїдиту, передозування тироксином, надлишку йоду. Ознаками гіпертиреозу є втрата ваги, втомлюваність, непереносимість спеки, тахікардія, систолічна артеріальна гіпертензія, порушення ритму серця, діарея, тремтіння кінцівок, слабкість м'язів, роздратованість, плаксивість. Особливостями перебігу гіпертиреозу в літніх пацієнтів є часте виникнення фібриляції передсердь з уповільненим скороченням шлуночків, розвиток стенокардії чи серцевої недостатності, що можуть помилково розцінюватись як вікові зміни.

Основною причиною розвитку гіпертиреозу в цієї вікової групи є токсичний зоб / аденома, що виникає внаслідок надлишку йоду (на тлі прийому аміодарону, введення рентгеноконтрастних речовин), мутації рецепторів ТТГ. Лабораторна діагностика полягає у виявленні зниження ТТГ при підвищенні рівнів вільних Т4 та Т3 за умови відсутності антитіл до тиреопероксидази та до рецепторів ТТГ.

СГТ також може бути діагностований в осіб похилого віку. Для оцінки його тяжкості використовують рівень ТТГ: при зниженні концентрації ТТГ (0,1-0,39 мОд/л) або надзвичайно низькому рівні (<0,1 мОд/л) необхідно повторювати процедуру визначення рівня цього гормона кожні 2-3 міс, оскільки СГТ визначається як стійке зниження ТТГ. Медикаментозна корекція СГТ в осіб похилого віку проводиться за наявності серцево-судинної патології чи супутніх захворювань за допомогою антитиреоїдних препаратів, за потреби призначають β-блокатори чи радіоактивний йод, оперативне втручання.

Особливості раку ЩЗ в осіб похилого віку порівняно з молодшими пацієнтами полягають у збільшенні розміру первинної пухлини, їх кількості, частоти екстракапсулярної інвазії, формуванні віддалених метастазів. Згідно з вітчизняними даними, рак ЩЗ у пацієнтів похилого віку характеризується мультифокальністю, екстратиреоїдною інвазією, високою частотою рецидивів. Одним із варіантів раку ЩЗ є медулярний рак, найчастіше виникає спорадичний варіант; останніми роками зазначають зростання анапластичного раку ЩЗ. Прогноз 5-річної виживаності при диференційованих формах раку ЩЗ становить 80-97%, 10-річної – 75-95%, 20-річної – 61-92,9%. Найгірший прогноз при анапластичній формі раку: незалежно від лікування протягом 6-12 міс помирає 100% хворих.

Розлади ЩЗ поширені в осіб похилого віку та є складними для діагностики й лікування через атипові симптоми, широкий спектр коморбідних станів. Нелікована дисфункція ЩЗ пов'язана зі значною супутньою патологією в літніх людей. Інтерпретація тестів на функцію ЩЗ потребує врахування супутніх захворювань і впливу препаратів, які перешкоджають оцінці функції залози.

Підготувала ***Тетяна Можина***

Вперше опубліковано: Медична газета «Здоров'я України», №9, 2020 р.

Генотропін®

соматропін

Довготермінові дані щодо впливу лікування гормоном росту[1,2]

KIGS® *

- понад **83 000** пацієнтів[1]
- більше ніж **52** країни світу[1]
- протягом **25** років[1]

KIMS® **

- понад **16 000** пацієнтів[2]
- більше ніж **31** країна світу[2]
- протягом **18** років[2]

GoQuick™

Генотропін® (соматропін) попередньо наповнена ручка

5,3 мг №1

12 мг №1

- *Дефіцит гормону росту у дітей та дорослих*[3]
- *Діти, народжені малими для свого гестаційного віку*[3]
- *Порушення росту через:*
  - *синдром Тернера*[3]
  - *хронічну ниркову недостатність*[3]
  - *синдром Прадера–Віллі*[3]

* Pfizer International Growth Database
** Pfizer International Metabolic Database

Література: 1. KIGS (Pfizer International Growth Database) доступна за посиланням https://medicaloutcomes.pfizer.com/kigs станом на 06.07.2020 2. KIMS (Pfizer International Metabolic Database) доступна за посиланням https://medicaloutcomes.pfizer.com/kims станом на 06.07.2020. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Генотропін®. Затверджено Наказом МОЗ України № 236 від 04.02.2020 р. Реєстраційне посвідчення: № UA/11798/01/01; UA/11798/01/02.

ГЕНОТРОПІН® (соматропін) порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій; 5,3 мг: 1 попередньо наповнена ручка, що містить 1 двокамерний картридж (передня камера з порошком та задня камера з розчинником), у картонній коробці.
12 мг: 1 або 5 попередньо наповнених ручок, що містять 1 двокамерний картридж (передня камера з порошком та задня камера з розчинником) кожна, у картонній коробці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату. Показання до застосування. *Діти.* Порушення росту через недостатню секрецію гормону росту (дефіцит гормону росту). Порушення росту, пов'язане із синдромом Тернера або хронічною нирковою недостатністю. Порушення росту (величина стандартного відхилення поточного зросту менше -2,5 і величина стандартного відхилення генетично зумовленого зросту менше -1) у дітей низького росту, які народилися меншими за норму для свого гестаційного віку, зі стандартним відхиленням у масі та/або довжині тіла менше -2 і не змогли досягти вікової норми росту (величина стандартного відхилення швидкості росту менше 0 протягом останнього року) до досягнення ними ≥4 років. Синдром Прадера-Віллі для покращення росту й будови тіла. Діагноз синдрому Прадера-Віллі слід підтвердити відповідними генетичними тестами. *Дорослі.* Замісна терапія для дорослих із вираженим дефіцитом гормону росту. Виникнення дефіциту гормону росту в дорослому віці. Пацієнти з дефіцитом гормону росту тяжкого ступеня, пов'язаним із множинним гормональним дефіцитом внаслідок відомої патології гіпоталамуса або гіпофіза, а також пацієнти, які мають дефіцит хоча б одного з гормонів гіпофіза, за винятком пролактину. Виникнення дефіциту гормону росту в дитячому віці. Пацієнти, в яких виник дефіцит гормону росту в дитячому віці внаслідок спадкових, генетичних, набутих або невідомих причин. Більш детально – див. інстр. **Протипоказання:** підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Соматропін заборонено призначати за наявності будь-яких ознак активності пухлини. Внутрішньочерепні пухлини мають бути неактивні, а також перед початком терапії гормоном росту потрібно закінчити протипухлинну терапію. За наявності будь-яких ознак пухлинного росту лікування слід припинити. Генотропін® не можна застосовувати для стимуляції росту дітям із закритими епіфізарними зонами росту. Лікування препаратом Генотропін® протипоказано пацієнтам, які перебувають у гострому критичному стані внаслідок ускладнення операції на відкритому серці, на черевній порожнині, у результаті множинної травми, гострої дихальної недостатності або інших подібних станів. **Спосіб застосування та дози:** дозування та режим застосування треба підбирати індивідуально. Ін'єкцію слід виконувати підшкірно та змінювати місце введення для запобігання ліпоатрофії. *Затримка росту через недостатню секрецію гормону росту в дітей.* Зазвичай рекомендується доза 0,025-0,035 мг/кг маси тіла на добу або 0,7-1,0 мг/м^2 площі поверхні тіла на добу. *Синдром Прадера-Віллі,* для покращення росту й будови тіла в дітей. Зазвичай призначають по 0,035 мг/кг маси тіла на добу (1,0 мг/м^2 площі поверхні тіла на добу). *Затримка росту через синдром Тернера.* Рекомендована доза становить 0,045-0,050 мг/кг маси тіла на добу або 1,4 мг/м^2 площі поверхні тіла на добу. *Затримка росту в пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю.* Рекомендована доза становить 0,045-0,050 мг/кг маси тіла на добу (1,4 мг/м^2 площі поверхні тіла на добу). *Затримка росту в низьких дітей, які народилися малими для свого гестаційного віку.* Зазвичай рекомендується доза 0,035 мг/кг маси тіла на добу (1 мг/м^2 площі поверхні тіла на добу) до досягнення остаточного зросту. *Дорослі пацієнти з дефіцитом гормону росту.* Для пацієнтів, які продовжують терапію гормоном росту після виникнення дефіциту гормону росту в дитячому віці, рекомендована доза становить 0,2-0,5 мг на добу. Для пацієнтів, в яких дефіцит гормону росту виник у дорослому віці, терапію слід розпочинати з низької дози: 0,15-0,3 мг на добу (більш детально - див. інстр.). **Побічні реакції.** Найчастішими небажаними явищами були: реакції в місці введення, артралгія, парестезія, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, міальгія, периферичний набряк, синдром карпального каналу (більш детально – див. інстр.). **Особливості застосування:** соматропін може знижувати чутливість до інсуліну. Для пацієнтів із цукровим діабетом після початку терапії соматропіном може бути потрібна корекція дози інсуліну. У разі тяжкого або частого головного болю, порушень зору, нудоти та/або блювання рекомендується провести офтальмоскопію для виявлення набряку диска зорового нерва. Досвід застосування пацієнтам віком від 80 років обмежений. Лікування пацієнтів із синдромом Прадера-Віллі потрібно завжди поєднувати з низькокалорійною дієтою. Перед початком лікування дітей, які народилися малими для свого гестаційного віку, слід виключити можливість впливу інших медичних причин або засобів лікування на порушення росту. У разі хронічної ниркової недостатності функція нирок до початку лікування має бути нижча 50% від норми (більш детально – див. інстр.). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** одночасне застосування з глюкокортикоїдами пригнічує стимулюючий вплив препаратів соматропіну на швидкість росту. Жінкам, які отримують замісну терапію естрогеном перорально, для досягнення мети лікування може бути потрібна більш висока доза гормону росту (більш детально – див. інстр.). **Фармакологічні властивості:** соматропін – сильний метаболічний гормон, який відіграє важливу роль у метаболізмі ліпідів, вуглеводів і білків. У дітей з недостатністю ендогенного гормону росту соматропін прискорює лінійний ріст скелета та швидкість росту. Як у дорослих, так і в дітей соматропін підтримує нормальну будову тіла завдяки підвищенню засвоєння нітрогену, прискоренню росту скелетних м'язів і мобілізації жиру в організмі. **Категорія відпуску:** за рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів і фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики. **Реєстраційне посвідчення:** № UA/11798/01/01; UA/11798/01/02. Затверджено Наказом МОЗ України від 04.02.2020 р. № 236

Pfizer

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12, Бізнес-Центр «Horizon Park».
тел.(044) 391-60-50.

PP-GEN-UKR-0022

Амарил® М – нові можливості комбінованої терапії пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

23-25 квітня, у рамках освітнього проекту «Школа ендокринолога» (далі – Школа), відбулося чергове засідання провідних вітчизняних фахівців: ендокринологів, неврологів та лікарів загальної практики – сімейної медицини. Організатором проекту виступив «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ). Через карантин у в зв'язку з пандемією COVID-19 захід було проведено у форматі онлайн. Після закінчення трьох днів інтенсивної роботи з розбором клінічних випадків, майстер-класами та інтерактивними лекціями учасники зустрічі пройшли тестування та отримали сертифікати.

Незважаючи на онлайн-формат, головним для проекту залишилося єднання доповідача та аудиторії. Лекція не має бути монологом, а пріоритетні питання завжди обговорюються разом з учасниками. Така модель дає фактичний матеріал для практичного застосування його лікарями у своїй діяльності. Величезним інтересом користується саме дискусійний модуль, який дає можливість обговорити найважливіші практичні питання.

Основними спікерами чергового засідання Школи стали провідні науковці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»: **доктор медичних наук Л.К. Соколова**, **кандидат медичних наук С.В. Болгарська**, **доктор медичних наук А.М. Кваченюк**, **кандидат медичних наук В.Г. Науменко**, **доктор медичних наук О.В. Корпачева-Зінич**, **кандидат медичних наук К.М. Тронько**, **доктор медичних наук М.В. Власенко**, **кандидат медичних наук Ю.Б. Бєльчина**, **кандидат медичних наук В.Л. Орленко**. Крім ендокринологів у заході взяли участь лікарі суміжних спеціальностей, адже їм часто доводиться стикатися з ендокринологічними хворими в рамках міждисциплінарного ведення.

Також із доповідями виступили спікери з Тернополя, Львова та Ужгорода: **ендокринолог, доктор медичних наук Н.В. Пасєчко**; **невролог, доктор медичних наук М.М. Орос**; **ендокринолог, доктор медичних наук А.М. Урбанович**.

На початку заходу зі вступним словом до учасників звернувся **науковий керівник проекту – академік НАМН України, віце-президент НАМН України, член-кореспондент НАН України, президент Асоціації клінічних ендокринологів України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», завідувач кафедри ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Микола Дмитрович Тронько**. У своєму виступі він окремо наголосив ті складності, з якими довелося зіткнутися вітчизняній ендокринологічній службі в умовах пандемії COVID-19, і розповів про шляхи їх подолання.

Темами лекцій, які було заслухано в ході робочої програми засідання, стали, зокрема: патології щитоподібної залози; гіперандрогенія; ендокринні патології у вагітних і кардіологічних хворих; роль вітамінів та мікроелементів у корекції захворювань ендокринної системи тощо. Були ретельно розглянуті питання щодо сучасних методів лікування й діагностики ендокринних патологій.

При цьому основний акцент було зроблено на цукровому діабеті (ЦД), оскільки його поширеність неухильно зростає і кількість хворих набагато перевищує прогнози провідних світових медичних спільнот. Один із перших доповідачей розповів про нові рекомендації Американської діабетичної асоціації 2020 року (ADA 2020) з діагностики й лікування хворих на ЦД, зробивши розбор змінених алгоритмів і схем. Темою великої секції стала сучасна ін'єкційна терапія ЦД, а саме такі її аспекти, як персоналізація, максимальна безпека та підвищення комплаєнса.

З неабиякою зацікавленістю було вислухано доповідь «Ведення пацієнтів із цукровим діабетом в амбулаторних умовах: важливі аспекти призначення цукрознижувальних препаратів» **завідувачки кафедри внутрішньої медицини № 1 Тернопільського державного медичного університету ім. І Я. Горбачевського, доктора медичних наук, професора Н.В. Пасєчко**.

Сьогодні, крім пандемії COVID-19, можна сміливо казати про пандемію ЦД – загальна кількість пацієнтів із ЦД від 20 до 79 років становить 463 млн, з яких 90% випадків – це ЦД 2 типу. І цей показник значно перевищує прогнози IDF (Міжнародна діабетична федерація – International Diabetes Federation), згідно з якими кількість хворих на ЦД має була дорівнювати 380 млн до 2025 року. Першими, хто стикається сьогодні з цією когортою пацієнтів, це переважно не ендокринологи, а лікарі загальної практики – сімейної медицини, що вимагає від них відповідної підготовки й знання сучасних алгоритмів діагностики та лікування.

Смертність від ЦД у віковій категорії до 60 років в Європі становить 31%, тоді як в Україні – 59%! Це, з одного боку, зумовлено недостатньою своєчасною діагностикою захворювання, а з іншого – відсутністю адекватного лікування. Причому наявність препарату – це лише один із факторів, що впливають на доступність терапії. Основним критерієм є вартість лікарських засобів.

Клінічні рекомендації ADA, опубліковані в січні 2020 року, виділяють в окрему групу пацієнтів без атеросклеротичних змін серцево-судинної системи і порушень функції нирок. Саме для таких пацієнтів вартість препарату є основним критерієм вибору. В Україні згаданих осіб – значна частка.

Якщо вартість стає основною проблемою вибору цукрознижувальної (ЦЗ) терапії, ADA рекомендує препарати сульфонілсечовини (ПСС) або тіазолідиндіони, зокрема піоглітазон, який застосовується в нашій країні. Якщо не вдається досягти цільових значень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), призначається інсулінотерапія базальними інсулінами з найнижчою вартістю або інші таблетовані ЦЗ препарати (ЦЗП) з групи інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) або натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2) найменшої вартості. Але в частини пацієнтів монокомпонентна терапія виявляється недостатньою.

Двокомпонентна терапія ЦД 2 типу

Монотерапія антигіперглікемічними препаратами сповільнює прогресування захворювання, але не запобігає йому. Згодом контроль глікемії стає неефективним, і виникає потреба в застосуванні комбінації протидіабетичних препаратів або у введенні інсуліну. Монотерапія вважається недостатньою, якщо в пацієнта не вдалося досягти цільових значень HbA_{1c} протягом 3 міс лікування.

Успішний менеджмент базується на комбінованій терапії, спрямованій на обидва патогенетичних механізми розвитку ЦД 2 типу, а саме інсулінорезистентність (ІР) і дисфункцію β-клітин підшлункової залози (ПЗ). У такому разі пропонується перехід на комбінацію з двох препаратів – метформіну і будь-якого з наявних ЦЗП. Найчастіше в усьому світі використовується комбінація метформіну і похідних СС, які дають можливість добре контролювати рівень HbA_{1c}.

Рівняння на HbA_{1c}

Опубліковані результати британського проспективного дослідження ЦД – UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) вказують на те, що зниження HbA_{1c} лише на 1% уже знижує ризик смерті від діабету на 21%, частоту мікросудинних ускладнень – на 37% і ймовірність інфаркту міокарда – на 14%. Тому цільові значення HbA_{1c} дуже важливі і мають бути досягнуті. На жаль, в Україні в багатьох пацієнтів контроль HbA_{1c} з різних причин погано контролюється і високі значення цього показника зберігаються.

Згідно з рекомендаціями ADA 2020 цільові значення HbA_{1c} мають бути персоналізованими залежно від віку та супутньої патології.

- Для більшості невагітних дорослих пацієнтів рівень HbA_{1c} має бути <7%.
- За бажанням пацієнта може бути встановлений цільовий рівень <6,5%, але тільки після оцінки стану хворого та відсутності в нього значущих епізодів гіпоглікемії і/або інших побічних ефектів.
- Рівень HbA_{1c} <8% рекомендується пацієнтам:
  - з тяжкими гіпоглікеміями в анамнезі;
  - з короткою очікуваною тривалістю життя;
  - з наявністю мікро- і макросудинних ускладнень;
  - з тяжкими супутніми патологіями;
  - при тривалому анамнезі діабету, коли складно досягти мети, незважаючи на самоконтроль, моніторинг рівня глюкози і ефективні дози ЦЗП, у тому числі інсулін.

До останньої групи належить більшість пацієнтів, які перенесли інсульти та інфаркти із серйозними атеросклеротичними ураженнями.

Однак важливо зазначити, що хоч досягнення цільових показників HbA_{1c} є дуже важливим критерієм контролю захворювання, але не єдиним. ADA 2020 виділяє 3 основні глікемічні цілі:

- HbA_{1c} <7%.
- Глікемія плазми натще в межах 4,4-7,2 ммоль/л.
- Постпрандіальна глікемія <10 ммоль/л.

Цільові значення цих показників мають бути встановлені індивідуально – залежно від тривалості діабету, віку, очікуваної тривалості життя, коморбідности, діагностованих серцево-судинних захворювань або мікросудинних ускладнень, гіпоглікемії і з урахуванням побажань пацієнта.

У вітчизняному клінічному протоколі з надання первинної та спеціалізованої медичної допомоги в разі ЦД 2 типу ПСС є другою лінією терапії за неефективності метформіну або його непереносимості – в якості монотерапії або в складі комбінованого лікування. Але важливо пам'ятати, що монотерапія показана не всім пацієнтам. При HbA_{1c} ≥ 9% рекомендована подвійна терапія, а хворим із HbA_{1c} ≥10%, рівнем глюкози ≥300 мг/дл або явними клінічними проявами ЦД показана комбінована ін'єкційна терапія! Результати довгострогового дослідження UKPDS невтішні і свідчать про те, що в 50% хворих на ЦД 2 типу через 3 роки і в 75% пацієнтів цієї групи через 9 років виникає необхідність у комбінованій терапії. Тож інтенсифікація лікування має бути своєчасною в разі потреби (через 6 міс) – до досягнення цільових значень HbA_{1c} (контроль кожні 3 міс).

Найбільш ефективні поєднання ЦЗП

Лідером з ефективності комбінованої терапії серед всіх комбінацій ЦЗП є поєднання метформіну та СС, яке забезпечує зниження HbA_{1c} на 1,7%.

Сьогодні є три покоління ПСС, але найкращий профіль ефективності та безпеки має останнє – III покоління, до якого належить глімепірид. Йому надається перевага і в рекомендаціях із використання похідних СС у пацієнтів із ЦД 2 типу (Консенсус Міжнародної робочої групи, 2018) з найвищим рівнем переконливості доказів.

- Сучасні похідні СС (зокрема, глімепірид) є ефективними і безпечними в якості другої лінії терапії за відсутності відповіді на монотерапію метформіном (ступінь доказовості 1А).
- Сучасні похідні СС ефективні й безпечні в якості стартової терапії в поєднанні з метформіном у пацієнтів із рівнем HbA_{1c} ≥7,5% (ступінь доказовості 1А).
- Сучасні похідні СС мають переваги перед попередніми поколіннями цієї групи препаратів завдяки кращому профілю безпеки (ступінь доказовості 1А).
- Сучасні похідні СС можуть бути призначені в поєднанні з усіма класами пероральних ЦЗП, крім глінідів (ступінь доказовості 1А).
- Фіксовані комбінації з похідними СС знижують вартість терапії, підвищують зручність і прихильність до лікування (ступінь доказовості 1В).

Глімепірид як компонент комбінованої з метформіном терапії характеризується низкою переваг, пов'язаних зі своєю екстрапанкреатичною активністю і сприятливішим профілем безпеки, якщо порівняти з іншими похідними СС.

Цікаві результати були отримані M. Monami та співавт. у дослідженні, де порівнювалися показники смертності хворих на ЦД 2 типу протягом року між групами, які отримували комбінації метформіну з глібенкламідом, репаглінідом, гліклазидом і глімепіридом. У пацієнтів, яким призначали в якості другого препарату глімепірид, ризик смерті виявився нижчим у 5 разів проти гліклазиду і в 22 рази проти глібенкламіду! Таким чином, глімепірид у комбінації з метформіном демонструє доведено кращу виживаність протягом року, і це обов'язково слід ураховувати при виборі терапії пацієнтам із ЦД 2 типу.

Препарат Амарил® і його властивості, які забезпечують йому високу ефективність і безпеку

Оригінальний препарат глімепіриду Амарил® (виробник ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»), на відміну від ПСС II покоління взаємодіє з особливою субодиницею рецепторів β-клітин SUR X, стимулюючи швидку секрецію інсуліну, але тільки в необхідній кількості! Коли позаклітинна концентрація глюкози зрівнюється з внутрішньоклітинною, секреція інсуліну припиняється.

Крім цього, глімепірид утричі підвищує активність білків-транспортерів ГЛЮТ-1 / ГЛЮТ-4 і їх концентрацію, тим самим покращуючи доставку й засвоєння глюкози м'язовою та жировою тканиною. І це дуже важливо, оскільки кількість білків-транспортерів при ІР в плазматичній мембрані клітини значно зменшується і, відповідно, різко знижується знаходження глюкози в клітині.

Якщо порівнювати вираженість стимуляції β-клітин ПЗ глімепіридом і гліклазидом, то в глімепіриду вона вдвічі нижча, при цьому ЦЗ ефект значно вище. Таким чином, завдяки подвійному механізму дії глімепірид, якщо порівняти з гліклазидом, забезпечує контроль глікемії при меншій стимуляції секреції інсуліну, а отже – зберігає β-клітини і захищає їх від передчасного виснаження. Тому Амарил® має значні переваги і більш високу доцільність призначення в пацієнтів із ЦД 2 типу.

Амарил® дуже зручний у застосуванні і має широкий діапазон титрації. Випускається в дозуваннях: 2 мг, 3 мг, 4 мг. При цьому таблетку можна ділити, що дає можливість легше титрувати дозу. Стартова доза – 1 мг/добу (половина таблетки), максимальна – 6 мг/добу. Титрування – 1 раз в 1-2 тиж за необхідності, що практично зводить до нуля ймовірність розвитку гіпоглікемії.

Фіксована комбінація глімепіриду та метформіну – препарат Амарил® М

Комбінація глімепіриду та метформіну впливає на основні причини ЦД 2 типу, доповнюючи один одного. Глімепірид покращує функцію β-клітин ПЗ, збільшує синтез і вивільнення інсуліну, а також зменшує ІР у периферичних тканинах. Метформін, своєю чергою, зменшує вироблення глюкози печінкою внаслідок зниження глюконеогенезу та глікогенолізу, підвищує чутливість до інсуліну в м'язах. Так з'явилася фіксована комбінація глімепіриду та метформіну – препарат Амарил® М (2 мг / 500 мг).

З огляду на комплементарні механізми дії, така фіксована комбінація є раціональною і може сприяти не тільки поліпшенню глікемічного контролю, а й кращій переносимості завдяки застосуванню окремих препаратів у більш низьких дозах.

Дослідження динаміки показників глікемічного контролю під час терапії препаратом Амарил® М показало значуще зниження рівня HbA_{1c} за 6 міс – з 8,2 до 6,9%.

Переваги препарату Амарил® М 2 мг / 500 мг для хворих на ЦД 2 типу:

- Високий глікемічний контроль.
- Хороша переносимість.
- Зниження ризику розвитку гіпоглікемії проти комбінації глібенкламід + метформін.
- Висока прихильність до лікування.

Застосовується 1-3 рази на добу (максимальна доза глімепіриду – 6 мг), за необхідності додаткова доза метформіну призначається окремим прийомом.

З огляду на наявний світовий досвід, можна вважати фіксовані комбінації кращими, адже вони мають більше переваг перед монопрепаратами та в цілому підвищують комплаєнс до терапії.

Терапія з допомогою Амарил® М стартує з 0,5-1 таблетки вранці з підвищенням дози на 1 таблетку через 1-3 тиж за необхідності з подальшим лікуванням 1-2 таблетками на добу. Практично відсутні ризики розвитку нічної гіпоглікемії на тлі вечірнього прийому препарату за умови повільної та тривалої титрації дози, насамперед у літніх пацієнтів.

Крім клінічної ефективності до переваг оригінального препарату з фіксованою комбінацією глімепірид + метформін треба додати ще одну – в аптеках України він коштує приблизно 100 грн, що, безумовно, підвищує його доступність для тих пацієнтів, для яких ціна – визначальний критерій вибору терапії ЦД 2 типу.

Висновки

- ✓ Похідні СС – кращий вибір для пацієнтів із невисокими доходами.
- ✓ З усіх похідних СС єдиним представником останнього, III покоління є глімепірид. Він включений в усі міжнародні та вітчизняні рекомендації з найвищим рівнем доказовості.
- ✓ Оригінальний препарат глімепіриду Амарил® стимулює швидку секрецію інсуліну, але тільки в необхідній кількості, тим самим захищаючи β-клітини ПЗ від виснаження. І також знижує ІР у периферичних тканинах.
- ✓ Амарил® зручний в дозуванні й титрації, випускається в трьох різних дозах, таблетки мають «лінію відриву».
- ✓ Амарил® М – фіксована комбінація глімепіриду та метформіну – найбільш рекомендоване поєднання з високим ступенем безпеки та ефективності: зниження ризиків фатальних випадків на 22%, якщо порівняти з похідними СС I покоління.
- ✓ Амарил® М реалізує подвійний механізм дії, завдяки чому демонструє значне зниження рівня HbA_{1c} за 6 міс – з 8,2 до 6,9%.
- ✓ Фіксована комбінація глімепіриду та метформіну забезпечує високий глікемічний контроль, низький ризик гіпоглікемії, добру переносимість і високу прихильність до лікування.
- ✓ Оскільки ЦД 2 типу – хронічне прогресуюче захворювання, його менеджмент забезпечується тривалим застосуванням ЦЗП, що зумовлює низький комплаєнс до останніх. І це є головною перешкодою для ефективного глікемічного контролю. Прихильність до лікування знижується в разі підвищення частоти прийому препарату або політерапії, тому фіксовані комбінації є пріоритетним вибором.
- ✓ Оригінальні препарати глімепіриду Амарил® і Амарил® М від ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» є, мабуть, найбільш доступними за ціною на сучасному фармацевтичному ринку України, що дає широкі можливості призначати їх великій кількості хворих на ЦД.

Амарил® М – це хороший вибір для більшості пацієнтів із ЦД 2 типу в Україні.

Онлайн-формат чергового засідання Школи був, як завжди, цікавим і важливим досвідом, особливо в нинішніх реаліях, коли ендокринологічних хворих доводиться вести віддалено, при цьому коригувати їм схему лікування або титрувати дози. З одного боку, виникли очікувані труднощі, з іншого – можливість приєднатися до проекту отримали всі бажаючі зі всіх куточків країни. Віддалений формат надав також можливість долучитися до дискусій практикуючим лікарям, які ставили спікерам питання з клінічної практики, на які отримували розгорнуті відповіді.

Ніхто з учасників Школи не взяв під сумнів той факт, що, незважаючи на певні труднощі, украй важливо й надалі продовжувати реалізацію освітніх проектів, які підвищують професіоналізм наших лікарів і дають можливість знайти відповіді на найскладніші питання рутинної клінічної практики, особливо коли доводиться стикатися з рідкісними захворюваннями або тяжкими хворими.

***

Проект «Школа ендокринолога» відкритий для всіх тих, хто хоче постійно підвищувати рівень знань і вмінь, щоб тим самим посприяти розвитку ендокринології в Україні. Цей проект було організовано для лікарів різних спеціальностей, яким доводиться мати справу з ендокринними патологіями і які готові інтегрувати у свою практику міждисциплінарний підхід.

Підготувала ***Ірина Чумак***

Практичні аспекти досягнення ефективності інсулінотерапії

Я.А. Саєнко

23-25 квітня, за підтримки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка» (м. Київ) і разом з Асоціацією ендокринологів України та Міністерством охорони здоров'я України, відбулося чергове засідання науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога» (далі – Школа). У зв'язку з протиепідемічною ситуацією через COVID-19 захід було вирішено провести в режимі онлайн. Попри незвичний формат, ця подія, як зазвичай, привернула до себе величезну увагу вітчизняних фахівців цієї галузі практичної медицини. Адже Школа дає можливість поповнити знання, підвищити рівень умінь в області новітніх методів лікування, діагностики й профілактики патології ендокринної системи та супутніх захворювань.

Увазі аудиторії, яку склали лікарі з різних куточків України, було представлено низку доповідей щодо ведення пацієнтів із різноманітними ендокринологічними розладами. Левова частка виступів стосувалася діабетології. Практичним аспектам досягнення ефективності терапії в пацієнтів, які отримують інсулін, присвятила свою доповідь старша наукова співробітниця відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», кандидат медичних наук Яніна Андріївна Саєнко.

Основою доповіді став реальний клінічний випадок за участю пацієнта з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Інтерактивна методологія оцінки ефективності та розробки плану інтенсифікації лікування дала слухачам можливість глибше зрозуміти, як правильно застосувати міжнародні настанови, рекомендації та результати контрольованих клінічних досліджень на практиці.

Клінічний випадок

Чоловік, 55 років, зріст – 184 см, вага – 90 кг. Хворіє на ЦД 2 типу протягом 12 років. Супутні захворювання включають діабетичну ретинопатію, непроліферативну стадію, геморагічну форму OU; хронічну хворобу нирок (ХХН) II ст. (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – 66 мл/хв); діабетичну периферичну полінейропатію; гіпертонічну хворобу II стадії.

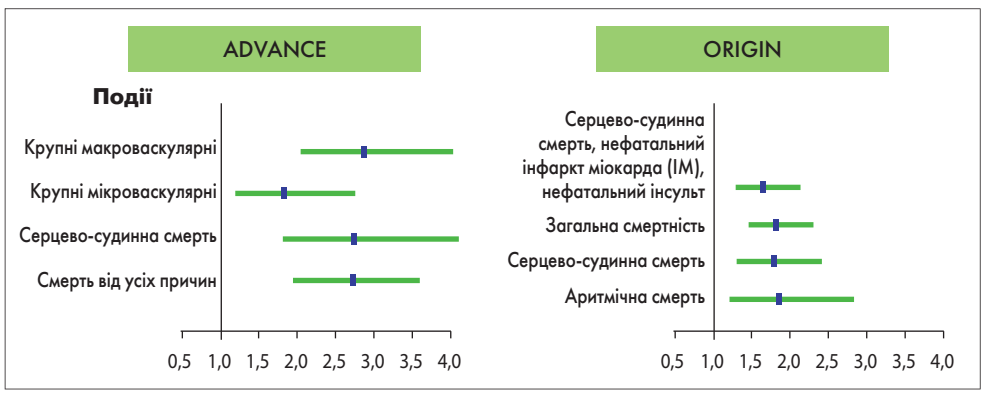


Рис. 1. Вплив тяжкої гіпоглікемії на частоту серйозних подій та смерті пацієнтів із ЦД (дослідження ADVANCE та ORIGIN [3,4])

Таблиця 1. **Рекомендації щодо цільового рівня HbA_{1c} для пацієнтів із ЦД (ADA 2018 [1])**

Цільовий рівень HbA_{1c}, %	Категорія пацієнтів
<7	Для більшості не вагітних дорослих пацієнтів
<6,5	Вибірково для окремої категорії пацієнтів: • нетривалий перебіг ЦД; • ЦД 2 типу тільки на метформіні і корекції способу життя; • довга очікувана тривалість життя; • відсутність ССЗ • якщо є можливість досягти без значних гіпоглікемій 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; • якщо цілі досягти важко, незважаючи на навчання самоконтролю діабету, відповідний моніторинг рівня глюкози та ефективні дози цукрознижувальних препаратів включно з інсуліном

На момент госпіталізації пацієнт отримував НПХ-інсулін: 18 Од уранці та 16 Од увечері. Пероральна цукрознижувальна терапія включала метформін 2000 мг/добу, емпагліфлозин 10 мг/добу та вілдаглітин 100 мг/добу.

Глікемічний профіль на момент поступлення в стаціонар: глюкоза плазми натще (ГПН) – 8,4 ммоль/л; постпрандіальна глюкоза плазми (ППГ) – 9-11 ммоль/л; глікований гемоглобін (HbA_{1c}) – 8,5%. Через скарги пацієнта на посилену пітливість уночі був оцінений рівень глікемії о 3-й год ночі, який становив 2,2-3,4 ммоль/л. Отримані цифри відображають, з одного боку, недостатній контроль глікемії, а з іншого – схильність до гіпоглікемій, переважно вночі.

Алгоритм дій

1. Встановлення глікемічних цілей лікування

Першим кроком в оптимізації терапії будь-якого пацієнта має бути вибір цілей лікування, у тому числі рівень HbA_{1c}, ГПН і ППГ. Глікемічні цілі можуть бути встановлені індивідуально, залежно від тривалості діабету, віку / тривалості життя, коморбідних станів, відомих серцево-судинних захворювань (ССЗ) або розвинутих мікросудинних ускладнень, гіпоглікемії та уподобань пацієнта.

Цільові рівні показників вуглеводного обміну відповідно до рекомендацій Американської дієтичної асоціації за 2018 рік (ADA 2018) відображені в таблицях 1-2 [1].

Таблиця 2. **Рекомендації щодо глікемічних цілей для пацієнтів із ЦД (ADA 2018 [1])**

Показник	Критерій
HbA_{1c}	<7%
ГПН	4,4-7,2 ммоль/л
ППГ	<10 ммоль/л

Беручи до уваги характеристики та анамнез пацієнта, були обрані наступні глікемічні цілі: HbA_{1c} <7%; ГПН 4,4-7,2 ммоль/л, ППГ <10 ммоль/л.

2. Урахування можливих ризиків терапії

Ніхто не ставить під сумнів той факт, що правильно підібрана та відтитрована доза інсуліну достовірно знижує рівень глікемії та показники HbA_{1c}. Доведено, що зниження рівня HbA_{1c} на кожен 1% супроводжується зниженням ризику макросудинних ускладнень на 14%, а мікросудинних – на 37%. При цьому покращується якість життя пацієнта та зменшується вартість лікування, оскільки кошти не витрачаються на корекцію ускладнень [2].

Водночас занадто жорсткий глікемічний контроль підвищує ризик частих гіпоглікемій, симптоми включають тремтіння, пітливість, дратівливість, тахікардію і сплутаність свідомості та супроводжуються неабияким страхом, що напряму впливає на прихильність пацієнтів до лікування. Хворі перестають дотримуватися рекомендацій, що призводить до виникнення гострих і хронічних ускладнень ЦД.

Ще одна категорія короткострокових ускладнень гіпоглікемії, про яку лікарі часто забувають у своїй рутинній практиці, пов'язана з впливом гіпоглікемії на стан свідомості та здатність керувати транспортом. Гіпоглікемія підвищує ризик ДТП, наслідком якої можуть бути інвалідизації та навіть смерть.

Довгострокові ускладнення гіпоглікемії включають рецидивуючу та приховану гіпоглікемію, розвиток рефрактерного діабету та збільшення частоти серцево-судинних подій, зокрема серцевої автономної нейропатії, ішемії міокарда, смертельної аритмії та стенокардії. Дослідження ADVANCE та ORIGIN показали, що тяжка гіпоглікемія була асоційована з підвищеним ризиком серйозних серцево-судинних катастроф: основних макросудинних і крупних мікросудинних подій, смертності від усіх причин, серцево-судинної та аритмічної смерті (всі p<0,001). Ці дані відображені на рисунку 1 [3, 4].

На тлі тривалих і частих гіпоглікемій розвивається ще одне ускладнення, яке хоч і не несе прямої загрози життю пацієнтів, але неабияк впливає на якість їхнього життя. Йдеться про деменцію та когнітивні розлади, що ускладнюють соціальну адаптацію хворих на ЦД та впливають не лише на їхній стан і комплаєнс, але й на життя їхніх родин.

Таким чином, ефективність інсулінотерапії (ІТ) оцінюється не стільки досягненням глікемічних цілей, скільки балансом між контролем глікемії та пов'язаним із цим ризиком гіпоглікемії (рис. 2).

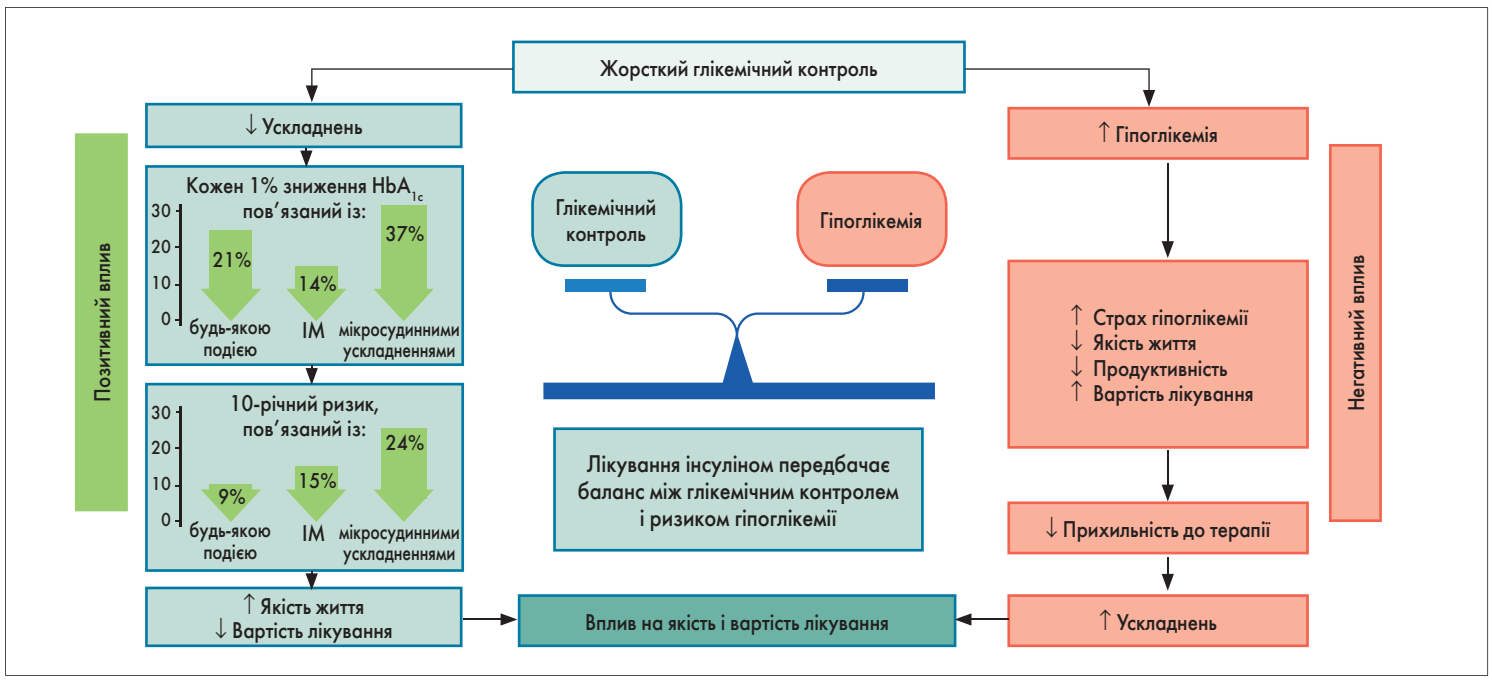


Рис. 2. Вплив жорсткого глікемічного контролю на перебіг та наслідки ЦД

3. Вибір виду інсуліну з оптимальним співвідношенням ефективності та безпеки

Оскільки лікування НПХ-інсуліном не забезпечило належного глікемічного контролю та викликало епізоди

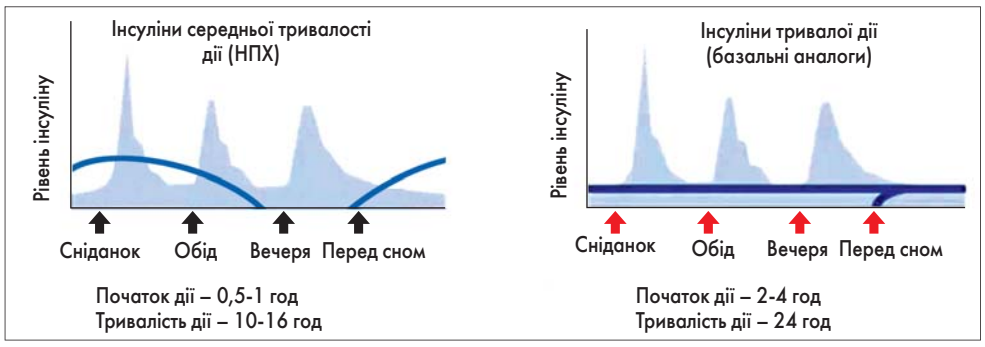


Рис. 3. Фармакокінетичні властивості інсулінів

Таблиця 3. **IDEAL: Досягнення глікемічного контролю до закінчення дослідження (6 міс) [5]**

Досліджувана група	Кількість пацієнтів, які досягли рівня	
	HbA_{1c} ≤7,5%	ГПН ≤5,5-7,0 ммоль/л
Інсулін гларгін	49,5%	47,2%
НПХ-інсулін	21,8%	26,4%
p	<0,05	<0,05

гіпоглікемії, необхідно підібрати базальний інсулін, який допоміг би досягти цільових показників глікемії, мав зручний режим введення та зменшував ризик гіпоглікемій.

Звичайно, йдеться про базальні аналоги інсуліну, перевагою яких є стабільна дія протягом доби, що забезпечується їхніми фармакокінетичними властивостями (рис. 3).

Переваги інсулінів тривалої дії підтверджено в низці досліджень. Так, у 2011 р. в Україні було проведене 6-місячне порівняльне клініко-економічне оцінювання (IDEAL) застосування інсуліну гларгіну та інсуліну НПХ у 349 пацієнтів із ЦД 2 типу в умовах реальної клінічної практики на базі 30 медичних центрів. Результати роботи показали, що інсулін гларгін сприяє достовірно кращій компенсації в пацієнтів із ЦД 2 типу проти НПХ-інсуліну: Інсулін гларгін дав можливість 47,2% пацієнтів досягнути цільових рівнів HbA_{1c} 49,5% та ГПН. У той час як у пацієнтів, які отримували інсулін НПХ, ті самі показники становили лише 21,8 та 26,4% відповідно. Загальні показники контролю глікемії, отримані в ході спостережного оцінювання IDEAL, відображені в таблиці 3 [5].

Ще однією перевагою інсуліну гларгіну над інсуліном НПХ у пацієнтів із ЦД 2 типу, яку було виявлено в дослідженні IDEAL, є менший ризик виникнення гіпоглікемій усіх видів, зокрема нічну та тяжку гіпоглікемію, від якої найчастіше помирають пацієнти на ІТ. Більш детально статистичні дані представлені на рисунку 4 [5].

Отже, стає очевидним, що доцільно надати перевагу аналоговим інсулінам. Результати дослідження DELIVER, в якому оцінювали безпеку базальних аналогів інсуліну, показали, що застосування аналогів інсуліну II покоління супроводжувалося достовірно нижчим ризиком гіпоглікемії, пов'язаної з госпіталізацією та відвідуванням відділень невідкладної допомоги, якщо порівняти з препаратами I покоління [6].

Необхідно взяти до уваги, що ці результати стосуються пацієнтів із помірною та тяжкою ХХН, атеросклеротичними ССЗ та літніх осіб (рис. 5). Усі згадані стани ускладнюють перебіг ЦД та потребують особливого підходу до лікування, тому застосування аналогів інсуліну II покоління в подібних клінічних ситуаціях є більш ніж обґрунтованим [6].

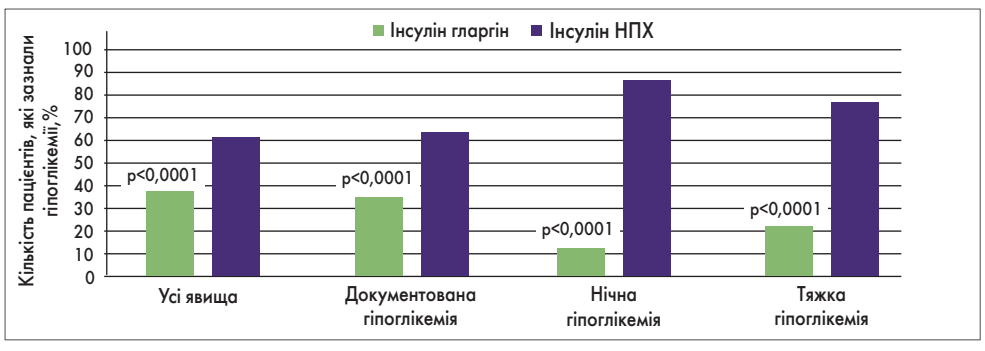


Рис. 4. Порівняльна частота виникнення гіпоглікемій у пацієнтів, які отримували інсулін НПХ та гларгін (IDEAL) [5]

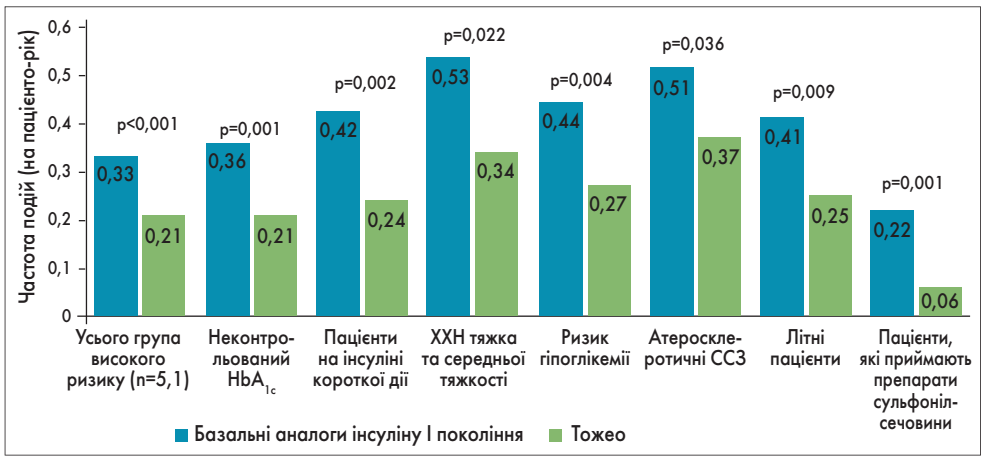


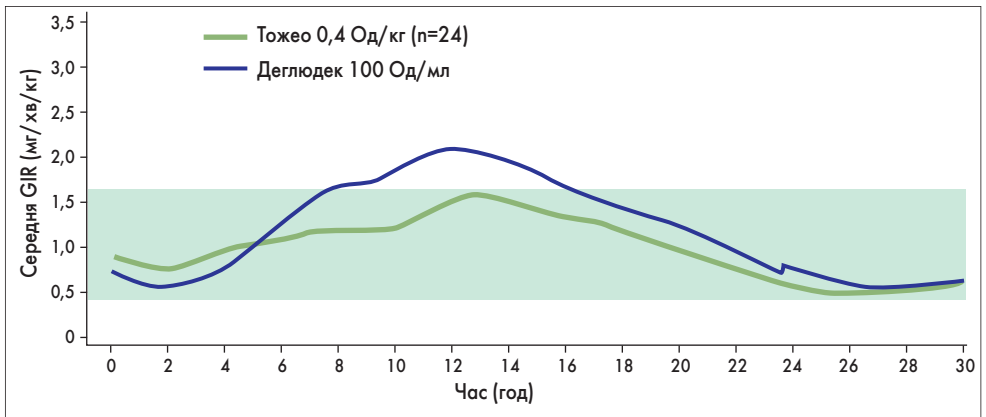
Рис. 5. Частота виникнення гіпоглікемії, пов'язаної з госпіталізацією / візитом до лікаря через 12 міс [6]

4. Вибір оптимального аналогового інсуліну II покоління

Передусім треба оцінити фармакокінетичні особливості потенційних препаратів інсуліну. У ході дослідження було виявлено, що гларгін-300 (Тожео СолоСтар) характеризується більш стабільним профілем дії та меншою варіабельністю глікемії протягом дня порівняно з деглюдеком 100 Од/мл. Профілі обох препаратів відображені на рисунку 6 [7].

GIR-smFL0-24 (первинна кінцева точка) були достовірно нижчими на тлі застосування Тожео СолоСтар проти деглюдеку 100 Од/мл через 8 днів. Таким чином, як порівняти з деглюдеком 100 Од/мл, Тожео СолоСтар має на 20% меншу варіабельність протягом доби (p=0,047) [7].

Усі практикуючі лікарі мають пам'ятати, що перші 12 тиж ІТ, протягом яких



*Примітки: *GIR – швидкість інфузії глюкози; GIR-smFL0-24 – добові коливання згладженої кривої GIR.*

Рис. 6. Профілі GIR* за рівня дози 0,4 Од/кг/добу в стаціонарному стані в пацієнтів із ЦД [7]

відбувається основне нарощування дози, у хворих на ЦД 2 типу є критичними. Цей період супроводжується не лише найбільшим зниженням HbA_{1c}, але й найвищим ризиком виникнення гіпоглікемій, які в період старту та титрації терапії зменшують безпеку та прихильність пацієнта до лікування і перешкоджають досягненню цільового рівня HbA_{1c}.

Згідно з результатами дослідження BRIGHT виникнення гіпоглікемії протягом періоду титрації подвоює ризик гіпоглікемії в майбутньому, тому зниження цього ризику на першого етапу ІТ має вирішальне значення. Гларгін-300 Од/мл, проти деглюдеку-100 Од/мл, ефективно й достовірно знижує HbA_{1c} з меншим ризиком гіпоглікемії під час періоду титрації. При цьому частота всіх гіпоглікемій, у тому числі тяжких та нічних, знижується практично вдвічі (43%; p=0,0381) [7].

Щодо порівняльної ефективності цих двох аналогових інсулінів, то на 24% більше пацієнтів на Тожео СолоСтар досягли цільового HbA_{1c} <7% без гіпоглікемії порівняно з інсуліном деглюдек-100 у періоді титрації (рис. 7) [7].

Таким чином, було прийняте рішення перевести пацієнта на інсулін гларгін-300 (Тожео СолоСтар).

5. Старт та титрація дози інсуліну

Пацієнту було призначене таке лікування: Тожео СолоСтар (виробник «Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ», Німеччина) – 27 Од/добу, метформін – 2000 мг/добу, емпагліфлозин – 10 мг/добу та вілдагліптин – 100 мг/добу. Початкова доза Тожео СолоСтар має бути на 20% меншою від загальної добової попереднього інсуліну, тому терапія починалася з 27 Од 1 раз на добу.

Була обрана проста, ефективна та безпечна схема титрації Тожео СолоСтар, яка полягала в контролі рівня ГПН 1 раз на день та додаванні або відніманні 1 Од інсуліну до досягнення цілі ГПН. Тобто якщо:

- ГПН >7,2 ммоль/л – додаємо 1 Од;
- ГПН 4,4-7,2 ммоль/л – дозу не змінюємо;
- ГПН <4,4 ммоль/л – дозу зменшуємо на 1 Од.

6. Оцінка результатів лікування

За період титрації, який тривав 8 тиж, доза інсуліну була збільшена до 32 Од/добу. Глікемічний профіль відповідав глікемічним цілям, зокрема: ГПН – 5,8 ммоль/л, ППГ – до 8,7 ммоль/л, HbA_{1c} – 6,9%, гіпоглікемій не спостерігалося.

Пацієнт був переведений на амбулаторне лікування з наступними рекомендаціями:

- Дотримання дієти.
- Регулярні фізичні навантаження.
- Продовження терапії.
- Самоконтроль ГПН.
- Самоконтроль ППГ.
- Контроль HbA_{1c} через 3 місяці.

На етапі підтримувального лікування, яке відбувалося в умовах епідемії COVID-19, дозу Тожео СолоСтар було підвищено до 34 Од/добу. Корекція відбувалася

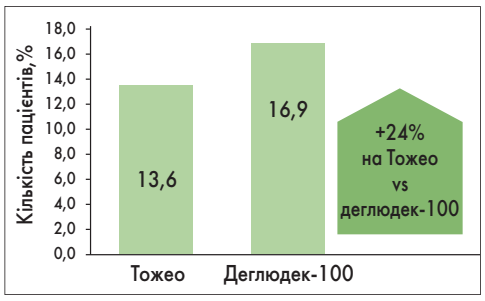


Рис. 7. Пацієнти, які досягли цільового HbA_{1c} без гіпоглікемії на 12-й тиж дослідження

в режимі віддаленої консультації, на основі самостійних вимірів ГПН та ППГ.

Отже, безпечна та ефективна ІТ є абсолютно реальною. З одного боку, перешкодами з боку пацієнта є недостатній рівень навчання, самоконтролю та прихильності до лікування. Останні статистичні дані показали, що в Україні 1 пацієнт із ЦД використовує в середньому на добу лише 0,4 тест-смужки. З іншого боку, неповне розуміння алгоритмів лікування та страх лікарів перед гіпоглікеміями призводять до неналежної титрації та, як наслідок, недостатньої дози інсуліну. Це підтверджується різницею в середньодобових дозах інсуліну між Україною (40 Од) та країнами Європи (65 Од).

Вирішенням усіх цих проблем може стати інсулін Тожео СолоСтар, зручність застосування якого 1 раз на добу забезпечує належний комплаєнс у пацієнтів, а ефективне досягнення глікемічних цілей і низький ризик виникнення гіпоглікемій нівелюють тривогу лікаря щодо питань безпеки.

Література

1. The American Diabetes Association's (ADA's) Standards of Medical Care in Diabetes, 2018.Diabetes Care 2018 Jan; 41(Supplement 1): S1-S2. Режим доступу: https://doi.org/10.2337/dc18-Sint01
2. Lee L.J., Li Q., Reynolds M.W., Pawaskar M.D., Corrigan S.M. Comparison of utilization, cost, adherence, and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes initiating rapid-acting insulin analog with prefilled pen versus vial/syringe. J Med Econ. 2011;14(1):75-86. Режим доступу: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/212318633
3. Simon R. Heller, DM, FRCP and on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. A Summary of the ADVANCE Trial. Diabetes Care 2009 Nov; 32(suppl 2): S357-S361. Режим доступу: https://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement_1/S1
4. The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. N Engl J Med 2012; 367:319-328. Режим доступу: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1203858
5. Бездетко Н.В., Кириченко О.Н. Фармакоэкономический анализ применения инсулина гларгин при сахарном диабете 2 типа в условиях реальной клинической практики в Украине // Міжнародний ендокринологічний журнал 3 (59) 2014. Режим доступу: http://www.mif-ua.com/archive/article/38674
6. Sean D. Sullivan, Charlie J. Nicholls, Rishab A. Gupta et al. Comparable glycaemic control and hypoglycaemia in adults with type 2 diabetes after initiating insulin glargine 300 units/mL or insulin degludec: The DELIVER Naive D real-world study. Diabetes Obes Metab. 2019 Sep; 21(9): 2123-2132. Режим доступу: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6771831/
7. Bailey TS, et al. Morning administration of 0.4 U/kg/day insulin glargine 300 U/mLprovides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more evenpharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100 U/mL intype 1 diabetes. Diabetes Metab. 2018;44:15–21

Підготувала ***Ганна Кирпач***

Інтенсифікація терапії цукрового діабету 2 типу: перша фіксована комбінація інсуліну гларгіну та агоніста рецептора глюканоподібного пептиду-1

Поширеність цукрового діабету (ЦД) в Україні збільшилася за останнє десятиріччя на 50 відсотків, у 2016 р. на діабет хворіло вже понад 1,2 млн осіб. У США на діабет страждає понад 29 млн – приблизно 9% від усього населення Сполучених Штатів. Крім того, приблизно 86 млн дорослої популяції (>33% населення США) мають предіабет, стан, який значно збільшує ризик розвитку діабету. Згідно з останніми тенденціями щодо старіння американської нації протягом наступних кількох десятиліть, поширеність діабету, за прогнозами, до 2050 року зросте до 1 з 3 дорослих особи.

Американська діабетична асоціація (ADA) і Американська асоціація клінічних ендокринологів (AACE) видали схожі керівництва щодо лікування пацієнтів ЦД 2 типу, хоча документ ADA характеризується більш консервативним підходом. З огляду на чинники пацієнта, ADA рекомендує підтримувати рівень HbA_{1c} <7,0%, тоді як AACE цільовим вважає значення HbA_{1c} ≤6,5%. Більш строгі вимоги до рівня HbA_{1c} – <6,5% або <8,0% – ADA рекомендує для конкретних груп: нещодавно діагностованих пацієнтів молодого віку та літніх осіб із множинними супутніми захворюваннями відповідно.

Усі пацієнти, в яких ЦД 2 типу був діагностований нещодавно, мають отримати консультацію щодо зміни способу життя, передусім поліпшення харчування й збільшення фізичної активності та фізичних вправ. Більшість хворих мають почати терапію з метформіну, якщо відсутні протипоказання. Реакцію пацієнта слід оцінювати не пізніше ніж через 3 міс після початку терапії, і якщо рівень HbA_{1c} не досяг цільових значень, ADA і AACE пропонують аналогічні поетапні підходи за загальною схемою:

- інтенсифікація до подвійної терапії метформіном та додатковим препаратом;
- подальше посилення до потрійної терапії з двома додатковими препаратами;
- подальша інтенсифікація доін'єкційної терапії базальним інсуліном (БІ) або агоністом рецептора (АР) глюканоподібного пептиду-1 (ГПП-1) у пацієнтів, які ще не використовують ін'єкційний препарат.

Кожен крок переглядається через 3 міс для визначення відповіді на лікування. У будь-який момент клініцисти мають розглянути можливість комбінованої ін'єкційної терапії з БІ плюс АР ГПП-1 або прандіальним інсуліном, якщо пацієнти, які використовують БІ, досягли своїх цільових рівнів глюкози в плазмі натще (ГПН), але рівні HbA_{1c} залишаються вище цільових значень (рис. 1).

У своїй доповіді на черговому засіданні «Школи ендокринолога» **завідувачка кафедри ендокринології Львівського медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Аліна Мечиславівна Урбанович** докладно розповіла про такий клінічний випадок.

Пацієнтка 58 років, з індексом маси тіла (ІМТ) 26,8 кг/м², хворіє на ЦД 2 типу протягом 6 років та отримує БІ 2 роки. Інсулін призначили через 4 роки перебігу захворювання в зв'язку з прогресуванням діабетичної ретинопатії. На сьогодні в пацієнтки наявні такі супутні захворювання: діабетична ретинопатія, проліферативна ст. Діабетична полінейропатія нижніх кінцівок. Гіпертонічна хвороба 2 ст., II ст. На момент звернення рівень ГПН – 12 ммоль/л, постпрандіальна глікемія (ППГ) – 13,0 ммоль/л, HbA_{1c} – 9,5%. Було призначено терапію: інсулін НПХ – 18 Од вранці, 9 Од ввечері, метформін 2000 мг/добу.

Тут треба зробити деяке пояснення. Проблема «недотитрації» інсуліну та недосягнення цільового рівню HbA_{1c} актуальна не лише для України, а й для західноєвропейських систем охорони здоров'я. Приблизно 50-70% пацієнтів із ЦД 2 типу на базальній інсулінотерапії не досягають рівня HbA_{1c} ≤7% після 1-го року лікування, що призводить до макро- та мікросудинних ускладнень. Затримка інтенсифікації терапії на 1 рік у пацієнтів із ЦД 2 типу при рівні HbA_{1c} >7% суттєво підвищує ризик серцево-судинних (СС) катастроф (рис. 2).

У 2018 р. ADA були розроблені індивідуалізовані цілі терапії ЦД 2 типу. Тому кожен лікар має чітко встановлювати цільовий рівень як глікемії, так і HbA_{1c} для кожного свого пацієнта. Максимальний цільовий показник HbA_{1c} може складати 8% у пацієнтів із тяжкими гіпоглікеміями в анамнезі, короткою очікуваною тривалістю життя, наявністю мікро- та макросудинних ускладнень, тяжких супутніх захворювань, а також у хворих, в яких важко досягти цілі, незважаючи на навчання самоконтролю діабету, відповідний моніторинг рівня глюкози та ефективні дози цукрознижувальних препаратів (ЦЗП), включно з інсуліном. У більшості дорослих не вагітних пацієнтів треба намагатися досягти цільового рівня HbA_{1c} <7%, ГПН – 4,4-7,2 ммоль/л, ППГ (глікемія через 2 год після їжі) – <10 ммоль/л (табл.).

Необхідно слідкувати за варіабільністю глікемії в пацієнтів. На жаль, сьогодні це вдається зробити лише в частки хворих на ЦД 2 типу, і тому нам залишається контроль тільки трьох ключових параметрів: HbA_{1c}, ГПН і ППГ. Щодо останнього параметру, то його контроль є дуже важливим фактором у хворих на діабет 2 типу.

ППГ складає майже 50% від підвищеної глікемії впродовж доби. Безперечно, на цей показник впливають певні чинники, як-от: рівень глікемії перед їдою, склад їжі, а також – наскільки збережена секреція інсуліну. Неабияке значення має й те, яку терапію застосовує пацієнт, чи немає проблем з евакуацією їжі зі шлунку, як абсорбується глюкоза в тонкому кишечнику, як проходить метаболізм глюкози в печінці і переферичній крові.

Ліксисенатид, який крім інсуліну гларгіну входить до складу препарату Соліква (виробник «Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ», Німеччина), є агоністом ГПП-1 прандіальної дії і тому найбільш виражено впливає на ППГ. Він діє вдвічі ефективніше, ніж ліраглютид, який теж є аналогом людського ГПП-1. Результати прямого порівняльного дослідження ефективності ліксисенатиду і ліраглютиду в лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу (Kapitza C., Forst T. et al., 2013), яке тривало 28 днів, показують, що різниця в зміні ППГ при застосуванні ліксисенатиду, якщо

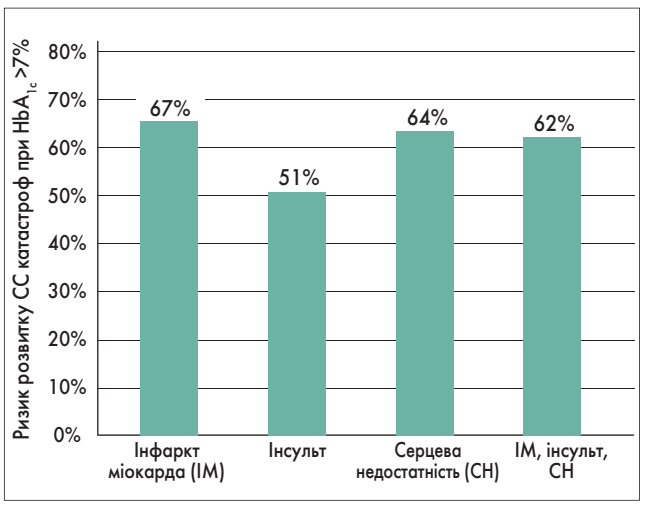


Рис. 2. Ризик розвитку СС катастроф у разі затримки інтенсифікації терапії на 1 рік

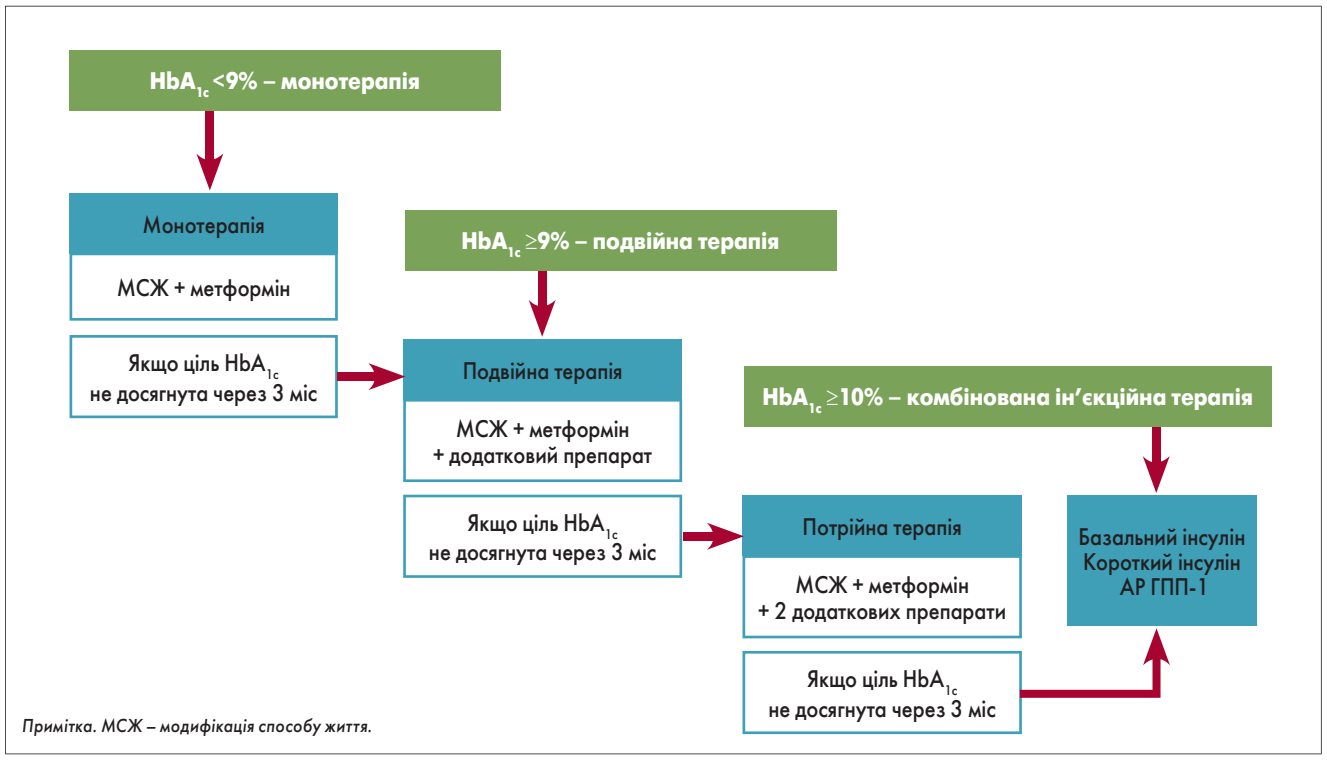


Рис. 1. Схема лікування ЦД різними видами терапії

Таблиця. **Індивідуалізовані цілі терапії ЦД 2 типу (ADA 2018)**

Цільовий рівень HbA_{1c}, %	Категорія пацієнтів
<7	Для більшості не вагітних дорослих пацієнтів
<6,5	Вибірково для окремої категорії пацієнтів: - при нетривалому перебігу ЦД - ЦД 2 типу тільки на метформіні і корекції способу життя - довга очікувана тривалість життя - відсутність СС захворювань - якщо можна досягти без значущих гіпоглікемій 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, а також у кого важко досягти цілі, незважаючи на навчання самоконтролю діабету, відповідний моніторинг рівня глюкози та ефективні дози ЦЗП, у тому числі з інсуліном

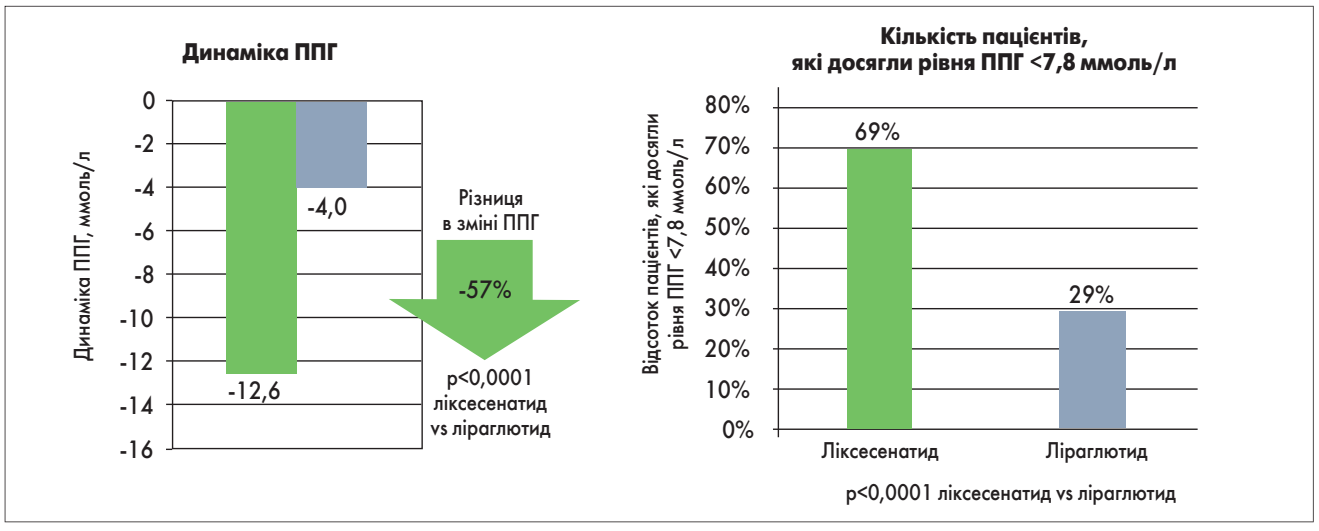


Рис. 3. Динаміка ППГ і кількість пацієнтів, які досягли цільових рівнів ППГ після закінчення 28 днів терапії

порівняти з ліраглютидом, складає 57% (рис. 3). Ліраглютид, своєю чергою, вираженіше знижав рівень ГПН, ніж ліксисенатид (-1,3 ммоль/л проти 0,34 ммоль/л відповідно). Профілі безпеки та переносимості обох препаратів були зіставні.

Отже, повернемося до згаданої клінічної ситуації. Передусім лікарю необхідно визначити глікемічні цілі, у нашому випадку це HbA_{1c} ≤7%, ГПН – 4,4-7,2 ммоль/л, ППГ – <10 ммоль/л. Для цього лікар має застосувати терапію згідно з рекомендаціями міжнародних гайдлайнів (рис.1). Оскільки кожен лікар, який призначає лікування, підбирає такі препарати, які б не спровокували гіпоглікемію в пацієнта, доповідачкою було порекомендовано призначити пацієнтці комбінацію інсуліну та АР ГПП-1, щоб досягти цільових рівнів глікемії, запобігти гіпоглікеміям, а також для комфортного тривалого застосування терапії та підвищення якості життя.

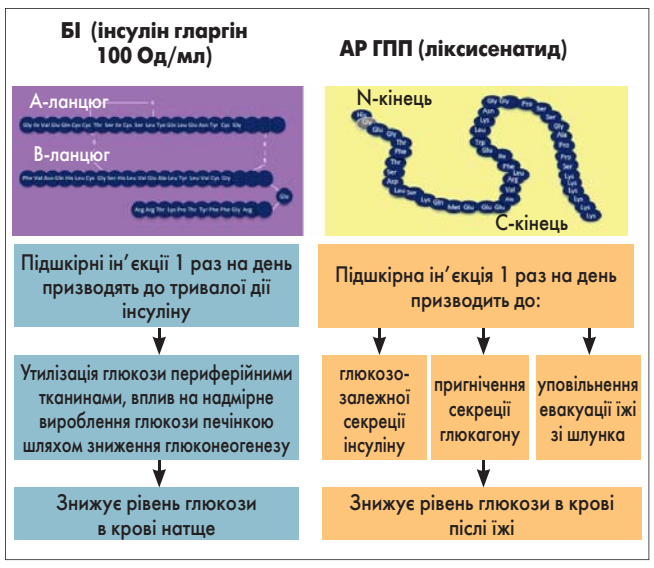


Рис. 4. Механізм дії фіксованої комбінації БІ та АР ГПП-1

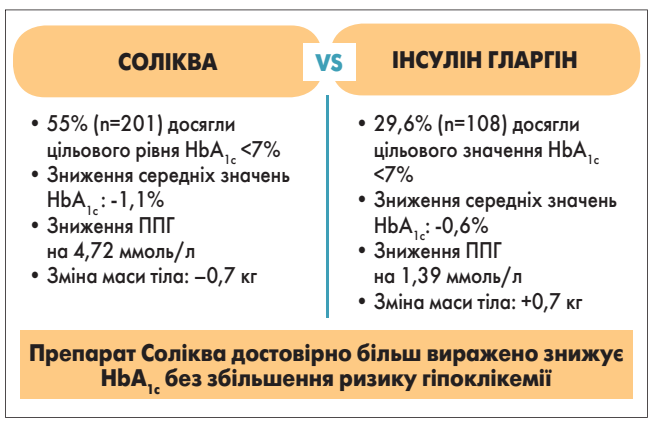


Рис. 5. Показники клінічної ефективності препарату Соліква та інсуліну гларгіну (за результатами програми клінічних досліджень LixiLan)

У дослідженні LixiLan-L продемонстровано, що при застосуванні Солікви, якщо порівнювати з терапією інсуліном гларгіном, більшість пацієнтів досягали цільового рівня HbA_{1c} <7% без збільшення ваги тіла та без документованих гіпоглікемій. Але Соліква – це препарат, який буде корисним не лише у хворих на ЦД 2 типу з ожирінням. Він є ефективним практично у всіх пацієнтів із ЦД 2 типу, незалежно від їхнього ІМТ. Прийом Солікви дав можливість майже 80% осіб з ІМТ <30 кг/м² досягти цільових рівнів HbA_{1c}. Серед пацієнтів із ЦД 2 типу й ожирінням цільових рівнів глікемії в дослідженні LixiLan досягли 70%.

Рис. 7. Препарат Соліква у вигляді шприц-ручки одноразового використання (3 мл) для підшкірних ін'єкцій

Перевагами препарату Соліква є його висока результативність без набору ваги й збільшення ризику гіпоглікемії, можливість робити лише 1 ін'єкцію на добу, відсутність негативних явищ з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а також те, що препарат титрується як БІ.

Якщо переводити пацієнта з раніше призначеного БІ в дозі 20 Од, то початкова доза Солікви буде дорівнювати 10 Од. У тих, хто приймав БІ у дозі <30 Од, стартова доза Солікви складе 20 Од. Для пацієнтів, які переходять із раніше призначеного БІ двічі на добу або гларгіну-300 (гла-300), початкова доза препарату складатиме 20% від попередньої добової дози БІ. Найбільш поширений темп титрації: 1 раз на тиждень за рівнем глюкози крові натще (рис. 6).

Після детального розбору принципу дії та особливостей дозування препарату Соліква нашій пацієнтці перед початком лікування комбінованим препаратом було рекомендовано припинити інсулінотерапію та призначено початкову дозу 20 Од (хвора приймала інсулін НПХ: 18 Од/вранці, 9 Од/ввечері, метформін 2000 мг/добу) з подальшою титрацією 1 раз на тиждень до цільових рівнів глікемії. Якщо ГПН >7,2 ммоль/л, ми додаємо 2 Од Солікви; якщо ГПН 4,4-7,2 ммоль/л, дозу не змінюємо; якщо ГПН <4,4 ммоль/л, дозу зменшуємо на 2 Од. Загалом титрація дози препарату в пацієнтів відбувається протягом від 1 до 2 місяців. Через 3 міс пацієнтка отримувала 28 Од Солікви, препарат титрували впродовж 4 тижнів. За цей період порушень із боку ШКТ зазначено не було, ІМТ знизився до 26,5 кг/м². Досягнуто рівні: глікемії натще – до 6,9-7,0 ммоль/л, ППГ – 8-9 ммоль/л, HbA_{1c} – 6,8%. Пацієнтці рекомендовані: дотримання дієти, регулярні фізичні навантаження, продовження терапії, самоконтроль ГПН 1 раз на добу, самоконтроль ППГ 2-3 рази на добу, контроль HbA_{1c} через 3 місяці.

В Україні препарат Соліква було зареєстровано 21.06.2018 р.: розчин для ін'єкцій, 100 Од/мл + 50 мкг/мл (ТОВ «Санофі Авентіс Україна»). Інсулін гларгін + ліксисенатид 100/50 випускається у вигляді заздалегідь заповненої шприц-ручки одноразового використання по 3 мл для підшкірних ін'єкцій (рис. 7).

ЦД 2 типу – прогресуюче захворювання, і для досягнення й підтримки глікемічного контролю часто потрібна інтенсифікація лікування. БІ і АР ГПП-1 усувають деякі дефекти, які спостерігаються в фізіопатології діабету 2 типу. При порівнянні комбінацій інсулін / АР ГПП-1 із фіксованим співвідношенням і БІ спостерігається перевага в зниженні рівня HbA_{1c}, при цьому загальна перевага проявляється також у нейтральності ваги або її втраті, зниженні ризику гіпоглікемії та потреби в дозі інсуліну. До того ж комбінація з фіксованим співвідношенням має перевагу завдяки менш складній схемі лікування – з однією ін'єкцією в день. Результати надійних клінічних випробувань демонструють величезний потенціал цих продуктів. Отже, комбінація АР ГПП-1 і БІ з фіксованим співвідношенням є потенційно корисним інструментом у терапії пацієнтів із ЦД 2 типу завдяки сприятливому профілю безпеки та ефективності.

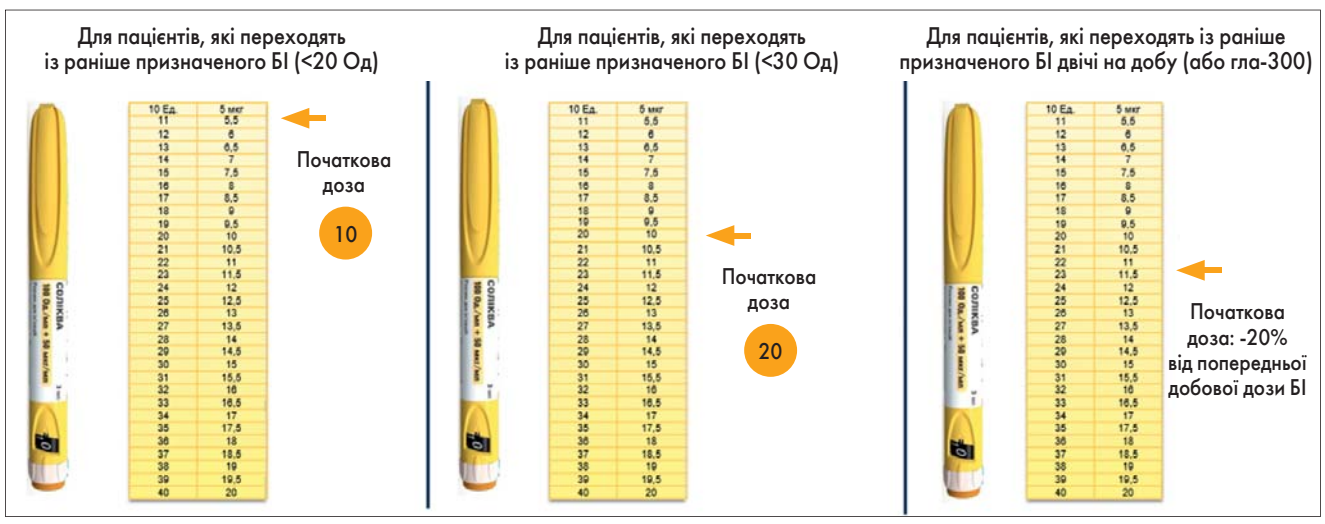


Рис. 6. Дозування препарату Соліква в пацієнтів, які переходять із раніше призначеного БІ

Підготувала ***Юлія Золотухіна***

Застосування гормону росту у віковому аспекті

Н.А. Спринчук

10-12 червня відбулося чергове засідання «Школи ендокринолога». Цей науково-освітній проект ось уже котрий рік поспіль надає своїм учасникам якісно новий рівень освіти. Мультидисциплінарний підхід та ефективна інтерактивна модель презентацій на прикладі конкретних клінічних випадків дають можливість учасникам заходу не лише ознайомитися з досвідом колег-ендокринологів і лікарів із суміжних областей медицини, але й впроваджувати його у свою клінічну практику. Представлені увазі слухачів доповіді охопили широкий спектр тем, зокрема патологію гіпофізу, щитоподібної та паращитоподібних залоз, проблеми жіночого та чоловічого репродуктивного здоров'я, адже спікерами були не лише ендокринологи, але й цитологи, хірурги та андрологи. Завідувачка відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), старша наукова співробітниця, доцент кафедри ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Наталя Андріївна Спринчук присвятила свою доповідь практичним аспектам застосування гормону росту (ГР) в різні вікові періоди.

– Слід пам'ятати, що окрім прискорення росту ГР має ще низку ефектів практично на всі органи та системи організму. Вплив ГР на метаболізм полягає в катаболізмі ліпідів, анаболічному та антикатаболічному ефекті на білковий обмін та підвищенні рівня глюкози завдяки контрінсулярній дії. Зважаючи на всі ці механізми, соматотропний гормон (СТГ) позитивно впливає на метаболізм головного мозку, серцево-судинну систему, статеву активність, нирковий обмін та імунітет.

Максимальний пік активності ГР припадає на 4-6-й міс внутрішньоутробного розвитку, коли концентрація ГР в 100 разів більша, ніж у дорослих. У постнатальному періоді кількість ГР в крові поступово знижується: його базальний рівень становить <20 нг/мл на 1-му міс життя, а в подальшому знижується до 0-5 нг/мл. Крім того, за добу може реєструватися від 5 до 20 фізіологічних спонтанних «викидів» ГР, коли його концентрація підіймається від ≥6 нг/мл. У певні вікові періоди, зокрема на 1-му році життя та під час статевого розвитку, середній базальний рівень СТГ підвищений, а після 60 років спостерігається природне зниження його секреції.

Клінічна симптоматика недостатності ГР

Симптомом, який спонукає лікарів запідозрити недостатність ГР як у дітей, так і в дорослих, є затримка росту. При цьому критеріями відбору пацієнтів для подальшої діагностики є (Blum W.F. et al., 2018):

- Антропометричні дані: дефіцит росту – нижче 2,0 за стандартним відхиленням (SDS – Standard Deviation Score) від популяційної медіани для даного хронологічного віку та статі.
- Швидкість росту (важливий кумулятивний показник динаміки росту в часі, який встановлюється за нормативними таблицями): зниження нижче 1,0 SDS.
- Кістковий вік (рентгенологічний атлас Greulich W.W., Pyle S.I., 1959 або Tanner J.M. et al., 1983): відставання більш як на 2 роки.

Діагностика

Визначення рівня інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР-1)

За наявності одного з критеріїв діагностику недостатності СТГ слід починати зі скринінгового визначення рівня ІФР-1 (соматомедину С), який напряму корелює з рівнем ГР. Специфічність аналізу складає 72%. Перевагами цього методу є простота, швидкість та відсутність потреби в госпіталізації. Рівень ІФР-1 практично не має добових коливань, тобто забір крові не прив'язаний до пори доби, однак необхідно враховувати індивідуальну варіабельність, яка залежить від віку, статі та стадії статевого дозрівання. Оскільки соматомедин С виробляється паренхіматозними органами (80% у печінці, а решта 20% іншими органами, у тому числі шкірою), їхня патологія також може призвести до зниження концентрації ІФР-1.

Вивчення активності ГР

Наступним кроком після оцінки рівня ІФР-1 є безпосереднє визначення активності СТГ.

- *Базальний рівень СТГ.*

Вимірювання базального рівня ГР хоч і мало інформативне, але є необхідним для отримання даних, які знадобляться лікареві при виборі подальшої лікувальної тактики.

- *СТГ-стимулюючі тести (AACE, 2019).*

Золотим стандартом діагностики недостатності ГР в усьому світі є СТГ-стимулюючі тести. Для підтвердження недостатності СТГ рекомендується двохразове проведення стимуляційних тестів.

У дітей для цього застосовують клонідин та інсулін. У нормі після стимуляції вказаними препаратами спостерігається підйом ГР до ≥10 нг/мл, у разі тотального дефіциту концентрація СТГ становить <7 нг/мл, а парціального – від 7 до 10 нг/мл.

У дорослих пацієнтів крім інсуліну та клонідину можна застосовувати й інші препарати, наприклад аргінін, глюкагон та грелін. Перевагами останнього є практична відсутність протипоказань та низька частота виникнення побічних реакцій. На жаль, такі характеристики препарату, як вартість і доступність, не дають можливості широко використовувати його в клінічній практиці, саме тому більшість міжнародних настанов рекомендує застосовувати в якості стимулятора інсулін. При цьому слід ураховувати, що дорослі пацієнти часто мають супутню патологію (ожиріння, судоми чи серцево-судинні захворювання), яка супроводжується зниженням чутливості до інсуліну. Зважаючи на це, діагностично значущі показники недостатності ГР в дорослих пацієнтів нижчі, ніж у дітей, і складають <5 нг/мл.

Якщо є протипоказання до проведення фармакологічних стимулюючих тестів, можна спробувати виявити спонтанні викиди СТГ протягом доби. Основними фізіологічними стимуляторами секреції та вивільнення ГР є сон, стрес, фізичне навантаження та голод. Для виявлення спонтанних викидів СТГ вимірюється кожні 30 хв протягом 4-6 годин. Частота вимірювань зумовлена часом утримання максимальної концентрації ГР в крові, яка становить 20-30 хвилин.

Ще одним методом оцінки активності СТГ є вимірювання його нічного піку через 90-120 хв після засинання. У нормі цей показник не менше 5 нг/мл.

МРТ/КТ головного мозку при виявленні недостатності СТГ

У частини пацієнтів вивчення активності ГР проводиться не лише на етапі встановлення первинного діагнозу, але й протягом усього лікування. Редіагностиці недостатності ГР підлягають пацієнти (Tauber M., 1997; Quigley C.A., 2002; Meazza C., 2017; Vuralli D., 2017; AACE, 2019):

- у постпубертатному періоді та дорослі для уточнення або підтвердження діагнозу;
- за умови ізольованої недостатності СТГ, адже ізольована ідіопатична недостатність ГР, виявлена в дитинстві, у дорослому віці підтверджується лише в 30-50% пацієнтів;
- через місяць після відміни лікування препаратами рекомбінантного ГР (рГР);
- у разі множинної недостатності аденогіпофізу – через місяць після компенсації недостатності інших аденотропних гормонів.

Редіагностика недостатності ГР не проводиться пацієнтам (Tauber M., 1997; Quigley C.A., 2002; Meazza C., 2017):

- із множинною вродженою, генетичною або післяопераційною недостатністю аденогіпофізу при рівні ІФР-1 менше -2 SDS;
- із вродженими вадами гіпоталамо-гіпофізарної області при рівні ІФР-1 менше -2 SDS.

Лікування

Терапія недостатності ГР полягає в замісному призначенні рекомбінантного соматотропіну, який вводиться щоденно підшкірно з 20:00 до 22:00. Мета лікування напряму залежить від віку пацієнта. Якщо в дітей ціллю є досягнення оптимального кінцевого зросту пацієнта, то в дорослих терапія направлена на нормалізацію метаболічних порушень, викликаних недостатністю ГР, та покращення якості життя (AACE, 2019). Дозування ГР залежить від стану епіфізарних зон росту (табл. 1).

Оцінка та корекція терапії відбувається наступним чином.

Діти

Ефективність лікування оцінюється шляхом контролю ІФР-1 та швидкості росту кожні 3 місяці. Зниження дози рГР показано при серйозних негативних проявах, наприклад маніфестації ЦД чи загостренні внутрішньочерепної терапії. Рекомбінантний ГР повністю відміняють у разі розвитку злоякісних новоутворень або швидкості росту <2 см/рік.

Дорослі

Адекватність лікування оцінюють за рівнем ІФР-1:

- 1 раз на 1-2 міс при титруванні дози;
- 1 раз на 6-12 міс за умови контролю підтримувальної дози.

Для запобігання побічним ефектам треба застосовувати мінімально ефективні дози СТГ. У дорослих пацієнтів рГР протипоказаний при онкологічних захворюваннях та діабетичній ретинопатії.

Лікування рекомбінантним СТГ має тривати постійно за умови відсутності побічної дії та досягнення основної мети застосування рГР.

Соматотропна недостатність і вагітність

Застосування ГР у дорослому віці необхідне не лише для корекції метаболічних порушень, але й для виникнення бажаної для багатьох пацієнток вагітності. Як соматотропін, так і ІФР-1 потрібні для нормальної роботи яєчників та настання овуляції (Poretski et al., 1999). Саме тому рГР у комбінації з менопаузним гонадотропіном людини (МГЛ) застосовується в схемах індукції овуляції в жінок з ановуляторними циклами (AACE, 2019).

Вплив застосування рГР на перебіг вагітності та пологів у жінок із гіпопітуїтаризмом оцінювали в клінічному дослідженні KIMS (Vila et al., 2015). 92% учасниць отримували замісну терапію СТГ у дозі 0,5 мг/добу. Після запліднення 47% жінок перестали приймати рГР, 25% досліджуваних продовжували прийом до 23-го тиж вагітності, а 28% – приймали препарат протягом усієї вагітності.

У результаті на тлі прийому рГР у 173 вагітних народилося 118 здорових дітей (79% вагітностей). Статистична обробка та аналіз отриманих даних показали, що лікування ГР хоч і не впливає на результат вагітності, але необхідний для самого зачаття.

Зважаючи на те що фізіологічно під час другої половини вагітності секреція ГР гіпофізом знижується, а кількість даних щодо безпеки рекомбінантного СТГ для плоду обмежена, формально рГР не схвалений для застосування після зачаття. Проте доведено, що замісна терапія рГР не пригнічує плацентарний ГР, тому питання про прийом СТГ під час вагітності має вирішуватися індивідуально, після обговорення з пацієнткою. У разі прийняття рішення про продовження прийому вагітній треба обов'язково контролювати рівень ІФР-1 (Longberg et al., 2003; Fleseriu et al., 2016; AACE, 2019).

Соматотропін та інші причини затримки росту

Окрім недостатності СТГ замісна терапія рГР покращує симптоми в пацієнтів із такими ендокринними порушеннями, як біологічно неактивний ГР (БНГР або синдром Коварськи) та ідіопатична низькорослість (ІН).

В основі синдрому Коварськи лежить мутація гену ГР. Клінічно згаданий синдром проявляється затримкою росту при нормальному індексі маси тіла (ІМТ) та відсутності соматичної патології. При цьому лабораторно виявляється нормальний або навіть підвищений рівень СТГ і значне зниження ІФР-1. Для підтвердження діагнозу проводиться тест на чутливість до ГР (4-денна проба): вводять ГР в дозі 0,33 мг/кг/добу протягом 4 днів увечері, на 5-й день зранку визначається ІФР-1. За умови підвищення ІФР-1 у ≥2 рази діагноз БНГР підтверджується.

ІН підозрюється в пацієнтів зі зростом нижче 2 SDS відносно віку й статі та за такими критеріями (ESPE 2007, 2008):

- нормальні довжина та маса тіла при народженні;
- відсутність диспропорцій в тілобудові;
- відсутність хронічних системних захворювань (з боку серця, нирок тощо);
- відсутність психоемоційних (стресових) факторів;
- відсутність аліментарних факторів;

Таблиця 1. **Дозування рГР у різні вікові періоди (AACE, 2019)**

До закриття епіфізарних зон		Після закриття епіфізарних зон	
Діти	0,025-0,033 мг/кг/добу	• до 30 років; • у жінок на терапії естрогенами	0,3-0,5 мг/добу
Пубертатний період	0,03-0,05 мг/кг/добу	30-60 років	0,2-0,3 мг/добу
		• після 60 років; • у пацієнтів із ЦД, гестаційним ЦД, ожирінням	0,1-0,2 мг/добу

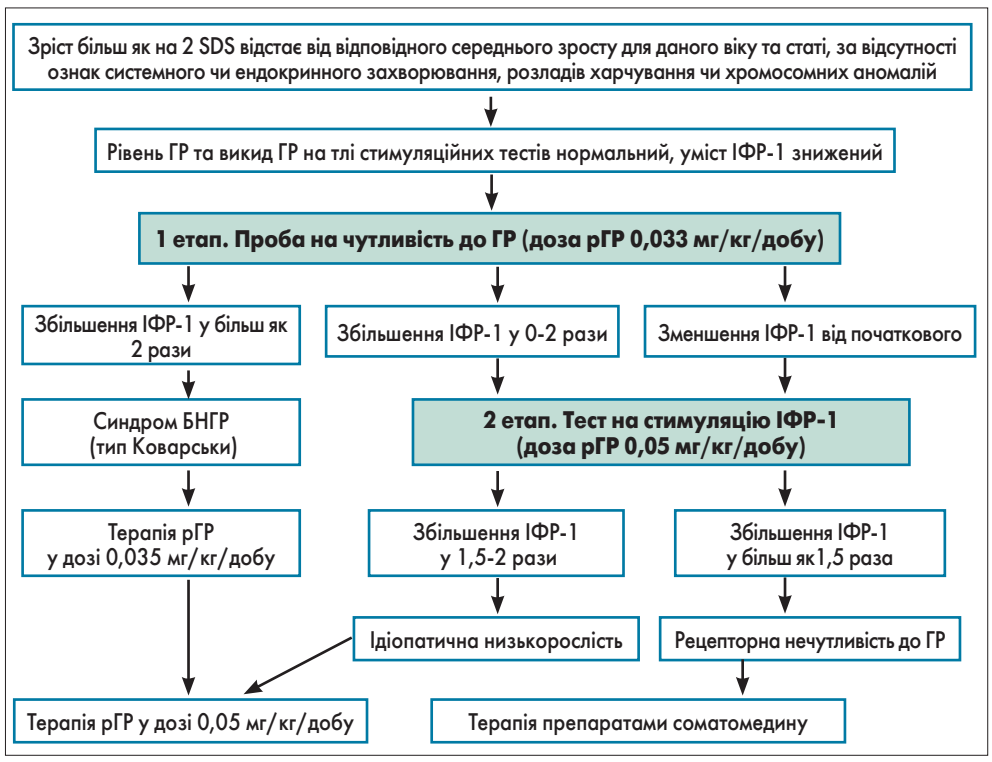


Рис. Алгоритм диференційної діагностики БНГР, ідіопатичної низькорослості та рецепторної нечутливості до ГР

• відсутність інших ендокринопатій.

Іноді ІН зумовлена нечутливістю до ГР або є варіантом синдрому БНГР. При діагностиці гормонів рівень СТГ та ІФР-1 – у нормі або на нижній границі норми. Тоді проводять пробу на генерацію ІФР-1 до ГР, яка в разі ІН буде слабо позитивною.

Алгоритм диференційної діагностики БНГР, ІН та рецепторної нечутливості до ГР представлений на рисунку.

Клінічний випадок

За направленням із репродуктивної клініки звернулася пацієнтка К., 29 років. Попередньо був виставлений діагноз: «Безпліддя. Гіпокортицизм». При зборі анамнезу було виявлено, що хвора ніколи не отримувала лікування з приводу ендокринних порушень, хоч фенотипово виглядала дуже схоже на пацієнта з гіпофізарним нанізмом.

Об'єктивно: зріст – 150 см; маса тіла – 50,7 кг; H-SDS=2,1 SDS; артеріальний тиск – 90/58 мм рт. ст., пульс – 62/хвилину. Дані результатів обстеження представлені в таблиці 2.

На основі отриманих даних пацієнтці був встановлений діагноз: «E 23.0 Гіпопітуїтаризм: соматотропна недостатність, часткова тиреотропна недостатність, перебіг середньої тяжкості, стан декомпенсації. Гіпофункція яєчників. Не виключається вторинна недостатність надниркових залоз. Ектопія нейрогіпофізу. Мікроаденома аденогіпофізу».

Таблиця 2. **Дані лабораторних та інструментальних досліджень пацієнтки К.**

Обстеження	Результати
Загальний аналіз крові	Гемоглобін – 108 г/л
Біохімічний аналіз крові	Глюкоза натще – 3,2 ммоль/л; холестерин – 6,8 ммоль/л
Гормональні дослідження	
Функція щитоподібної залози	↑ ТТГ – 4,86 мкОд/мл; ↓ T_4 вільний – 0,69 нг/дл; T_3 вільний – 2,73 пг/мл
Функція наднирників	Кортизол – 8,9 мкг/дл; АКТГ – 25 пг/мл
Соматотропна недостатність	↓базального СТГ – <0,05 нг/мл; ↓ ІФР– 1-25 нг/мл; СТГ (проба з клонідином): 30 хв – 0,05 нг/мл; 60 хв – 0,07 нг/мл; 90 хв – 0,11 нг/мл; 120 хв – 0,08 нг/мл
Статеві гормони	↓ естрадіол – 26 пг/мл; проба з аГРГ: фон ЛГ – 9,0 мОД/л, ФСГ – 5,8 мОД/л; 1 год – ЛГ – 31,7 мОд/л, ФСГ – 8,8 мОд/л; 4 год – ЛГ – 29,9 мОд/л, ФСГ – 10,2 мОд/л
ЕКГ	Ритм синусовий, ЧСС – 68/хв, блокада правої ніжки пучка Гіса, негативний зубець Т, незначні дистрофічні зміни міокарду
УЗД	
Надниркові залози	Права – 13×8 мм, ліва – 12×7 мм. Додаткові утворення в проекції не виявляються
Щитоподібна залоза	Тканина помірно ізоехогенна, ехоструктура однорідна. Додаткові утворення не візуалізуються. Реґіонарні лімфатичні вузли не визначаються. Об'єм залози за методом Brunn: сум.– 6,98 $см^3$, права доля – 3,66 $см^3$, ліва доля – 3,32 $см^3$
МРТ головного мозку	Ектопія нейрогіпофізу, мікроаденома аденогіпофізу

Примітки: *ТТГ – тиреотропний гормон; АКТГ – адренокортикотропний гормон; аГРГ – аналоги гонадотропін-рилізинг-гормону; ЛГ – лютеїнізуючий гормон; ФСГ – фолікулостимулюючий гормон; ЧСС – частота серцевих скорочень.*

Пацієнтці було рекомендовано:

1. Консультація нейрохірурга.
2. ГР 0,25 мг/добу тривало, при настанні вагітності – відмінити.
3. Тироксин 75 мг/добу, зранку, постійно, з контролем ТТГ та вільного T_4 через 2-4 тижні.
4. Для визначення функції надниркових залоз: рівень кортизолу в добовій сечі 2-3 рази з проміжками в 2-3 тиж з паралельним дослідженням кортизолу в слині о 5-6-й год ранку; а також проба з кортиколіберином або сінактеном.
5. Спостереження та лікування в репродуктолога.
6. Повторна консультація через місяць.

На жаль, пізня постановка діагнозу та відсутність замісної терапії призвели до незворотних змін фенотипу пацієнтки. Утім, лікарям усіх спеціальностей треба пам'ятати, що старт терапії рГР навіть у дорослому віці хоч і не впливає на зріст пацієнтів, але дає можливість підвищити якість життя хворих.

Замісна терапія СТГ не лише допомагає скорегувати наявні метаболічні порушення та запобігти розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи та нирок, але й посприяти бажаній вагітності.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Ганна Кирпач***

ДАЙДЖЕСТ НОВИНИ МЕДИЦИНИ

Гіполіпідемічна і гіпотензивна терапія: чому пацієнти набирають вагу і менше рухаються?

Модифікація способу життя – ключовий підхід до профілактики серцево-судинних ускладнень. На жаль, призначення лікарських засобів часто сприймається хворими як повний захист від усіх захворювань. На думку багатьох пацієнтів, прийом препаратів позбавляє їх від необхідності дотримуватися дієти і активно рухатися. У своїй повсякденній практиці лікарі доволі часто стикаються зі згаданим феноменом, а нещодавно ці тенденції були підтверджені результатами великого популяційного дослідження Finnish Public Sector, які було опубліковано в журналі JAHA. У дослідження було залучено 41 225 осіб старше 40 років, які від початку не страждали на серцево-судинні захворювання. Спостереження за учасниками здійснювали в період з 2000 по 2013 рік. Гіполіпідемічна і/або гіпотензивна терапія були ініційовані в 10% осіб. Відстежувалися такі маркери модифікації способу життя, як індекс маси тіла (ІМТ), фізична активність, куріння і вживання алкоголю.

Як виявилося, в осіб, яким призначалася медикаментозна терапія, приріст ІМТ був на 19% більше, вони менше рухалися, ніж особи, які не отримували ліків. Імовірність досягти критеріїв ожиріння в тих, хто приймав ліки, була в 1,82 раза вища, імовірність потрапити в категорію фізично неактивних осіб підвищувалася на 8%.

Водночас у цих же осіб більшою мірою знижувалося споживання алкоголю (на 1,85 г у тиждень). Частка осіб із дуже високим споживанням алкоголю з-поміж тих, хто приймав ліки, і тих, хто не перебував на терапії, була порівняною.

Імовірність того, що курець припинить палити, у групі медикаментозної терапії була на 26% вища. Окремо автори проаналізували, чи не міг більший приріст ІМТ бути наслідком того, що пацієнти групи медикаментозної терапії частіше кидали палити. Порівнявши тих, хто кинув курити в кожній підгрупі, дослідники дійшли висновку, що в групі медикаментозної терапії приріст ІМТ все одно залишався достовірно вище.

Отже, необхідно пильніше контролювати заходи з модифікації способу життя (передусім контроль маси тіла й фізичної активності) у пацієнтів, яким ініційована гиполіпідемічна і/або гіпотензивна терапія.

На діабетичні ураження нижніх кінцівок частіше страждають чоловіки

Ураження нижніх кінцівок (НК) при цукровому діабеті (ЦД) дуже часто є причиною інвалідизації населення в усьому світі, але частіше на ці ускладнення страждають чоловіки і особи у віці 50-69 років. Такі результати продемонстрував перший глобальний аналіз згаданих ускладнень, опублікований в журналі Diabetes Care.

Дослідники оцінили частоту ускладнень у хворих на діабет у світовій популяції в 2016 р., зокрема поширеність захворювання і роки, прожиті з інвалідністю,– показник років, втрачених через інвалідність (years lost due to disability, YLD) унаслідок діабетичної нейропатії, виразок стопи, ампутацій.

За оцінками фахівців, у 2016 р. асоційовані з діабетом ураження НК мав 131 млн осіб (1,8% усього населення планети). Майже 16,8 млн YLD (2,1% від загальносвітового показника YLD) були зумовлені цими патологіями, у тому числі 12,9 млн – тільки нейропатією, 2,5 млн – виразками стоп, 1,5 млн – ампутаціями. Крім того, показники YLD зросли на 14-31% з 1990 по 2016 рік. Співвідношення YLD у чоловіків і жінок варіювало від 0,96 для нейропатії до 1,93 для виразок стопи. Причому 47,8% усіх YLD припадало на вікову групу 50-69 років. Автори закликають звернути увагу на групи населення, які найбільше страждають від патологій НК при діабеті, а також на той факт, що число випадків цих ускладнень неухильно зростає.

За матеріалами https://www.ahajournals.org

Прояви ендокринних та метаболічних розладів, особливо в дитячому віці, спонукають хворих та їхніх батьків звернутися до лікаря практично будь-якої спеціальності. Лише настороженість щодо найпоширеніших захворювань ендокринної системи та міжгалузева кооперація вузьких спеціалістів здатні забезпечити швидке виявлення та оптимальне лікування таких пацієнтів.

Мукополісахаридоз I типу – рідкісна причина затримки росту в дітей

Г.О. Леженко

29 травня педіатри, ендокринологи та лікарі суміжних спеціальностей отримали можливість поглибити свої знання в області дитячої ендокринології, узявши участь у конференції «Сучасна дитяча ендокринологія», яка відбулася в уже звичному для більшості онлайн-форматі. Цей захід, добре відомий медичній спільноті, відбувається вже 12-й раз поспіль і залучає не лише вітчизняних, але й іноземних спікерів. Усі доповідачі акцентували увагу на практичних аспектах діагностики та лікування найбільш поширених ендокринних захворювань, базуючися на найновітніших рекомендаціях міжнародних спілок та результатах контрольованих клінічних досліджень. Темою однієї з доповідей, яку було представлено увазі учасників конференції завідувачем кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету, доктором медичних наук, професором Геннадієм Олександровичем Леженко, став мукополісахаридоз (МПС) – рідкісне генетичне захворювання і часто недооцінювана причина затримки росту в дітей.

– Захворювання, які спостерігаються з частотою меншою ніж 1:2000, називають рідкісними або орфанними. На сьогодні описано приблизно 7 тис таких захворювань, з яких лише 5% піддаються лікуванню. Особливості перебігу орфанних захворювань (Krzysztof Borski et al., 2017):

- рання маніфестація – 75% починається в дитячому віці;
- 65% хворих мають тяжкий перебіг, що призводить до інвалідизації;
- 50% пацієнтів мають поганий прогноз для життя;
- 35% хворих помирають протягом першого року життя;
- кожен 5-й пацієнт має хронічний больовий синдром.

Багато лікарів не мають настороженості щодо виявлення рідкісних захворювань у своїх пацієнтів, оскільки вважають, що шанс зіткнутися у своїй практиці з такими пацієнтами мізерно малий. Однак вони помиляються. Згідно з результатами пренатального скринінгу рідкісних хвороб накопичення, їх частота вдвічі вища, ніж фактично діагностується (Therrell B.L. et al., 2015).

Одним із таких захворювань є МПС I типу, уперше описаний ще в 1919 році. Причиною захворювання є недостатність ферменту α-L-ідуронідази (IDUA) і накопичення глікозаміногліканів (ГАГ) у тканинах. Захворювання виявляють із частотою 1:100 000, однак в окремій популяції «ірландських мандрівників» частота МПС набагато вища і складає 1:371, а частота носіїв мутантного гена – 1:10 (Meikle P.J. et al., 1999).

Як і інші хвороби накопичення, МПС I типу характеризується ураженням усіх органів та систем. Клінічно це проявляється:

- помутнінням рогівки;
- огрубінням рис обличчя;
- хронічним ринітом і отитами;
- збільшенням язика;
- патологією серцево-судинної системи;
- гепатоспленомегалією;
- пупковими та паховими грижами;
- патологією опорно-рухового апарату: вальгусною деформацією колінних суглобів, кіфозною деформацією хребта та розвитком горба, болями в суглобах та контрактурами, карпальним тунельним синдромом;
- обструкціями дихальних шляхів;
- мікросомією, гідроцефалією;
- хронічною діареєю.

Скарги, зумовлені цими проявами, змушують батьків звертатись і до сімейних лікарів та педіатрів, і до вузьких спеціалістів, тому лікарям із різних сфер медицини треба мати уявлення щодо симптомів і особливостей перебігу МПС.

Спектр клінічних проявів МПС залежить від фенотипу захворювання, основні характеристики яких описані в таблиці 1.

МПС I типу, варіанти Шеє та Гурлер-Шеє протікають доволі м'яко, а тому й запідозрити їх важче. Для кращого розуміння алгоритму виявлення цих пацієнтів слід розглянути клінічний випадок.

Клінічний випадок

Батьки пацієнтки Ф., 1999 року народження, звернулися до педіатра (дівчинці на той момент було 4 роки) зі скаргами на незначну скутість суглобів кисті та зміну рис обличчя, відставання в рості. Об'єктивно виявлялися доволі неспецифічні симптоми: зріст 100 см (нижче 75 перцентиля), гепатоспленомегалія та помутніння рогівки. Пацієнтка була проконсультована ендокринологом, кардіоревматологом і генетиком.

Таблиця 1. **Клінічні прояви різних фенотипів МПС I типу**

Характеристика	Фенотипи		
	Гурлер	Гурлер-Шеє	Шеє
Середній вік виявлення	<1 року (0,2-7 років)	4 роки (0,2-36 років)	9 років (2-54 роки)
Когнітивні порушення	Явна затримка розумового розвитку з втратою набутих навичок	Відсутність / слабко виражена затримка, труднощі в навчанні	Когнітивних порушень немає
Очікувана тривалість життя	Середня 7,3 року (0,8-12,5 року)	Приблизно 20 років	Дорослий вік

Результати інструментальних обстежень

Ехокардіографія: помірна мітральна недостатність із потовщеними клапанами й пролапсом переднього краю; помірне потовщення лівого передсердя і підвищений легеневий тиск.

Рентгенографія: ознаки множинного дизостозу – гіпоплазія кульшового суглобу, яйцеподібна форма поперекових тіл хребців, короткі й широкі п'ясні кістки.

На основі цих даних у пацієнтки був запідозрений МПС. Для підтвердження діагнозу визначили рівень глікозаміногліканів у сечі, який виявився підвищеним, після чого за допомогою ДНК-діагностики виявили гетерозиготну мутацію α-L-ідуронідази W402X/L535F.

У результаті пацієнтці було встановлено діагноз: мукополісахаридоз I типу, Гурлер-Шеє.

Описані в цьому клінічному випадку симптоми мали б змусити лікаря запідозрити різноманітний спектр ендокринних патологій, зокрема порушення, пов'язані з соматотропним гормоном, чи гіпотиреоз. Лише знання симптоматики може наштовхнути лікаря на думку про МПС I типу.

Маркерні симптоми МПС I типу, зі скаргами на які батьки хворої дитини найчастіше звертаються до лікаря (Colville G.A. et al., 1996):

1. Непропорційна затримка росту, яка починається з 2 років При цьому рівень гормону росту залишається в нормі.

2. Грубі риси обличчя, а при тяжкому перебігу (Гурлер синдром) – прогресуючий лицьовий дисморфізм. Для таких дітей характерне густе жирне й ламке волосся, виступаючий вперед лоб, низько розташовані брови, гіпертелоризм, широкий, плоский, сідлоподібний ніс зі зміщеними вперед ніздрями, макроглосія, прогнатизм та коротка шия.

3. Ураження очей, які проявляються у вигляді помутніння рогівки або мегакорнеа, що постійно прогресують, призводять до світлобоязні та неконтрольованого зниження гостроти зору. Крім того, при інфільтрації глікозаміногліканами трабекул розвивається глаукома, а зорового нерва – дегенеративна ретинопатія та атрофія зорового нерва.

4. Порушення з боку дихальної системи, зумовлені звуженням дихальних шляхів унаслідок гіпертрофії слизової оболонки, кіфозом і зменшенням рухливості грудної клітки та розвитком рестриктивних порушень через інфільтрацію інтерстиціальної тканини легень. Ці патогенні зміни зумовлюють гучне дихання, зміни голосу, обструкції, рецидивні інфекції, апное уві сні, що призводить до гіпоксії мозку та погіршення неврологічних симптомів. Саме респіраторні ускладнення є основною причиною смерті хворих на МПС I типу (Berger K.I. et al., 2013).

5. Ураження кісток та суглобів, які при синдромі Шеє проявляються у вигляді кіфозу, сколіозу, рідше гіперлордозу, але менш виражених, ніж при Гурлер синдромі, дисплазіїю стегна (coxa valga) або западини та контрактури великих суглобів. Для пацієнтів також характерні деформації кінцівок: кистей – так звана «пташина лапа», пальців – так званий «спусковий гачок», колінного суглоба, стопи й великого пальця стопи за типом Genu valgum, pes varus, hallux valgus (Kimberly Morishita et al., 2011).

Зазвичай для встановлення діагнозу МПС I типу необхідна консультація кількох спеціалістів. Діагноз встановлюється на основі характерної клінічної картини, а інколи на визначенні рівня глікозаміногліканів у сечі, однак результати цього обстеження часто бувають хибно негативними.

Підтвердження діагнозу МПС I типу проводиться за допомогою ферментного аналізу активності IDUA в лейкоцитах, плазмі, сироватці або сухих плямах крові (Muenzer J. et al., 2009). **Діагностика за методом сухої плями безкоштовно надається** ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».

Для отримання карт для забору біоматеріалу достатньо звернутися до представників компанії **Ярослава Загоруя** (тел. 050-358-42-14) або **Ігора Нагребецького** (тел. 050-382-37-84).

Оптимальне лікування МПС I типу включає в себе як симптоматичні методи та лікарські засоби (видалення гриж, тонзилектомія, ортопедична хірургія), так і специфічну патогенетичну

Таблиця 2. **Динаміка розвитку клінічних симптомів МПС I типу на фоні лікування препаратом Альдуразим®**

Рік	2003	2004	2008	2010	2013	2014	2015
Брат	Відсутність клінічних ознак	Помутніння рогівки легкого ступеня	Відсутність клінічних ознак, за виключенням помутніння рогівки	Ураження серця легкого ступеня	Мінімальний множинний дизостоз	Тугорухливість суглобів легкого ступеня	
Сестра	• Грубі риси обличчя легкого ступеня • Тугорухливість суглобів • Товста шкіра • Помутніння рогівки • Гепатоспленомегалія • Ураження серця • Ознаки множинного дизостозу	Нормалізація розмірів печінки та селезінки	• Персистуючі грубі риси обличчя легкого ступеня • Тугорухливість суглобів • Відсутність гепатоспленомегалії • Менший ступінь потовщення шкіри • Стабілізація помутніння рогівки, ураження серця, множинний дизостоз				Нормалізація розмірів печінки та селезінки

терапію, яка полягає в ферментзамісній терапії (ФЗТ) та трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (de Ru M.H. et al., 2011).

Ключовим фактором, що впливає на прогноз та якість життя пацієнтів, є час виявлення захворювання, адже чим раніше це станеться, тим раніше почнеться замісна терапія, а отже – сформується менше незворотних ускладнень.

Метою ФЗТ є відновлення рівня ензиматичної активності, достатньої для гідролізу накопичених ГАГ і запобігання їх подальшому накопиченню. Пацієнтам призначають препарат ларонідазу (Альдуразим®*), який був синтезований за допомогою технології рекомбінантної ДНК та вперше зареєстрований у світі у 2003 р. (Martins A.M. et al., 2009).

Для наочного розуміння того, наскільки раннє призначення препарату Альдуразим® може вплинути на якість життя пацієнтів, варто розглянути клінічний випадок МПС I типу в брата й сестри (описаної вище пацієнтки Ф.).

Брату й сестрі на сьогодні 13 і 17 років відповідно. Сестрі діагностували МПС I типу у віці 5 років, тоді вона мала класичні риси ослабленої форми хвороби. Після встановлення діагнозу сестрі її брату такий самий діагноз було встановлено невдовзі після народження. І брат, і сестра є носіями складних гетерозиготних IDUA (W402X і L535F)-мутацій. В обох дітей щороку проводили повні клінічні та біохімічні дослідження. У кожної дитини розпочали щотижневі інфузії ларонідази в дозі 0,5 мг/кг – у брата у віці 5 міс, у сестри – у 5 років. Інфузії виконували в лікарні з використанням імплантованих пристроїв венозного доступу; вони добре переносилися пацієнтами, без зареєстрованих побічних реакцій; крім того, було пропущено лише кілька інфузій. Хронологія спостережень та клінічні наслідки в пацієнтів відображені в таблиці 2.

Отже, застосування препарату Альдуразим® у віці до 1 року мінімізувало всі прояви захворювання та забезпечило високу якість життя брата, у той час як початок терапії сестри у віці після 5 років хоч і зупинив подальше прогресування МПС I типу, але лише частково зміг вплинути на регресування сформованих симптомів.

У директиві ЕС UE/2000 сказано, що пацієнти, які страждають на рідкісні захворювання, мають таке ж право на ефективну терапію, як і пацієнти з більш поширеними патологіями. Саме тому лікування МПС I типу в нашій країні відбувається за державні кошти. Аби дати пацієнтам із МПС I типу шанс на нормальне, якісне життя, лікарям достатньо пам'ятати про це захворювання та якомога раніше проводити діагностику всіх підозрілих випадків.

Література

1. Krzysztof Borski. Characteristics of rare diseases. Режим доступу: https://www.oatext.com/Characteristics-of-rare-diseases.php#gsc.tab=0
2. Therrell B.L., Padilla C.D., Loeber J.G. et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. Semin Perinatol. 2015;39(3):171-187. doi:10.1053/j.semperi.2015.03.002. Режим доступу: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25979780/
3. Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA. 1999;281(3):249-254. doi:10.1001/jama.281.3.249. Режим доступу: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9918480/
4. Colville G.A., Bax M.A. Early presentation in the mucopolysaccharide disorders. Child Care Health Dev. 1996;22(1):31-36. Режим доступу: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8640962/
5. Berger K.I., Fagondes S.C., Giugliani R., Hardy K.A., Lee K.S. et al. (2013). Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. Journal of inherited metabolic disease, 36(2), 201-210. Режим доступу: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3590419/
6. Kimberly M., Ross E. Petty, Musculoskeletal manifestations of mucopolysaccharidoses, Rheumatology, Volume 50, Issue suppl_5, 1 December 2011. P. 19-25. Режим доступу: https://academic.oup.com/rheumatology/article/50/suppl_5/v19/1780256
7. Muenzer J., Wraith J.E., Clarke L.A. International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. Pediatrics. 2009;123(1):19-29. doi:10.1542/peds.2008-0416. Режим доступу: https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(09)00675-1/fulltext
8. de Ru M.H., Boelens J.J., Das A.M., Jones S.A., van der Lee J.H., Mahlaoui N. et al. (2011). Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. Orphanet journal of rare diseases, 6, 55. https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-55. Режим доступу: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3170181/
9. Ana Maria Martins, Ana Paula Dualibi, Denise Norato et al. Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I. SUPPLEMENT| VOLUME155, ISSUE4, SUPPLEMENT, S32-46, OCTOBER01, 2009. Режим доступу: https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(09)00675-1/fulltext#secd52039295e1370
10. Dornelles A.D., Artigalas O., da Silva A.A., Ardila D. et al. (2017). Efficacy and safety of intravenous laronidase for mucopolysaccharidosis type I: A systematic review and meta-analysis. PloS one, 12(8), e0184065. Режим доступу: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5578671/
11. Jameson E., Jones S., Remmington T. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 6. Art. No.: CD009354. DOI: 10.1002/14651858.CD009354.pub5. Режим доступу: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009354.pub5/full

Підготувала ***Ганна Кирпач***

* Лікарський засіб Альдуразим®, концентрат для розчину для інфузій, 100 Од/мл, № 1. Зареєстрований в Україні. Р.П. UA/8093/01/01. Наказ МОЗ від 03.08.2018 №1449, зміни внесено наказом МОЗ від 31.10.2019 №2205.

Анкета читача

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

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

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

Прізвище, ім'я, по батькові .....

Спеціальність, місце роботи .....

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

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

Підпис _____

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Для нас важливо знати вашу думку!

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

Назвіть три найкращі матеріали номера.

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

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

Публікації яких авторів вас цікавлять? .....

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

На яку тему? .....

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

Прегадол
Pregabalin

Звільнись від болю

- Доведена ефективність при лікуванні нейропатичного болю, генералізованого тривожного розладу та фіброміалгії
- Забезпечує зниження больового синдрому та покращення сну впродовж першого тижня лікування
- Володіє вираженим анксіолітичним ефектом

Коротка інформація про лікарський засіб Прегадол. Склад: 1 капсула містить прегабаліну 75 мг або 150 мг. Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. Показання. Невропатичний біль. Епілепсія. Генералізований тривожний розлад. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Дитячий вік. Спосіб застосування та дози. Прегабалін призначати у дозі 150-600 мг /добу, розподіливши її на 2-3 прийоми. Лікарський засіб можна приймати незалежно від прийому їжі. Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями є запаморочення і сонливість. Можливе виникнення ейфоричного настрою, сплутанності свідомості, дратівливості, зниження лібідо, дезорієнтації, безсоння, підвищення апетиту, порушень зору, диспепсичних розладів,збільшення маси тіла. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції застосування. РП № UA/16387/01/01; № UA/16387/01/02 від 25.10.2017. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ.

БХФЗ bcpp

ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»,
Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру 17
Тел: (044) 205-41-23, 497-71-40
www.bcpp.com.ua

B. Parsons, **C. Li**, **B. Emir**, м. Нью-Йорк, **A.I. Vinik**, Eastern Virginia Medical School, м. Норфолк, США

Ефективність прегабаліну в лікуванні діабетичної периферичної нейропатії з больовим синдромом у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типу

На сьогодні в усьому світі 285 млн людей страждають на цукровий діабет (ЦД). За прогнозами спеціалістів, до 2030 року кількість таких пацієнтів зросте до 439 млн. Дані епідеміологічних досліджень показують, що 50% хворих на ЦД страждають і на діабетичну периферичну нейропатію (ДПН), яка може мати безсимптомний перебіг або проявлятись онімінням, слабкістю, поколюванням та/або болем. Ці скарги спостерігаються приблизно в 50% пацієнтів із підтвердженою діабетичною нейропатією. Звичайно, що больові відчуття негативно впливають на якість життя пацієнтів та порушують сон. Лікування ДПН з больовим синдромом (ДПНБС) є ключовим моментом у покращенні якості життя та самопочуття пацієнтів. Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA) затвердило прегабалін як першу лінію терапії нейропатичного болю. Було проведено кілька клінічних випробувань, які продемонстрували ефективність та безпеку застосування прегабаліну в лікуванні ДПНБС. Аналізуючи результати цих випробувань, можна стверджувати, що застосування прегабаліну веде до значного, швидкого та тривалого полегшення болю, асоційованого з ДПН.

Нагадаємо, що 1 та 2 тип ЦД відрізняються своєю патофізіологією, генетичною схильністю, середнім віком пацієнтів із таким захворюванням та часткою осіб, в яких розвинулася ДПНБС. Можливим є припущення, що відповідь цих двох груп пацієнтів на лікування не буде ідентичною. Тому **метою аналізу** було використання даних 10 клінічних досліджень для оцінки потенційних відмінностей в ефективності та безпеці застосування прегабаліну для лікування ДПНБС у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типу.

Результати досліджень відбиралися з бази даних клінічних випробувань прегабаліну, було проаналізовано 10 рандомізованих подвійних плацебо-контрольованих досліджень, тривалість яких становила від 5 до 13 тижнів. Пацієнти, які брали в них участь, відповідали певним критеріям, а саме: вікова категорія – від 18 років; первинні діагнози – ДПН; глікований гемоглобін (HbA_{1c}) ≤11%; наявність дистальних, симетричних, сенсомоторних полінейропатій, які тривають принаймні 6 місяців. Тип діабету (1 або 2) оцінювали та діагностували за допомогою експертних клінічних критеріїв лікарів, які також виступали в ролі дослідників. Пацієнти заповнювали «Щоденник болю», використовуючи числову шкалу оцінки від 0 (без болю) до 10 балів (найбільш виражений біль), і мали середні показники болю від ≥4 балів, які також відповідали не менше 40 мм за 100-мм аналоговою шкалою згідно з короткою анкетою болю McGill (Short Form McGill Pain Questionnaire) під час скринінгу та рандомізації. Пацієнти виключалися з дослідження, якщо мали ризики для здоров'я у вигляді психіатричної чи іншої медичної коморбідності, одночасно з призначеним препаратом вживали інші лікарські засоби або наркотичні речовини, що створювало умови, які потенційно могли заважати збору або інтерпретації результатів дослідження. У кожному випробуванні пацієнти надавали письмову інформовану згоду, а всі протоколи дослідження затверджувались інституційними оглядовими комісіями та комітетами з питань етики (Institutional Review Boards and Ethics Committees).

Усі пацієнти, яких було залучено в дослідження, приймали щонайменше одну дозу прегабаліну (у межах від 150 до 600 мг/добу) або плацебо від 5 до 13 тижнів.

Кожен пацієнт щодня фіксував оцінку больового синдрому (БС) у своєму «Щоденнику болю». Ці щоденники велися протягом усього періоду лікування, при цьому щонайменше 4 записи потрібно було робити протягом попередніх 7 днів перед кожним відвідуванням клініки.

Зміну якості сну пацієнти відображали в «Щоденнику сну», де оцінювали свій сон за шкалою від 0 (біль не заважає сну) до 10 (повністю заважає / неможливо заснути через виражений біль).

Дані щодо безпеки та переносимості препарату були зібрані у вигляді небажаних явищ, які виникли під час лікування та зашифровані в базі даних побічних реакцій MedDRA. Побічні реакції були класифіковані за ступенем їх тяжкості, а також – чи призвели вони до припинення лікування (тимчасового або постійного). Також оцінювалися загальний стан пацієнтів (фізикальне обстеження) та лабораторні дослідження.

Зміни показників болю і порушень сну вивчали щотижня протягом 13 тиж, використовуючи аналіз змішаних моделей повторних вимірювань (mixed model repeated measures, MMRM) та оцінюючи терміни лікування, базові оцінки болю та терміни взаємодії для певного типу діабету під час лікування по тижнях. Метод MMRM здійснювався за допомогою процедури SAS Proc Mixed. Аналогічним чином зміну якості сну від вихідного рівня оцінювали за допомогою MMRM, використовуючи базові оцінки сну і терміни взаємодії для діабету за типом лікування по тижнях. Додатковий аналіз MMRM за тиждень як для болю, так і для якості сну проводився за віком, ваговою категорією (пацієнти були поділені на відповідні групи: ≤70 кг, 70-84 кг, 84-99 кг та >99 кг), тривалістю перебігу захворювання з урахуванням термінів того чи іншого типу діабету і впливу за ваговою категорією.

Крім того, застосовувався метод аналізу даних останнього спостереження (Last Observation Carried Forward, LOCF), зміна на 30% або 50% від базового рівня досліджуваних показників (показник болю при ДПН та порушення сну) за допомогою оцінки базової величини, терміну лікування, дослідження, типу діабету та взаємодії для діабету за методом лікування.

У групі прегабаліну 156 (8,7%) пацієнтів мали ЦД 1 типу, 1632 (91,3%) пацієнти – ЦД 2 типу; у групі плацебо 92 (9,6%) учасники мали ЦД 1 типу, а 868 (90,4%) учасників – ЦД 2 типу. Тобто співвідношення кількості пацієнтів із ЦД 1 та 2 типу виглядало як 1 до 10. У межах одного типу діабету демографічні та клінічні характеристики пацієнтів, які отримували прегабалін, та учасників із групи плацебо були порівняними. Середній (та верхній) діапазон віку пацієнтів із ЦД 1 типу був на 10 років менше за такий в пацієнтів із ЦД 2 типу. Крім того, у пацієнтів із ЦД 1 типу тривалість перебігу діабету (в середньому 8,4-9,6 року) та період виникнення болю при ДПН (1,4-1,7 року) були довшими проти таких у хворих на ЦД 2 типу. У пацієнтів із ЦД 1 типу рівні HbA_{1c} (8,3%) також були вище, ніж у пацієнтів із ЦД 2 типу (7,6-7,7%). Стать, базові показники болю та якості сну в пацієнтів із ЦД як 1, так і 2 типу виявилися зіставними.

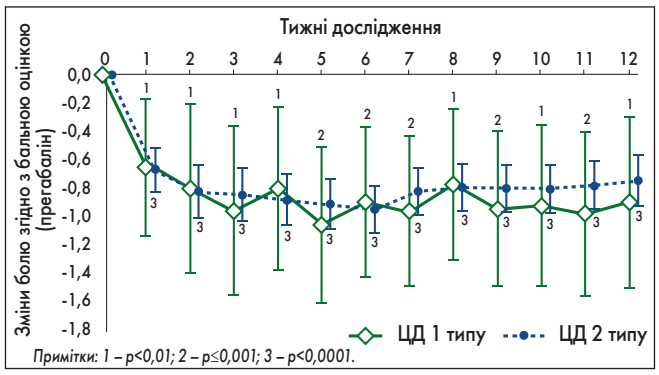


Рис. 1. Динаміка болю в порівнянні з базовими даними на фоні лікування згідно з бальною оцінкою за 12 тижнів

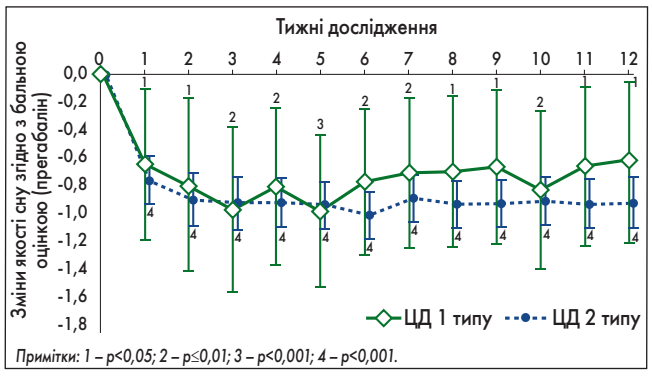


Рис. 2. Динаміка якості сну в порівнянні з базовими даними на фоні лікування згідно з бальною оцінкою за 12 тижнів

Застосування прегабаліну в терапії БС при ДПН ефективно зменшувало біль протягом 12 тижнів. Найвиразніше зменшення БС відбулося протягом 1-го тиж, наступні 12 тиж рівень зменшення болю залишався доволі стабільним. Після додаткового аналізу вікової категорії, ваги й тривалості перебігу діабету виявлено, що жоден із цих факторів не вплинув на загальні результати зміни болю від базових значень (рис. 1).

Кількість пацієнтів (%), які досягли 50% та 30% відповіді на терапію прегабаліном, склала 95%, причому аналогічні показники спостерігалися в усіх випробуваннях за участю пацієнтів із ЦД як 1, так і 2 типу. Слід зазначити, що FDA признає визначення 30% відповіді на терапію у своїх рекомендаціях щодо розробки та тестування знеболювальних препаратів.

Застосування прегабаліну для покращення якості сну при ЦД 1 і 2 типу показало його ефективність, якщо порівняти з базовими показниками сну до початку терапії. Стійке покращення якості сну відбувалось у пацієнтів з обома типами діабету. Подібно до зниження болю при ДПН, найбільше поліпшення якості сну спостерігалося протягом 1-го тиж, протягом наступних 12 тиж якість сну залишалася доволі стабільною (рис. 2). Дослідження, в яких враховувалися вагова категорія, вік пацієнта та тривалість перебігу діабету, показали, що вага значуще вплинула на якість сну. Середнє ± стандартне відхилення базової маси тіла учасників дослідження становило 78,7±19,7 кг (для прегабаліну) і 84,7±21,7 кг (для плацебо) у пацієнтів із ЦД 1 типу та 89,2±21,6 кг (для прегабаліну) і 87,8±23,0 кг (для плацебо) – із ЦД 2 типу. Оцінюючи окремо вагову категорію в межах одного типу діабету, значущих відмінностей виявлено не було. Цей фактор суттєво не вплинув на загальні результати покращення якості сну проти вихідних рівней у пацієнтів із ЦД 2 типу, тобто якість їхнього сну залишалася статистично значущою протягом усіх тижнів. Для хворих на ЦД 1 типу покращення було статистично значущим протягом 1-11 тиж лікування та показало тенденцію до поліпшення середнього рівня на 12-й тиждень.

Якщо говорити про безпеку застосування та переносимість прегабаліну в лікуванні ДНП при ЦД 1 та 2 типу, можна виділити найпоширеніші побічні реакції: запаморочення, сонливість, периферичні набряки та збільшення ваги, що відповідають даним відомого профілю безпеки препарату. Частота виникнення цих негативних реакцій у згаданих когортах пацієнтів була зіставна в межах двох груп лікування. Однак у пацієнтів, які отримували прегабалін, а також в учасників із групи плацебо частота виникнення гіпоглікемії (ЦД 1 типу проти ЦД 2 типу відповідно: прегабалін 5,8 проти 1,5%; плацебо 4,3 проти 0,6%) та блювання (ЦД 1 типу проти ЦД 2 типу відповідно: прегабалін 5,8 проти 1,3%; плацебо 3,3 проти 1,2%) була більшою в пацієнтів із ЦД 1 типу, ніж у хворих на ЦД 2 типу. Частота випадків нудоти на тлі застосування прегабаліну (7,1 проти 3,3% відповідно) та артралгій (5,1 проти 1,1% відповідно) була вище при ЦД 1 типу, ніж при ЦД 2 типу. Однак частота виникнення цих побічних явищ була низькою (<10% пацієнтів у кожній групі лікування). Частота серйозних побічних реакцій була незначущою, очевидних відмінностей у показниках виникнення небажаних явищ не було виявлено між пацієтами з ЦД 1 та 2 типу в межах однієї групи. Частота випадків припинення лікування також була дуже низькою.

Підсумовуючи вищесказане, потрібно зазначити, що ДПНБС при ЦД 1 та 2 типу може мати різні клінічні характеристики внаслідок різної етіології. Тому не можна очікувати, що пацієнти з різними типами діабету однаковим чином відповідатимуть на одні й ті самі методи лікування. Але застосування прегабаліну демонструє, що таке лікування є ефективним для ДПНБС, асоційованої з будь-яким типом діабету. У хворих на ЦД 1 або 2 типу прийом прегабаліну сприяв значному покращенню сну та зменшенню інтенсивності болю. Препарат добре переносився пацієнтами з 1 та 2 типом діабету, а частота побічних реакцій відповідала відомому профілю безпеки прегабаліну.

Список літератури знаходиться в редакції.

B. Parsons et al. The efficacy of pregabalin for treating pain associated with diabetic peripheral neuropathy in subjects with type 1 or type 2 diabetes mellitus. Journal Current Medical Research and Opinion. Volume 34, 2018 – Issue 11.

Реферативний огляд підготувала ***Катерина Рихальська***

Довідка ЗУ

Сьогодні на фармацевтичному ринку України доступний до застосування препарат прегабаліну Прегадол від компанії ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (м. Київ). Препарат випускається у формі капсул 75 мг та 150 мг. Початкова доза становить не менше 150 мг на добу, максимальна – 600 мг на добу, розділена на 2-3 прийоми. Капсули можна приймати незалежно від прийому їжі.

Abbott

Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметіонін

Швидкий результат при лікуванні захворювань печінки[2,3]

Швидкість у дії – відчуття бадьорості

Гептрал® швидко нормалізує рівень печінкових ферментів, знижує симптоми втоми, уповільнює прогресування хронічного гепатиту *,[1-4]

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГЕПТРАЛ®

Реєстраційні посвідчення МОЗ України. Гептрал 500 мг таблетки: № UA/6993/01/02 дійсне до 18.05.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: UA/6993/02/02 дійсне до 21.06.2021. **Склад.** 1 таблетка або 1 флакон з ліофілізованим порошком містить 949 мг адеметіоніну 1,4-бутандисульфонату, що відповідає 500 мг катіону адеметіоніну. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну В12). **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з прециротичною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметіоніну. Оскільки недостатність вітаміну В12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметіоніну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном В12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметіоніну. Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметіоніном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі підвищеного ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування адеметіоніном з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії. Вплив на імунологічний аналіз гомоцистеїну. Адеметіонін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатись з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. *Початкова терапія.* Перорально (внутрішньо): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг (для парентерального введення застосовувати препарат Гептрал® у формі порошку ліофілізованого для розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником). *Підтримуюча терапія.* Застосовувати внутрішньо 800-1600 мг/добу. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Для кращого всмоктування активної речовини та для повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку препарату Гептрал® слід виймати з блістера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої обгортки), рекомендовано утриматися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметіоніну потрібно далі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметіонін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. Пацієнти літнього віку. Лікування таких пацієнтів рекомендується розпочинати з найменшої рекомендованої дози. Побічні реакції. Найчастіше під час лікування адеметіоніном повідомлялося про біль у животі, діарею та нудоту, астенію, головний біль, тривожність безсоння та свербіж шкіри. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності. У період годування груддю адеметіонін застосовують тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Діти.** Безпека та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 06.02.2020 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 17. 02. 2020.

Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, медичних установ.

* у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки з ВПХ;
# ВПХ – внутрішньопечінковий холестаз.

Література: 1. Інструкція із застосування лікарського засобу Гептрал®. **2.** Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Therap Res. 1999; 60(6): 335-348. **3.** Frezza M et al. Oral S-adenosyl-methionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. J. Gastroenterol. 1990; 99: 211-215. **4.** Kharchenko NV. Ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice in Ukraine: a prospective, post-marketing observational study (PMOS). Contemporary Gastroenterology. 2013; 73: 60-68.

За додатковою інформацією звертайтеся до «ТОВ Абботт Україна»: 01010, м. Київ, вул. Московська, 32/2, 7 поверх. Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

UKR2135671

Неалкогольний стеатогепатит – міждисциплінарна проблема

Л.Л. Пінський

3-5 квітня відбулась онлайн-трансляція I Міжнародного конгресу «Від народження до зрілості: міждисциплінарний підхід у збереженні здоров'я людини». Організаторами виступили Громадська організація «Всеукраїнська асоціація безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів» і Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ). У заході взяли участь провідні українські спеціалісти та представники європейської медицини з Іспанії, Словенії, Польщі. Темами доповідей стали: первинна медична допомога в системі охорони здоров'я; особливості дитячого віку в практиці сімейного лікаря та педіатра; профілактика та лікування серцево-судинної, отоларингологічної, пульмонологічної та гастроентерологічної патологій. Окремо були розглянуті питання діагностики та лікування захворювань печінки. У рамках робочої програми конгресу відбувся круглий стіл, на якому обговорювалася ситуація з пандемією COVID-19, а саме: дії лікаря згідно зі світовими рекомендаціями та психосоматичні аспекти в період «коронавірусного стресу». У цьому огляді ми знайомимо читачів з виступом, який було присвячено одній із тем робочої програми конгресу. Професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ, Україна), доктор медичних наук, професор Л.Л. Пінський розповів про сучасні методи діагностики й лікування неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ).

– Сучасне людство зіштовхнулося сьогодні з такою серйозною медичною проблемою, як безжовтяничні захворювання печінки, зокрема НАСГ та хронічний вірусний гепатит (ХВГ) С. За останніми даними Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD), серед причин, які призводять до трансплантації печінки, ключовою є НАСГ. У 2019 р. вперше НАСГ випередив ХВГ типу В і С за частотою виникнення фіброзу та цирозу печінки (ЦП) з необхідністю її трансплантації в групі жінок >50 років із надмірною вагою тіла. Також, за даними Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), НАСГ ускладнює перебіг коронавірусної інфекції (КВІ), на відміну від ХВГ типу В і типу С, які не призводять до виникнення ускладнень при нециротичних варіантах перебігу. Навпаки, пацієнти, які отримують противірусне лікування софосбувіром, легше переносять гостру респіраторну інфекцію, спровоковану вірусом SARS-CoV-2, що дає можливість припустити наявність у цих противірусних препаратів віруселімінуючої дії, спрямованої на цей тип коронавірусу. Що ж до НАСГ, то призначення противірусних, протималярійних препаратів, антибіотикотерапії може призводити до посилення цитолітичного синдрому, зниження білковосинтетичної функції печінки, розвитку тромбоцитопенії. Тому в умовах пандемії COVID-19 є доцільним призначення гепатопротекторної терапії пацієнтам із внутрішньопечінковим холестазом (ВПХ) за наявності показань для підготовки печінки до можливого противірусного лікування КВІ.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) дуже поширене сьогодні у світі захворювання, яке, між іншим, часто діагностується випадково під час звернення пацієнта до лікаря з інших причин. Можна сказати, що НАЖХП — це печінковий прояв цукрового діабету (ЦД) 2 типу, який супроводжує гіпертонічну хворобу, ішемічну хворобу серця, серцево-судинну недостатність, жовчнокам'яну хворобу, гіпотиреоз, захворювання периферійних судин.

Проявами метаболічного синдрому є:

- надмірна вага (індекс маси тіла (ІМТ) 25-30 кг/м) або ожиріння (ІМТ >30 кг/м^2);
- абдомінальне (центральне) ожиріння;
- артеріальна гіпертензія;
- прояви дисліпідемії (ксантоми, ксантелазми, ліпоїдна дуга рогівки);
- ознаки ЦД (полідіпсія, поліурія, сухість шкіри та слизових оболонок, трофічні порушення, ангіопатії, нейропатії, ретінопатії та ін.);
- гепатомегалія, інколи – спленомегалія.

Тестами, які допоможуть підтвердити наявність метаболічного синдрому та/або ЦД, є: глюкоза сироватки крові, глікозильований гемоглобін (HbA_{1c}), С-пептид, індекс HOMA, ліпідний комплекс (тригліцериди, загальний холестерин, ліпопротеїни (ЛП) високої щільності, ЛП низької щільності (НЩ), ЛП дуже НЩ), коефіцієнт атерогенності.

НАЖХП включає жирову дистрофію або неалкогольний стеатоз, жирову дистрофію з запаленням та пошкодженням гепатоцитів – НАСГ, розвиток фіброзу з можливістю подальшої прогресії в ЦП.

Згідно з результатами епідеміологічних досліджень поширеність НАЖХП в різних країнах світу виглядає таким чином: Китай – 14,6%, Південна Корея – 19,7%, Тайвань – 12,5%, Японія – 17,8%, Італія – 21,1%, США – 31,1%, Ізраїль – 46,3%.

Морфологічно виділяють 3 стадії прогресування НАЖХП, а саме: I – накопичення ліпідів без реакції запалення, II – розвиток запальної лімфомоноцитарної реакції, III – циротичні зміни на тлі надмірного накопичення ліпідів. Формування гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) відбувається в II-III морфологічній стадії, тому доцільним є визначення рівнів альфа-фетопротеїну в пацієнтів із НАСГ для можливості ранньої діагностики ГЦК.

Ще однією з причин прогресування фіброзу печінки є гемохроматоз. Поєднання таких патологічних станів, як синдром перенавантаження печінки залізом та стеатогепатоз (стеатогепатит), призводить до активного прогресування пошкодження гепатоцитів, інтенсивного цитолізу. Діагностичним критерієм є визначення рівня феритину крові. Для лікування пропонується використовувати дефероксамін або робити періодичні кровопускання.

Інколи гемохроматоз не дає нормалізуватися показникам аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) після елімінації вірусу у хворих на вірусні гепатити В та С. Тому це друга причина прогресування фіброзу печінки після НАСГ у віруселімінованих пацієнтів.

Чинниками ризику НАСГ є й такі стани, як ожиріння, ЦД і гіперглікемія, гіперліпідемія (особливо в жінок старших за 50 років із надмірною вагою тіла); застосування лікарських засобів, таких як глюкокортикостероїди, тамоксифен, нестероїдні протизапальні й деякі антибактеріальні препарати.

Завжди необхідно пам'ятати, що прогресуванню більшості захворювань печінки можна запобігти. Але вчасна діагностика ускладнюється тим, що на ранніх стадіях хронічні захворювання печінки (ХЗП) (навіть цироз) можуть мати безсимптомний перебіг. У період загострення 80-90% пацієнтів скаржаться на патологічну втому, загальну слабкість, відсутність апетиту тощо. Відповідно до чинних рекомендацій EASL щодо ведення НАСГ кожному пацієнту із стеатозом печінки необхідно провести скринінгову верифікацію метаболічного синдрому, незалежно від рівня ензимів. Усі пацієнти з періодичним підвищенням активності сироваткових ферментів мають проходити скринінг для виявлення НАСГ. У пацієнтів з ожирінням або метаболічним синдромом обов'язково проводиться моніторинг печінкових ферментів і ультразвукове дослідження (УЗД) печінки для раннього виявлення НАСГ.

Методи діагностики НАСГ складаються з лабораторних обстеженнь – це визначення рівнів печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза – ЛФ, гамма-глутамінтранспептідаза – ГГТП), сироваткового феритину (особливо важливо в разі вираженого цитолізу), лабораторного тесту FibroMax (Fibrotest, Steatotest) та інструментальних методів – УЗД, еластографія (фіброскан).

Наявність холестазу є ознакою ступеня тяжкості та прогресування НАЖХП та несприятливого прогнозу, але, як свідчить практика, 30% хворих на стеатогепатит мають нормальні лабораторні показники. Прогресуючий перебіг мають 50% випадків НАЖХП, 20% – трансформуються в ЦП. На сьогодні встановлено, що 60-80% випадків ЦП нез'ясованої етіології – це цирози, які виникли внаслідок вчасно недіагностованого та нелікованого НАСГ.

Треба пам'ятати, що в пацієнтів із ХЗП високодозове призначення вітаміну А (ретінолу ацетату) може призвести до фенотипічного перетворення клітин Іто на фібробласти з подальшим прогресуванням фіброзу печінки.

Клінічними проявами НАЖХП вважається патологічна втома – зниження працездатності пацієнта при виконанні завдань, які потребують самомотивації, або сприйняття цих завдань як набагато складніших. Спостерігається в майже 80% випадків у пацієнтів із захворюванням печінки та у 20% – у загальній популяції. Механізмом виникнення патологічної втоми є різке підвищення рівнів цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-6, фактор некрозу пухлин та інших прозапальних цитокінів), які спричинюють порушення вироблення нейромедіаторів у головному мозку (серотоніну, дофаміну, норадреналіну), що й призводить до зазначених симптомів. З іншого боку, при хронічних захворюваннях печінки знижується рівень адеметіоніну, який бере участь у синтезі нейромедіаторів. Унаслідок вищезазначених процесів посилюється підвищена втомлюваність, соціальне відчуження, порушення сну, зміна настрою (депресія, тривожність). Дуже часто з такими скаргами пацієнти звертаються за медичною допомогою до психіатрів. Але призначення антидепресантів у цій клінічній ситуації лише погіршує стан хворого через їхній гепатотоксичний ефект, збільшення цитолітичного та холестатичного синдромів.

На сьогодні велика кількість людей неконтрольовано вживає лікарські засоби та біологічно активні добавки. Тому варто наголосити чинники підвищеної чутливості печінки до медикаментозних препаратів, а саме: літній вік, який сприяє розвитку дозозалежних медикаментозних гепатитів із синдромом холестазу; ідіосинкразія, яка може проявлятись у вигляді медикаментозного гепатиту, та НАСГ – який є основним фактором розвитку медикаментозного гепатиту.

Японські вчені протягом 4 років проводили дослідження, в яких було продемонстровано, що при генетичному виключенні синтезу адеметіоніну в організмі лабораторних щурів відбувалося поступове прогресування НАСГ до стеатогепатиту, фіброзу печінки, стеатозу та її цирозу. Було доведено, що рівень адеметіоніну в організмі корелює з тяжкістю гістологічних змін тканин печінки. У ході рандомізованих досліджень (Boming L., 2011) оцінювалась ефективність адеметіоніну у хворих на НАЖХП із ВПХ. При застосуванні в основній групі адеметіоніну в дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 8 тиж було встановлено зниження активності цитолітичного та холестатичного синдромів, рівнів загального холестерину та тригліцеридів, вираженості стеатозу за даними УЗД.

Ось декілька прикладів з власної клінічної практики адекватної лікарської підтримки пацієнта із застосуванням препарату Гептрал® (виробництва компанії Abbott), діючою речовиною якого є адеметіонін (синтезований аналог ендогенної амінокислоти).

Клінічний випадок 1

Хвора С., 47 років. Діагноз «Цукровий діабет 2 типу в стадії декомпенсації» встановлений 4 роки тому. Протягом 4 років лікування дози препаратів поступово зростали від 500 мг метформіну до 2000 мг та 60 мг гліклазиду MR. Незважаючи на відносну компенсацію ЦД методом підвищення доз препаратів, пацієнтку продовжували турбувати скарги на виражену зростаючу слабкість та втому.

Клінічний діагноз. Цукровий діабет 2 типу в стадії субкомпенсації, середнього ступеня тяжкості. Діабетична периферична полінейропатія середнього ступеня тяжкості. Дисциркуляторна енцефалопатія I стадії. При обстеженні було виявлено виражений цитоліз (АЛТ 137 Од/л, АСТ 128 Од/л, ГГТП 86 Од/л, ЛФ 158 Од/л), відносно компенсований ЦД на фоні інсулінорезистентності (глюкоза крові 6,3 ммоль/л, HbA_{1c} 5,9%, індекс HOMA 3,2).

Результати УЗД печінки. Підвищена ехогенність тканини печінки (порівнюючи з кірковим шаром нирки й селезінкою); збільшення розмірів печінки (товщина правої частки 143 мм, лівої – 85 мм), феномен згасання ехо-сигналу; ускладнена візуалізація діафрагми та архітектоніки печінки; ділянки зниженої ехогенності 5-го, 7-го, 9-го сегментів печінки.

Встановлено діагноз. Жировий гепатоз печінки. При подальшому обстеженні були виключені такі патологічні стани, як хронічні вірусні гепатити В, С, D, аутоімунна патологія печінки, гемохроматоз, хвороба Коновалова-Вільсона, недостатність альфа-антитрипсину. При виконанні тесту FibroMax виявлено: виражений фіброз (F4), виражена активність (A1-A2), виражений стеатоз (S2), високий рівень NASH тесту (N2).

Остаточний діагноз. Цукровий діабет 2 типу в стадії субкомпенсації, середнього ступеня тяжкості. Неалкогольний стеатогепатит із ВПХ, високою

Продовження на стор. 32.

Неалкогольний стеатогепатит – міждисциплінарна проблема

Продовження. Початок на стор. 31.

активністю, вираженим фіброзом, високим рівнем NASH тесту, вираженим стеатозом, медикаментозний токсичний гепатит. Діабетична периферична полінейропатія середнього ступеня тяжкості. Дисциркуляторна енцефалопатія I стадії.

Ініціальна терапія, яка була призначена пацієнтці: саксагліптин 5 мг до їжі 1 раз на добу, гліклазид MR 30 мг 1 раз на добу до їжі, Гептрал® 500 мг внутрішньовенно крапельно протягом 14 днів, розчин тіазотної кислоти 2,5% 4 мл внутрішньом'язове введення протягом 10 днів, гідрогель метилкремнієвої кислоти по 1 ст. ложці на 150 мл теплої води 2 рази на добу протягом 10 днів, вітамін Е 400 мг 2 рази на добу до їжі протягом 3 тижнів.

Після гепатопротекторної терапії протягом 14 днів пацієнтку було переведено на наступну комплексну терапію: продовжила прийом препаратів саксагліптин 5 мг до їжі 1 раз на добу, гліклазид MR 30 мг 1 раз на добу до їжі, Гептрал® 500 мг 2 рази на добу між прийомами їжі протягом 2 міс, тіазотна кислота 100 мг 3 рази на добу протягом місяця, тіоктова кислота 600 мг до їжі протягом місяця, вітамін Е 200 мг 3 рази на добу до їжі протягом місяця. Результати лікування представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. **Порівняльна таблиця біохімічних показників до та після терапії (клінічний випадок 1)**

Параметр/значення	До лікування	На 14-й день лікування	Після 1-го міс лікування
Сироваткова АЛТ, Од/л	137	98	64
Сироваткова АСТ, Од/л	128	90	55
Сироваткова ГГТП, Од/л	106	82	53
Сироваткова ЛФ, Од/л	131	110	83
Глюкоза крові, ммоль/л	6,1	6,2	5,9
HbA_{1c}, %	5,9	5,9	5,8
Індекс HOMA	3,2	3,1	3,1

Клінічний випадок 2

Хвора С., 59 років. Скарги на патологічну втому, зниження працездатності, сухість у роті, полідипсію, поліурію, парестезію в нижніх кінцівках, періодичну гіркоту в роті, потемніння сечі та знебарвлення калу. Під час проведення обстеження пацієнтки за допомогою методу FibroMax було виявлено: помірно виражений фіброз печінки (F1-F2), помірно виражену активність (A1), виражений стеатоз (S2), підвищений рівень NASH тесту (N2). Були виключені такі патологічні стани: хронічні вірусні гепатити B, C, D, аутоімунну патологію печінки, гемохроматоз, хворобу Коновалова-Вільсона, недостатність альфа-антитрипсину.

Таблиця 2. **Порівняльна таблиця показників до та після лікування (клінічний випадок 2)**

Параметр/значення	До лікування	На 14-й день лікування	Після 1-го міс лікування
Сироваткова АЛТ, Од/л	63	38	39
Сироваткова АСТ, Од/л	57	33	37
Сироваткова ГГТП, Од/л	78	55	49
Сироваткова ЛФ, Од/л	147	108	92
Глюкоза крові, ммоль/л	7,3	6,7	6,1
HbA_{1c}, %	6,5	Не досліджувався	6,3
Індекс HOMA	4,2	Не досліджувався	3,7

Встановлено остаточний діагноз. Цукровий діабет 2 типу у стадії декомпенсації, середнього ступеня тяжкості, уперше виявлений. Діабетична периферична нейропатія середнього ступеня тяжкості, НАСГ із ВПХ, помірною активністю, малою вираженістю фіброзу.

Ініціальна терапія включала: Гептрал® 500 мг внутрішньовенно крапельно протягом 14 днів, розчин тіазотної кислоти 2,5% 4 мл внутрішньом'язево протягом 10 днів, гідрогель метилкремнієвої кислоти по 1 ст. ложці на 150 мл теплої води 2 рази на добу протягом 10 днів, вітамін Е 200 мг 3 рази на добу до їжі протягом 3 тижнів. Тільки через 14 днів після закінчення гепатопротекторної терапії пацієнтці було призначено комплексну терапію, а саме: метформін 500 мг у день після їжі 1 раз на добу, Гептрал® 500 мг 2 рази на добу між прийомами їжі протягом 2 міс, тіазотна кислота 100 мг 3 рази на добу до їжі протягом місяця, тіоктова кислота 600 мг до їжі протягом місяця, вітамін Е 200 мг 3 рази на добу до їжі протягом місяця.

Механізм дії адеметіоніну спрямований на патогенетичні ланки розвитку та прогресу захворювань печінки і ВПХ. Було здійснено 16 клінічних досліджень із використанням різних схем та доз препарату Гептрал® за участю хворих на НАСГ із ВПХ. Це понад 3400 пацієнтів із патологією печінки. Клінічна ефективність препарату визначається із 7-го дня застосування, це підтверджується зменшенням біохімічних та клінічних маркерів ВПХ і симптомів патологічної втоми. Слід зазначити, що й після закінчення терапії продовжує зберігатися досягнутий клінічний та лабораторний ефект. Згідно з даними досліджень, терапія адеметіоніном сприяє скороченню термінів госпіталізації та частоти звернень до лікаря.

Препарат Гептрал® представлений в двох формах – ліофілізований порошок для приготування розчину та таблетована форма. Шляхи введення препарату – внутрішньовенно, внутрішньом'язово та перорально. Перші два шляхи введення характеризуються практично однаковим клінічним ефектом, тому терапію рекомендовано починати з внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення протягом 14 днів із наступним переходом на таблетовані форми.

Підготувала ***Катерина Рихальська***

О.А. Галушко, д. мед. н., професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, **С.М. Недашківський**, к. мед. н., доцент, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика;
С.І. Бабак, завідувач відділення, **С.П. Дяченко**, відділення інтенсивної терапії КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ

Сучасні можливості інфузійної терапії у хворих на діабетичний кетоацидоз

Діабетичний кетоацидоз (ДКА) – стан вираженої декомпенсації цукрового діабету (ЦД), зумовлений абсолютним дефіцитом інсуліну, підвищенням рівня контрінсулярних гормонів, різким зниженням утилізації глюкози тканинами, активацією ліполізу та кетогенезу. ДКА характеризується класичною тріадою: гіперглікемія (або наявний діагноз діабету), метаболічний ацидоз та кетонемія [1].

Клінічні прояви ДКА вперше описав Дрешфельд у 1886 році. У ті часи і аж до початку застосування інсуліну в 1922 р. смертність від цього ускладнення наближалася до 100%. Широке впровадження в практику інсулінотерапії (ІТ) знизило смертність до 30%, а з удосконаленням методів лікування, зокрема від початку застосування інфузійної терапії, відбулося подальше зниження числа летальних випадків. Сьогодні рівень летальності внаслідок ДКА залишається все ще доволі високим (до 5%), особливо в пацієнтів із тяжкими коморбідними станами та у хворих похилого віку [2].

Патогенез

В узагальненому вигляді основні ланки патогенезу діабетичної декомпенсації (кетоацидотичної та гіперосмолярної коми) показані на рисунку 1.

У ґенезі ДКА інсулінова недостатність призводить до суттєвого збільшення в крові концентрації глюкагону (гормону – антагоніста інсуліну). Глюкагон є основним контррегулюючим гормоном, що відповідає за розвиток ДКА, оскільки підвищення інших контррегуляторних гормонів (катехоламінів, кортизолу та гормону росту) не обов'язково спостерігається [4]. Унаслідок цього різко посилюються процеси, які стимулюються глюкагоном: глікогеноліз та ліполіз. У результаті збільшується продукція глюкози. Водночас утилізація глюкози печінкою, м'язами та жировою тканиною за відсутності інсуліну різко знижується. Наслідком цих процесів стає виражена гіперглікемія.

Посилення розпаду ліпідів (ліполіз) призводить до різкого підвищення концентрації вільних жирних кислот (ВЖК) у крові, які починають включатися в кетогенез [5]. При інсуліновій недостатності 80% енергії організм отримує шляхом окислення жирних кислот, що призводить до накопичення побічних продуктів їх розпаду – «кетонових тіл» (ацетону, ацетооцтової та β-оксимасляної кислот). Порушується кислотно-лужна рівновага – виникає метаболічний ацидоз (кетоацидоз).

Як гіперглікемія, так і висока циркулююча концентрація кетонових тіл стають причинами осмотичного діурезу, що веде до гіповолемії та подальшого зниження швидкості клубочкової фільтрації. Осмотичний діурез, своєю чергою, призводить до небезпечної для життя дегідратації [6]. На цьому фоні у хворих часто розвивається гіпокаліємія – один із важливих компонентів метаболічних порушень при ДАК.

Таким чином, ДКА можна розглядати як взаємопоєднаний розвиток: гіперглікемії, гіперкетонемії, метаболічного ацидозу, дегідратації, дисбалансу електролітів. Указані розлади визначають клініку ДКА та напрями його лікування.

Клінічна картина

Пацієнти з ДКА можуть мати деякі або всі наступні симптоми: поліурія, полідипсія, нудота, блювання, біль у животі, порушення зору, млявість, зміни чутливості, гіпотензія, тахікардія, тахіпное та дихання Куссмауля [1].

Дуже типовим і виразним порушенням при ДКА є дегідратація. Шкіра суха, її тургор знижений. Найчастіше пацієнти з кетоацидозом скаржаться на відчуття спраги, яку можна вважати віддзеркаленням внутрішньоклітинного водного дефіциту. Значна дегідратація (понад 10% маси тіла) може проявитись ознаками гіповолемії з можливою артеріальною гіпотензією.

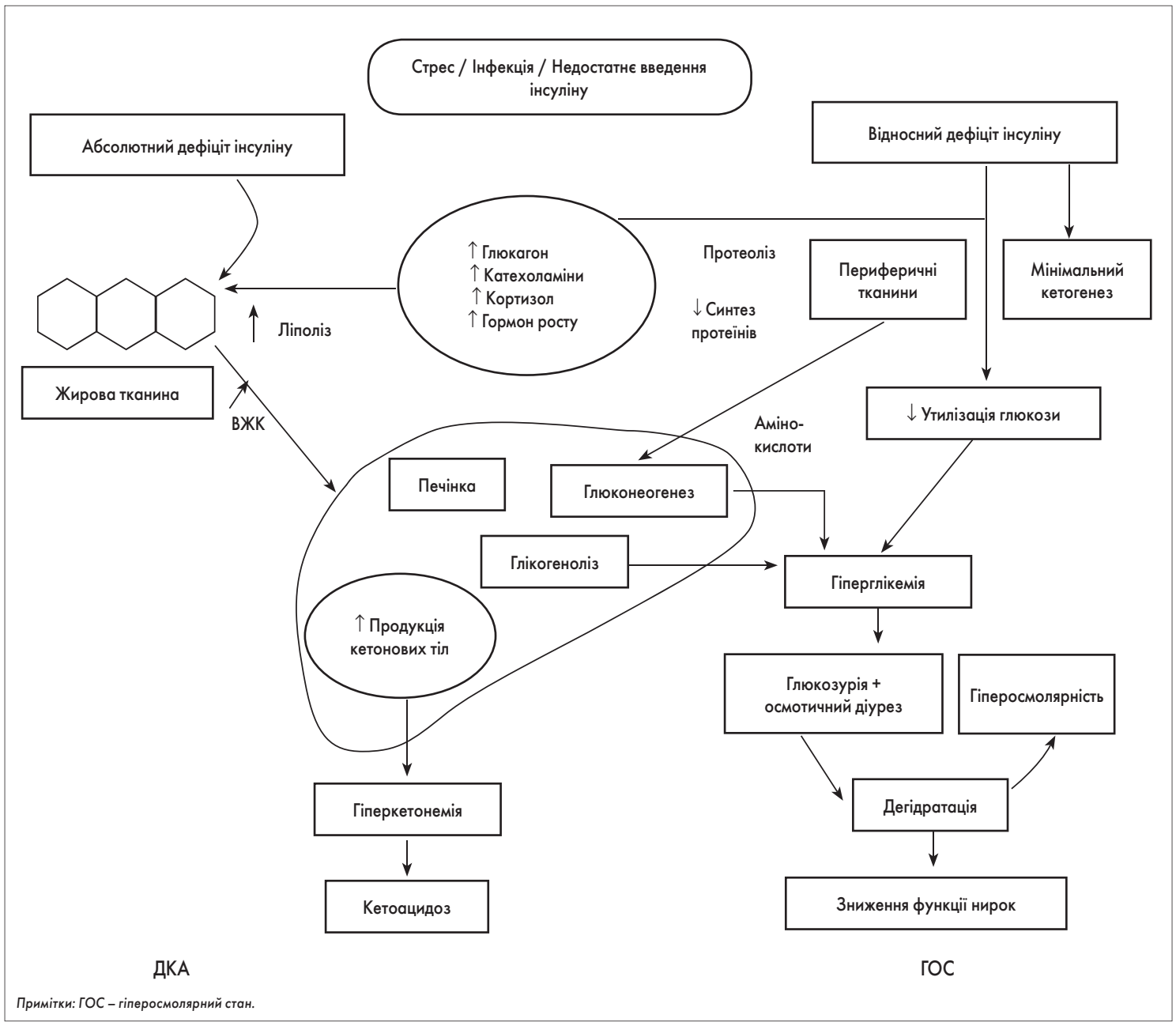
Ацидоз зумовлює розвиток одного з класичних симптомів ДКА – дихання Куссмауля (прискорене й глибоке) як намагання організму компенсувати метаболічний ацидоз. З'являється дуже характерний запах гниючих яблук у повітрі, яке видихає хворий. Цей запах дає ацетон, інші кетокислоти запаху не мають [6].

Як уже згадувалось, частими проявами ДКА є нудота, блювання та біль у животі. При ЦД блювання є небезпечним. По-перше, збільшення епізодів блювання свідчить про наростання кетоацидозу, по-друге, блювання посилює дегідратацію та електролітний дисбаланс [6].

Прогресування ДКА супроводжується порушеннями психоемоційного статусу. Хворий стає апатичним, його долає сонливість. Однак повна втрата свідомості спостерігається не часто – менш ніж у 10% випадків.

Рівень *глікемії* при ДКА варіює від помірного підвищення до значущого. Підвищення глікемії понад 30 ммоль/л зазвичай асоціюють із тяжким перебігом ДКА.

При ЦД є декілька причин порушень *водно-електролітного балансу*. Основні з них: осмотичний діурез із втратою води та електролітів (Na, K, Ca, Mg, Cl, PO_4); використання сечогінних; лихоманка, пронос; нудота, блювання; нестача інсуліну (він стимулює реабсорбцію води й натрію в проксимальних канальцях). Осмотичний діурез зумовлює також втрати натрію, калію, кальцію, магнію,



Примітки: ГОС – гіперосмолярний стан.

Рис. 1. Схема патогенезу гострої декомпенсації обміну речовин при ЦД (за English P. et al., 2004)

Продовження на стор. 34.

О.А. Галушко, д. мед. н., професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, **С.М. Недашківський**, к. мед. н., доцент, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика; **С.І. Бабак**, завідувач відділення, **С.П. Дяченко**, відділення інтенсивної терапії КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», м.Київ

Сучасні можливості інфузійної терапії у хворих на діабетичний кетоацидоз

Продовження. Початок на стор. 33.

хлориду та фосфату, що додатково призводить до електролітних порушень, пов'язаних із ДКА [7]. Втрата води може складати приблизно 10-15% маси тіла, або 20-25% загальної кількості води в організмі, а загальний дефіцит води при ДКА – приблизно 100 мл на кг маси тіла і досягати 6-7 літрів [8].

Зміни *кислотно-лужного стану* (КЛС) також можуть бути різного ступеня. Значення pH як інтегрального показника КЛС можуть коливатися від субнормальних до <7,0. Рівень бікарбонатів знижений, зазвичай розвивається значуща гіпокапнія внаслідок респіраторної компенсації (дихання Куссмауля) метаболічного ацидозу.

Діагностика ДКА

Для підтвердження діагнозу ДКА необхідно визначити рівні: глюкози крові та сечі, електролітів крові, показників КЛС, кетонемії та кетонурії.

Кетонемія та кетонурія – основні критерії для встановлення наявності кетоацидозу. Рівень кетонемії підвищується і може сягати 3 ммоль/л (нормальне значення 0,08-0,43 ммоль/л).

У більшості українських лікарень є доступним напівкількісний тест на виявлення кетонурії. За наявності розгорнутої клінічної картини ДКА виявляють кетонурію 3-4 «+».

Проте, за даними літератури, при визначенні рівня кетонурії часто зазначаються неточності й помилки. Справа в тому, що більшість лабораторних тестів на наявність кетонурії засновані на реакції з ацетоацетатом і ацетоном, і вони не реагують з β-гідроксибутиратом [9]. Крім того, рівень ацетону в сечі проти такого ацетоацетату є незначним, і можна вважати, що звичайні лабораторні тести визначають практично лише ацетооцтову кислоту, тоді як при ДКА передусім підвищуються рівні β-гідроксибутирату та ацетону.

І наостанок, слід пам'ятати, що визначення кетонових тіл у сечі – це непрямий показник кетонемії, оскільки виражена ацетонурія в «+++» відповідає підвищеному рівню кетонових тіл у крові в 400 раз, а «++++» – у 600 раз [9]. А отже, рівень кетонів у крові може бути значуще підвищеним (іноді – у десятки разів), а тест на кетонурію буде негативним.

Терапія ДКА

Терапія ДКА має бути патогенетично обґрунтованою та адекватною. Основні напрями лікувальної тактики включають:

- регідратацію (інфузійну терапію – ІнфТ);
- ІТ;
- парціальну корекцію метаболічного ацидозу тяжкого ступеня;
- компенсацію втрат калію;
- препарати антикетогенної дії (глюкоза з інсуліном, ксиліт);
- діагностику та усунення причин метаболічної кризи.

Інфузійна терапія

Введення рідини – це перша лінія лікування. Відповідне введення рідини не тільки відновлює внутрішньосудинний об'єм, але й знижує рівень глюкози в крові, підвищує артеріальний тиск, забезпечує перфузію периферичних тканин і полегшує купірування метаболічного ацидозу [10]. Для адекватної регідратаційної терапії та відновлення втрат електролітів та рідини потрібно дотримуватися таких правил ІнфТ:

- Розпочинається енергійно і в перші години проводиться у високому темпі. У хворих з артеріальною гіпотензією проведення інфузії для стабілізації гемодинаміки є головною метою перших годин лікування.
- Чинні європейські та американські рекомендації щодо лікування ДКА в дорослих пропонують для початкової ресусцитації використовувати 0,9% розчин хлориду натрію [10, 11].
- 1 л 0,9% розчину NaCl вводять упродовж перших 30-60 хвилин.
- Після початкової години швидкість внутрішньовенної рідини має бути відрегульована з огляду на стан гемодинаміки та електроліту пацієнта і зазвичай підтримуватися між 250 і 500 мл/год у дорослих пацієнтів без серцевих чи ниркових порушень, хронічних захворювань печінки або інших станів перевантаження рідиною [1].
- Коли глюкоза нормалізується, до програми інфузії треба додати глюкозу, щоб продовжувати тривалу інфузію інсуліну зі швидкістю, достатньою для усунення кетонемії, але уникаючи при цьому гіпоглікемії. Гайдлайни Великої Британії рекомендують додавати 10% розчин глюкози з моменту, коли рівень глікемії стає нижче 13,9 ммоль/л [10]. АДА рекомендує додавати 5% розчин глюкози, коли глікемія знижується нижче 11 ммоль/л [11].
- Пацієнтам похилого віку і хворим із серцевою недостатністю (СН) регідратаційну терапію потрібно проводити з обережністю, з огляду на стан пацієнта і його реакцію на лікування. Дозування вищевказаних препаратів може бути зменшене на 50%.

ІнфТ має бути індивідуалізована відповідно до ступеня дегідратації пацієнта, його ментального статусу та наявних супутніх захворювань, таких як СН. Жодні опубліковані дослідження не підтримують або спростовують перехід на інші препарати; однак продовження використання ізотонічного розчину натрію хлориду після початкової ресуситуції може призвести до гіперхлоремічного метаболічного ацидозу та неможливості використання бікарбонату плазми як маркера розрішення ДКА [1].

Інфузійні препарати, що їх застосовують для лікування декомпенсованого ЦД, мають відповідати таким вимогам:

- **поповнювати об'єм циркулюючої крові (для ліквідації гіповолемії);**
- **виявляти антикетогенні властивості;**
- **відновлювати водно-електролітний баланс;**
- **відновлювати КЛС;**
- **покращувати мікроциркуляцію;**
- **забезпечувати дезінтоксикацію [12].**

Останнім часом великої популярності в українських лікарів при терапії хворих на ДКА набув вітчизняний препарат Ксилат® (ТОВ «Юрія-Фарм», Україна), фармакологічні властивості якого відповідають більшості вищезгаданих вимог. Ксилат® – це комплексний поліфункціональний інфузійний препарат. Завдяки своєму складу він належить до багатокомпонентних гіперосмолярних розчинів і, таким чином, має гемодинамічні, протишокові властивості та сприяє регідратації організму при декомпенсації ЦД.

Основними діючими речовинами препарату є ксиліт та натрію ацетат.

Ксиліт – це п'ятиатомний спирт, який при парентеральному введенні швидко включається в загальний метаболізм та його пентозофосфатний цикл. Вважається, що ксиліту властива більша антикетогенна дія, ніж у глюкози. Зменшуючи рівень кетонемії, ксиліт сприяє корекції ацидозу та відновленню нормальних показників КЛС. Велику роль у цьому відіграє і другий компонент Ксилату – натрію ацетат [6].

Натрію ацетат належить до залужнюючих засобів уповільненої дії. Він викликає накопичення основ за рахунок метаболізму препарату та показаний при тих видах метаболічного ацидозу, при яких накопичення надлишку H^+ відбувається повільно.

При використанні натрію ацетату, на відміну від розчину натрію гідрокарбонату, корекція метаболічного ацидозу відбувається повільніше і не спричинює різких коливань pH. Ацетат натрію повністю метаболізується протягом 1,5-2 год і не викликає явищ внутрішньоклітинного інтерстиціального набряку головного мозку.

Ксилат® є комплексним полііонним препаратом. Він містить основні катіони (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}) та аніон Cl^-. Концентрація іонів у розчині близька до фізіологічної. Переливання Ксилату в комплексі з багатокомпонентними розчинами електролітів (Рінгера, Трисоль, Ацесоль, тощо) сприяє корекції електролітних порушень у хворих на ДКА та відновленню електролітного балансу [6].

Незважаючи на унікальні терапевтичні властивості, препарат має й певні обмеження у використанні. За своїм складом Ксилат® належить до групи багатокомпонентних гіперосмолярних розчинів, і тому він протипоказаний при гіперосмолярній комі [13]. Його не застосовують за наявності значної декомпенсації діяльності серцево-судинної системи, крововиливу в мозок, тромбоемболії.

Корекція метаболічного ацидозу

Слід пам'ятати, що діабетичний ацидоз розвивається через посилене надходження кетонових тіл унаслідок інсулінової недостатності. Тому етіологічним лікуванням цього виду ацидозу є замісна ІТ, яка в більшості випадків допомагає його усунути [14].

У ході великого систематичного огляду було встановлено, що наявні дані не підтримують заміну бікарбонату в дорослих хворих на ДКА з pH ≥6,9 [15]. Було також показано, що в багатьох пацієнтів, які отримували бікарбонат, розвивається парадоксальне погіршення кетозу та підвищена потреба в додаванні калію [15]. З огляду на можливу шкоду та відсутність стійких переваг, англійський гайдлайн не рекомендує використовувати бікарбонат у лікуванні будь-якого пацієнта з ДКА [10]. З іншого боку, оскільки пацієнти з pH <6,9 мають високий ризик негативного результату, ADA рекомендує повільне введення таким хворим 100 ммоль (100 мЕкв) $NaHCO_3$ протягом 2 год [11].

Інсулінотерапія розпочинається одразу ж після встановлення факту наявності у хворого гіперглікемії та ознак декомпенсації ЦД. Використовується інсулін короткої дії.

Доведено, що ІТ в режимі «малих доз» ефективніша і безпечніша, ніж у режимі «великих доз» [14].

При визначенні режиму ІТ необхідно дотримуватися кількох рекомендацій:

- стартовий болюс: 0,15 Од/кг (приблизно 10 Од) внутрішньовенно;
- далі потрібно налагодити постійну інфузію з початковою швидкістю 4-5 од/год (0,05-0,1 Од/кг/год). Якщо рівень глікемії за перші 3 год не знизився на 30% від початкового рівня (по 10% за годину), стартову дозу збільшують удвічі. При зменшенні глікемії до 16,7 ммоль/л швидкість введення зменшують до 2-4 Од/год;
- після досягнення 14 ммоль/л у програму ІнфТ додають розчини 5% глюкози з адекватною кількістю інсуліну [16].

Введення в організм глюкози з інсуліном підвищує внутрішньоклітинний рівень моноцукру та нормалізує гліколіз, що призводить до активізації утилізації ацетил-КоА в циклі трикарбонових кислот і зменшення утворення кетонових тіл.

Компенсація втрат калію є **важливим компонентом терапії ДКА. У процесі лікування внаслідок**

інтенсивного надходження/повернення калію у внутрішньоклітинний сектор швидко виникає гіпокаліємія, яка часто стає реальною загрозою ускладнень (появи аритмій). Тому бажано починати компенсацію втрат калію ще при нормокаліємії, можливо, через 2 год лікування.

Орієнтовне дозування калію хлориду залежить від рівня каліємії. Якщо рівень калію в сироватці <3,5 ммоль/л, то на кожний літр ізотонічного розчину натрію хлориду додають по 40 ммоль калію хлориду. При рівні каліємії 3,5-4 ммоль/л – по 30 ммоль/л, а при 4-5 ммоль/л – по 20 ммоль/л калію хлориду [6].

Власний досвід

Проведено аналіз даних клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження в 36 пацієнтів із ДКА, які знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії НКП КОР «Київська обласна клінічна лікарня». Усі хворі отримували лікування згідно з протоколами МОЗ України та міжнародними рекомендаціями з ведення хворих на ЦД [10, 11, 17]. Основні напрями лікувальної тактики в наших хворих включали: регідратацію; ІТ; корекцію метаболічного ацидозу тяжкого ступеня; компенсацію електролітних розладів; регулярний моніторинг і контроль ефективності лікування. Хворі, включені в дослідження, випадковим чином (методом «конвертів») були розподілені на 3 групи. Додатково до схеми лікування хворі 1-ї групи (n=12) отримували розчин Ксилат® – по 200 мл двічі на добу після виявлення значної кетонурії («3+» або «4+» при проведенні нітропрусидного тесту); учасники 2-ї групи (n=12) отримували розчин Ксилат® по 200 мл двічі на добу після виявлення перших ознак кетонурії (0 або 1 «+» при проведенні нітропрусидного тесту). Лікування препаратом Ксилат® в обох групах проводили до вираженого покращення стану, повної ліквідації кетонурії та компенсації показників вуглеводного обміну. Пацієнти з 3-ї групи (n=12) отримували лише базову терапію без додавання ксиліт-вмісних препаратів. Були проаналізовані частота виявлення різних порушень вуглеводного обміну, електролітних порушень, особливості перебігу, прихильність до терапії та необхідність оптимізації методів лікування.

Основні характеристики та показники хворих за віком, індексом маси тіла, тривалістю ЦД та ступенем компенсації вуглеводного обміну на момент включення в дослідження в усіх групах були зіставними і не мали статистичної різниці (p<0,05). Автори дослідження використовували середні об'єми ІнфТ в усіх групах пацієнтів. Середній стартовий об'єм інфузії становив 30,0-32,5 мл/кг за добу.

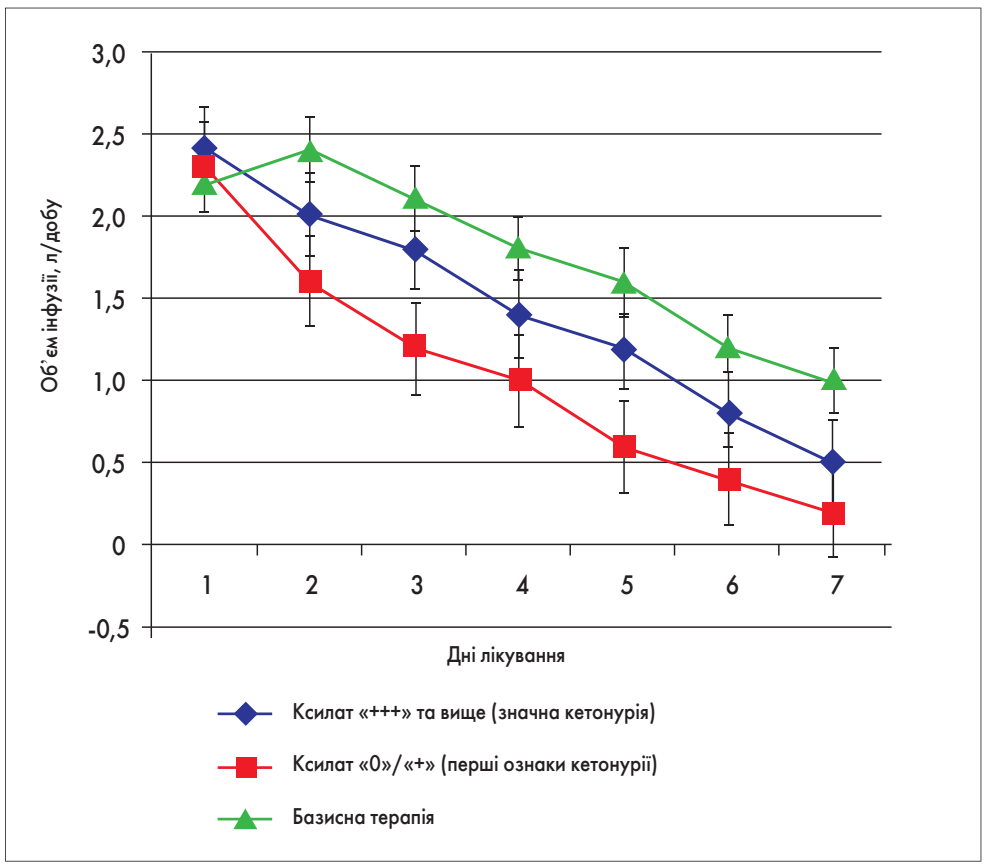


Рис. 2. Динаміка об'ємів ІнфТ у групах

У подальшому, по мірі стабілізації стану, показників гемодинаміки та вуглеводного обміну, об'єми ІнфТ поступово знижувались. Динаміка об'ємів ІнфТ у ході лікування представлена на рисунку 2.

Як можна побачити, в учасників усіх груп лікування спостерігалося поступове неухильне зниження об'ємів інфузій. Проте у хворих 3-ї групи (без лікування препаратом Ксилат®) об'єми ІнфТ були значно вищими на всіх етапах лікування. І навпаки, раннє застосування розчину Ксилат® (2-га група) призвело до зниження потреби у високих об'ємах інфузій вже на 2-3-тю добу терапії (p<0,05).

У хворих усіх груп дослідження розчини натрію бікарбонату не використовували. Корекція метаболічного ацидозу в пацієнтів відбувалася природним шляхом на тлі проведення регідратації, застосування антикетогенних засобів та ІТ.

Моніторинг показників парціального тиску газів артеріальної крові та показників КЛС здійснювали в три етапи – на 1-й, 3-й та 5-й дні лікування (відповідно 1-й, 2-й і 3-й етапи). Динаміку показників КЛС на етапах дослідження відображено в таблиці.

Аналіз даних таблиці дає підстави для деяких висновків.

У хворих із ДКА 1-ї та 2-ї груп у перший день спостерігався більш тяжкий ацидоз, проте в подальшому він швидко компенсувався, і до 3-го етапу дослідження значення показників газів крові та КЛС наближалися до референтних. Цікаво, що у хворих, в яких при ДКА не застосовувався препарат Ксилат® (3-тя група), протягом лікування спостерігалися нові епізоди зниження pH та й загалом перебіг кетоацидозу можна характеризувати як «хвилеподібний».

При аналізі показників, представлених у таблиці, не можна не побачити, що з них найбільш інформативними, які характеризували тяжкість кетоацидозу в цих пацієнтів, були рівні pH та BE.

Результати лікування в усіх учасників дослідження були позитивними, в усіх було досягнуто нормалізації показників вуглеводного обміну. Хворі задовільно перенесли запропоновану програму лікування. Побічних реакцій та ускладнень на введення препаратів ксилітолу (розчин Ксилат®) не спостерігалося.

Висновки

1. У комплексі адекватної, патогенетично обґрунтованої ІнфТ ДКА важливе місце посідає застосування розчинів антикетогенної дії, створених на основі ксилітолу.

2. Препарат Ксилат® дає можливість розірвати «замкнене коло» взаємного обтяження та позитивно впливати на різні ланки патологічного процесу – від усунення дегідратації до корекції порушень КЛС.

3. Застосування препарату Ксилат® треба починати за перших ознак ДКА, навіть за відсутності або слабкій вираженості кетонурії згідно з нітропрусидним тестом. Така тактика дасть можливість швидше нормалізувати показники кислотно-лужної рівноваги і зменшити загальний обсяг ІнфТ.

Таблиця. **Динаміка показників газів артеріальної крові і КЛС на етапах лікування (M±SD)**

Показник	Референтні значення	Ксилат «+++» та вище (значна кетонурія)			Ксилат «0»/«+» (перші ознаки кетонурії)			Базисна терапія		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
pH	7,35-7,45	7,16±0,18	7,29±0,23	7,35±0,14	7,19±0,21	7,34±0,09	7,42±0,12*	7,24±0,15	7,26±0,24	7,38±0,17*
pCO_2, мм рт. ст.	35-45	48,7±6,4	42,5±7,1	39,6±5,4	48,2±7,4	43,1±6,8	40,0±5,3	48,2±5,9	42,1±6,4	39,1±5,0
pO_2, мм рт. ст.	83-108	84,6±10,3	92,3±12,6	93,1±11,3	83,9±7,6	90,7±8,4	91,8±10,3	83,9±18,3	91,8±14,6	93,6±11,8
HCO_3, ммоль/л	21-28	19,6±7,4	20,8±6,5	21,2±7,4	17,2±7,5	21,4±6,7	22,4±3,9	19,3±7,6	20,1±6,9	21,4±7,7
BE, ммоль/л	±2	-6,9±4,2	-4,1±3,8	-3,2±2,8**	-7,1±9,2	-3,8±4,6	-1,4±2,8**	-5,8±5,2	-5,1±3,9	-4,2±3,1**
SBS, ммоль/л	20-26	18,7±5,1	19,4±5,8	20,8±3,7	18,9±4,6	19,6±5,7	21,4±9,8	19,3±5,4	19,6±6,8	20,7±4,7

*Примітки: pCO_2 – парціальний тиск вуглецю; pO_2 – парціальний тиск кисню; HCO_3 – концентрація бікарбонату в плазмі; BE – надлишок основ у крові; SBS – стандартний бікарбонат; * – різниця між групами у відповідні дні дослідження достовірна (p<0,05; U); ** – різниця між групами у відповідні дні дослідження достовірна (p<0,01; U).*

Література

1. Karslioglu French E., Donihi A.C., Korytkowski M.T. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. BMJ. 2019 May 29;365:l1114. doi: 10.1136/bmj.l1114.
2. Chaithongdi N., Subauste J.S., Koch C.A., Geraci S.A. Diagnosis and management of hyperglycemic emergencies. Review. Hormones, 2011, 10(4): 250-260.
3. English P., Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. Postgrad Med J. 2004 May;80(943): 253-261.
4. Kitabchi A.E., Umpierrez G.E., Miles J.M., Fisher J.N. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care 2009;32:1335-43. 10.2337/dc09-9032 pmid:19564476.
5. Palmer B.F., Clegg D.J. Electrolyte and Acid-Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2015;373:548-559. 10.1056/ NEJMra1503102 pmid:26244308.
6. Шлапак І.П., Маньковський Б.М., Галушко О.А., Кондрацька І.М. Інфузійна терапія в практиці лікаря-ендокринолога. – К., 2016. – 294 с.
7. Nyenwe E.A., Kitabchi A.E. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. Metabolism 2016;65:507-521. 10.1016/j.metabol.2015.12.007 pmid:26975543.
8. Chiasson J.L., Aris-Jilwan N., Belanger R., Bertrand S., Beauregard H., Ekoe J.M.,Fournier H., Havrankova J. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycaemic hyperosmolar state. CMAJ. 2003 Apr 1;168(7):859-866.
9. Можина Т.Л. Вторичный ацетонемический синдром в практике врача-гастроэнтеролога // Острые и неотложные состояния в практике врача, 2010, 3(22): 54-59.
10. Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group. The management of diabetic ketoacidosis in adults. 2nd edition. 2013. http://www. diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS_IP_DKA_Adults_Revised.pdf.
11. American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019 Jan;42 (Suppl 1):173-181. doi: 10.2337/dc19-S015.
12. Прудіус П.Г., Скомаровський В.В., Катрук Л.Ю., Ніжинська-Астапенко З.П., Геранін С.В. Використання препарату Ксилат® у хворих з декомпенсованим цукровим діабетом // Острые и неотложные состояния в практике врача, 2010, 3(22): 26-30.
13. Гуменюк Н.И., Киркилевский С.И. Инфузионная терапия. К.: Книга плюс, 2004; 208 с.
14. Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Рыбченко Ю.Б. Неотложные состояния в диабетологии: кетоацидотическая кома // Острые и неотложные состояния в практике врача, 2008, 4: 25-28.
15. Chua H.R., Schneider A., Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis – a systematic review. Ann Intensive Care 2011;1:23. 10.1186/2110-5820-1-23 pmid:21906367.
16. Бокарев И.Н., Великов Б.К., Шубина О.И. Сахарный диабет. Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2006. – 400 с.
17. Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd. Настанова 00481. Діабетичний кетоацидоз. Доступ: http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00481&format=pdf

Тіокт Q10®

NEW

Максимальне дозування тіоктової кислоти 800 мг[1]

Коензиму Q10 25 мг

Ацетил-L-карнітину 500 мг

Тіоктової кислоти 800 мг

M.A.T.R.I.S.® — запатентована форма контрольованого вивільнення тіоктової кислоти[2]

Єдина комбінація 3-х синергічних компонентів[1,3,5] для пацієнтів з діабетичною полінейропатією

Зручна форма випуску саше[4]

1. Згідно даних ресурсу pharmxplorer.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 персонифицированной коррекции // Медицинский совет. — 2017. — № 17. — С. 72–80.
4. Листок-вкладиш.
5. Pagano G, Aiello Talamanca 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 симпозіумах.
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 нормальним для нормальної функції м'язів і підтримки оптимального фізіологічного стану. За нестачі карнітину невикористані жирні кислоти накопичуються в цитоплазмі і виникає 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-карнітин 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 дезинтоксикаційну 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 Марино 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-вкладишу дієтичної добавки Тіокт Q10®.
UA-TIOK-IMI-022020-004

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

acino

Що нового в лікуванні діабетичної нейропатії?

Діабетична нейропатія (ДН) – це ускладнення, яке найчастіше спостерігається у хворих на цукровий діабет (ЦД) та викликає неабияке занепокоєння в пацієнтів та лікарів, передусім через свою здатність значуще погіршувати якість життя хворого. Нейропатія являє собою широкий спектр порушень, які вражають проксимальні й дистальні рухові та чутливі нерви. Зазвичай ДН супроводжується пекучим болем, парестезіями та онімінням – так званий синдром «шкарпеток-рукавичок», названий так за місцем появи симптомів захворювання. Завчасна діагностика ДН, лікування й профілактика її наслідків є дуже важливим завданням будь-якої національної системи охорони здоров'я. Ті, хто буде старанно компенсувати прояви ЦД, слідкувати за станом своєї нервової системи, запобігати розвитку нейропатії або прогресуванню вже наявного ускладнення, матимуть шанс суттєво подовжити тривалість свого життя та покращити його якість. А завдання клініцистів – ураховувати функціональний стан пацієнта, а також потенційний несприятливий вплив медикаментозних засобів при виборі препаратів для лікування ДН.

ДН характеризується ознаками та симптомами дисфункції периферичного нерва у хворих на діабет, в яких були виключені інші причини нейропатії [1]. Залежно від класів залучених нервових волокон ДН включає низку різних синдромів [2]. У 1988 р. в м. Сан-Антоніо (США) на конференції з ДН було прийнято класифікацію (так звана Конвенція Сан-Антоніо), згідно з якою основними групами неврологічних розладів у хворих на ЦД є:

- субклінічна нейропатія – діагностується при виявленні порушень під час проведення електродіагностики та кількісному дослідженні порогу чутливості вібрації, тактильної чутливості, тепла й холоду;
- дифузна клінічна нейропатія з дистальним сенсомоторним та вегетативним синдромами;
- вогнищеві синдроми [3].

Щонайменше 25% пацієнтів із ЦД страждають на дистальну симетричну полінейропатію (ДСП), одну з проблем охорони здоров'я, оскільки ця патологія є причиною значної захворюваності та смертності [4-7]. ДСП – основний фактор, який призводить до виникнення діабетичної виразки стопи, остеоартопатії, остеомієліту та ампутації нижніх кінцівок. Невропатичний біль вражає приблизно 16% пацієнтів із ЦД [9]. Цей суб'єктивний симптом погіршує якість життя та сну, оскільки зазвичай він посилюється вночі [1, 8]. Часто це змушує пацієнтів звертатися за медичною допомогою [10]. Однак лікування діабетичної симетричної полінейропатії все ще є проблемою для лікаря [11].

Є декілька базових моментів у лікуванні ДН:

- Контроль глікемії до рівнів нормоглікемії.
- Патогенетично орієнтована терапія.
- Антиоксидантна терапія.
- Уникання факторів ризику [8].

Погано контрольований рівень глюкози в крові призводить до розвитку ДН і її прогресування до тяжкої форми. Кокранівський огляд двох рандомізованих контрольованих досліджень (n=1228) зазначив, що посилений контроль рівня глюкози в пацієнтів із ЦД 1 типу значуще знижує ризик розвитку ДН (різниця ризиків =1,84%; 95% ДІ від -1,11 до -2,56) [2]. Фактори ризику серцево-судинної системи: вік, куріння, наявність артеріальної гіпертензії, ожиріння, дисліпідемія та захворювання периферичних артерій, також асоційовані з підвищеним ризиком ДН [1].

Підтримання нормоглікемії сьогодні визнано першим кроком у профілактиці ДН [12, 13]. Оскільки досягти цього доволі важко, часто потрібне додаткове лікування симптомів нейропатії [14]. Патогенетично орієнтована терапія може затримати, зупинити або сповільнити прогресування нейропатії, а також полегшити біль. Хоча симптоматична терапія не впливає на перебіг захворювання, але вона може полегшити хворобливі симптоми і покращити якість життя пацієнтів [15].

Антидепресанти, опіоїди (наприклад, оксикодон із контрольованим вивільненням), а також такі відомі протисудомні засоби, як, карбамазепін, полегшують біль, але мають низку несприятливих побічних ефектів [16]. Більш нові протисудомні препарати – габапентин та прегабалін мають високу спорідненість до зв'язування з α2-δ-субодиницею каналів кальцію, активованих напругою. Вони впливають на ДН частково завдяки модуляції кальцієвих каналів у патогенезі захворювання [16, 17].

Патогенез ДН

Патогенез ДН доволі складний. Виділяють такі основні його механізми:

- посилений потік через поліольний шлях, опосередкований альдозоредуктазою та сорбітолдегідрогеназою, що призводить до накопичення сорбіту та виснаження міоінозитолу [8];
- порушується функція мікрокапілярів ендоневрію з виникненням їх гіпоксії внаслідок інактивації оксиду азоту [18];
- накопичуються кінцеві продукти посиленого глікозилювання (КПГ), які, зв'язуючися зі специфічними рецепторами нейронів, викликають оксидативний стрес і призводять до накопичення нуклеарного фактору каппа В (NF-κB) [8, 18-20];
- посилене перекисне окислення ліпідів *in vivo*. Найбільш надійним показником підвищеного оксидативного стресу є зниження рівня глутатіону [18];
- активація протеїнкінази С (ПКС) через посилене вивільнення внутрішньоклітинного діацилгліцерину (ДАГ) внаслідок гліколізу. Гіперглікемія активує ПКС, особливо її βII ізоформу. Підвищена активність ПКС-β може погіршити ендоневральний кровоток. Останнім часом гіперглікемія асоціюється з активацією ПКС та підвищенням ізоформ натрієвих каналів натрію; обидва відіграють вирішальну роль у сприйнятті болю [21-24];
- зміни білкових кіназ, активованих мітогеном, призводять до сигнального каскаду, який бере участь у патогенезі периферичної ДН [25];
- порушений гомеостаз Ca^{2+} [26] (рис.).

Сьогодні продовжують вивчати ефективність та переносимість інгібіторів редуктази альдози та інгібіторів ПКС [40]. Крім того, при діабеті спостерігається дефіцит ацетил-L-карнітину. Заміщення ацетил-L-карнітину коригує порушення нейронної Na^+/K^+-АТФази, міоінозитолу й окису азоту. Це також покращує регенерацію нервових волокон та полегшує симптоми, особливо біль у пацієнтів із встановленою ДН [41-43]. Тіоктова кислота (ТК) нормалізує активність ендоневральної Na^+/K^+-АТФази в досліджуваних діабетичних нервах [44]. ТК впливає на поглинання глюкози, тим самим збільшуючи активність поліольних шляхів [44], а також циклу Кребса [45].

Лікування ДН

У підходах до лікування ускладнень ЦД, зокрема уражень нервової системи, залишається багато невирішених питань. При високій поширеності ДН і відсутності дієвих превентивних заходів постає завдання її своєчасного виявлення та лікування ускладнень.

Основним методом профілактики й терапії ДН є досягнення і тривале підтримання оптимального глікемічного контролю у хворих на ЦД. Останніми роками на фармацевтичному ринку з'явилися нові класи препаратів, які забезпечують ефективнішу й безпечнішу антигіперглікемічну терапію. На жаль, у реальній клінічній практиці лише в частини пацієнтів удається досягти тривалого забезпечення цільових значень вуглеводного обміну. При цьому навіть поліпшення його компенсації, доведення показників до цільових значень у хворих на ЦД не супроводжуються нормалізацією оксидативного статусу. Це пояснює доцільність застосування антиоксидантів у комплексному лікуванні ЦД. Застосування препаратів з антиоксидантним механізмом дії в лікуванні ДН патогенетично обґрунтовано.

Базова терапія ЦД 2 типу метформіном може змінювати вираженість оксидативного стресу [66]. З іншого боку, є повідомлення, що тривалий прийом метформіну здатен спричинити розвиток дефіциту вітаміну B_{12}, але без переконливих доказів того, що цей дефіцит впливає на наявність або тяжкість периферичної нейропатії [67, 68]. Деякі автори рекомендують додатково призначати препарати вітаміну B_{12} пацієнтам, які тривалий час приймають метформін.

Патогенетична терапія є першою лінією лікування ДН, оскільки вона сприяє не тільки зниженню суб'єктивних невропатичних симптомів (біль, печіння, парестезії), але й зменшенню неврологічних порушень (чутливі та рухові розлади, такі як зниження чутливості в ногах, слабкість м'язів стоп). На тлі симптоматичної терапії спостерігається тільки зменшення больового синдрому, тоді як функціональний стан нерва продовжує погіршуватися.

Сьогодні роль оксидативного стресу в розвитку ДН вважається однією з провідних, тому логічним є застосування в якості патогенетичної терапії препаратів з антиоксидантною дією. Перше місце серед антиоксидантів і взагалі препаратів, які використовують для патогенетичного лікування ДН, посідає вже згадана тіоктова кислота (ТК) (або α-ліпоєва кислота, АЛК), природний ліпофільний антиоксидант, що діє як кофактор для основних комплексів у мітохондріальних ферментах. ТК містить 2 тіолові групи, здатні окислюватися або відновлюватися. Відновлена форма називається дігідроліпіновою кислотою (ДЛК), її окисленою формою і є ТК. Остання може проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр і відновлювати інші антиоксиданти, такі як вітаміни С, Е і глутатіон [72]. Як експериментальні, так і клінічні дані свідчать на користь ефективності застосування ТК при ураженні нервової системи.

Хворі на діабет із невропатією, які отримували ТК в дозі 600 мг внутрішньовенно протягом 3 тиж, зазначають зменшення болю, парестезій та оніміння [14, 80, 81]. Згідно з результатами недавнього метааналізу (n=1258) таке лікування полегшувало невропатичні симптоми через 3 тиж [81]. Болюсна інфузія ТК покращувала опосередковану оксидом азоту вазодилатацію ендотелію в пацієнтів із ЦД та мікроциркуляцію у хворих на ДН [60-65, 81-89].

Пероральний прийом тіоктової кислоти протягом 5 тиж покращував нейропатичні симптоми та коригував її дефіцит у 187 пацієнтів із діабетичною симетричною полінейропатією. Такий результат можна вважати обнадійливим, оскільки дефіцит тіоктової кислоти – основний фактор ризику виникнення нейропатичної виразки стопи [10, 90-92].

Можливості ТК зменшувати оксидативний стрес при ЦД доведені в низці досліджень (ALADIN I, ALADIN II, SYDNEY I, SYDNEY II, NATAN II, ORPIL та ін.), в яких було продемонстровано, що важливою перевагою ТК є не лише її участь у зменшенні проявів оксидативного стресу, тобто у впливі на судинний компонент, але й її здатність збільшувати вміст в нерві нейротрофічних факторів, наприклад фактору росту нерва. Крім того, у дослідженні Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie (DEKAN) у 73 хворих на ЦД 2 типу з порушенням варіабельності серцевого ритму протягом 4 міс використовували для лікування або ТК в таблетках (200 мг 4 рази на день, сумарна доза 800 мг), або плацебо. У ході аналізу динаміки на тлі лікування варіабельності серцевого ритму в спокої, під час дихання і при добовому моніторуванні ЕКГ (спектр потужності високих і низьких частот) виявлено достовірне збільшення варіабельності серцевого ритму в групі ТК проти групи плацебо. Ученими також було зазначено поліпшення стану симпатичної нервової системи та зменшення вегетативних нервових розладів.

Лікування за допомогою ТК підвищує кількість глутатіону *in vivo* та *in vitro*. Глутатіон є важливим ендогенним антиоксидантом, разом із ліпоєвою кислотою він, схоже, відіграє переважну роль в окислювально-відновних механізмах різних клітинних мішеней.

Отже, відповідно до останніх тенденцій, ТК в дозі 800 мг можна вважати важливим компонентом антиоксидантної терапії у хворих на ДН. Нещодавно на фармацевтичному ринку України з'явився новий продукт Тіокт Q10® від компанії Acino Group (Швейцарія). Це унікальний комбінований продукт, до складу якого входить тіоктова кислота (800 мг), ацетил L-карнітин (500 мг) та коензим Q10 (25 мг).

Амінокислота L-карнітин задіяна в процесі транспорту довголанцюгових жирних кислот (ЖК) усередину мітохондрій. Карнітин забезпечує нормальну

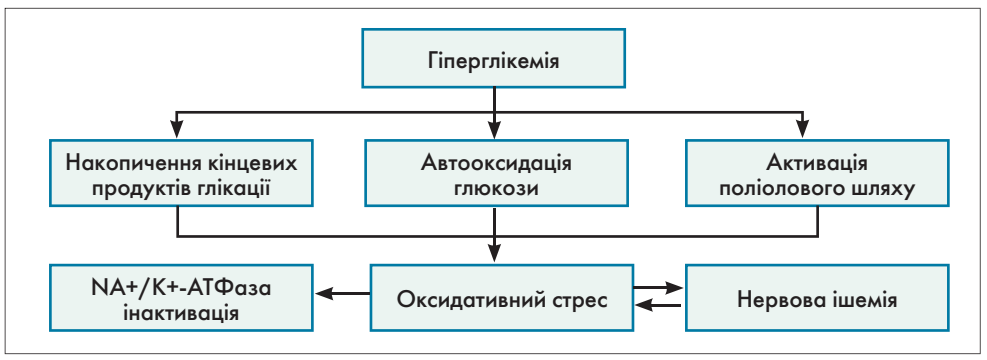


Рис. Механізм ДН

Продовження на стор. 38.

Що нового в лікуванні діабетичної нейропатії?

Продовження. Початок на стор. 37.

функцію м'язів, допомагає підтримувати оптимальний фізіологічний стан. За нестачі карнітину невикористані ЖК накопичуються в цитоплазмі, і тоді виникає дефіцит енергії, найбільш відчутний для м'яза серця і скелетної мускулатури. Крім того, як уже було зазначено, ацетил-L-карнітин коригує порушення нейронної Na^+/K^+-АТФази, міоінозитолу та окису азоту, а ТК нормалізує активність ендоневральної Na^+/K^+-АТФази.

Кофермент Q10, коензим Q10 (також відомий як убіхінон, кофермент Q, CoQ10, CoQ, Q10 або Q) – група коферментів – бензохінонів, які містять хіноїдну групу і 10 ізопренових хімічних груп. Убіхінон належить до так званих вітаміноподібних сполук. Виявлений в багатьох рослинних і тваринних клітинах. Ця сполука також синтезується в організмі людини з амінокислоти тирозину, через що убіхінон не вважають вітаміном, хоча його роль у метаболічних процесах аналогічна вітамінам. Коензим Q10 є компонентом ланцюга переносу мітохондріальних електронів і сприяє синтезу аденозинтрифосфату (АТФ). Він відновлюється до убіхінолу і перерозподіляється в ліпопротеїни для захисту їх від окислення [70]. Ступінь зниження скорочувальної здатності серця прямо пропорційна ступеню дефіциту АТФ в клітинах серцевого м'яза. Це дає підстави зробити висновок: недостатність коензиму Q10 у серцевому м'язі може призвести до зниження толерантності до фізичного навантаження. Коензим Q10 сприяє поліпшенню мікроциркуляції в усіх тканинах і органах, нормалізації рівня артеріального тиску. АЛК, яка входить до складу продукту, грає роль універсального антиоксиданту, який контролює і нейтралізує вільні радикали в організмі. Ця речовина відновлює ендогенні антиоксиданти, як-от: глутатіон, вітаміни Е і С, коензим Q10. Також АЛК бере участь в обміні речовин, перетворюючи глюкозу в енергію для потреб організму, допомагає підтримувати нормоглікемію. За нормальних умов у клітині зберігається рівновага між вільнорадикальним окисленням та активністю антиоксидантних систем.

Усі вищезазначені позитивні ефекти характеризують продукт Тіокт Q10®, який випускається у вигляді саше. Рекомендована добова доза для дорослих 1 саше на добу. Уміст саше необхідно розчинити в склянці води та ретельно перемішати до утворення однорідної суспензії. Довготривала терапія продуктом Тіокт Q10® сприяє значному зменшенню симптомів ДН.

Унікальність Тіокту Q10 полягає не лише в унікальному складі продукту та посиленому дозуванні ТК, а й в запатентованій формі контрольованого вивільнення ТК протягом 8 год, тоді як для інших препаратів, що містять ТК, цей час дорівнює лише 20-30 хвилинам (Pasotti et al.; Patent №: US 9,333,170,B2; May 10, 2016)*.

Отже, досвід застосування та результати досліджень свідчать про те, що є багато причин вважати ТК основою патогенетичного лікування ДН:

- ТК – це ендогенний антиоксидант прямої (зв'язує вільні радикали) та непрямої (відновлює внутрішньоклітинний рівень глутатіону) дії. Будучи «пасткою вільних радикалів», ТК захищає всі органи і тканини від оксидативного стресу. Використання її в лікувані ЦД нормалізує рівень цукру в крові у хворих на діабет;
- довготривалий прийом 800 мг продукту Тіокт Q10® (1 саше на день) визначеним лікарем курсом;
- завдяки участі в метаболізмі жирів збільшує синтез фосфоліпідів – покращує структуру кліткових мембран;
- нормалізує енергетичний обмін;
- покращує проведення нервових імпульсів.

ДН – складний і багатогранний клінічний феномен, і нерідко він є наслідком не завжди однозначних і успішних підходів до корекції комплексу метаболічних змін у хворих на ЦД. Успіхи, яких було досягнуто за останні десятиліття в фармакотерапії діабету, сьогодні дають можливість покращувати показники вуглеводного обміну. Важливо зазначити, що лікування ДН має проводитися індивідуалізовано і з використанням комплексного підходу, що включає, зокрема, патогенетичну корекцію і застосування антиоксидантних субстратів.

** Адаптовано з: Белоусов Ю.Б. и соавт. Применение тиоктовой кислоты в терапии диабетической полиневропатии. Качественная клиническая практика. 2011;(1):85-91.*

Час безпосереднього впливу ТК на нервові волокна впливає на ефективність у лікуванні ДН та на зменшення проявів оксидативного стресу. Ось чому фармацевтичні бренди ведуть боротьбу буквально за хвилини перебування ТК в крові! Продукт Тіокт Q10® містить унікальну запатентовану форму контрольованого звільнення, завдяки якій ТК в активній формі перебуває в крові протягом 8 годин (Pasotti et al.; Patent №: US 9,333,170,B2; May 10, 2016). Низка досліджень за участю пацієнтів із ДН, які отримували ТК в дозі 800 мг, продемонстрували значуще зменшення болю, парестезій та оніміння. А комбінація ТК з ацетил L-карнітином та коензимом Q10 посилювала ефективність кожного з компонентів.

Література

1. Spallone V., Lacerenza M., Rossi A., Sicuteri R., Marchettini P. Painful diabetic polyneuropathy: approach to diagnosis and management. Clin J Pain. 2012;28(8):726-743. doi:10.1097/AJP.0b013e318243075c.
2. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L., Hughes R.A. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2012;6(6):CD007543. Published 2012 Jun 13. doi:10.1002/14651858.CD007543.pub2.
3. Bansal V., Kalita J., Misra U.K. Diabetic neuropathy. Postgrad Med J. 2006;82(964):95-100. doi:10.1136/pgmj.2005.036137.
4. Vinik A.I., Park T.S., Stansberry K.B., Pittenger G.L. Diabetic neuropathies. Diabetologia. 2000;43(8):957-973. doi:10.1007/s001250051477.
5. Shaw J.E., Zimmet P.Z., Gries F.A., Ziegler D. Epidemiology of Diabetic Neuropathy // Textbook of diabetic neuropathy / Ed. by F.A. Gries, N.E. Cameron, P.A. Low, D. Ziegler. — Stuttgart/New York: Thieme, 2003. — 64-82.
6. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005;28(4):956-962. doi:10.2337/diacare.28.4.956.
7. Coppini D.V., Bowtell P.A., Weng C., Young P.J., Sönksen P.H. Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients - a survival analysis using an accelerated failure time model. J Clin Epidemiol. 2000;53(5):519-523. doi:10.1016/s0895-4356(99)00170-5.
8. Ziegler D. Treatment of diabetic polyneuropathy: Update 2006. Ann N Y Acad Sci. 2006;1084:250-266. doi:10.1196/annals.1372.008.
9. Daousi C., MacFarlane I.A., Woodward A., Nurmikko T.J., Bundred P.E., Benbow S.J. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. Diabet Med. 2004;21(9):976-982. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01271.x.

...

99. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. Treat Endocrinol. 2004;3(3):173-189. doi:10.2165/00024677-200403030-00005.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Юлія Золотухіна***

UA-TIOK-PIM-072020-013

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ МЕДИЦИНИ

В Євросоюзі введені обмеження щодо використання високих доз ципротерону через ризик розвитку менінгіоми

Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) стверджує, що препарати ципротерону в добовій дозі ≥10 мг мають бути обмежені через ризик розвитку менінгіоми.

Препарати, які містять ципротерон у дозі ≥10 мг у день, слід застосовувати тільки коли інші лікарські засоби, у тому числі більш низькі дози, не допомагають при лікуванні андрогензалежних станів, таких як гірсутизм, алопеція, акне і себорея. Крім того, ці препарати необхідно використовувати для зниження статевого потягу при сексуальних відхиленнях у чоловіків тільки в разі, коли інші методи лікування виявилися неефективними.

При досягненні терапевтичного ефекту на тлі високих доз препарату дозу ципротерону треба поступово знижувати до найнижчої ефективної.

Найближчим часом будуть опубліковані нові клінічні рекомендації для медичних працівників країн Європейського союзу.

За матеріалами Medscape.

Генетика порушень росту: хто потребує проведення генетичного тестування?

Друга Європейська нарада 360° щодо порушень, пов'язаних із гормоном росту (The second 360° European Meeting on Growth Hormone Disorders), що відбулося в Барселоні (Іспанія) в червні 2017 року, провела сесію під назвою «Прагматизм проти цікавості в генетичній діагностиці порушень росту», під час якої розглядалися сучасні концепції генетики і росту в клінічній практиці. Для пацієнтів із низькорослістю були виділені множинні гени, відповідальні за:

- дефіцит гормону росту (ГР) (як у вигляді його ізольованого дефіциту, так і асоційованого з дефіцитом інших гіпофізарних гормонів);
- резистентність до дії ГР;
- недостатність інсуліноподібного фактору росту 1 (ІФР-1) і ІФР-2;
- резистентність до ІФР-1;
- первинний дефіцит PAPP-A2.

Раніше генетичні причини низькорослості вважалися в основному пов'язаними з віссю ГР-ІФР-1, але сьогодні встановлено, що низькорослість може бути зумовлена множинними генетичними аномаліями, не пов'язаними з цією віссю. Було також показано, що низка генетичних аномалій, відповідальних за високорослість, пов'язані з віссю ГР-ІФР-1. У пацієнтів із високорослістю в поєднанні з розумовою відсталістю ідентифіковано 2 переважаючих сімейства генів – гени епігенетичного регулятора і гени шляху PI3K/Akt.

Для прийняття рішень про те, які пацієнти потребують генетичного тестування і які гени мають бути досліджені на наявність аномалій, необхідно дотримуватися певних алгоритмів. Питання щодо проведення генетичного тестування вирішується в рамках клінічної необхідності, а не тільки в дослідницьких цілях. Тобто генетичне тестування потрібно перш за все для прийняття клінічного рішення щодо тактики лікування пацієнта.

За матеріалами www.frontiersin.org

Селен при захворюваннях щитоподібної залози: знання, необхідні для ендокринологів

У 1990-х роках селен був ідентифікований як компонент ферменту, що активує тиреоїдні гормони. З моменту цього відкриття значення селену для щитоподібної залози (ЩЗ) активно вивчалось. Селен, відомий передусім своїми антиоксидантними властивостями селеноферментів, отримують в основному з м'яса, морепродуктів і злаків. Рівень споживання селену у світі неоднорідний – через відмінності його вмісту в грунті і фактори, що впливають на його біодоступність для рослин. Несприятливі наслідки для здоров'я спостерігалися як при вкрай високому, так і при вкрай низькому рівні споживання селену, з вузьким терапевтичним діапазоном.

Епідеміологічні дослідження пов'язують підвищений ризик розвитку аутоімунного тиреоїдиту (АІТ), хвороби Грейвса і зоба з низьким умістом селену. Клінічні дослідження додаткового призначення селену пацієнтам із хронічним АІТ зазвичай приводили до зниження титру тиреоїдних аутоантитіл без очевидного поліпшення клінічного перебігу захворювання. При хворобі Грейвса додавання селену може сприяти більш швидкій ремісії гіпертиреозу, поліпшенню якості життя та зменшити залучення очей в пацієнтів із легкою формою офтальмопатії. Незважаючи на рекомендації, які поширюються тільки на пацієнтів з офтальмопатією Грейвса, клініцисти широко використовують селен для лікування інших захворювань ЩЗ. Поточні та майбутні клінічні дослідження мають допомогти виявити осіб, які можуть отримати користь від призначення селену, ґрунтуючись, наприклад, на індивідуальному статусі селену або генетичному профілі.

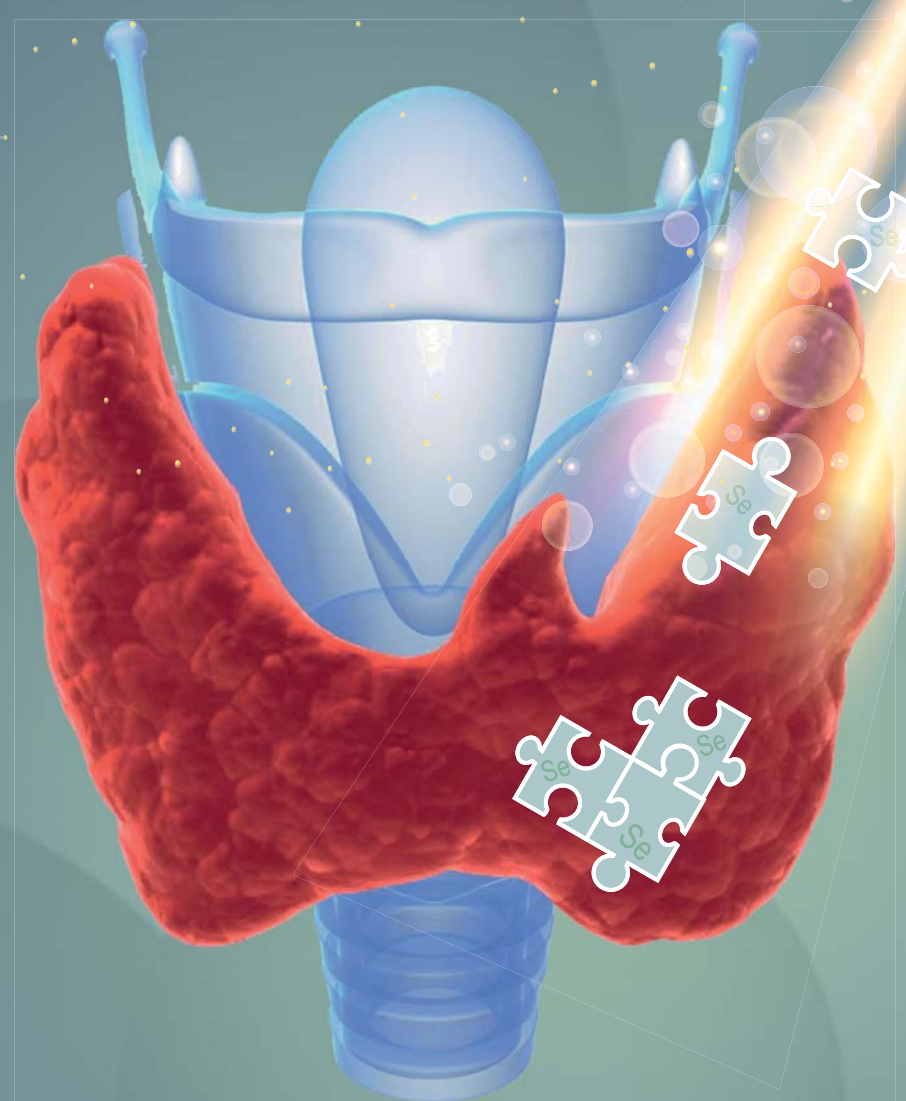
Kristian Hillert Winther, Margaret Philomena Rayman, Steen Joop Bonnema, Laszlo Hegedus Nature Reviews. Endocrinology 2020 January 30.

Cefasel

Цефасель

Антиоксидантний щит

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



Відтепер у двох дозуваннях 300 мкг та 100 мкг

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.

Склад: 1 таблетка Цефасель 100 мкг містить 0,333 мг натрію селеніт * 5H2O, що еквівалентно 100 мкг селену. Фармакотерапевтична група. Мінеральні добавки. Препарати селену, натрію селеніт. Код АТС A12C E02. Показання для застосування. Встановлений дефіцит селену в організмі, що не може бути компенсований за допомогою їжі, профілактика селенодефіциту. У складі комплексного лікування онкологічних захворювань, серцево-судинних захворювань, запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, ревматичних захворювань, гострих респіраторних захворювань та захворювань щитовидної залози. В період вагітності та годування груддю, при фізичних навантаженнях, стресах, літньому віці, при незбалансованому харчуванні, отруєнні важкими металами, зловживанні алкоголем та тютюнопалінні. Спосіб застосування та дози. Таблетки слід приймати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини після прийому їжі. Звичайна лікувальна доза становить 300 мкг селену на добу за 3 прийоми з тривалістю лікування до 5 днів. Підтримуюча терапія – по 100 - 200 мкг селену за 1 - 2 прийоми. Профілактичні дози становлять 50 - 100 мкг селену на добу за 1 - 2 прийоми. Доза та тривалість лікування залежать від стану людини та мети застосування. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату, інтоксикація внаслідок отруєння селеном. Побічні ефекти. Не виявлено. Р.п.: №UA/8891/01/02.

*Державний реєстр лікарських засобів України

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

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

Діабетична ретинопатія: мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування

Сьогодні є всі підстави вважати цукровий діабет (ЦД) епідемією, адже він поширений у всіх верствах населення всіх країн світу з різним рівнем доходів. ЦД – небезпечна хвороба ще й з погляду тяжких ускладнень, які вона спричинює. Одним із таких серйозних наслідків є діабетична ретинопатія (ДР) – ключова причина порушень зору в осіб середнього віку. Утраті зору внаслідок ДР можна запобігти шляхом застосування мультидисциплінарного підходу суспільної охорони здоров'я широкого рівня до діагностики та лікування. Це, зокрема, розробка програм скринінгу ДР, своєчасне направлення пацієнтів до медичних закладів і спеціалізованих центрів для консультації з досвідченими фахівцями з проблем зору, призначення економічно доступних і водночас ефективних лікарських засобів для терапії загрозливих зору рівнів ДР.

У лютому, у ході чергового засідання науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога», було висвітлено вітчизняну статистику захворюваності: офіційно зареєстровано майже 1,3 млн пацієнтів із ЦД. У 2017 р. було виявлено майже 104 тис нових випадків захворювання.

За даними Центру медичної статистики (ЦМС) Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, приріст показника поширеності ЦД за 2003-2013 рр. становив 55,1%, показник первинної захворюваності (виявлення) ЦД за 2004-2013 рр. зріс на 59,2%. На 1 січня 2016 року, знову ж таки за інформацією ЦМС МОЗ України, зареєстровано 1 223 604 хворих на ЦД (без урахування даних з АР Крим та окупованих територій Донецької та Луганської областей).

В уніфікованому клінічному протоколі з менеджменту ЦД сказано, що, за даними ЦМС МОЗ України, на початок 2011 року зареєстровано 1 813 000 пацієнтів із ЦД, з яких майже 90-95% – пацієнти із ЦД 2 типу. Проте осіб із недіагностованою патологією насправді в 3-4 рази більше кількості виявлених хворих. Щодо загальносвітової статистики, то в 2017 р. приблизно 451 млн дорослої популяції в усьому світі страждали на діабет, і, за прогнозами ВООЗ, до 2045 року ця цифра зросте до 693 млн. Увесь драматизм ситуації полягає в тому, що зростає також і кількість летальних випадків, більшість яких зумовлена мікро- та макросудинними ускладненнями діабету.

До діабетичних мікросудинних ускладнень, зумовлених пошкодженням дрібних кровоносних судин, належать ДР, діабетична хвороба нирок і діабетична нейропатія.

Діабетична ретинопатія

ДР є специфічним мікросудинним ускладненням ЦД. Вона залишається провідною причиною втрати зору в працездатного дорослого населення. Повідомляється, що в пацієнтів із тяжким рівнем ДР спостерігається зниження якості життя та погіршення фізичного, емоційного й соціального благополуччя; до того ж на цю когорту пацієнтів витрачається більше ресурсів системи охорони здоров'я. Епідеміологічні дослідження та клінічні випробування продемонстрували, що оптимальний контроль рівня глюкози в крові, артеріального тиску (АТ) та ліпідів крові може знизити ризик розвитку ретинопатії та уповільнити її прогресування. Своєчасне лікування за допомогою лазера, фотокоагуляція, внутрішньоочне введення інгібітора фактора росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor, VEGF) здатні запобігти втраті зору за умови розвитку тяжкої форми ретинопатії, особливо при діабетичному макулярному набряку (ДМН). Оскільки на ранніх стадіях ретинопатії можуть бути відсутні будь-які симптоми, необхідно регулярно проводити обстеження осіб із діабетом. Епідеміологічні дослідження показали, що приблизно в 1 особи з 3 осіб із ЦД є ДР, а в 1 з 10 – проліферативна ДР (ПДР) або ДМН. З огляду на ці співвідношення, можна припустити, що від 100 до 120 млн осіб страждають на ДР і, можливо, від 20 до 30 млн хворих мають ПДР або ДМН. Викликає неабияку стурбованість і той факт, що під час обстеження у 20% пацієнтів ДР виявляють одночасно з встановленням діагнозу ЦД і що більшість обстежених не знає про ризик виникнення в них ДР та інших ускладнень.

ДР розвивається при тривалому перебігу ЦД і асоційована з поганим контролем рівнів цукру в крові, АТ і ліпідів крові. Серед пацієнтів із ЦД 2 типу вікової когорти >30 років із перебігом захворювання <5 років 40% тих, хто приймає інсулін, і 24% тих, хто його не приймає, мають проліферативну ретинопатію. При встановленій тривалості діабету до 19 років частота ДР збільшується до 84 і 53% відповідно.

Глікемічний контроль

Це головний модифікуючий фактор ризику. З моменту виявлення ДР тривалість діабету в плані прогнозу прогресування ретинопатії стає менш важливим фактором ризику, ніж глікемічний контроль. У ході основних досліджень із цього питання продемонстровано, що жорсткий глікемічний контроль зменшує частоту й прогресування ДР. Меншою мірою ретельний контроль АТ, особливо у хворих на ЦД і гіпертонію, також знижує ризик і прогресування ДР і, що не менше важливо, серцево-судинних ускладнень.

Загальні факти про ДР

- ✓ ДР – це пошкодження кровоносних судин у сітківці, яке виникає внаслідок прогресування діабету.
- ✓ ДР – основна причина втрати зору в Україні.
- ✓ Симптоми включають помутніння зору, утруднення бачення кольорів, спливаючі пятна і навіть повну сліпоту.
- ✓ Хворі на діабет мають перевіряти свій зір принаймні 1 раз на рік, щоб виключити ДР.
- ✓ Деякі операції на сітківці можуть полегшити симптоми, але контроль діабету і ранніх симптомів є найбільш ефективними способами запобігання ДР.

За останні два десятиріччя відбулися важливі зміни в діагностиці та класифікації діабету та інших порушень обміну глюкози. Це й широке застосування оптичної когерентної томографії для оцінки товщини сітківки і внутрішньоретинальної патології, і широкоформатна фотографія очного дна для виявлення клінічно мовчазних мікросудинних уражень. Сьогодні лікування ДМН здійснюється шляхом інтравітреального введення інгібітора VEGF, ті ж самі ліки тепер використовуються для терапії ПДР. Більш ефективні препарати й удосконалення пристроїв самодіагностики також поліпшили здатність пацієнтів оптимізувати метаболічний контроль.

ДР – високоспецифічне нейросудинне ускладнення діабету 1 і 2 типу, поширеність якого корелює як з тривалістю діабету, так і з рівнем контролю глікемії. В основі розвитку ДР лежить ураження судин сітківки з подальшими змінами на очному дні

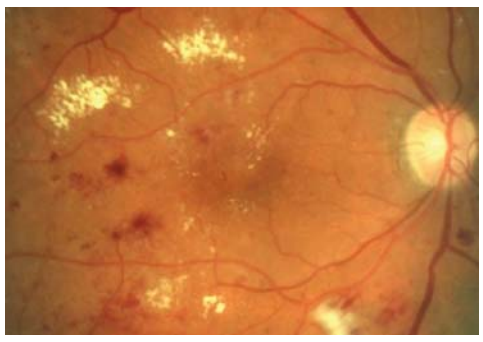


Рис. 1. Клінічна картина ДР на очному дні

у вигляді мікроаневризм, крововиливів, твердих і м'яких ексудативних вогнищ, появи новоутворених судин, відшарування сітківки й розвитку вторинної глаукоми (рис. 1).

Точний механізм виникнення ретинопатії при діабеті залишається незрозумілим, проте для пояснення типового перебігу та історії хвороби було запропоновано кілька теорій:

- **Вплив соматотропного гормону.** Схоже, гормон росту відіграє певну роль у розвитку та прогресуванні ДР. Виявлено, що ДР є зворотною в жінок, які мали післяпологовий геморагічний некроз гіпофіза (синдром Шейхана). Це призвело до суперечливої практики абляції гіпофіза для лікування або профілактики ДР у 1950-х роках та виявлення ефективності лазерного лікування. Слід зазначити, що про ДР повідомлялося також у пацієнтів із гіпопітуїтаризмом.
- **Тромбоцити і в'язкість крові.** Різноманітність гематологічних порушень при діабеті, такі як посилення агрегації еритроцитів і зниження їх деформації, збільшення агрегації тромбоцитів та адгезія, зумовлюють погіршення кровообігу, пошкодження ендотелію та осередкової оклюзії капілярів. Це призводить до ішемії сітківки, а далі – до розвитку ДР.
- **Альдоредуктаза та вазопроліферативні фактори.** ЦД викликає аномальний метаболізм глюкози внаслідок зниження рівня або активності інсуліну. Вважається, що підвищений рівень глюкози в крові структурно-фізіологічно впливає на капіляри сітківки, що спричинює їх функціональну та анатомічну некомпетентність. Постійне підвищення рівня глюкози в крові перетворює надлишок глюкози в шлях альдози-редуктази в певних тканинах, який перетворює цукор в алкоголь (наприклад, глюкозу в сорбіт, галактозу в дульцитол). Інтрамуральний перицит капілярів сітківки впливає на цей підвищений рівень сорбіту, і з часом втрачається первинна функція сітківки – авторегуляція її капілярів. Це призводить до слабкості та можливої сакулярної перетинки стінок капілярів. Такі мікроаневризми є найбільш ранніми виявленими ознаками ретинопатії. Наслідком підвищеної проникності цих судин є виток рідини та білкового матеріалу, що клінічно проявляється потовщенням (активація вазопроліферативних факторів) сітківки та ексудатом. Якщо набряк і ексудація залучають макулу, може спостерігатися зниження центрального зору.
- **Макулярний набряк.** Це найчастіша причина втрати зору в пацієнтів із непроліферативною ДР (НПДР). Є теорія, згідно з якою макулярний набряк розвивається внаслідок підвищеного рівня діацилгліцерину, зумовленого маневровим надлишком глюкози. Вважається, що це активує протеїнкіназу С, що, своєю чергою, впливає на динаміку крові сітківки, особливо на проникність і потік, а це призводить до витоку рідини та потовщення сітківки.
- **Гіпоксія.** У міру прогресування захворювання відбувається можливе закриття капілярів сітківки, що веде до гіпоксії. Інфаркт шару нервових волокон призводить до утворення плям, із супутнім застоєм в аксоплазматичному потоці. Більш обширна гіпоксія сітківки запускає компенсаторні механізми в оці, аби забезпечити тканинам достатню кількість кисню. Аномалії венозного калібру, такі як венозне згинання, петлі та розширення, означають посилення гіпоксії і майже завжди спостерігаються на межі ділянок капілярної неперфузії.
- **Неоваскуляризація.** Подальше збільшення ішемії сітківки викликає вироблення вазопроліферативних факторів, які стимулюють утворення нових судин. Позаклітинний матрикс розщеплюється спочатку протеазами, а нові судини, що виникають головним чином із венул сітківки, проникають у внутрішню обмежувальну мембрану та утворюють капілярну сітку між внутрішньою поверхнею сітківки та задньою гіалоїдною поверхнею. У пацієнтів із ПДР нічна переривчаста гіпоксія/реоксигенація,через порушення дихання уві сні може бути фактором ризику неоваскуляризації райдужної оболонки та/або кута. Неоваскуляризація найчастіше спостерігається на межі перфузованої та неперфузованої сітківки та виникає вздовж судинних аркад та на голівці зорового нерва. Нові судини прориваються і розростаються вздовж поверхні сітківки. Вони крихкі і дуже проникні, тому легко руйнуються, що призводить до крововиливу в склоподібну порожнину або передретинальний простір [4].

Об'єднаний метааналіз 35 досліджень, який проводився в усьому світі з 1980 по 2010 рік, виявив, що глобальна поширеність ДР і ПДР у пацієнтів із ЦД складає 35,4% і 7,5% відповідно. У країнах із високим доходом ДР є найбільш частою причиною нових випадків сліпоти в дорослих у віці 20-74 роки. Глаукома, катаракта та інші порушення зору спостерігаються раніше й частіше у хворих на діабет.

Крім тривалості діабету є й інші фактори, що підвищують ризик розвитку ретинопатії або асоційовані з нею: це хронічна гіперглікемія, нефропатія, гіпертонія та дисліпідемія. Як показали результати великих проспективних рандомізованих досліджень, інтенсивне лікування діабету з метою досягнення нормоглікемії здатне запобігти початку й прогресуванню ДР і/або затримати ці процеси.

Зазначено, що зниження АТ зменшує прогресування ретинопатії в пацієнтів із ЦД 2 типу, хоча прагнення за будь-яку ціну досягти систолічного АТ (САТ) <120 мм рт. ст. не дає додаткової вигоди проти САТ <140 мм рт. ст. У пацієнтів із дисліпідемією прогресування ретинопатії може сповільнюватися додаванням фенофібрату, особливо при дуже легкій НПДР на початку дослідження.

Кілька випадків і контрольоване проспективне дослідження демонструють, що вагітність у жінок із діабетом 1 типу може посилювати ретинопатію і загрожувати ризиком зниження зору, особливо при низькому глікемічному контролі.

Рекомендації

Оптимізуйте глікемічний контроль для зменшення ризику або сповільнення прогресування ДР.

Оптимізуйте АТ і контроль рівня ліпідів у сироватці, щоб знизити ризик або сповільнити прогресування ДР.

У цілому ретинопатія починається з легких непроліферативних порушень, що характеризуються збільшенням числа мікроаневризм, які можуть розростатися та стоншуватись. Зі збільшенням ступеня тяжкості спостерігається підвищення проникності та оклюзії судин, а також прогресування від помірної і тяжкої НПДР до ПДР, що характеризується зростанням нових кровоносних судин на сітківці і задньої поверхні склоподібного тіла. Визначення стадій ДР представлено в таблиці 1.

Є декілька механізмів «запуску» втрати зору через ДР. По-перше, центральний зір може погіршуватися внаслідок набряку жовтої плями через підвищену проникність судин і/або неперфузію капілярів. По-друге, проліферація нових кровоносних судин при ПДР і скорочення супутньої фіброзної тканини можуть деформувати сітківку і призвести до її тракційного відшарування і, як слідство, до значної й часто незворотної втрати зору. По-третє, нові кровоносні судини можуть кровоточити, що спричиняє подальше ускладнення – преретинальні або склоподібні крововиливи. Ці клінічно очевидні судинні зміни супроводжуються пошкодженням нейронів сітківки, що є остаточним загальним шляхом втрати зору.

У декількох епідеміологічних дослідженнях описані показники прогресування ДР. Когорта з найтривалішим періодом спостереження – Вісконсінське епідеміологічне дослідження ДР (WESDR), в якому повідомлялося про 25-річне прогресування ДР у пацієнтів із діабетом 1 типу. WESDR почав набір у 1979 р., коли можливості глікемії, кров'яного тиску і ліпідного контролю були помітно обмежені, якщо порівняти з доступними сьогодні варіантами. Фактори ризику, виявлені під час WESDR – більш тривалий перебіг діабету, підвищені гіперглікемія, кров'яний тиск і дисліпідемія,– залишаються актуальними, тоді як показники прогресування в більш пізніх дослідженнях можуть помітно відрізнятися. Наприклад, дані WESDR передбачили приблизно 40% частоту прогресування протягом 4 років для дослідження «Дія з контролю серцево-судинного ризику при діабеті (ACCORD)», але фактична частота прогресування в пацієнтів із діабетом 2 типу на момент завершення дослідження склала всього 10%. У таблиці 2 представлені відношення шансів (ВШ), пов'язаних із найбільш послідовно асоційованими факторами ризику ретинопатії в дослідженнях, проведених у сучасних умовах контролю глюкози, ліпідів і АТ [1].

У ході WESDR було виявлено зв'язок між початком ретинопатії та тривалістю діабету. Встановлено, що прогресування захворювання є функцією базової ретинопатії. Більш виражена форма останньої призводила до більшої частоти прогресування ретинопатії до такої форми, яка вже загрожувала втратою зору. У пацієнтів із ЦД 2 типу на світлинах, на яких не було виявлено ретинопатії, спостерігалося на 54% менше прогресування ПДР протягом 10 років порівняно з пацієнтами із вираженою НПДР на початковому рівні [47].

При тривалому перебігу діабету гіперглікемія була найбільш послідовно пов'язаним фактором ризику розвитку ретинопатії. Численні клінічні випробування підтверджують асоціацію поганого контролю рівня глюкози та ретинопатії. Дослідження контролю за діабетом та ускладненнями (DCCT), рандомізоване клінічне дослідження інтенсивного глікемічного контролю порівняно зі звичайним глікемічним контролем у хворих на діабет 1 типу, продемонструвало, що інтенсивна терапія знизила розвиток або прогресування ДР на 34-76% [50]. Крім того, DCCT виявило остаточну залежність між гіперглікемією та діабетичними мікросудинними ускладненнями, зокрема ретинопатією [18]. Чим раніше починали інтенсивну терапію, тим більшого ефекту досягали. Інтенсивна терапія мала значущий сприятливий вплив на весь діапазон ретинопатії. Зниження HbA_{1c} на 10%, наприклад з 10 до 9% або з 8 до 7,2%, знижує ризик прогресування ретинопатії на 43% [52].

Проспективне дослідження ЦД у Великій Британії (United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS) пацієнтів, яким нещодавно діагностували діабет 2 типу, остаточно довело, що покращений контроль рівня глюкози в крові знижує ризик розвитку ретинопатії та нефропатії та, можливо, нейропатії [8]. Загальний показник мікросудинних ускладнень зменшився на 25% у хворих, які отримували інтенсивне лікування, порівняно зі звичайною терапією. Епідеміологічний аналіз даних UKPDS показав пряму кореляцію між ризиком виникнення мікросудинних ускладнень та контролем глікемії, тобто кожне зниження процентного пункту HbA_{1c} (наприклад, з 9% до 8%) було асоційоване зі зниженням ризику мікросудинних ускладнень на 35%.

Нещодавно завершене дослідження ефективності медикаментозної терапії ACCORD (n=2556; тривало протягом 4 років) виявило, що інтенсивний контроль глікемії знижує ризик прогресування ДР у пацієнтів із ЦД 2 типу тривалістю 10 років [9].

Результати дослідження діабетичних мікросудинних ускладнень DCCT, UKPDS та ACCORD демонструють, що хоча інтенсивна терапія не запобігає ретинопатії повністю, вона знижує ризик розвитку та прогресування ДР. Клінічно ми спостерігаємо більш високу ймовірність збереження зору та зменшення потреби в лікуванні. Крім того, усі ці дослідження продемонстрували, що через 3 роки після закінчення початкового клінічного випробування ефект інтенсивного контролю глікемії зберігався, незважаючи на те що обидві групи лікування мали однаковий рівень HbA_{1c}. Насправді через 25 років після припинення дії DCCT частота очної хірургії була знижена в тих, кому був призначений інтенсивний глікемічний контроль [19]. У DCCT з різними інтервалами корисні ефекти інтенсивного контролю глікемії зберігалися, але з часом зменшувалися. Цей стійкий сприятливий ефект поза клінічним випробуванням спостерігався в пацієнтів із діабетом 1 та 2 типу.

Таблиця 1. **Стадії ДР і їх симптоми**

Стадії ДР	Симптоми
Легка НПДР	На цій ранній стадії захворювання з'являються невеликі ділянки, схожі на балонні набряки в крихітних кровоносних судинах сітківки, так звані мікроаневризми. Як наслідок відбуваються крововиливи. Розвивається набряк сітківки
Помірна НДПР	Прогресування захворювання проявляється набряком і деформацією кровоносних судин, які живлять сітківку. Вони також можуть втратити здатність транспортувати кров. Обидва стани ведуть до характерних змін зовнішнього вигляду сітківки і можуть призвести до ДМН
Тяжка НПДР	Багато інших кровоносних судин виявляються заблокованими, позбавляючи кровопостачання області сітківки. Ці області виділяють фактори росту, які сигналізують сітківці про зростання нових кровоносних судин
ПДР	На цій пізній стадії чинники зростання секретуються сітківкою та запускають проліферацію нових кровоносних судин, які ростуть уздовж внутрішньої поверхні сітківки і в склоподібному тілі. Нові кровоносні судини тендітні, що підвищує ймовірність їх витоку й кровотечі. Супровідна рубцева тканина може стискуватись і спричинити відшарування сітківки – подібно до відшарування шпалер від стіни, а це може призвести до незворотної втрати зору

Таблиця 2. **Нещодавні оцінки зв'язку між основними факторами ризику і ДР**

Фактор ризику	Література	Сила асоціації, ВШ (95% ДІ)
Тривалість діабету	Сюй та співавт. [48]	1,16 (1,10-1,22) у рік збільшення
	Кадзивара та співавт. [49]	1,13 (1,09-1,17) у рік збільшення
Глікований гемоглобін (HbA_{1c})	Сюй та співавт. [48]	1,73 (1,35-2,21) за 1% росту
	Кадзивара та співавт. [49]	1,21 (1,08-1,36) на 1%
	Джин та співавт. [50]	1,12 (1,01-1,24) за 1% росту
АТ	Кадзивара та співавт. [49]	1,02 (1,01-1,03) на мм рт. ст. підвищення САТ
	Джин та співавт. [50]	1,80 (1,14-2,86), якщо САТ >140 мм рт. ст. та/чи діастолічний АТ >90 мм рт. ст.

Примітка. ДІ – довірчий інтервал.

Таблиця 3. **Рекомендації щодо скринінгу хворих на діабет на предмет виявлення ДР**

Класифікація	Обстеження в офтальмолога
ЦД 1 типу	Протягом 5 років після початку діабету
ЦД 2 типу	Відразу після діагностики діабету
Жінки з вже наявним діабетом, вагітні або ті, які планують вагітність	До вагітності або в першому триместрі

Контроль АТ також вивчався в кількох спостережних та клінічних випробуваннях, у тому числі в UKPDS, в якому було зазначено 37% зниження мікросудинних порушень, наприклад ДР і, зокрема, ДМН, при зниженні САТ із середнього значення 154 мм рт. ст. до 144 мм рт. ст. [20]. Однак більш недавнє дослідження ретинопатії ACCORD не виявило ані шкідливого, ані сприятливого ефекту при порівнянні САТ 120 мм рт. ст. та 140 мм рт. ст. в аналогічній групі пацієнтів [9].

За результатами кількох інших досліджень припустили, що дисліпідемія може грати роль у прогресуванні ДР, оскільки пов'язана з твердим ексудатом сітківки та втратою зору. Для зниження рівня тригліцеридів у сироватці крові було проведено 2 випробування фенофібрату [9, 21]. Хоча фенофібрат не впливає на серцево-судинний ризик, обидва дослідження показали його вплив на прогресування ДР. Дослідження фенофібрату при діабеті (FIELD) виявило корисні ефекти фенофібрату (200 мг щодня) порівняно з плацебо для зменшення потреби в лазерній фотокоагуляції (ЛФ) [21]. Піддослідження учасників FIELD зі світлинами очного дна показали сприятливий вплив згідно з даними шкали дослідження раннього лікування ДР (ETDRS, the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study scale), особливо в пацієнтів із ретинопатією на початковому етапі та на етапі макулярного набряку. Дослідження ACCORD, в якому порівнювали фенофібрат 160 мг щодня із симвастатином проти плацебо з симвастатином, виявило, що ризик прогресування ДР зменшився на третину. Ефект був особливо значущим у пацієнтів із вже наявною ДР. Ефект фенофібрату не був очевидним після припинення прийому препарату в клінічному випробуванні ACCORD.

Результати згаданих двох великих рандомізованих випробувань, досліджень ACCORD Еуе та FIELD дають підстави припустити, що фенофібрат може бути потенційною терапією у хворих на ДР. Слід зазначити, що ці результати не являли собою висновки підгрупового аналізу, а корисні ефекти були підкріплені двома великими рандомізованими контрольованими клінічними випробуваннями. Через відсутність доказів сприятливого впливу на серцево-судинні захворювання медики неохоче призначають фенофібрат пацієнтам із ДР. Але на сьогодні є достатньо даних, які дають можливість у рамках співпраці між офтальмологами та сімейним лікарем розглянути таке лікування у хворих на ДР [2, 3].

Стратегії скринінгу залежать від частоти появи та прогресування ДР та від факторів ризику, які змінюють ці показники. Короткий зміст рекомендацій щодо скринінгу наведено в таблиці 3.

Щодо виникнення ДР, то ретинопатія, яка загрожує втратою зору, рідко виникає у хворих на ЦД 1 типу в перші 3-5 років захворювання або до статевого дозрівання [22, 23]. Оскільки ретинопатія розвивається через 5 років після того, як розвинулася гіперглікемія, дорослі пацієнти з діабетом 1 типу мають пройти первинний розширений та всебічний очний огляд в офтальмолога протягом 5 років після встановлення діагнозу діабету.

У 1/5 частини хворих на ЦД 2 типу спостерігається ретинопатія на момент першої діагностики діабету [24, 25]. Таким пацієнтам після встановлення діагнозу також необхідно пройти той самий комплексний очний огляд в офтальмолога.

Продовження на стор. 42.

Рекомендації

- Доросла популяція хворих на ЦД 1 типу має пройти первинний розширений та всебічний огляд в офтальмолога протягом 5 років після початку діабету (рівень доказовості В).
- Пацієнти з ЦД 2 типу мають пройти первинний розширений та всебічний огляд в офтальмолога на момент встановлення діагнозу (рівень доказовості В).
- Якщо під час одного або декількох щорічних очних оглядів не виявлено доказів ретинопатії, обстеження проводять кожні 2 роки.
- Якщо виявлений будь-який рівень ДР, наступні розширені обстеження сітківки пацієнтів із ЦД 1 або 2 типу мають повторюватися щонайменше щороку.
- Якщо ретинопатія прогресує або загрожує зору, обстеження необхідно проводити частіше (рівень доказовості В).
- Жінкам із уже наявним діабетом 1 або 2 типу, які планують вагітність або завагітніли, слід проконсультуватися щодо ризику розвитку та/або прогресування ДР (рівень доказовості В).
- Обстеження очей має проводитися до вагітності або в першому триместрі в жінок із наявним ЦД 1 або 2 типу; у подальшому цю когорту пацієнтів необхідно контролювати кожен триместр та протягом року після пологів, як зазначено за ступенем ретинопатії (рівень доказовості В).
- Хоча світлина із зображенням сітківки може бути інструментом скринінгу на предмет виявлення ретинопатії, вона не є заміною комплексного очного огляду, який доцільно проводити принаймні спочатку та через деякий час, як рекомендує лікар-офтальмолог (рівень доказовості Е).

Діабетична ретинопатія: мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування

Продовження. Початок на стор. 40.

Подальші обстеження зазвичай проходять щороку ті пацієнти з діабетом 1 або 2 типу, в яких ретинопатія мінімальна або повністю відсутня. У хворих на ЦД 1 та 2 типу, в яких ретинопатія мінімальна або повністю відсутня після одного або декількох очних оглядів, повторний огляд може проводитись не щороку, а кожні 2 роки. Так, в осіб із добре контрольованим діабетом 2 типу не було виявлено ризику розвитку значної ретинопатії протягом трьох років після очного обстеження, результати якого були в межах норми [26]. Частішого обстеження в офтальмолога потребують пацієнти з прогресуючою ретинопатією.

Вагітність часто асоційована зі швидким прогресуванням ДР при встановленні діабету 1 і 2 типу [27]. Жінки, в яких розвинувся гестаційний ЦД, не потребують очного огляду під час вагітності, тому що в цей період не мають підвищеного ризику розвитку ДР [28]. Жінки з уже наявним діабетом 1 або 2 типу, які планують завагітніти, мають пройти обстеження в офтальмолога та отримати консультацію щодо ризику розвитку та прогресування ДР. Під час вагітності необхідно проходити огляд очей протягом першого триместру з подальшими візитами залежно від ступеня тяжкості ретинопатії [12, 29]. Також слід пам'ятати, що у вагітних швидке здійснення жорсткого глікемічного контролю в умовах ретинопатії може бути пов'язане з погіршенням ретинопатії [12]. У хворих на ЦД регулярне спостереження, раннє виявлення та лікування зорової ретинопатії дають можливість запобігти втраті зору через ДР до 98% [30].

Обстеження проводить офтальмолог, який має досвід у діагностиці ДР. Якщо вона буде виявлена, рекомендується оперативне лікування. Комплексна оцінка лікарем-офтальмологом складатиметься з розширеного обстеження щілинної лампи, зокрема біомікроскопії з ручною лінзою (90 або 78 діоптрій) (рис. 2), непрямої офтальмоскопії та тестування, що може включати оптичну когерентну томографію та флюоресцентну ангіографію (рис. 3).

Світлини із зображенням сітківки для дистанційної консультації експертів мають великий потенціал для надання скринінгу в ситуаціях, коли пацієнт проживає в місцевості, де доступ до кваліфікованих фахівців із проблем зору відсутній. Якісні світлини очного дна допомагають виявити більшість клінічно значущих ознак ДР. Інтерпретацію зображень має проводити досвідчений лікар. Водночас світлини із зображенням сітківки не є заміною комплексного огляду очей, який треба проводити принаймні на початку діагностики ДР та надалі з певним інтервалом, як рекомендує лікар-офтальмолог. Результати очних оглядів мають бути задокументовані та передані спеціалісту з охорони здоров'я.

Хоча оптимізація рівнів глюкози в крові, АТ та ліпідів у сироватці крові в поєднанні з відповідним плановим розширеним оглядом очей може суттєво знизити ризик втрати зору від ускладнень ДР, у значної частини хворих на діабет розвиваються ДМН або проліферативні зміни, які потребують втручання (табл. 4.) [3].

Діабетичний макулярний набряк

ДМН – найбільш поширена причина зниження зору в пацієнтів із ЦД. Унаслідок структурних змін в ендотелії судин сітківки відбувається порушення гематоретинального бар'єра, підвищення проникності судинної стінки і накопичення рідини в міжклітинному просторі сітківки [7].

Здавлювання клітин інтраретинальною речовиною призводить до поступової загибелі нейронів і незворотного погіршення зору [14]. Традиційно фокальна ЛФ була стандартним методом лікування очей із клінічно значущим набряком макули (КЗНМ), що визначається як набряк сітківки, розташований на відстані або в межах 500 мкм від центру макули, або набряк області диска. Дослідницькою групою з вивчення ефективності ранньої терапії ДР (ETDRS) показано, що лікування КЗНМ фокальною лазерною фотокоагуляцією значно знижувало ризик подальшої втрати зору (рис. 4).

Лікування базується на наявності ЦДМН або набряку в центральному підполі сітківки діаметром 1 мм. Інтравітреальна терапія препаратами, які нейтралізують VEGF, сьогодні вважається стандартом у лікуванні очей із ЦДМН. Є три речовини анти-VEGF, які зазвичай використовують у терапії осіб із ЦДМН – бевацизумаб, ранібізумаб та афліберцепт. За останніми даними Клінічно-дослідницької мережі ДР (DRCRN), для очей із ЦДМН та хорошим рівнем гостроти ≥20/40 кожен засіб анти-VEGF ефективно покращує гостроту зору. Однак у пацієнтів із ЦДМН та нижчим рівнем гостроти, ≤20/50, більш ефективним виявився афліберцепт [4, 38]. Більшість пацієнтів потребують майже щомісячного прийому інтравітреальної терапії анти-VEGF-препаратами протягом перших 12 міс лікування, з подальшим зменшенням кількості ін'єкцій для підтримки ремісії від ЦДМН.

Сьогодні вивчається кілька нових методів терапії ретинопатії; вони спрямовані на альтернативні шляхи лікування ЦДМН, забезпечують стійку інтравітреальну терапію фармакологічними препаратами або дають можливість використовувати пероральні чи місцеві неінвазивні засоби. Інтравітреальна стероїдна терапія при ЦДМН була оцінена в декількох дослідженнях. Ураховуючи гірший результат інтравітреальної терапії стероїдами у великому дослідженні DRCRN, а також розвиток таких побічних явищ, як катаракта та глаукома, на тлі вживання стероїдів, проти анти-VEGF препаратів, вищезгадані засоби рідко застосовують як терапію першої лінії при ЦДМН.

Проліферативна діабетична ретинопатія

Дослідження ДР продемонструвало, що панретинальна ЛФ (ПЛФ) знижує ризик втрати зору в очах, уражених ПДР [39]. Найбільш позитивний результат спостерігався в пацієнтів з основними ознаками високого ризику розвитку ПДР, що складаються з неоваскуляризації диску, яка перевищує або дорівнює чверті площі диску, будь-якої неоваскуляризації диску з крововиливом у склоподібне тіло або з неоваскуляризацією сітківки, що більше або дорівнює половині розміру диску.

Однак більшість спостережень виявили, що швидка регресія неоваскуляризації сітківки відбувається в пацієнтів, які отримують інтравітреальну анти-VEGF-терапію при ЦДМН, що зробило ці засоби альтернативним лікуванням ПДР. У рандомізованому дослідженні, проведеному DRCRN, порівнювали інтравітреальний ранібізумаб із ПЛФ для покращення результатів гостроти зору в пацієнтів із ПДР. Статистично достовірної різниці гостроти зору між групами ранібізумабу та ПЛФ протягом 2 років не було [40]. Однак середні показники гостроти зору в згаданий період були кращими в групі ранібізумабу.

ЦД – дуже серйозне і поширене в усьому світі захворювання, асоційоване зі смертністю, зумовленою мікро- та макросудинними ускладненнями, зокрема з боку органів зору. Одним із таких ускладнень є ДР, яка стає все більш важливою причиною втрати зору. При правильному скринінгу, хорошому контролі глюкози та артеріального тиску і ранньому втручанні як з хірургічною, так і фармакологічною терапією у багатьох пацієнтів можна уникнути серйозної втрати гостроти зору. Для офтальмолога стратегія ведення має бути адаптована для кожного пацієнта, щоб максимізувати збереження зору й мінімізувати побічні ефекти, виходячи з унікальних проявів кожного пацієнта та прогресування ДР.

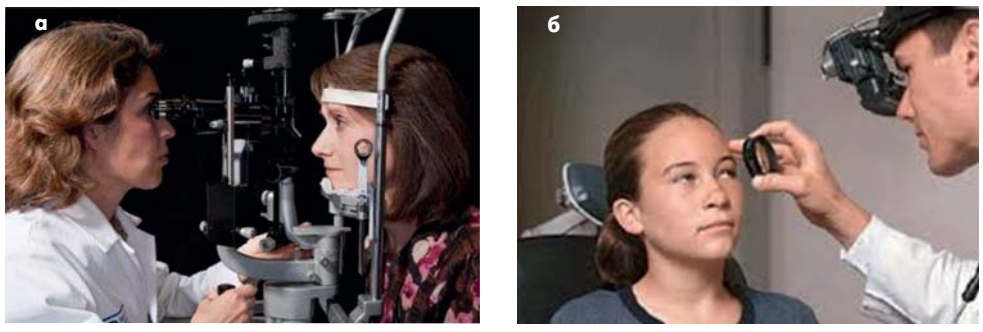


Рис. 2. Обстеження щілинної лампи, біомікроскопія з ручною лінзою (90 або 78 діоптрій), непряма офтальмоскопія

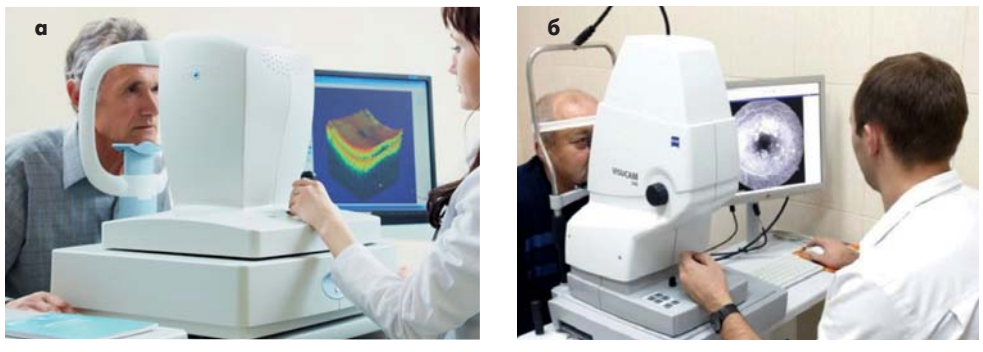


Рис. 3. Оптична когерентна томографія та флюоресцентна ангіографія

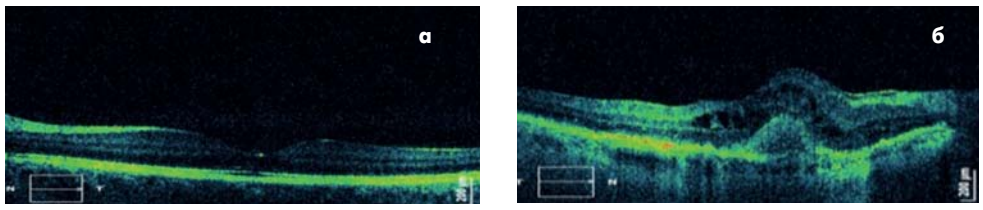


Рис. 4. Томограма макулярної області сітківки ока: а – норма; б – ДМН

Рекомендації щодо лікування:

- Слід негайно направити пацієнтів із будь-яким рівнем макулярного набряку, тяжкою непроліферативною ДР (попередника ПДР) або з будь-якою формою ПДР до офтальмолога з досвідом лікування ДР (рівень доказовості А).
- Лазерна фотокоагуляційна терапія зменшує ризик зниження зору в пацієнтів із ПДР високого ризику та, у деяких випадках, тяжкою НПДР (рівень доказовості А).
- Внутрішньокісткові ін'єкції інгібітору фактору росту ендотелію судин показані при центральному ураженні ДМН, що виникає під фовеальним центром і може загрожувати зору при читанні (рівень доказовості А).
- Наявність ретинопатії не є протипоказанням до терапії ацетилсаліциловою кислотою (АСК) для кардіопротекції, оскільки АСК не збільшує ризик крововиливу в сітківку (рівень доказовості А).

Таблиця 4. **Рекомендовані подальші дії: панретинальна фотокоагуляція (ПРФ)**

Показання	Направлення до офтальмолога	Контролювати	Рекомендоване внутрішньоочне лікування*
ДР відсутня	Протягом року	Кожні 1-2 роки	Жоден
Легка НПДР	Протягом року	Щороку	Жоден
Помірна НПДР	Протягом 3-6 міс	Кожні 6-9 міс	Жоден
Тяжка НПДР	Негайне	Кожні 3-6 міс	Можна розглянути при ранньому виявленні ПРФ для пацієнтів із діабетом 2 типу
ПДР	Негайне	Кожні 3 міс	ПРФ або внутрішньочеревна анти-VEGF терапія, особливо якщо є ознаки високого ризику
ДМН відсутній	Протягом року	Кожні 1-2 роки	Жоден
ЦДМН відсутній	Протягом 3-6 міс	Кожні 6 міс	Ні, але уважно спостерігайте за переходом до ЦДМН
ЦДМН	Негайне	Кожні 1-4 міс	Анти-VEGF як терапія першого ряду для більшості очей. Необхідно розглянути лазер як допоміжну терапію в очах зі стійким ЦДМН, незважаючи на анти-VEGF терапію. Інтравітреальне лікування стероїдами може бути використане як альтернатива, в окремих випадках

*Примітка.*Крім оптимізації системного контролю рівня глюкози в крові, холестерину та гіпертонії, а також інформування пацієнта про важливість рутинного спостереження незалежно від наявності або відсутності візуальних симптомів.*

Література

1. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association Diabetes Care 2017 Mar; 40(3): 412-418. https://doi.org/10.2337/dc16-2641
2. Маньковський Б.М. Нові терапевтичні можливості профілактики та лікування діабетичної ретинопатії. Науковий симпозіум: Діабетична ретинопатія при ЦД 2 типу: Мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування. 30.04.2020 р.
3. Вітовська О.П. Діабетична ретинопатія – грізне ускладнення цукрового діабету: стан проблеми в Україні, сучасні підходи до діагностики та лікування. Науковий симпозіум: Діабетична ретинопатія при ЦД 2 типу: Мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування. 30.04.2020 р.
4. Хайтович М.В. Сучасні напрями фармакологічної корекції діабетичної ретинопатії. Науковий симпозіум: Діабетична ретинопатія при ЦД 2 типу: Мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування. 30.04.2020 р.
5. Abdhish R Bhavsar, MD; Chief Editor: Romesh Khardori, MD, PhD, FACP. Diabetic Retinopathy. May 19, 2020.
6. Leske M.C., Wu S.-Y., Hennis A. et al.; Barbados Eye Study Group. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. Ophthalmology 2005;112:799-805 pmid: 15878059CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar.
7. Chew E.Y., Davis M.D., Danis R.P. et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. Ophthalmology 2014;121:2443-2451 pmid: 25172198 CrossRefPubMedGoogle Scholar.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). Lancet 1998;352:837-853 pmid: 9742976CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar.

....

51. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Ophthalmology 1995; 102:647–661CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Юлія Золотухіна***

Ксилат®

КОМПЛЕКСНИЙ ІНФУЗІЙНИЙ РОЗЧИН З АНТИКЕТОГЕННОЮ ДІЄЮ

КЕТОЗ ◀ **КСИЛІТОЛ**

АЦИДОЗ ◀ **НАТРІЮ АЦЕТАТ**

ДЕГІДРАТАЦІЯ ◀ **ЗБАЛАНСОВАНА ІНФУЗІЯ**

ЕЛЕКТРОЛІТНІ ПОРУШЕННЯ ◀ **ЗБАЛАНСОВАНИЙ КОМПЛЕКС ЕЛЕКТРОЛІТІВ**

Режим дозування при цукровому діабеті:

10 мл/кг, 50 – 70 крапель за хвилину[1]

60 кг x 10 мл

= 600 мл

80 кг x 10 мл

= 800 мл

100 кг x 10 мл

= 1000 мл

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ КСИЛАТ[9]

Склад: 1 мл ксилітолу 50 мг, натрію ацетату тригідрату (у перерахунку на натрію ацетат) 2,6 мг, натрію хлориду 6 мг, кальцію хлориду дигідрат (в перерахунку на кальцію хлорид) 0,1 мг, калію хлориду 0,3 мг, магнію хлориду гексагідрату (в перерахунку на магнію хлорид) 0,1 мг; **Фармакотерапевтична група.** Кровозамінники і перфузійні розчини. Розчини електролітів. Електроліти в комбінації з іншими препаратами. Код АТС B05X A31. ***Фармакологічні властивості.*** Основними діючими речовинами в препараті є ксилітол і натрію ацетат. Ксилітол - п'ятиатомний спирт, який при введенні швидко включається в загальний метаболізм, надає виражену антикетогенну дію, є джерелом енергії з незалежним від інсуліну метаболізмом. Натрію ацетат відноситься до залужнюючих засобів сповільненої дії. **Показання.** Для зменшення інтоксикації, поліпшення мікроциркуляції, для часткового покриття потреби у вуглеводах, що виникає при цукровому діабеті і при інших порушеннях утилізації глюкози. ***Протипоказання.*** Гіперосмолярна кома, анурія, набряки, крововилив у мозок, тромбоемболія, серцево-судинна декомпенсація, артеріальна гіпертензія III ст. ***Спосіб застосування та дози.*** Дорослим вводити внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 50-70 крапель на хвилину. При хронічних і токсичних гепатитах - дорослим по 400 мл (5-6 мл / кг). Для парентерального харчування, у тому числі хворих на цукровий діабет - дорослим по 600-1000 мл (10-15 мл / кг). При травматичному, опіковому, післяопераційному і гемолітичному шоці - дорослим по 600-1000 мл (10-15 мл / кг). У передопераційній період і після різних хірургічних втручань дорослим в дозі 400-600 мл (6-10 мл / кг) щодня протягом 3 - 5 днів. При гострій крововтраті - дорослим по 1000 - 1400 мл (до 20 мл / кг). **Категорія відпуску. За рецептом.** Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. РС МОЗ України UA / 1070/01/01 №468 від 27.07.2015.

Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

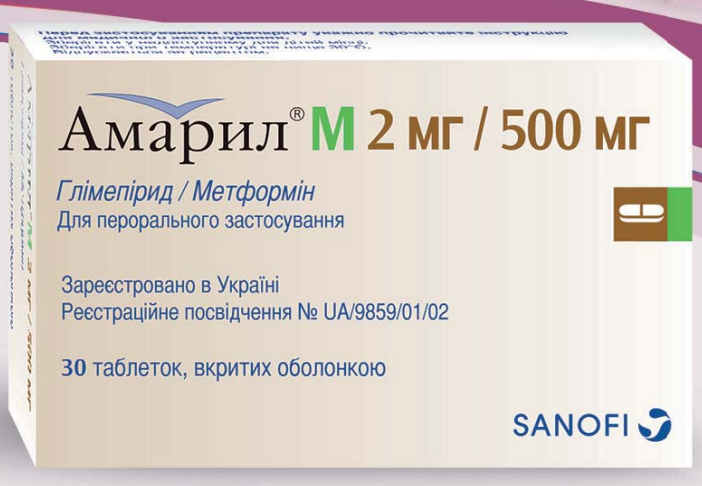
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ксилат.

ЮРІЯ-ФАРМ

www.uf.ua

Амарил® М

Глімепірид/Метформін 2 мг/500 мг



- **Посилений глікемічний контроль[1–3]**
- **Добра переносимість[2]**
- **Лише 1 раз на добу 1–2 таблетки[4]**

Інформація про препарат Амарил® М 2 мг/500 мг

Інформація про лікарський засіб.
Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/9859/01/02 на препарат Амарил® М (таблетки по 2 мг/500мг), наказ МОЗ України №2283 від 14.11.2019 р. Склад*. Діючі речовини: глімепірид та метформін; 1 таблетка містить глімепіриду мікронізованого — 2 мг та метформіну гідрохлориду — 500 мг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, натрію амілопектину гліколят; повідон К-30; целюлоза мікрокристалічна; кросповідон; магнію стеарат; оболонка: гідрокрипропілметилцелюлоза; поліетиленгліколь 6000; титану діоксид (Е 171); віск карнаубський.
Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.
Фармакотерапевтична група. Антидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів Метформін і сульфонаміди. Код АТХ А10В D02.
Фармакологічні властивості*. Глімепірид — гіпоглікемічний (цукрознижувальний) препарат для перорального застосування — похідне сульфонілсечовини. Глімепірид діє переважно шляхом стимуляції вивільнення інсуліну із бета-клітин підшлункової залози. Крім того, глімепірид чинить виражену позапанкреатичну дію. Метформін є бігуанідом з гіпоглікемічною дією, яка проявляється у зниженні як базального рівня глюкози в плазмі, так і її рівня після прийому їжі.
Показання. Як доповнення до дієти та фізичних вправ для хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет (2-й тип): якщо монотерапія глімепіридом або метформіном не забезпечує належного рівня глікемічного контролю; при заміні комбінованої терапії глімепіридом та метформіном.
Протипоказання. Інсулінозалежний цукровий діабет 1-го типу (наприклад, діабет з кетонемією в анамнезі), діабетична кетонемія, діабетична кома та прекома, гострий або хронічний метаболічний ацидоз; підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу цього препарату, сульфонілсечовини, сульфаніламідів або бігуаніду; пацієнти з тяжким порушенням функції печінки або пацієнти, які перебувають на гемодіалізі (поки що немає досвіду застосування препарату). У випадку тяжких розладів функції печінки та нирок для досягнення належного контролю над рівнем цукру в крові пацієнта потрібно перевести на інсулін; вагітні жінки, жінки з вірогідністю вагітності, жінки, які годують груддю; хворі, що схильні до розвитку лактоацидозу, випадки лактоацидозу в анамнезі, хвороба нирок або порушення ниркової функції (про що свідчить, наприклад, зростання рівня креатиніну в плазмі >1,5 мг/дл у чоловіків та >1,4 мг/дл у жінок або зниження кліренсу креатиніну), що також може бути спричинено такими станами, як серцево-судинний колапс (шок), гострий інфаркт міокарда та септицемія; пацієнти, яким внутрішньовенно вводяться рентгеноконтрастні засоби, що містять йод, оскільки такі препарати можуть викликати гостре порушення функції нирок (прийом препарату Амарил® М слід тимчасово припинити) (див. розділ «Особливості застосування»*); тяжкі інфекції, стани до та після хірургічних втручань, тяжка травма; недоїдання, голодування або виснаження пацієнта, або також пацієнти з гіпофункцією гіпофіза чи надниркових залоз; порушення функції печінки, тяжке порушення легеневої функції та інші стани, які, ймовірно, можуть супроводжуватися виникненням гіпоксемії, надмірне вживання алкоголю, дегідратація, шлунково-кишкові розлади, зокрема понос і блювання; застійна серцева недостатність, що потребує медикаментозного лікування; хворі з тяжким порушенням кровообігу або хворі, які мають утруднене дихання; порушення функції нирок; дитячий вік.
Спосіб застосування та дози*. Лікування рекомендується починати з найменшої ефективної дози та збільшувати дозу препарату залежно від рівня глюкози в крові пацієнта. Препарат слід застосовувати 1 або 2 рази на добу перед або під час прийому їжі.
Побічні реакції*. Лактоацидоз. Гіпоглікемія. Транзиторні порушення органів зору. Симптоми з боку ШКТ, зокрема діарея, нудота, блювання, здуття живота, відсутність апетиту, диспепсія, запор, біль у животі.
Упаковка. № 30 (10 × 3): по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.
Категорія відпуску. За рецептом

* Інформацію подано скорочено. Повна інформація про препарат Амарил® М (таблетки по 2 мг/500 мг) міститься в інструкції з медичного застосування препарату, затвердженій наказом МОЗ України №2283 від 14.11.2019 р.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією з медичного застосування препарату. SAUA.GLI.18.02.0174

MAT-UA-2000117

1. Hwang YC. Et al. Int J Clin Pract. 2013 Mar; 67 (3): 236—43. 2. Charpentier G. et al. Diabet Med. 2001 Oct; 18 (10):828—34. 3. Gonzalez-Ortiz M. et al. J Diabetes Complications. 2009 Nov-Dec; 23 (6): 376—9. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Амарил® М (таблетки по 2 мг/500 мг), затверджена наказом МОЗ України №2283 від 14.11.2019 р. 5. Полозова Л. Г. МЭЖ. 2013; 4 (52): 36—41. 6. Muller G. et al. Diabetes Res Clin Pract. 1995 Aug; 28 Suppl: S115—37.

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

SANOFI