



Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади



№ 3 (51) 2020 р.

15 000 примірників*
Передплатний індекс 37632



Академік НАМН України,
професор
Микола Тронько

Орфанні захворювання
в ендокринології

Читайте на сторінці **14**



Доктор медичних наук,
професор
Аліна Урбанович

Практичні аспекти
індивідуалізації
інсулінотерапії
в пацієнтів із цукровим
діабетом 2 типу

Читайте на сторінці **5**



Доктор медичних наук,
професор
Галина Соловійова

Неалкогольна жирова
хвороба печінки:
лікування, засноване
на патогенезі

Читайте на сторінці **21**



Доктор медичних наук,
професор
Андрій Кваченюк

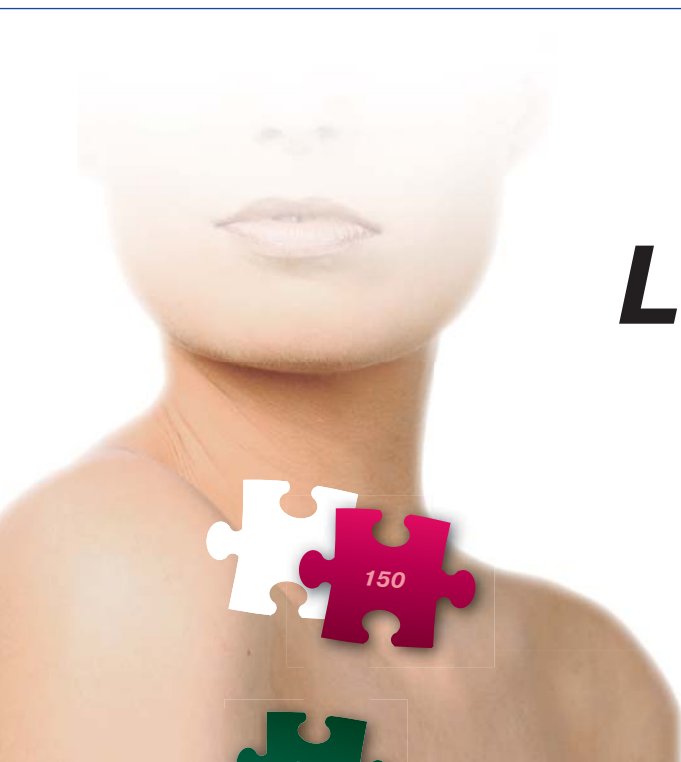
Роль молекулярно-
генетичного тестування
у веденні пацієнтів
із вогнищевою патологією
щитоподібної залози

Читайте на сторінці **22**

1 Листопада
МІЖНАРОДНИЙ ДЕНЬ АКРОМЕГАЛІЇ



СКАНУЙ, ЩОБ
ДІЗНАТИСЬ БІЛЬШЕ



L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію
50/75/100/125/150 мкг
БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Стабільність дози без лактози⁵

КОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

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

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ

Склад:

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

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Показання.

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

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

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020 № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/05 від 12.10.2020 № 2313

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкція для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
5. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA_THY_12-2020_V1_PRESS. Матеріал затверджено 27.10.2020.

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

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

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

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



Берлітіон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА

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



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

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

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



Тіна Качор, доктор натуропатії з онкології, США

Роль альфа-ліпоєвої кислоти в комплексній терапії цукрового діабету

Огляд літератури

Альфа-ліпоєва кислота (АЛК, Alpha Lipoic Acid, ALA) при пероральному прийомі або внутрішньовенному введенні позитивно впливає на різні стани, в яких задіяні окислювальні та запальні процеси. Найбільш вивченим вважається вплив екзогенної АЛК при цукровому діабеті (ЦД). На тлі ЦД окислення призводить до розвитку гіперглікемії, яка, своєю чергою, зумовлює ще більш виражені окисні процеси, що в результаті стає причиною розвитку порочного патофізіологічного кола. АЛК, пригнічуючи окислення, здатна це коло розірвати, і це робить її перспективним засобом у лікуванні предіабету і ЦД. Є мінімум 8 механізмів, які пояснюють благоприємний вплив АЛК при різних захворюваннях. Розуміння структури АЛК і її використання в якості екзогенного препарату, більш зіставного з ліками, ніж із нутрієнтом, дає можливість у цьому огляді розглянути АЛК в терапії діабету й діабетичної периферичної нейропатії (ДПН).

Пероральне або внутрішньовенне введення АЛК позитивно впливає на організм при різних станах, зокрема розсіяному склерозі, серцево-судинних захворюваннях, діабеті, ожирінні та когнітивних порушеннях. Особливо вираженим є її ефект у хворих на предіабет (2 типу) і ЦД (1 і 2 типу). Крім того, АЛК ефективна й при таких супутніх патологіях, як ожиріння, атеросклероз і катаракта, оскільки дає можливість зменшити діабетичні ускладнення, такі як неалкогольний стеатогепатит, ретинопатія та периферична нейропатія (ПН), і навіть запобігти їм.

Мета огляду — опис регуляції рівня інсуліну і пригнічення розвитку ПН на тлі застосування АЛК.

Уперше АЛК була виділена в 1951 р. Лестером Рідом і його колегами з нерозчинних екстрактів печінки. Кислота отримала назву «ліпоєва», тобто «ліпідоподібна», через її високу здатність розчинятися в органічних розчинниках. Позначення «альфа» пояснювалося очікуванням відкриття інших схожих з'єднань із цього ряду. Бета-ліпоєва кислота вже виділена, але ще не вивчена і не застосовується в медицині як лікарський засіб або харчова добавка.

У своїй основній статті Рід та співавт. показали, що АЛК може замінювати ацетат у поживному середовищі, де вирощуються бактерії, які продукують молочну кислоту. Звідси і її більш рання назва — фактор заміщення ацетату. Ще в ті часи вчені здогадувалися, що в екстракті печінки є специфічна речовина, здатна замінити ацетат у спеціальних поживних середовищах. Сьогодні той факт, що АЛК впливає на ріст бактерій, які продукують молочну кислоту, особливо цікавий, адже відома значуща роль цих бактерій на здоров'я людини. Значення АЛК у формуванні мікробіома виходить за рамки нашого огляду, але майбутні дослідження в цій області напевно внесуть величезний внесок у наукову і практичну медицину.

Природна ліпоєва кислота (вільна, незв'язана) не є частиною біології людини або рослин. Швидше клітини синтезують ліпоїльний фрагмент *de novo* як невід'ємну частину кількох мультиферментів у мітохондріях. Ліпоїльний фрагмент мультиферменту діє як каталітичний сайт («ліпоїльне плече»). Ці ферменти беруть участь у катаболізмі амінокислот і виробництві енергії. У підсумку вони значуще впливають на життєздатність клітин завдяки синтезу нових нуклеїнових кислот і участі в циклі лимонної кислоти. Таким чином, виробництво ліпоїльного фрагмента необхідно для життєздатності й нормального функціонування клітин.

Ліпоєву кислоту часто називають живильним компонентом. Рослини і тварини поглинають деякі ліпоїл-ферменти з їжею. Крім екзогенного надходження представники флори та фауни містять у своїх мітохондріях власні, природно синтезовані ліпоїл-ферменти. Однак екзогенні ліпоїл-ферментні комплекси не виділяють біодоступну АЛК. Про це свідчать дані, які показують, що після їжі в організмі не відбувається збільшення рівня АЛК. Крім того, оскільки АЛК в організмі перебуває в зв'язаному стані, неможливо виміряти її рівень у циркулюючій крові. Це означає, що єдиний спосіб отримати вимірні рівні циркулюючої вільної АЛК — це болюсне її введення всередину або внутрішньовенно.

Є 2 можливих структурно дзеркальних відображення (енантіомера) АЛК: R- і S-форма. АЛК для перорального прийому і внутрішньовенного введення доступна або у формі R, або у вигляді рацемічної суміші 50/50 ізомерів R і S (які альтернативно називають d і l).

Майже в усіх клінічних випробуваннях АЛК використовувалася рацемічна суміш (50/50). Тобто умовно під АЛК зазвичай мають на увазі рацемічну суміш.

Екзогенна АЛК для перорального або внутрішньовенного введення не є екстрагованою речовиною, як в оригінальному експерименті Ріда та співавт. у 1951 році. Сьогодні вільна АЛК — це синтетична молекула незалежно від її конформації (R або S).

АЛК і мітохондріальні ліпоїл-ферменти

Видається малоімовірним, що синтетична АЛК може повністю замінити природний біосинтез ліпоїльного плеча ферментів мітохондрій. Вона може стати тимчасовим рішенням, яке має на увазі мінімальне й миттєве використання в мітохондріях, але в цілому не може замінити ендогенне її виробництво. Доказом того, що синтетична АЛК не забезпечує достатньої кількості субстрату для ліпоїл-ферментів у мітохондріях, є той факт, що пацієнти з рідкісними вродженими помилками (мутаціями) в генах, пов'язаних із виробленням ендогенної АЛК, не отримують терапевтичного ефекту від перорального прийому АЛК. Однак не можна ігнорувати добре вивчені позитивні ефекти синтетичної АЛК, деякі з яких описані нижче.

Незважаючи на те що АЛК продається без рецепта в США і Канаді, у багатьох країнах вона реєструється як лікарський засіб. АЛК для внутрішньовенного введення — це лікарський препарат у усіх країнах світу.

2018 року Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) провело огляд щодо внутрішньовенного введення АЛК. Фахівці дійшли висновку, що сьогодні немає ніяких побоювань стосовно безпеки препарату і що його можна застосовувати в лікуванні діабетичної невропатії. Внутрішньовенне застосування АЛК при діабетичній нейропатії було схвалено в Німеччині ще з 1959 року.

Біодоступність АЛК

АЛК всередину найкраще приймати натщесерце за 30 хв до їжі. Приблизно від 20 до 30% пероральної АЛК (вільної/незв'язаної) всмоктується натщесерце. При пероральному прийомі АЛК з їжею пікові концентрації в плазмі знижуються на 30%, загальна концентрація в плазмі — на 20%. І R-, і S-ізмери швидко метаболізуються й виводяться з піковими концентраціями через годину після прийому всередину. Вважається, що АЛК виводиться переважно із сечею.

При прийомі всередину екзогенна АЛК тимчасово накопичується в печінці, серці та скелетних м'язах, хоча її можна знайти і в інших тканинах. Циркулюючі метаболіти: біснорліпоат, тетранорліпоат і бета-гідрокси-біснорліпоат. Вони діють на додаток до відновленої АЛК до дигідроліпоєвої кислоти (DHLA), яка також швидко виводиться з клітин. Потрапивши всередину клітин, АЛК екстенсивно катаболізується, в основному через бета-окислення.

Механізми дії вільної АЛК

1. Прямий антиоксидантний потенціал

Вільна АЛК в плазмі крові після перорального або внутрішньовенного введення являє собою потужну окислювально-відновну молекулу з прямою і непрямою антиоксидантною дією. І АЛК, і її відновлена форма — DHLA здатні зв'язувати вільні радикали в культурі клітин. Однак актуальність прямого видалення вільних радикалів *in vivo* вважається сумнівною. По-перше, тканинна концентрація пероральної АЛК вдсятеро нижча, ніж в інших добре відомих антиоксидантів (наприклад, вітамін С і глутатіон). По-друге, *in vitro* дослідження

показують, що АЛК швидко виводиться з внутрішньоклітинного компартмента.

2. Регенерація окислювально-відновних молекул

Важлива роль АЛК в регенерації інших антиоксидантів пояснюється потужним спільним антиоксидантним ефектом. АЛК є сильним відновлювальним агентом для деяких антиоксидантів, таких як вітаміни С і Е, коензим Q10. Регенерація цих антиоксидантів ефективно «рециркулює» їх, таким чином, їх повторна реактивація сприяє багаторазовому пригнічуванню вільних радикалів (активні форми кисню та азоту).

3. Збільшення кількості антиоксидантних ферментів

АЛК здатна збільшувати внутрішньоклітинний синтез глутатіону (GSH) за рахунок активації Nrf2 або фактору 2, пов'язаного з ядерним фактором еритроїд 2. У відповідь ядерна ДНК експресує глутатіон. Крім того, АЛК знижує співвідношення цистину до цистеїну (субстрат, який обмежує швидкість синтезу GSH), що веде до його більшої доступності.

4. Хелатування металів (інактивація важких і токсичних металів)

Вільні метали, у тому числі такі мінерали, як мідь і залізо, а також токсичні сполуки, такі як миш'як та ртуть, можуть пошкоджувати тканини внаслідок окислювальних механізмів. АЛК здатна пом'якшувати токсичність іонів металів для різних тканин, безпосередньо хелатуючи їх, тим самим запобігаючи їх окислювальній дії (наприклад, реакція Фентона).

5. Сенсibilізація до інсуліну / поглинання глюкози

Активация 5'-аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази (AMPK) в м'язах дає можливість поліпшити надходження глюкози. Було показано, що АЛК запобігає гіперглікемічному зниженню [рецептори, які активуються пероксисомними проліфераторами] PPAR-гамма.

6. Протизапальний ефект

АЛК пригнічує активацію ядерного фактору каппа В (NF-κB). У результаті він не може проникнути з цитоплазми крізь ядерну оболонку в ядро і зв'язатися з промоторною областю багатьох «запальних» генів. Отже, спостерігається зниження експресії цих генів.

7. Інгибування кінцевих продуктів глікозилювання (AGE)

Глікозилювання білків — один із механізмів діабетичних пошкоджень. АЛК, а також її окислена форма DHLA можуть запобігати утворенню глікозилюваних білків, включаючи альбумін. Однак варто зазначити, що при цьому не відбувається запобігання глікозилюванню ліпідів плазми.

8. Підтримка NO-опосередкованого розширення судин

Активні форми кисню порушують опосередковану оксидом азоту (NO) вазодилатацію, а плазматичний антиоксидант АЛК дає можливість пом'якшити цей ефект. Крім того, АЛК відновлює фосфорилування ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), що сприяє поліпшенню функції ферменту і кращій вазодилатації, опосередкованій NO.

Продовження на стор. 7.

ВПЕРШЕ!

Для хворих на цукровий діабет 2 типу

РАЙЗОДЕГ® — розумне рішення для БАЗАЛ+ терапії

Райзодег® — перший препарат,
що містить базальний інсулін
ультратривалої дії і болюсний
інсулін в одній шприц-ручці¹⁻³

✓ Успішне зниження HbA1c¹⁻³

⚡ Менший ризик гіпоглікемії
у порівнянні з гларгіном
100 Од³

✍ Гнучкість у виборі часу
введення та менша кількість
ін'єкцій^{1, 4}

* Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу
РАЙЗОДЕГ® ФЛЕКСТАЧ® (RYZODEG® FLEXTOUCH®)

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 18.03.2020 № 673. Реєстраційне посвідчення № UA/14281/01/01.

Склад: діючі речовини: інсулін дегludeк, інсулін аспарт; 1 мл розчину містить 100 ОД інсуліну дегludeк/інсулін аспарт*, який містить 70 % інсуліну дегludeк (еквівалентно 2,56 мг) та 30 % інсуліну аспарт (еквівалентно 1,05 мг). 1 попередньо наповнена шприц-ручка містить 3 мл розчину, що еквівалентно 300 ОД інсуліну дегludeк/інсулін аспарт; **допоміжні речовини:** гліцерин; метакрезол; фенол; натрію хлорид; цинку ацетат, дигідрат; кислота хлористоводнева (для корекції pH); натрію гідроксид (для корекції pH); вода для ін'єкцій. *вироблений за технологією рДНК в *Saccharomyces cerevisiae*. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Основні фізико-хімічні властивості:** прозора рідина без каламуті, практично не містить механічних включень. **Фармакотерапевтична група.** Травний тракт і метаболізм. Препарати, що використовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги для ін'єкцій, комбінації інсулінів короткої дії з інсулінами середньої та тривалої дії. Код АТХ A10A D06. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 2 років. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до інсуліну дегludeк, інсуліну аспарт або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози.** **Дозування.** Препарат Райзодег® ФлексТач® — розчинний препарат інсуліну, що складається з базального інсуліну ультратривалої дії — дегludeк та прандіального інсуліну швидкої дії — аспарт. Препарат можна вводити один або два рази на добу з основним прийомом їжі. За необхідності пацієнт може змінити час введення препарату, за умови що препарат Райзодег® ФлексТач® при прийомі один раз на добу застосовується разом з основним прийомом їжі. Пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу препарат можна вводити окремо або в комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами чи в комбінації з болюсним інсуліном. Пацієнтам з цукровим діабетом 1-го типу препарат застосовують у комбінації з інсуліном короткої/швидкої дії під час додаткових прийомів їжі. Дозування препарату визначається відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Рекомендації щодо коригування дози в першу чергу базуються на вимірюваннях глюкози в плазмі крові натще. Як і у разі застосування інших препаратів інсуліну, корекція дози може також бути потрібна при зміні пацієнтами фізичної активності або звичного раціону харчування, при супутніх захворюваннях. **Побічні реакції.** Найчастішим побічним ефектом, про який повідомлялося під час лікування, є гіпоглікемія. Нижче наведено перелік побічних реакцій, що базуються на даних клінічних досліджень. Побічні реакції класифіковано за частотою та класами систем органів згідно з MedDRA. За частотою виникнення ці реакції було розподілено на ті, що виникають дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), з невідомою частотою (не можна визначити на основі наявних даних). **З боку імунної системи:** рідко — реакції гіперчутливості, кропив'янка. **З боку харчування та обміну речовин:** дуже часто — гіпоглікемія. **З боку шкіри і підшкірної клітковини:** невідома частота — ліподистрофія. **Генералізовані порушення і порушення в місцях ін'єкцій:** часто — реакції в місці введення; нечасто — периферичний набряк. **Термін придатності.** 2,5 року. **Умови зберігання.** Зберігати у холодильнику при температурі 2–8 °C (не надто близько від морозильної камери). Не заморозувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігати шприц-ручку з надітим ковпачком. Шприц-ручку після першого відкриття зберігати при температурі не вище 30 °C. Можливе зберігання у холодильнику при температурі 2–8 °C. Використати протягом 4 тижнів. Після кожної ін'єкції шприц-ручку слід знову закривати ковпачком з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник/заявник.** А/Т Ново Нордиск/ Novo Nordisk A/S. **Дата останнього перегляду.**

Посилання: 1. Затверджена Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Райзодег® ФлексТач® 2. Fulcher G, Christiansen JS, Bantwal G, et al; on behalf of the BOOST: Intensify Premix I Investigators. Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial. Diabetes Care. 2014;37(8):2084–2090. 3. Onishi Y, Ono Y, Rabol R, Endahl L, et al. Superior glycaemic control with once daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial. Diabetes Obes Metab. 2013;15(9):826–832. 4. Phillis-Tsimikas A, Astamirova K, Gupta Y, et al. Similar glycaemic control with less nocturnal hypoglycaemia in a 38-week trial comparing the IDegAsp co-formulation with insulin glargine U100 and insulin aspart in basal insulin-treated subjects with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2019;147:157–165.

* Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат. ** Ново Нордиск®. *** Райзодег® — інсулін дегludeк та інсулін аспарт (технологія рДНК) для підшкірного введення. Представлена інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики.

ТОВ «Ново Нордиск Україна» вулиця Болсуновська, будинок 13-15, 01014, Київ, Україна, тел.: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01, www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.diabet.org.ua

Практичні аспекти індивідуалізації інсулінотерапії в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

10-12 червня відбулося чергове засідання добре відомого науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога». Структуру заходу було побудовано з урахуванням питань, з якими найчастіше стикаються як ендокринологи, так і лікарі суміжних спеціальностей у своїй рутинній практиці. Саме інтерактивний підхід до презентації доповідей забезпечує належний рівень засвоєння актуальної інформації в області ендокринології та метаболічних порушень, щоби в подальшому впроваджувати її в практичну лікарську діяльність. Спікери у своїх доповідях освітили широкий спектр важливих тем, зокрема патологію гіпофізу, щитоподібної та парашитоподібних залоз, аспекти жіночого та чоловічого репродуктивного здоров'я та завжди актуальні проблеми діабетології.



Особистим досвідом індивідуалізації інсулінотерапії (ІТ) у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу на прикладі реальних клінічних випадків поділилася завідувачка кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Аліна Мечиславівна Урбанович.

Клінічний випадок 1 Фізикально-лабораторні характеристики пацієнта

Пацієнтка К., 59 років, зі стажем ЦД 2 типу 12 років, звернулася зі скаргами на прибавку у вазі 5 кг за рік, профузну пітливість уві сні, яскраві сновидіння, періодичні периферичні набряки. Хвора підозрювала, що ці симптоми були пов'язані з гіпоглікемією, тому періодично неконтрольовано зменшувала дозу інсуліну ввечері, що супроводжувалося вираженою гіперглікемією зранку.

На момент первинної консультації вага пацієнтки становила 82 кг при зрості 165 см (індекс маси тіла (ІМТ) = 30,15 кг/м²), рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) – 9,1%.

Супутні захворювання включали дисліпідемію та артеріальну гіпертензію, які були діагностовані 15 років тому. Крім того, останні 10 років пацієнтка перебуває на обліку в психіатра та періодично приймає антидепресанти.

Лікування на момент звернення: інсулін НПХ 42 Од у 2 прийоми, метформін 2000 мг,

бісопролол 5 мг, лозартан 50 мг, розувастатин 20 мг.

Пацієнтці провели 24-годинний моніторинг рівня глікемії, який виявив повну відсутність компенсації ЦД, з епізодами гіпо- та гіперглікемії. Нічна гіпоглікемія реєструвалася о 3:00, а рівень глюкози плазми під час епізодів гіперглікемії підіймався понад 17 ммоль/л, що відображено на рисунку 1.

Вибір препарату для цукрознижувальної терапії

Отримані показники однозначно потребували зміни цукрознижувальної терапії (ЦЗТ). Виявлені скачки рівня глюкози плазми пов'язані з добовою варіативністю дії базального інсуліну НПХ, тому було прийняте рішення перейти на більш сучасні аналоги інсуліну.

Варіативність дії різних видів інсуліну оцінювалася в низці клінічних досліджень, результати яких відображені на рисунку 2 (Heise et al., 2012).

Як можна побачити з рисунка, добова варіативність дії менша в аналогових інсулінів проти інсуліну НПХ, а найкращий профіль варіативності серед них однозначно має інсулін деглюдек (препарат Тресіба® ФлексТач® від фармацевтичної компанії Novo Nordisk, Данія). Це забезпечує високу прогнозованість дії і, відповідно, робить деглюдек найбільш безпечним для пацієнтів.

У дослідженні Heise вивчалася прогнозованість дії інсуліну деглюдек в порівнянні з інсуліном гларгін 100 і гларгін 300. Індивідуальна варіативність цукрознижувального впливу, що оцінювався за площею під фармакокінетичною кривою, яка описує залежність «концентрація/час» для швидкості інфузії глюкози (AUC_{GIR}), зображена на рисунку 3.

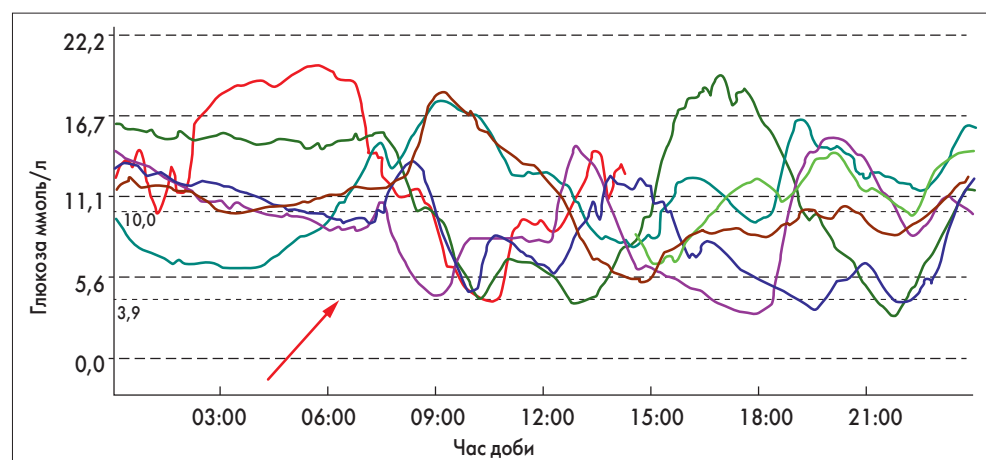


Рис. 1. Результат 24-годинного моніторингу глікемії пацієнтки К. при первинному зверненні

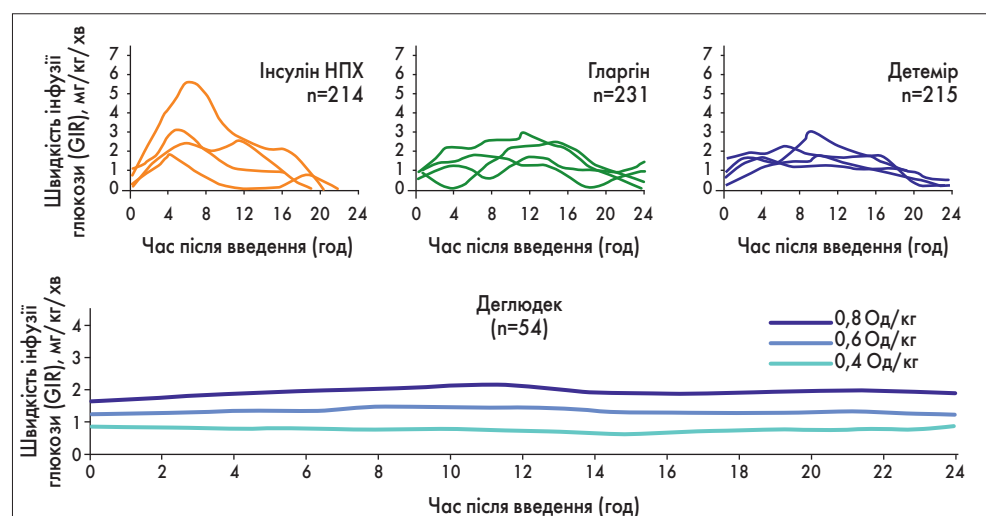


Рис. 2. Варіативність дії базальних інсулінів

Таким чином, інсулін деглюдек краще імітує ендогенну базальну секрецію та дію інсуліну, ніж гларгін 100/300.

В Європейському багатоцентровому ретроспективному обсерваційному дослідженні EU-TREAT оцінювалася ефективність інсуліну деглюдек після переведення з інших базальних інсулінів у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типу (Siegmond T. et al., 2017; Schultes B. et al., 2017).

Дослідження тривало 6-12 міс та охопило 2550 пацієнтів, серед яких 70% мали підвищений ризик гіпоглікемії. Критеріями включення були ЦД 1 або 2 типу та використання базального інсуліну (± болюсний інсулін) протягом ≥6 міс до переведення на інсулін деглюдек. Мінімум інформації, необхідний для участі в дослідженні, включав вік, рівень HbA_{1c}, тривалість лікування інсуліном, значення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за останні 12 місяців.

Первинною кінцевою точкою була динаміка HbA_{1c} за 6 міс після переведення на інсулін деглюдек. Вторинні кінцеві точки включали динаміку: HbA_{1c} за 12 міс після переведення на інсулін деглюдек, глікемії натще, середніх доз базального і болюсного інсулінів, частоти епізодів гіпоглікемії та маси тіла через 6 та 12 міс після переведення на інсулін деглюдек.

Основними причинами переходу з інших базальних інсулінів на інсулін деглюдек були висока варіативність глікемії, високий ризик гіпоглікемії та висока доза інсуліну. Останнє напряму пов'язане з підвищенням вірогідності розвитку онкологічних захворювань. Детальна структура індивідуальних особливостей пацієнтів, які були кандидатами для переходу на терапію інсуліном деглюдек, показана на рисунку 4.

Результати дослідження EU-TREAT виявилися вражаючими. Уже через 6 міс спостереження в пацієнтів із ЦД 1 типу, які отримували інсулін деглюдек, спостерігалася зниження частоти всіх гіпоглікемії на 21%, легких нічних – на 44% (через 12 міс – на 52%) та тяжких – на 85%. У пацієнтів із ЦД 2 типу динаміка була ще краще. Через півроку лікування інсуліном деглюдек загальна частота гіпоглікемії знизилася на 61%, легких нічних – на 90%, а тяжких – на 92%. Через рік спостереження в пацієнтів на інсуліні деглюдек взагалі не було зареєстровано тяжких гіпоглікемії. Ще однією важливою перевагою переходу на інсулін деглюдек було зниження дози інсуліну, яку отримують пацієнти (рис. 5).

Як показали результати, лікування інсуліном деглюдек уже через 6 міс демонструє зниження місячної дози інсуліну і, своєю чергою, ускладнень, пов'язаних із хронічним передозуванням інсуліну, на 75 Од у пацієнтів із ЦД 2 типу та аж на 150 Од у хворих на ЦД 1 типу.

Оскільки глікемічний профіль пацієнтки К. характеризувався значною варіативністю глікемії та схильністю до гіпоглікемії, саме інсулін деглюдек (Тресіба® ФлексТач®) був обраний в якості ЦЗТ в доповнення до метформіну.

Розрахунок дози інсуліну

Необхідно враховувати той факт, що пацієнтам із ЦД 2 типу слід знизити дозу на 20% від дози попереднього базального інсуліну, з подальшим індивідуальним підбором дози, при переході на деглюдек з:

- базального інсуліну, який застосовувався 2 рази на день;
- інсуліну гларгін 300 Од/мл.

Пацієнтка К. отримувала 42 Од інсуліну НПХ, тому при переході на інсулін деглюдек дозу було зменшено на 20%, тобто до 34 Од/добу.

Титрувати інсулін деглюдек потрібно 1 раз на тиждень, оцінюючи середній рівень глікемії перед сніданком за попередні 3 дні. Корекція дози відповідно до рівня глікемії відображена в таблиці 1.

Результати лікування

Окрім змін у ЦЗТ пацієнтка була повторно проконсультована психіатром і отримала відповідну корекцію порушень настрою, що підвищило прихильність хворої до лікування в цілому. Динаміка результатів терапії та 24-годинний моніторинг рівня глікемії через 3 міс терапії інсуліном деглюдек показані в таблиці 2 та на рисунку 6.

Уже через 3 міс після переходу на деглюдек у пацієнтки мінімізувалася варіативність глікемії, не реєструвалися епізоди гіпоглікемії, а рівень HbA_{1c} знизився на 1,5%, тому можна очікувати, що при наступному контролі він досягне цільових 7%. Крім покращення лабораторних показників відбулися позитивні зміни і в якості життя пацієнтки: вона схудла на 2 кілограми, настрій її покращився, зросла активність.

Таким чином, інсулін деглюдек дає можливість не тільки ефективно контролювати ЦД пацієнтам зі значною варіативністю глікемії та ризиком виникнення гіпоглікемії, але й досягти

Продовження на стор. 6.

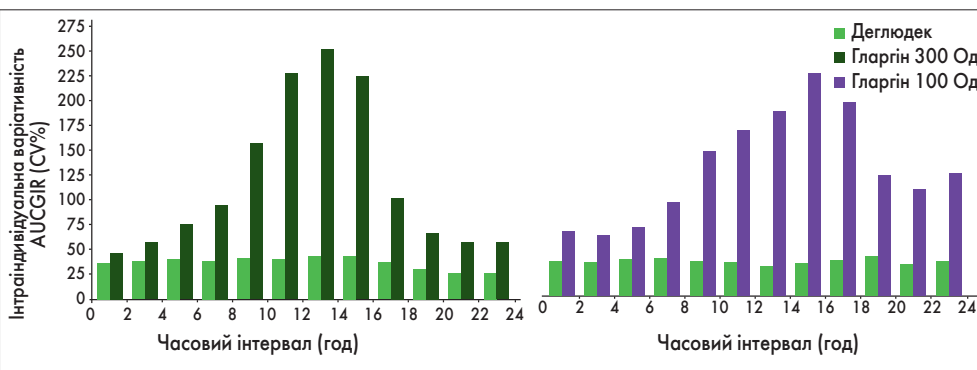


Рис. 3. Порівняння щоденної варіативності дії інсулінів деглюдек, гларгін 100 та гларгін 300

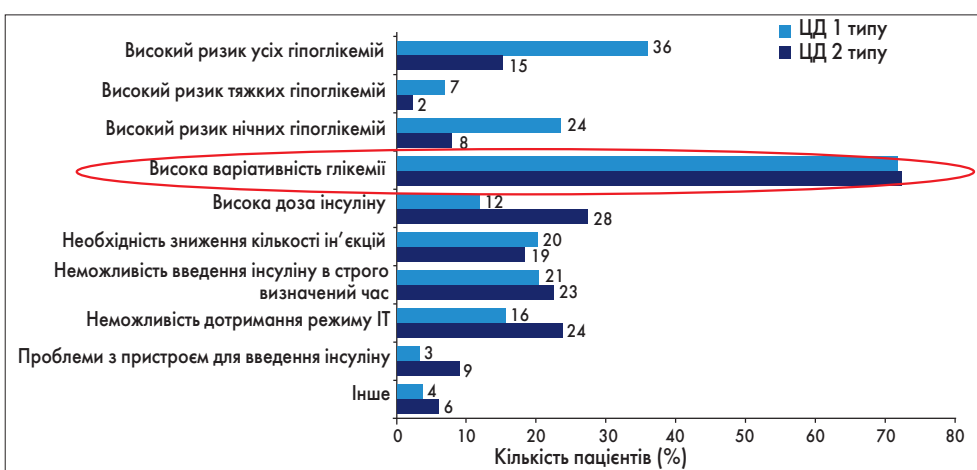


Рис. 4. Причини переходу на інсулін деглюдек (EU-TREAT)

Практичні аспекти індивідуалізації інсулінотерапії в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Продовження. Початок на стор. 5.

цього завдяки нижчій дозі інсуліну, що оберігає пацієнтів від деяких серйозних ускладнень, зокрема підвищеного ризику розвитку онкологічних захворювань.

Клінічний випадок 2
Фізикально-лабораторні характеристики пацієнта
Пацієнт Б., 48 років, стаж ЦД 2 типу 7 років. На момент первинного звернення вага хворого становила 98 кг при зрості 181 см (ІМТ=29,99 кг/м²), рівень HbA_{1c} – 8,95%.

З анамнезу життя відомо, що хворий працює на митниці за графіком «доба через три», тому регулярно піддається впливу стресових ситуацій і нерегулярно харчується. При огляді: [артеріальний тиск] АТ – 150/90 мм рт. ст., [частота серцевих скорочень] ЧСС – 76/хв, периферичних набряків немає.

Супутні захворювання: дисліпідемія та артеріальна гіпертензія, діагностовані 8 років тому.

Лікування на момент звернення: метформін 850 мг 3 р./добу, дапагліфлозін 10 мг/добу, олмесартан 40 мг, розувастатин 10 мг.

Пацієнта дообстежили та отримали такі результати біохімічних досліджень:

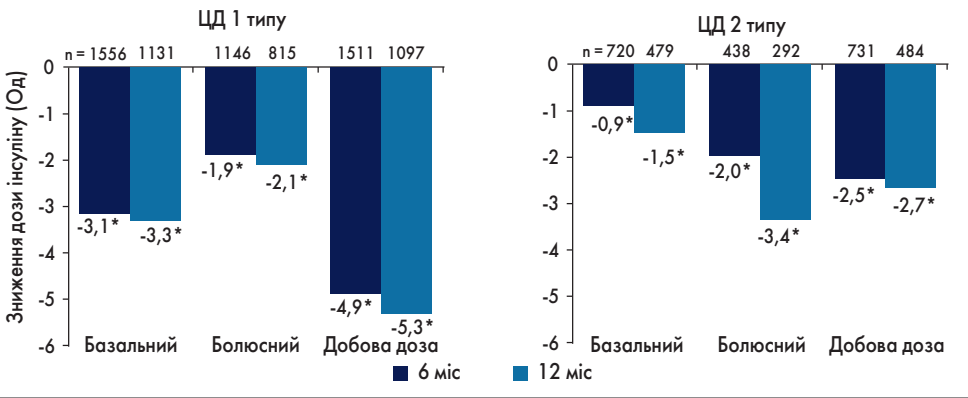


Рис. 5. Зниження дози інсуліну після переведення на інсулін Тресіба (EU-TREAT)

Таблиця 1. Титрування деглюдек у дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу (Zinman B. et al., 2012; Rodbard H.W. et al., 2013; Garber A.J. et al., 2012; Onishi Y. et al., 2013; Meneghini L. et al., 2013)	
Середній рівень глікемії перед сніданком за 3 попередні дні, ммоль/л	Корекція дози, Од
<3,1*	-4 (якщо доза >45 Од, знизити на 10%)
3,1-3,9*	-2 (якщо доза >45 Од, знизити на 5%)
Цільовий рівень 4,0-4,9	0
5,0-6,9	+2
7,0-7,9	+4
8,0-8,9	+6
≥9,0	+8

Примітка. *Якщо немає визначеної причини низького рівня цукру в крові (наприклад, пропуск їжі або фізичне навантаження).

Таблиця 2. Результати лікування пацієнтки К. інсуліном Тресіба® ФлексТач®

Показник	Початковий візит	Призначена терапія	Через 1 міс	Через 3 міс
ГПН, ммоль/л	12,4		7,5	6,5
ГПП, ммоль/л	13,6		9,1	8,0
HbA _{1c} , %	9,1			7,6
Вага, кг	82,0	82,0	81,5	80,0
ПЦЗП	Мф – 2000	Мф – 2000	Мф – 2000	Мф – 2000
Добова доза інсуліну НПХ	42 Од	Т – 34 Од	Т – 38	Т – 40 Од

Примітки: ГПН – глюкоза в плазмі натще; ГПП – глюкозоподібний пептид; ПЦЗП – пероральні цукрознижувальні препарати; Мф – метформін; Т – деглюдек.

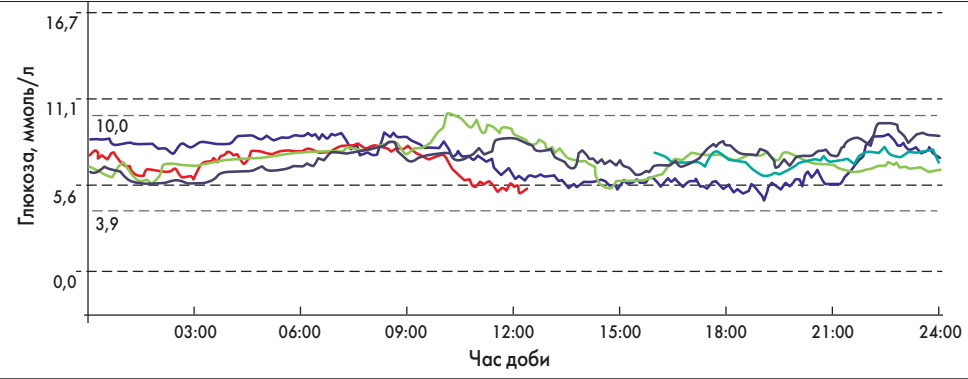


Рис. 6. Результат 24-годинного моніторингу глікемії пацієнтки К. через 3 міс після переходу на інсулін деглюдек

Таблиця 3. Ефективність і безпека інсуліну деглюдек/аспарт (Райзодег®) у порівнянні з інсуліном гларгін в інсулін-наївних пацієнтів із ЦД 2 типу: дослідження START 1 та JAPAN (Onishi et al., 2013)

Показники	JAPAN Деглюдек/аспарт 1 р./день vs гларгін 100 Од	START 1 Деглюдек/аспарт 1 р./день vs гларгін 100 Од
Зниження HbA _{1c}	1,3%	1,7%
Зниження ГПН від початкового рівня	3,3 ммоль/л	3,5 ммоль/л
Зниження ГПП проти інших режимів	-0,15 ммоль/л	-0,51 ммоль/л
Нічні гіпоглікемії	-25%	-75%
Добова доза інсуліну	Однакова	Однакова

Примітка. ГПП – постпрандіальна глікемія.

Таблиця 4. Результати лікування пацієнта Б. інсуліном Райзодег®

Показник	Початковий візит	Призначена терапія	Через 1 міс	Через 3 міс
ГПН, ммоль/л	10,1		7,0	6,4
ГПП, ммоль/л	11,8		8,9	7,8
HbA _{1c} , %	8,95			7,18
Вага, кг	98,0	98,0	98,3	97,3
ПЦЗП	Мф – 2550 F – 10	Мф XR – 2000; F – 10	Мф XR – 2000 F – 10	Мф XR – 2000 F – 10
Добова доза інсуліну		НПХ – 14	НПХ – 28 R – 28	R – 38
		0,14 Од/кг	0,28 Од/кг	0,39 Од/кг

Примітки: F – дапагліфлозін; R – деглюдек/аспарт.

креатинін плазми – 6,47 мкмоль/л, ШКФ – 109 мл/хв/1,73м², холестерин – 6,47 ммоль/л, [ліпопротеїни низької щільності] ЛПНЩ – 4,7 ммоль/добу, [аспартатамінотрансфераза] АСТ – 49 Од/л, [аланінамінотрансфераза] АЛТ – 51 Од/л. Глікемія впродовж доби коливалася в межах 9,0-15,0 ммоль/л.

Цільовий показник HbA_{1c} становив 6,5-7,0%, тому були внесені зміни в ЦЗТ: метформін 850 мг 3 р./добу був замінений на метформін XR2000 1 р./добу та було призначено 14 Од інсуліну НПХ. Дозу дапагліфлозину не корегували. За час перебування в стаціонарі дозу інсуліну НПХ було дотитровано до 28 Од/добу.

Через 2 тиж після стаціонарного лікування в пацієнта, який перебував на роботі, унаслідок стресової ситуації розвинувся гіпоглікемічний стан, який потребував виклику «швидкої».

Вибір препарату для ЦЗТ

З анамнезу пацієнта відомо, що режим його харчування був абсолютно нерегульованим: він міг цілий день не їсти на роботі, а ввечері перед сном переїдав. При застосуванні інсуліну НПХ, який характеризується найвищою серед базальних інсулінів варіативністю, це загрожує виникненням гіпоглікемії. Таким чином, потрібен інсулін, який, з одного боку, ефективно знижує рівень HbA_{1c} та рідко викликає гіпоглікемії, а з другого – може індивідуально вводитися пацієнтом під найбільший прийом їжі.

У програмі клінічних досліджень BOOST оцінювався інсулін деглюдек/аспарт (Райзодег®) проти інсуліну гларгін в якості препарату для старту ІТ в пацієнтів із ЦД 2 типу (Onishi et al., 2013).

Так, відкрите 26-тижневе дослідження BOOST JAPAN охопило 296 пацієнтів, які були поділені на 2 групи: перша (n=147) отримувала деглюдек/аспарт 1 раз на день ± ПЦЗП, друга (n=149) – інсулін гларгін 100 1 раз на день ± ПЦЗП. Критеріями включення були: ЦД 2 типу; попередня терапія ≥1 ПЦЗП понад 3 міс в максимальній дозі; HbA_{1c} 7,0-10,0%; ІМТ ≤35 кг/м², вік ≥20 років.

Стартова доза інсуліну в обох групах дослідження становила 10 Од 1 раз на добу. Деглюдек/аспарт вводився 1 раз на день під найбільший прийом їжі за рішенням пацієнта, а інсулін гларгін 100 Од – 1 раз на день перед сніданком або нічним сном (за рішенням пацієнта).

Вплив інсулінів деглюдек/аспарт та гларгін 100 на динаміку HbA_{1c} і ризик гіпоглікемії та нічної гіпоглікемії відображені на рисунку 7.

Таким чином, деглюдек/аспарт 1 раз на день, якщо порівняти з інсуліном гларгін 100 Од, більш ефективно знижував рівень HbA_{1c}, глікемію натще та після прийому їжі і водночас на 27% рідше викликав епізоди гіпоглікемії і на 25% – нічної гіпоглікемії.

У таблиці 3 представлені основні первинні й вторинні кінцеві точки, отримані в дослідженні BOOST JAPAN та START 1, результати якого зіставні з висновками BOOST JAPAN.

Через епізоди гіпоглікемії та нерегулярне харчування, характерні для нашого пацієнта, було прийняте рішення перейти на інсулін деглюдек/аспарт.

Розрахунок дози інсуліну

Перехід на препарат інсуліну деглюдек/аспарт з інших інсулінів не викликає жодних труднощів, адже пацієнти можуть бути переведені на деглюдек/аспарт у тій самій добовій дозі базального інсуліну, яку вони отримували раніше.

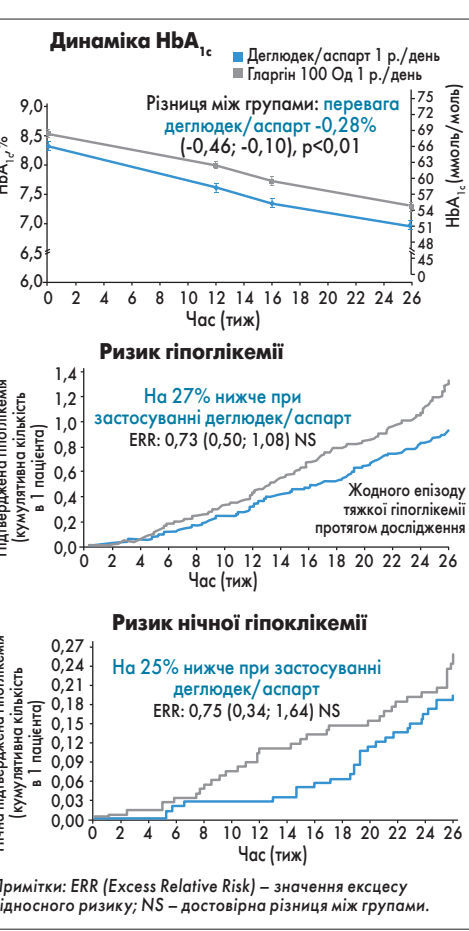


Рис. 7. Результати дослідження BOOST JAPAN

Титрування дози здійснюється 1 раз на тиждень, з огляду на середнє значення рівня ГПН за попередні 3 дні. Схема титрування проста: при ГПН вище цільової додається 2 Од інсуліну, при ГПН нижче цільової віднімається 2 Од інсуліну, а при досягненні цільових значень доза не змінюється.

Результати лікування

Через 3 міс лікування інсуліном деглюдек/аспарт у пацієнта стабілізувалися показники глікемії, рівень HbA_{1c} практично досягнув бажаного, були відсутні прояви гіпоглікемії, які значуще погіршували якість життя хворого та загрозували виникненням низки серйозних ускладнень. Основні результати терапії представлені в таблиці 4.

Інсулін деглюдек/аспарт – це легкий старт ІТ, який дає можливість триваліше контролювати рівень глікемії натще і після прийому їжі, застосовуючи всього один препарат. Простота використання, а саме – введення інсуліну під найбільший прийом їжі, та менший ризик виникнення гіпоглікемії, особливо вночі, забезпечують високу прихильність хворих до лікування. Деглюдек/аспарт ідеальний для активних працюючих людей з нерегулярним графіком роботи та харчування, оскільки дає можливість досягти ефективного контролю ЦД, не змінюючи при цьому звичний ритм життя.

Таким чином, на вибір цукрознижувальної тактики, крім цільового рівня HbA_{1c}, впливає ще низка клініко-лабораторних показників, починаючи від глікемічного профілю й способу життя пацієнтів до особливостей їхнього психоемоційного стану, що обов'язково слід урахувати для оптимальної індивідуалізації лікування хворих на ЦД.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ганна Кирпач

Тіна Качор, доктор натуропатії з онкології, США

Роль альфа-ліпоєвої кислоти в комплексній терапії цукрового діабету

Огляд літератури

Продовження. Початок на стор. 3.

Предіабет/діабет — актуальна патофізіологія

Окислювальний стрес у формі внутрішньоклітинних активних форм кисню та азоту (ROS і RNS відповідно) вважається причинним фактором розвитку ЦД 2 типу. І навпаки, гіперглікемія посилює окислювальний стрес. Порочний цикл окислення врешті-решт призводить до діабетичних ускладнень, таких як нейропатії, атеросклероз і катаракта. Порушення цього циклу за допомогою методів лікування, які перешкоджають утворенню ROS і RNS, може уповільнити або навіть запобігти розвитку ЦД 2 типу та його ускладнень.

Чутливість до інсуліну

Роль АЛК як інсулін-сенситілізуючого агента для клітин була визнана із середини 1990-х років. У 1995 р. дослідження за участю 13 хворих на діабет 2 типу, які отримували одноразову інфузію АЛК (1000 мг), показало 50% зниження стимульованого інсуліном видалення глюкози проти пацієнтів, які отримували плацебо. Відтоді численні дослідження підтвердили роль АЛК як агента, що підвищує чутливість до інсуліну. Оpubлікований 2018 року метааналіз 24 досліджень показав, що АЛК покращує гомеостаз глюкози, а також ліпідні профілі в пацієнтів із метаболічним синдромом.

Роль АЛК у хворих на предіабет і ЦД (1 і 2 типу) має вражаючу кількість доказів

АЛК рекомендується хворим на предіабет і ЦД, можливо, завдяки здатності запобігати прогресуванню ЦД 2 типу. Високе споживання фруктози, особливо кукурудзяних сиропів із високим вмістом фруктози або сиропів з агави, причетне до порушення регуляції глюкози. Тому АЛК може знизити ризик ожиріння й діабету в тих, хто захоплюється популярними західними дієтами з високим вмістом фруктози.

У дослідженні за участю пацієнтів із ЦД 74 учасники були розділені на 4 групи для прийому: 600 мг АЛК перорально 1 р./день, 2 р./день, 3 р./день та плацебо. У пацієнтів, які отримували АЛК, спостерігалось значне збільшення інсуліно-стимульованого видалення глюкози, якщо порівняти з плацебо, але воно не залежало від добової дози АЛК. Це показує, що 600 мг АЛК може бути достатньо для поліпшення чутливості до інсуліну.

У випробуванні за участю підлітків із ЦД 1 типу АЛК (400 мг 2 р./день, ліофілізована рацемічна суміш) разом із дієтою з високим вмістом антиоксидантів (здатність поглинання радикалів кисню [ORAC] = 10 000/день; n=25) порівнювалася з тою самою дієтою + плацебо (n=27). У контрольній групі (n=19) не було ані особливої дієти, ані АЛК. У 1-й групі (n=25) зазначалося значуще поліпшення ендотеліальної функції проти інших двох груп (тонометрія периферичної артерії з реактивною гіперемією), а також зниження кількості необхідного добового інсуліну.

Діабетична периферична нейропатія

ПН характеризується сенсомоторними симптомами, такими як оніміння, поколювання, відсутність чутливості до вібрації та порушення пропріоцепції, і серйозними наслідками стосовно якості життя хворого. Дослідження показують, що ПН спостерігається в пацієнтів із предіабетом і ЦД приблизно з однаковою частотою від 30 до 50%. Доведено, що АЛК (її пероральний прийом або внутрішньовенне введення) ефективна в зменшенні симптомів ДПН.

АЛК 600 мг внутрішньовенно щодня протягом 3 тиж є найкращою доведеною схемою терапії для полегшення симптомів ДПН. У кількох дослідженнях, де АЛК застосовувалася внутрішньовенно, учасники продовжували приймати пероральні дози в рамках дизайну дослідження.

Оральний прийом АЛК виявив суперечливі результати при терапії ДПН. Деякі випробування з використанням АЛК в дозі до 600 мг/добу перорально продемонстрували її корисність, водночас інші випробування із застосуванням пероральних доз до 1800 мг в день не показали позитивного ефекту. Крім того, при високих дозах (1800 мг/день) зареєстровані побічні ефекти — нудота і рефлюкс.

Порівняльне дослідження прийому пероральних доз 600 мг, 1200 мг і 1800 мг/д показало, що в усіх групах спостерігалось зменшення симптомів ДПН. Оскільки при прийомі більш високих доз зазначається більша ймовірність небажаних ефектів, раціональним є такий клінічний підхід: починати прийом АЛК з низьких доз (600 мг/добу), а потім повторно оцінювати симптоми й коригувати дозу препарату в разі потреби.

Виявилося, що суб'єктивні показники нейропатії в пацієнтів покращуються на тлі терапії АЛК навіть тоді, коли об'єктивні показники нервової провідності не змінюються. У дослідженні взяли участь 32 пацієнти з ЦД, ускладненим ДПН, які приймали АЛК 600 мг/день. Дослідження провідності литкового нерва не показало змін через 3 місяці. Однак суб'єктивні симптоми, виміряні за допомогою NSS (Neuropathy Symptom Score — шкала симптомів нейропатії), дійсно значно покращилися за той же період.

Ці результати збігаються з даними великого багаточентрового когортного дослідження NATHAN-1, в якому для оцінки результатів використовувалися суб'єктивні та нейрофізіологічні показники при пероральному застосуванні АЛК 600 мг/день у 460 пацієнтів із ДПН протягом 4 років. Дослідження показало значне поліпшення самопочуття пацієнтів після суб'єктивної оцінки нейропатії водночас із відсутністю зафіксованих нейрофізіологічних змін. Автори зазначили, що АЛК приводить до «клінічно значущого поліпшення і запобігання прогресуванню нейропатичних порушень, а також добре переноситься».

Обговорення

Основна роль перорального і внутрішньовенного введення АЛК — антиоксидантна: вона вловлює і зв'язує вільні радикали. Крім того, вільна АЛК здатна регенерувати інші внутрішньоклітинні антиоксиданти (вітаміни С, Е і глутатіон) і підвищувати внутрішньоклітинну антиоксидантну здатність за допомогою активації Nrf2-сигналу елемента антиоксидантної відповіді. Вільна АЛК пов'язує метали з високою окислювально-відновною активністю (наприклад, залізо) і пригнічує NADPH-опосередковане утворення супероксидних вільних радикалів.

Виявлено також, що крім протизапальної дії завдяки зниженню оксидативного стресу АЛК має опосередковану протизапальну властивість унаслідок пригнічення активації фактора NF-κB.

У систематичному огляді та метааналізі 18 досліджень з використанням АЛК у пацієнтів із метаболічним синдромом виявлено значне зниження в них рівня С-реактивного білка, а також фактору некрозу пухлини-альфа (TNF-α) і інтерлейкіна (IL)-6.

Проте не в усіх дослідженнях із використанням ліпоєвої кислоти повідомлялося про поліпшення окисного або запального статусу. Дослідження за участю 135 хворих на ЦД 2 типу, які ведуть малорухливий спосіб життя (середній вік = 64 роки, середній [індекс маси тіла] ІМТ=28,5 кг/м²), виявило відсутність змін у показниках окислення (супероксиддисмутаза — SOD), глутатіонпероксидази (GPx) або запалення (CRP, TNF-α, IL-6, -8 і -10) після 6 міс перорального прийому рацемічної АЛК в дозі 600 мг/день. Також не спостерігалось значущих

змін у рівні глікозильованого гемоглобіну або 8-ізопростану.

Це дослідження продемонструвало, що АЛК доцільно розглядати як доповнення до дієти, яка вже рясніє антиоксидантним потенціалом. Автори пропонують використовувати в майбутніх дослідженнях у таких пацієнтів більш високі дози АЛК. Крім того, для досягнення кращого ефекту від препарату і більш об'єктивної його оцінки в пацієнтів із ЦД, які віддають перевагу малорухливому способу життя, їм рекомендується підвищити рухову активність і змінити свій раціон у бік здорового харчування.

Пероральний прийом і внутрішньовенне введення АЛК не можна розглядати як окреме лікування, а, ймовірно, як доповнення до інших заходів для полегшення та терапії ДПН. Дослідження показали, що симптоми нейропатії можуть бути частково зменшені завдяки зміні способу життя в цілому, зокрема збільшенню фізичних навантажень, дієті з високим вмістом овочів, фруктів і зниженню ваги. Поліфеноли, які містяться в стравах так званого середземноморського типу харчування, також можуть полегшувати симптоми ДПН або запобігати їх розвитку.

У кількох дослідженнях АЛК в лікуванні ДПН, де було продемонстровано її ефективність та корисність, спочатку вводили АЛК внутрішньовенно, а потім учасники продовжили приймати препарат перорально. Ця тактика виявилася найефективнішою для пацієнтів із ДПН.

Подальші клінічні випробування необхідно планувати таким чином, щоб знайти і використовувати постійні тимчасові точки, а також визначити двофазні ефекти різних доз.

Важливо дотримуватися деяких запобіжних заходів при використанні пероральних доз вище 600 мг/добу. АЛК — це вільна кислота, яка може зумовити різні розлади з боку шлунково-кишкового тракту, зокрема виразкову хворобу. Пацієнтам із проблемами ковтальної функції пероральний прийом АЛК протипоказаний через ризик кислотного пошкодження стравоходу.

У 2014 р. доктор медицини Бертон Берксон, який протягом багатьох десятиліть був піонером у клінічному використанні АЛК перорально і внутрішньовенно, оприлюднив невелику статтю, де нагадав практикуючим лікарям про те, що безпека і токсичність внутрішньовенного введення АЛК відомі. Берксон повідомив, що результати, отримані в дослідженні мак-как-резусів, показали — токсична доза LD50 становить від 90 до 100 мг/кг (LD50 означає, що 50% мавп померли при введенні цієї дози АЛК). При мікроскопічному дослідженні виявилося, що в усіх тварин розвинувся гострий некроз печінки з великим ушкодженням мітохондрій. У своїй практиці, продовжує Берксон, він не використовує у своїх пацієнтів дози вище 10 мг/кг, і часто внутрішньовенна доза АЛК набагато нижче 10 мг/кг. На практиці зазвичай використовують дозу 600 мг протягом 45 хв, що відповідає, за Берксоном, максимальній дозі для людини з вагою 60 кг.

Висновки

Є переконливі докази того, що АЛК можна застосовувати майже при всіх патологіях старіння: від хвороб серця до деменції. Проте роль АЛК як доповнення до раціональної дієти і здорового способу життя в пацієнтів із предіабетом і ЦД (1 і 2 типу) має ще більш переконливі докази.

У Німеччині схвалене внутрішньовенне використання АЛК також забезпечує полегшення симптомів у хворих на ДПН. На сьогодні оптимальне дозування і тривалість прийому АЛК остаточно не визначені. Найнижча доза, показана для зменшення симптомів ДПН, становить 600 мг/день, а найбільша тривалість дослідження при застосуванні такої дози склала 4 роки.

За матеріалами: Kaczor T. Highlighting Alpha Lipoic Acid in Diabetes. A review of the literature on ALA. Natural Medicine Journal. May 2020. Vol. 12. Issue 5. <https://www.naturalmedicinejournal.com/journal/2020-05/highlighting-alpha-lipoic-acid-diabetes>

Підготувала Ірина Чумак

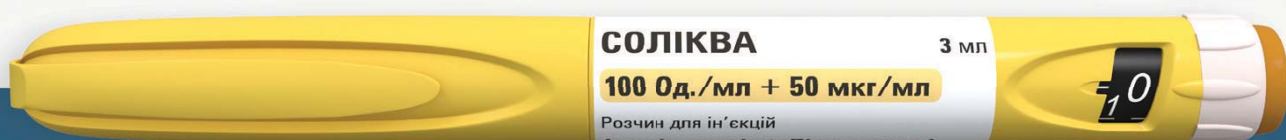
ЗАЛИШІТЬ ПОЗАДУ

високі показники HbA1c

0%



СОЛІКВА – просте рішення для компенсації ЦД 2 типу¹⁻³
без збільшення ризику гіпоглікемії та набору ваги



- Відзеркалює фізіологічну секрецію інсуліну¹
- Порівняно з ББ краще знижує HbA1c на фоні меншого ризику гіпоглікемії та зменшення маси тіла³
- Ефективно знижує глюкозу натще, після їди та HbA1 до цільового рівня²
- Краща ШКТ переносимість²
- Одна ін'єкція в день⁴

MAT-UA-2000993 implementation date 25.11.20

ББ - базал-болус. 1. Deeks E., Drugs & Therapy Perspectives (2019) 35:470-480. 2. Aroda V.R., Rosenstock J., Wysham C. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. Diabetes care, 2016; 39(11): 1972-1980. 3. Tabak AG et al. Diabetes ther 11, 305-318 (2020). 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Соліква, розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл+50 мкг/мл та 100 Од./мл+33 мкг. РП в Україні № UA/16774/01/01 та UA/16775/01/01 Наказ МОЗ України №1187 від 21.06.2018, зміни внесено: Наказ МОЗ України № 2418 від 23/10/2020.

Інформація про препарат Соліква.

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/16774/01/01 та № UA/16775/01/01 Наказ МОЗ України №1187 від 21.06.2018, зміни внесено: Наказ МОЗ України № 2418 від 23/10/2020. **Склад***. Діюча речовина: інсулін гларгін, ліксисенатид. 1 мл розчину для ін'єкцій містить 100 одиниць інсуліну гларгіну та 50 мкг ліксисенатиду (персикова ручка Соліква 10-40) або 1 мл розчину для ін'єкцій містить 100 одиниць інсуліну гларгіну та 33 мкг ліксисенатиду (оливкова ручка Соліква 30-60). **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 постпрандiальних рівнів глюкози). **Показання**. Для лікування дорослих пацієнтів із недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу з метою покращення контролю глікемії як доповнення до дієти і вправ на додаток до метформіну з інгібіторами натрій-глюкозного котранспортеру 2-го типу або без них. **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 (шприц-ручка Соліква 10-40), або 30-60 одиниць (шприц-ручка Соліква 30-60). 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 інструкціях для медичного застосування препарату, затвердженій наказом МОЗ України №1187 від 21.06.2018, зміни внесено: Наказ МОЗ України № 2418 від 23/10/2020. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилианська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

SANOFI

З М І С Т

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Практичні аспекти індивідуалізації інсулінотерапії
в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

10-12 червня 2020 року відбулося чергове засідання добре відомого науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога». Структуру заходу було побудовано з урахуванням питань, з якими найчастіше стикаються як ендокринологи, так і лікарі суміжних спеціальностей у своїй рутинній практиці. Спікери у своїх доповідях освітили широкий спектр важливих тем, зокрема патологію гіпофізу, щитоподібної та парашитоподібних залоз, аспекти жіночого та чоловічого репродуктивного здоров'я та завжди актуальні проблеми діабетології.

А.М. Урбанович 5-6

Роль альфа-ліпоєвої кислоти в комплексній терапії цукрового діабету

Альфа-ліпоєва кислота (АЛК, Alpha Lipoic Acid, ALA) при пероральному прийомі або внутрішньовенному введенні позитивно впливає на різні стани, в яких задіяні окислювальні та запальні процеси. Найбільш вивченим вважається вплив екзогенної АЛК при цукровому діабеті (ЦД). На тлі ЦД окислення призводить до розвитку гіперглікемії, яка, своєю чергою, зумовлює ще більш виражені окисні процеси, що в результаті стає причиною розвитку порочного патофізіологічного кола. АЛК, пригнічуючи окислення, здатна це коло розірвати, і це робить її перспективним засобом у лікуванні предіабету і ЦД.

Т. Качор 3, 7

Інтенсифікація цукрознижувальної терапії
за допомогою препаратів сульфонілсечовини

20 жовтня 2020 року відбулося чергове засідання в рамках науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога». Темою заходу, організованого для лікарів загальної практики – сімейної медицини, стала інтенсифікація цукрознижувальної терапії у хворих на цукровий діабет 2 типу, частка якого серед інших форм становить 85-90%, а фактична поширеність у 2-3 рази перевищує зареєстровану за зверненнями.

Ю.Б. Бельчіна 27

Результати дослідження LIRA-PRIME:

ліраглутид допомагає контролювати рівень цукру в крові на 44 тижні довше, ніж пероральні цукрознижувальні препарати

Своєчасний та ефективний контроль глікемії асоціюється зі зменшенням ризику розвитку та прогресування ускладнень цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Відомо, що в деяких пацієнтів із ЦД 2 типу пероральна монотерапія не дає можливості досягти адекватного контролю захворювання. У таких випадках лікування потребує інтенсифікації, тобто додавання ще одного цукрознижувального препарату (ЦЗП) – ін'єкційного або перорального. Результати дослідження LIRA-PRIME демонструють нові уявлення щодо ефективності ліраглутиду стосовно контролю глікемії при ЦД 2 типу. 29-31

Роль фіксованої комбінації базального інсуліну та агоніста глюканоподібного пептиду-1 в інтенсифікації лікування цукрового діабету 2 типу

На початку листопада 2020 року, за підтримки компанії Sanofi, відбулася довгоочікувана зустріч провідних експертів у галузі діабетології. Увазі учасників заходу була представлена новітня інформація щодо використання першої фіксованої комбінації інсуліну гларгін та агоніста рецептора глюканоподібного пептиду-1 ліксисенатиду. Головним доповідачем виступив один із провідних іспанських ендокринологів – доктор медицини Francisco Javier Ampudia-Blasco.

Ф.Х. Ампадія-Бласко 35-37

Мітопротекторні клінічні стратегії в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Такі патологічні зміни, як підвищення рівню глюкози в крові і використання енергетичного субстрату центральними й периферійними тканинами, зумовлює дисфункцію мітохондрій в різних органах. Мітохондрія знаходиться на перетині критичних клітинних шляхів, таких як метаболізм енергетичного субстрату, генерація активних форм кисню та апоптоз. Саме порушення цих процесів унаслідок цукрового діабету 2 типу призводить до дефіциту життєво важливих функцій, які включають метаболізм гепатоцитів, серцевий викид, скорочення скелетних м'язів, вироблення інсуліну β-клітинами і здоров'я нейронів.

G. Pagano та ін. 39-40

Метформін – нововиявлені властивості

«класичного» цукрознижувального препарату

Метформін – найвідоміший цукрознижувальний препарат першої лінії та базова терапія лікування предіабету та ЦД 2 типу. Протизапальні та імунорегуляторні властивості метформіну посилили інтерес до його вивчення в аспекті менеджменту COVID-19 у пацієнтів із предіабетом / ЦД 2 типу. Численні дослідження продемонстрували потенціал препарату щодо зменшення тяжкості перебігу COVID-19. У матеріалі наведені сучасні дані стосовно актуальності проблеми ЦД 2 типу, а також мультимодальних властивостей класичного цукрознижувального препарату метформіну – золотого стандарту лікування ЦД. 41, 43

Еспа-карб®

КАРБІМАЗОЛ







Еспа-карб таблетки 10 мг
CARBIMAZOLUM

Еспа-карб таблетки 5 мг
CARBIMAZOLUM

Діюча речовина: карбімазол



Європейське лікування гіпертиреозу за доступною ціною



www.esparma.com.ua

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Реєстр: № UA/12191/01/01, UA/12191/01/02. Склад: 1 таблетка містить карбімазолу 5 мг або 10 мг. Лікарська форма: Таблетки. Замовник: Еспарма ГмбХ, Німеччина. Виробник: Підприємство ГмбХ, Нойтраксе 82, 40721 Гельзен, Німеччина. Фармакотерапевтична група: Антигипертензивні засоби. Спрямовані проти діабету. Показання для застосування: Порушення функції щитоподібної залози, пов'язані з гіпертиреозом (гіпертиреоз). Підготовка до оперативного втручання при гіпертиреозі. Термін до 1 місяця лікування радіоактивним йодом. Протипоказання: Підвищення рівня активності карбімазолу або до нього компонентів препарату. Тіжді, які супроводжуються з боку системи крові, токсичною реакцією. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.



Українська
Асоціація
клінічних
Ендокринологів

Науково-освітній проект ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА

25-28 листопада 2020р
ОНЛАЙН
www.endotime.com.ua



EndoSchool

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 A10A E04. **Фармакологічні властивості*.** Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, який має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчинний у кислому середовищі (pH=4) розчину препарату. Після введення 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 введенного інсуліну перевищує потребу в ньому. Метаболічні та аліментарні розлади – дуже часто ($\geq 1/10$): гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини – часто ($\geq 1/100$ – $< 1/10$): ліпогіпертрофія; нечасто ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$): ліпоатрофія. Порушення загального стану та реакції в місці введення – часто ($\geq 1/100$ – $< 1/10$): реакції в місці ін'єкційного введення препарату; рідко ($\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1000$): 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. Жилинська, 48-50А.

Тел.: +38 044 354 20 00, факс: +38 044 354 20 01.

SAUA.T JO.20.02.0125
Feb.2020

SANOFI

BRIGHT

З М І С Т	
ЕНДОКРИНОЛОГІЯ	
Фармацевтичні та економічні аспекти застосування в Україні базальних аналогів інсуліну II покоління	
24-26 вересня 2020 року відбулася конференція Української діабетологічної асоціації на тему «Актуальні питання сучасної діабетології». Наукова програма включала доповіді відомих учених, присвячені найсучаснішим аспектам клінічної ендокринології. У заході взяли участь провідні фахівці в галузі діабетології не лише з України, а й з багатьох країн Європи. Представляємо вашій увазі доповідь доцента кафедри організації та економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидата фармацевтичних наук А.І. Бойка.	13
Інсулінотерапія: практичні аспекти оновлених світових рекомендацій	
На тлі інформаційного перевантаження практикуючим лікарям інколи складно виокремити найбільш пріоритетні теми та авторитетні джерела, які б базувалися на принципах доказової медицини та були орієнтовані на реальну клінічну практику. Наприкінці вересня 2020 року, за підтримки компанії «Санофі», пройшла конференція за участю ендокринологів, які працюють в амбулаторних і стаціонарних медичних закладах. Доповіді, що їх було заслухано на цьому заході, дали можливість його учасникам оновити свої знання щодо одного з найважливіших питань сучасної діабетології – інсулінотерапії.	32-34
РІДКІСНА ПАТОЛОГІЯ	
Орфанні захворювання в ендокринології	
Медико-соціальне значення орфанних захворювань (ОЗ) зумовлене складнощами в діагностиці й терапії, а також неблагоприємним прогнозом і високою частотою інвалідизації пацієнтів. Ухвалення Національної стратегії з профілактики, діагностики та лікування ОЗ в Україні свідчить про визнання проблеми на державному рівні та дає можливість вирішення питань своєчасного виявлення рідкісних захворювань, лікування та забезпечення пацієнтів життєво необхідними лікарськими засобами. М.Д. Тронько, А.М. Кваченюк, Л.А. Луценко та ін.	14-17
Акромегалія: стан проблеми та шляхи вирішення в Україні	
Навіть в умовах пандемії освітній процес не зупиняється – 19-22 вересня нинішнього року відбулося, як і раніше – у форматі онлайн, чергове засідання в рамках науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога». Відомі вчені поділилися своїми знаннями щодо діагностики, лікування та профілактики ендокринних захворювань. Оскільки ендокринологія – це проблема, з якою стикаються майже всі спеціалісти, у семінарі крім ендокринологів узяли участь фахівці інших спеціальностей: офтальмологи, хірурги, гастроентерологи, терапевти, гінекологи, кардіологи й неврологи.	18-19
МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ	
Неалкогольна жирова хвороба печінки: лікування, засноване на патогенезі	
Саме неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) посідає одну з провідних позицій серед хронічних захворювань печінки, є частою причиною її трансплантації і нерідко призводить до гепатоцелюлярної карциноми. Згідно із сучасними уявленнями НАЖХП позиціонується як незалежний фактор ризику і прогресування серцево-судинних захворювань. У ході чергового засідання науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога», яке відбулося 23-25 квітня у форматі онлайн, керівниця гастроентерологічного центру Універсальної клініки «Оберіг», доктор медичних наук, професор Г.А. Соловйова під час свого виступу розповіла, як вирішується в країні проблема захворюваності на НАЖХП, надавши сучасні протоколи діагностики та лікування цієї когорти пацієнтів для своєчасного виявлення патології та запобігання фатальним наслідкам. Г.А. Соловйова	21
Вплив допоміжних речовин на стабільність таблеток левотироксину натрію	
Останнім часом захворювання щитоподібної залози привертають до себе все більше уваги. Загалом, це пов'язано з погіршенням екології. Як і щодо інших нозологічних одиниць, спостерігається поступове збільшення кількості випадків розвитку гіпотиреозу (ГТ). За 10 років вона зросла на 38,9% і складає майже 50 випадків на 100 тис населення. Золотим стандартом лікування ГТ є левотироксин (L-Тироксин). В аптеках є декілька різних препаратів L-Тироксину. Вони відрізняються наявністю допоміжних речовин, які, зі свого боку, впливають на стабільність левотироксину. Н. Patel, A. Stalcup, R. Dansereau, A. Sakr	24-25
ТИРЕОІДОЛОГІЯ	
Роль молекулярно-генетичного тестування у веденні пацієнтів із вогнищевою патологією щитоподібної залози	
9-12 вересня 2020 року, у рамках науково-освітнього проекту регіонального циклу «Школа ендокринолога», спрямованого на поглиблення обізнаності медичної спільноти стосовно першочергових питань діагностики, лікування й профілактики ендокринних захворювань, було прослухано доповідь заступника директора з наукової роботи клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), віце-президента Асоціації ендокринологів України, доктора медичних наук, професора А.М. Кваченюка, присвячену веденню пацієнтів із вогнищевою тиреоїдною патологією.	22-23

Берлітiон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА

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

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

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

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

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

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Українська Асоціація клінічних ендокринологів

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

Науково-освітній Проект

Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

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

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

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ»

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

ФАХ УЧАСНИКІВ:
ендокринологи, терапевти,
лікарі загальної практики

Календар*
ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2021:

– 18-20 лютого	м.Київ
– 15-17 квітня	м.Ужгород
– 10-12 червня	м.Івано-Франківськ
– 16-18 вересня	м.Львів
– 28-30 жовтня	м.Одеса

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

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

*Наведено календар очного формату (з присутніми учасниками у залі)
Онлайн-формат (проведення на www.endotime.com.ua) - дати можуть бути відкореговані

Дати/локації можуть бути змінені з урахуванням епід.ситуації у країні

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів

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, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
Ф.С. Глумчер, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, 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. Пасечнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
С.С. Страфун, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН 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 фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН 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 фізіатрії 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 KB №14878-3849P від 15.01.2009 р.
 Передплатний індекс 37632

Адреса для листів:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.
 E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція (044) 364-40-11
 Відділ маркетингу (044) 364-40-17
 Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-28
 Підписано до друку: листопад 2020

Газету віддруковано: ТОВ «СТУДІЯ 69»
 04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11

Замовлення № 260112020.
 Наклад 15 000 прим.

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.

Новини EASD-2020

Наприкінці вересня відбувся 56-й конгрес Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD). Цьогоріч форум, як і майже всі інші міжнародні наукові заходи, проходив виключно в онлайн-режимі. Віртуальна зустріч EASD-2020 минула якнайкраще й була плідною для всіх учасників. Пропонуємо ознайомитися з цікавими новинами конгресу.



Цукровий діабет 1 типу та COVID-19: приводів хвилюватись немає

Згідно з новими даними, більшість осіб із цукровим діабетом (ЦД) 1 типу не мають підвищеного ризику госпіталізації чи смерті від COVID-19. Одне ретроспективне дослідження, проведене в Бельгії (Vangoitsenhoven R. et al.), не виявило жодних доказів збільшення частоти госпіталізації з приводу COVID-19 серед осіб із ЦД 1 типу протягом перших 3 міс пандемії. Загалом 0,21% пацієнтів із ЦД 1 типу були госпіталізовані з COVID-19, тоді як у загальній популяції цей показник становив 0,17% (p=0,76). Кількість госпіталізацій з інших причин набагато перевищувала кількість госпіталізацій, пов'язаних із COVID-19.

Друге ретроспективне дослідження провели вчені зі США (Vamvini M. et al.). Дослідники встановили, що вік і контроль рівня глікемії суттєво не відрізняються в дорослих із ЦД 1 типу, госпіталізованих із приводу COVID-19, і тих, кого госпіталізували з інших причин. Діабетичний кетоацидоз спостерігався в одного пацієнта з COVID-19 й у двох пацієнтів, які не хворіли на коронавірусну інфекцію.

При обговоренні цієї проблеми на конгресі EASD **Catarina Limbert** зазначила, що підвищений ризик смерті від COVID-19 має лише підгрупа особливо вразливих пацієнтів із ЦД 1 типу – з рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) >10%, віком понад 50 років і тривалим анамнезом захворювання.

Daniel Drucker підкреслив важливість контролю глікемії для зменшення ризику ускладнень COVID-19 у пацієнтів із ЦД. Він надав низку специфічних порад для пацієнтів з обома типами діабету під час пандемії на додаток до загальноприйнятих (фізична дистанція, миття рук і носіння масок). Зокрема, він запропонував зробити певний запас ліків, тест-смужок й обладнання для контролю глікемії, докласти особливих зусиль для посилення контролю захворювання та, якщо змога, контактувати з лікарями дистанційно (за допомогою телефону або інтернету).

Чи зменшує раннє виявлення та лікування ЦД II типу ризик ускладнень?

Десятирічне дослідження ADDITION-Europe було присвячене вивченню результатів раннього інтенсивного комплексного лікування хворих на ЦД 2 типу, яких було виявлено за допомогою скринінгу. Це дослідження є унікальним, адже досі вивчали або користь корекції окремих факторів ризику, або багатофакторний підхід у пацієнтів із тривалим перебігом ЦД 2 типу.

Загалом у дослідженні ADDITION-Europe взяли участь 3057 пацієнтів із Великої Британії, Данії та Нідерландів. Критерії виключення було дуже мало, що максимум наблизило випробування до реальної клінічної практики.

Лікування в основній групі включало контроль не тільки глікемії, а й інших факторів ризику – артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, маси тіла, відмову від куріння тощо. Відповідну медикаментозну терапію розпочинали, якщо рівень HbA_{1c} становив ≥6,5%, артеріального тиску (АТ) ≥120/80 мм рт. ст., загального холестерину >3,5 ммоль/л. Також проводилося навчання та надавалася підтримка стосовно модифікації способу життя. Лікування в контрольній групі базувалося на національних рекомендаціях, а рішення щодо призначення медикаментозної терапії приймали безпосередньо лікарі. Інтенсивне втручання в основній групі було припинено через 5 років. Надалі всі учасники отримували однакове лікування, але при цьому їх продовжили спостерігати.

Спочатку обидві групи були зіставними за всіма характеристиками. Чоловіків було трохи більше, ніж жінок; середній вік становив 60 років; 28% пацієнтів були курцями. Середній індекс маси тіла (ІМТ) дорівнював 31,6 кг/м², рівень HbA_{1c} – 6,5 та 6,6%, систолічного АТ 149,8 та 148,5 мм рт. ст., холестерину – 5,6 та 5,5 ммоль/л у чоловіків та жінок відповідно.

Первинною кінцевою точкою дослідження ADDITION-Europe була кількість небажаних серцево-судинних подій, у тому числі серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарда, інсульт, ревааскуляризація, нетравматична ампутація. Через 5 років від початку дослідження було показано деяке зменшення цього показника, але результат не був статистично значущим. Через 10 років різниця між групами щодо первинної кінцевої точки ще зменшилася, але все-таки була, хоча й недостовірна (13,8 vs 15,3%; відносний ризик (ВР) 0,87; p=0,14). Також через 10 років спостерігалось незначне зниження ризику смерті від усіх причин (ВР 0,90).

На думку експертів, причиною відсутності статистично значущих результатів може бути покращення діагностики та лікування ЦД 2 типу в реальній клінічній практиці за останні роки. Власне, лікування між основною та контрольною групою не так уже й відрізнялося. Крім того, в усіх учасників воно було розпочате вчасно завдяки ранньому скринінгу. Ми вже згадували про результати дослідження Біо-банку Великої Британії, що випадково виявив ЦД 2 типу приблизно в 1% когорти осіб віком 40-70 років. За оцінками експертів, знадобилося би кілька років для того, щоб виявити захворювання в тих людей в умовах звичайної клінічної практики. Відповідно, лікування було би розпочато зі значним запізненням.

Тому відсутність статистичної достовірності між групами не має заважати лікарям в їхньому прагненні досягти оптимального контролю ЦД 2 типу й інших факторів серцево-судинного ризику, підкреслив професор **Andrew Boulton**. Буде цікаво подивитися, чи стануть очевидними переваги від раннього інтенсивного багатофакторного лікування в ADDITION-Europe у наступному десятилітті чи зникнуть, як у дослідженні VADT, додав **Takayoshi Sasako**.

Підготувала **Наталія Александрук**



A.I. Бойко

Фармацевтичні та економічні аспекти застосування в Україні базальних аналогів інсуліну II покоління

24-26 вересня нинішнього року відбулася конференція Української діабетологічної асоціації на тему «Актуальні питання сучасної діабетології». Наукова програма включала доповіді відомих учених, присвячені найсучаснішим аспектам клінічної ендокринології. У заході взяли участь провідні фахівці в галузі діабетології не лише з України, а й з багатьох країн Європи. Представляємо вашій увазі доповідь доцента кафедри організації та економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидата фармацевтичних наук Андрія Ігоровича Бойка.

Темою доповіді став порівняльний фармакоекономічний аналіз аналогів інсуліну II покоління за допомогою методу мінімізації витрат / мінімізації вартості (cost minimization analysis), зручного й зрозумілого для лікарської спільноти, оскільки він показує визначення переваг у вартості різних, але однаково ефективних і безпечних схем фармакотерапії. Оскільки на українському фармацевтичному ринку серед аналогів інсуліну II покоління представлені два препарати: Тожео СолоСтар (інсулін гларгін) від компанії «Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ» (Німеччина) та Тресіба®

ФлексТач® від компанії «Ново Нордиск» (Данія) (інсулін деглюдек; табл. 1), це дає нам можливість здійснити порівняльний аналіз двох схем фармакотерапії базальними аналогами інсуліну II покоління (2016-2020 рр.). Для цього нам необхідно представити для розгляду реєстр референтних цін на препарати інсуліну. Найбільш правильною для дослідження є референтна ціна, або ціна повного відшкодування за первинну упаковку препарату, тобто це та вартість, яка відшкодується аптеці пацієнтом при покупці лікарського засобу (ЛЗ). Вона поділяється на ціну

часткового відшкодування та ціну, яку пацієнт доплачує, але все ж такі це та ціна, яка повністю входить у бюджет. На основі вартості первинної упаковки препарату розраховуємо вартість 1 Од базальних аналогів інсуліну (табл. 2). Отже, якщо вивести ціни для порівняння вартості 1 Од препаратів, ми отримаємо такий результат: вартість 1 Од Тожео СолоСтар (інсулін гларгін 300 Од/мл) нижча на 30% (-0,39 грн) за таку Тресіба® ФлексТач® (інсулін деглюдек 100 Од/мл). Наступним етапом є доведення практично однакової ефективності та безпеки препаратів. Для цього використовуються відповідні доказові дослідження. Дослідження BRIGHT – перше пряме багатоцентрове відкрите рандомізоване активно-контрольоване порівняльне дослідження ефективності та безпеки вказаних препаратів в інсулін-наївних пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Дослідження

тривало 24 тижні. Метою дослідження було довести не меншу ефективність інсуліну гларгін-300, якщо порівняти з інсуліном деглюдек-100. Первинними та вторинними кінцевими точками ефективності були: зміна глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) відносно вихідного рівня на 24-му та на 12-му тиж лікування, коливання глюкози натще та добового рівня глікемії на 12-му тиж лікування. Кінцевими точками при оцінці безпеки препаратів були: частота розвитку гіпоглікемії протягом всього періоду дослідження та на 12-му тиж (закінчення періоду активного титрування). Підбиваючи підсумки дослідження, можна стверджувати, що препарати мають практично однакову клінічну ефективність. Що ж до безпеки препаратів, то інсулін гларгін 300 Од показав меншу кількість гіпоглікемії у період титрування, якщо порівняти з інсуліном деглюдек.

Наступне дослідження CONCLUDE – пряме багатоцентрове відкрите рандомізоване активно-контрольоване порівняльне дослідження ефективності та безпеки вказаних препаратів в інсулін-досвідчених пацієнтів із ЦД 2 типу. Дослідження ставило за мету довести кращу безпеку інсуліну деглюдек-100 проти інсуліну гларгін-300. Первинною кінцевою точкою була загальна кількість усіх симптоматичних гіпоглікемії в період підтримання дози інсуліну.

Як показали отримані результати, різниці в загальній кількості всіх симптоматичних гіпоглікемії в період підтримання дози інсуліну не було зафіксовано, тому можна зробити висновок про практично однакову безпеку препаратів в цьому періоді інсулінотерапії.

На основі проведених досліджень робимо висновок. З точки зору фармакоекономічного аналізу, метод «мінімізації вартості» застосовувати доцільно, оскільки препарати практично однаково ефективні та безпечні, але в дослідженні BRIGHT більш безпечним в період титрації дози інсуліну виявився інсулін гларгін.

А тепер переходимо до розрахункової процедури. Середнє дозування препаратів ми визначаємо за результатами доступних нам досліджень – BRIGHT і CONCLUDE, а також ґрунтуючись на даних з українського реєстру пацієнтів, які потребують інсулінотерапії (цей реєстр ведуть усі лікарі, які мають право виписувати рецепти на препарати інсуліну) (табл. 3).

Результати фармакоекономічного аналізу, проведеного методом «мінімізації витрат», показали, що в усіх без виключення дослідженнях, так само як і в реальній вітчизняній клінічній практиці інсулінотерапії, вартість лікування препаратом Тожео СолоСтар (інсулін гларгін), розчин для ін'єкцій по 1,5 мл (300 Од/мл) у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку № 3, нижча (мінімум на 12,1%, максимум на 30,8%, у реальній вітчизняній клінічній практиці – нижча на 15,1%) за таку препаратом Тресіба® ФлексТач® (інсулін деглюдек), розчин для ін'єкцій, по 3 мл (100 Од/мл), у картриджі, у багатодозовій одноразовій шприц-ручці № 5.

Таблиця 1. Зареєстровані в Україні базальні аналоги інсуліну II покоління	
Тожео СолоСтар (інсулін гларгін) від компанії «Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ» (Німеччина)	Розчин для ін'єкцій, 300 Од/мл, №5: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку
Тожео СолоСтар (інсулін гларгін) від компанії «Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ» (Німеччина)	Розчин для ін'єкцій, 300 Од/мл, №3: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку
Тресіба® ФлексТач® від компанії «Ново Нордиск» (Данія)	Розчин для ін'єкцій, 100 Од/мл, №5: по 3 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову багатодозову шприц-ручку

Таблиця 2. Реєстр референтних цін (цін відшкодування) на препарати інсуліну (2020 р.) та вартість 1 Од інсуліну				
Назва ЛЗ, форма випуску, кількість Од у первинній упаковці	Референтна ціна (ціна повного відшкодування за первинну упаковку), грн	Референтна ціна (ціна часткового відшкодування за первинну упаковку), грн	Сума доплати (співплатежу) за первинну упаковку, грн	Максимальна (реальна) вартість 1 Од базальних аналогів інсуліну, грн
Тожео СолоСтар (інсулін гларгін), розчин для ін'єкцій по 1,5 мл (300 Од/мл) у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку № 5 450 Од	417,27	375,54	41,73	0,93
Тожео СолоСтар (інсулін гларгін), розчин для ін'єкцій по 1,5 мл (300 Од/мл) у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку № 3 450 Од	409,13	368,21	40,91	0,91
Тресіба® ФлексТач® (інсулін деглюдек), розчин для ін'єкцій, по 3 мл (100 Од/мл), у картриджі, у багатодозовій одноразовій шприц-ручці № 5 300 Од	390,62	351,56	39,06	1,3

Таблиця 3. Середнє дозування препаратів інсуліну (Од/добу)				
Джерело/параметр	Тожео СолоСтар (інсулін гларгін), розчин для ін'єкцій по 1,5 мл (300 Од/мл) у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку № 3	Тресіба® ФлексТач® (інсулін деглюдек), розчин для ін'єкцій по 3 мл (100 Од/мл), у картриджі, у багатодозовій одноразовій шприц-ручці № 5	Різниця (абсолютні дані, Од/добу)	Різниця (відносні дані, %)
BRIGHT – доза на 24-му тиж (обраховано в публікації Naroll R. et al., 2020)	49,65	39,54	+10,11	+20,4%
CONCLUDE – середня доза дослідження за весь період спостереження в цілому (указано в публікації Athena Philis-Tsimikas et al., 2020)	42,2	42,7	-0,50	-1,2%
Реєстр пацієнтів, які потребують інсулінотерапії (Україна) – середня доза (знеособлені загальнодоступні дані за червень 2020 р.)	29,13	24,00	+5,13	+17,6%

Таблиця 4. Середня вартість лікування (грн, 1 пацієнт/день)				
Джерело/параметр	Тожео СолоСтар (інсулін гларгін), розчин для ін'єкцій по 1,5 мл (300 Од/мл) у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку № 3	Тресіба® ФлексТач® (інсулін деглюдек), розчин для ін'єкцій по 3 мл (100 Од/мл), у картриджі, у багатодозовій одноразовій шприц-ручці № 5	Різниця (абсолютні дані, грн)	Різниця (відносні дані, %)
BRIGHT – доза на 24-му тиж (обраховано в публікації Naroll R. et al., 2020)	45,18	51,40	-6,22	-12,1%
CONCLUDE – середня доза дослідження за весь період спостереження в цілому (указано в публікації Athena Philis-Tsimikas et al., 2020)	38,40	55,51	-17,11	-30,8%
Реєстр пацієнтів, які потребують інсулінотерапії (Україна) – середня доза (знеособлені загальнодоступні дані за червень 2020 р.)	26,5	31,20	-4,70	-15,1%

Підготувала Катерина Рихальська



М.Д. Тронько, академік НАМН України, д. мед. н., професор, А.М. Кваченюк, д. мед. н., професор, Л.А. Луценко, к. мед. н., І.С. Супрун, к. мед. н., О.О. Охрімчук, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Орфанні захворювання в ендокринології



М.Д. Тронько



А.М. Кваченюк

Медико-соціальне значення орфанних захворювань (ОЗ) зумовлене складнощами в діагностиці й терапії, а також неблагоприятним прогнозом і високою частотою інвалідизації пацієнтів. Ухвалення Національної стратегії з профілактики, діагностики та лікування ОЗ в Україні свідчить про визнання проблеми на державному рівні та дає можливість вирішення питань своєчасного виявлення рідкісних захворювань, лікування та забезпечення пацієнтів життєво необхідними лікарськими засобами.

У 1983 р. в США було прийнято законодавчий акт «Orphan Drug Act», завдяки якому вперше прозвучав термін «орфанні хвороби» та визначено 1600 рідкісних хвороб невідомої етіології. Орфанными (від англійського «orphan» – сирота, сирітський) називають захворювання, частота поширення яких не перевищує 1 випадок на 2 тис населення. Сьогодні Європейським комітетом експертів із рідкісних захворювань зареєстровано приблизно від 5 до 8 тис різних рідкісних захворювань, з них лише 250 ОЗ мають свій шифр у Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10).

Вважається, що показник поширеності ОЗ не є уніфікованим. У різних країнах/регіонах критерії «орфанності» захворювання відрізняються і їх частота може коливатись. Рівень поширеності даних патологій може бути низьким в одному регіоні (чи популяції) та високим в іншому. Згідно з даними офіційного вебсайту Європейського союзу (ЕС), в Європі будь-яке захворювання, що вражає <5 осіб на 10 тис, вважається рідкісним

[1]. У більшості ж випадків захворювання вважають орфанными, коли вражається 1 людина на ≥100 тис осіб. У країнах ЄС на рідкісні захворювання страждає 6-8% населення, тобто від 27 до 36 млн людей [1]. Розрахункова поширеність орфанних ендокринних захворювань коливається від 0,08 до 64 випадків на 100 тис осіб [2] (табл. 1).

Вік пацієнтів, в якому маніфестує ОЗ, може бути різним, більшість з ОЗ діагностують у ранньому віці. Ураховуючи складнощі в діагностиці, встановлення правильного діагнозу може бути відтерміновано.

Майже 80% рідкісних патологій є результатом генних і хромосомних мутацій, інші спричинені інфекційними (віруси, бактерії), алергічними агентами або факторами довкілля. Для багатьох ОЗ характерна поліорганна ураженість, яка потребує кваліфікованої допомоги лікарів різних спеціальностей.

Таким чином, труднощі в діагностиці, дороговартісне, специфічне й часто пожиттєве лікування, неблагоприятний

прогноз, висока частота інвалідизації пацієнтів зумовлюють медико-соціальне значення ОЗ.

У країнах ЄС діє спеціальна програма з вирішення різноманітних питань щодо діагностики, лікування та соціального забезпечення хворих на ОЗ. 1997 року

Французьким національним інститутом охорони здоров'я та медичних досліджень створено проект «Орфанет» (www.orpha.net). На сьогодні це консорціум із 40 країн, який об'єднує інформацію стосовно ОЗ практично в усіх країнах Європи. За даними звіту Orphanet про реєстри

Таблиця 1. Розрахункова поширеність орфанних ендокринних захворювань		
ORPHA номер	Захворювання або група захворювань	Розрахункова поширеність / захворюваність (/100 тис)
963	Acromegaly	0,47 I
99892	ACTH-dependent Cushing syndrome	0,55 I
85138	Addison disease	12,5 P*
1501	Adrenocortical carcinoma	0,75 P*
1501	Adrenocortical carcinoma	0,03 I*
418	Congenital adrenal hyperplasia	10,0 P*
418	Congenital adrenal hyperplasia	6,7 BP*
418	Congenital adrenal hyperplasia	13,35 I*
54595	Craniopharyngioma	2,0 P*
54595	Craniopharyngioma	1,0 I
96253	Cushing disease	4,0 P*
96253	Cushing disease	0,2 I*
553	Cushing syndrome	5,9 P
553	Cushing syndrome	0,15 I*
189427	Cushing syndrome due to macronodular adrenal hyperplasia	0,08 P*
1332	Medullary thyroid carcinoma	5,0 P*
1332	Medullary thyroid carcinoma	0,22 I*
652	Multiple endocrine neoplasia type 1	3,3 P*
653	Multiple endocrine neoplasia type 2	2,9 P*
877	Neuroendocrine neoplasm	2,53 I*
97253	Neuroendocrine tumor of pancreas	0,21 I*
2965	PRLoma	
314769	Somatoprolactinoma	
97283	Somatostatinoma	0,0025 I*
100088	Thyroid carcinoma	12,7 P
100088	Thyroid carcinoma	3,1 I
95712	Thyroid ectopia	14,3 P*
95720	Thyroid hypoplasia	3,5 P
100087	Thyroid tumor	3,2 I
182130	Tumor of endocrine glands	64,0 P*
182130	Tumor of endocrine glands	3,75 I*

Примітки: * – європейські дані; P – поширеність; I – захворюваність; BP – поширеність у новонароджених.

Таблиця 2. Перелік зареєстрованих в Україні ОЗ, які потребують ендокринологічної допомоги [3]	
Нозологія	МКХ-10
Гіперінсулінізм	E16,1
Псевдогіпаратиреоз	E20,1
Гіпаратиреоз, інші форми гіпаратиреозу	E20,8
Акромегалія і гіпофізарний гігантизм	E22,0
Передчасне статеве дозрівання центрального походження	E22,8
Гіпопітуїтаризм	E23,0
Діабет нецукровий	E23,2
Хвороба (Іценко -) Кушинга гіпофізарного походження	E 24,0
Ектопічний АКТГ синдром	E 24,3
Природжені адреногенітальні порушення, пов'язані з ферментною недостатністю	E25,0
Первинна недостатність кіркової речовини надниркових залоз, адреноловий криз	E27,1; E27,2
Гіпофункція яєчок, синдром андрогенної резистентності, тестикулярна фемінізація (синдром)	E29,1 E34,5
Передчасне статеве дозрівання	E30,1
Аутоімунна полігландулярна недостатність (аутоімунний полігландулярний синдром, тип I)	E31,0
Карликовість, не класифікована в інших рубриках, тип Ларона (синдром Ларона)	E34,3
Цукровий діабет (ЦД) новонароджених (неонатальний ЦД; постійний діабет новонароджених; синдром проксимальної тубулопатії – ЦД-мозочкової атаксії; синдром постійного ЦД, панкреатичного та мозочкового агенезу; діабет новонароджених; вроджений гіпотиреоз; вроджена глаукома; печінковий фіброз; синдром полікістозних нирок; DEND-синдром; проміжний DEND-синдром; синдром первинної мікроцефалії; епілепсії; постійний діабет новонароджених)	P70,2
Інсулінонезалежний ЦД з ураженням нирок (аутосомно-домінантна тубулоінтерстиціальна хвороба нирок, пов'язана з HNF1B)	E11,2
Інсулінонезалежний ЦД із неуточненими ускладненнями (успадковані від матері діабет і глухота (мітохондріальний діабет)	E11,8
Інсулінонезалежний ЦД без ускладнень (діабет зрілого віку в молодих людей – MODY)	E11,9
Інші уточнені форми ЦД (синдром Уолкотта - Ралісона)	E13
Інші уточнені ендокринні порушення (синдром Вольфрама)	E34,8
Чиста гіперхолестеринемія (гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія)	E78,0
Ахондрогенез	Q77,0
Ахондроплазія, гіпохондроплазія	Q77,4
Спондилоепіфізарна дисплазія	Q77,7
Інша остеохондродисплазія з дефектами росту трубчастих кісток і хребетного стовпа	Q77,8
Незавершений остеогенез	Q78,0
Нейрофіброматоз (незлаякісний)	Q85,0
Синдроми природжених вад, що проявляються переважно карликовістю:	
Синдром Рассела - Сільвера, Синдром Прадера - Віллі	Q87,1
Синдром Тернера (синдром Шерешевського - Тернера)	Q96,0-96,4; Q96,8, Q96,9
Інші аномалії статевих хромосом, жіночий фенотип, не класифіковані в інших рубриках	Q97,0-97,3, Q97,8
Інші аномалії статевих хромосом, чоловічий фенотип, не класифіковані в інших рубриках	Q98,0-98,8
Гіперпролактинемія (пролактинома)	D35,2; E22,1
Краніофарингіома	D44
Злаякісне новоутворення підшлункової залози (ПЗ)	C25
Злаякісне новоутворення яєчка	C62
Злаякісне новоутворення щитоподібної залози (ЩЗ)	C73
Злаякісне новоутворення наднирника	C74

захворювань, який опубліковано в травні 2019 року, їх загальна кількість становила: 60 європейських, 80 регіональних, 58 інтернаціональних та 535 національних реєстрів. Один із них український — це реєстр пацієнтів зі спинальною м'язовою атрофією [2].

У 2014 р. прийнято Закон України «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань», яким визначено поняття «рідкісне (орфанне) захворювання» — це захворювання, яке загрожує життю людини або яке хронічно прогресує, призводить до скорочення тривалості життя громадянина або до його інвалідності, поширеність якого серед населення не частіша ніж 1:2000».

У жовтні 2014 року в Україні опубліковано наказ МОЗ № 778 «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань» (зі змінами, внесеними згідно з наказами Міністерства охорони здоров'я від 30.12.2015 № 919, від 29.06.2017 № 731, від 24.12.2019 № 2664). У переліку вказані ОЗ, які призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації і для лікування яких є визнані терапевтичні методи. Отже, в Україні офіційно затверджено 302 нозології, віднесені до рідкісних захворювань [3]. Серед них: 61 рідкісна ендокринна хвороба (у тому числі розлади харчування та порушення обміну речовин), а також природжені вади розвитку, хромосомні аномалії та рідкісні новоутворення, у визначенні тактики ведення яких ендокринолог бере безпосередню участь [4] (табл. 2).

У своїй практиці лікар-ендокринолог доволі часто стикається з деякими ОЗ. Наприклад, частота виявлення пролактиноми складає 1/1600 осіб (у Белгії, Швейцарії та інших країнах ЄС, а також у Великій Британії). На це захворювання страждають переважно жінки, особливо пременопаузального віку. Прولاктинома складає 66% клінічно значущих випадків аденоми гіпофіза [5]. Лабораторні та інструментальні методи діагностики дають можливість встановити діагноз пролактиноми, провести диференційну діагностику, а наявність препаратів агоністів дофаміну — призначити коректне лікування.

У разі підозри інших ОЗ ситуація може бути іншою. Наприклад, діагностувати акромегалію (АМ) можна на момент появи клінічних проявів. Лабораторні методи визначення інсуліноподібного фактору росту — 1 (ІФР-1), соматотропного гормону (СТГ) допомагають діагностувати гіперсоматотропінемію, а магнітно-резонансна томографія (МРТ) гіпофіза — виявити соматотропіному [6]. Сьогодні в Україні офіційно зареєстровано 844 пацієнти з АМ, хоча розрахункова загальна кількість таких пацієнтів в Україні може сягати приблизно 2500 осіб. Точнішу цифру поширеності АМ спрогнозувати складно, крім того, невідомо, скільки всього хворих на неконтрольовану АМ. Ситуація з лікуванням АМ в Україні ще складніша, чим зі статистикою, оскільки препарати для корекції гіперсоматотропінемії дороговартісні та потребують позитивного призначення. Багато пацієнтів зі встановленим діагнозом не забезпечені медикаментозними препаратами, що призводить до подальшого прогресування захворювання. І це при тому, що у світову клінічну практику впроваджено цілу низку фармакологічних засобів (аналоги соматостатину, антагоністів рецепторів гормону росту та дофамінових рецепторів), які дають можливість значно підвищити ефективність комбінованого лікування аденом гіпофіза. За останні десятиліття в багатьох країнах світу були створені або створюються національні реєстри пацієнтів із різними соціально значущими захворюваннями, зокрема з АМ, що дає можливість планувати та забезпечувати

хворих необхідними препаратами. Опубліковані дані бельгійських (Bex M. et al., 2007), британських (Jenkins et al., 2006), фінських (Kauppinen-Makelin et al., 2005), іспанських (Mestron et al., 2004) та інших національних реєстрів хворих на АМ. Низка інших європейських країн ініціювали створення таких реєстрів. На жаль, в Україні дотепер немає реєстру хворих на АМ, що призводить до зниження якості життя та розвитку ускладнень.

Наводимо клінічний випадок діагностики й тактики ведення хворої на АМ.

Клінічний випадок

Пацієнтка К., 1962 р.н., звернулася по консультацію в червні 2020 року зі скаргами на періодичний головний біль, виражену слабкість, підвищену втомлюваність, незначну (2 кг за 6 міс) втрату ваги.

Вважає себе хворою з 2016 року, коли почала зазначати зміну рис обличчя (збільшення хрящів носа та вушних раковин), збільшення розмірів кистей та стоп (за рік змінила кілька розмірів взуття), періодичний головний біль. З такими скаргами в травні 2017 року жінка звернулася до ендокринолога, який порекомендував лабораторне обстеження та проведення МРТ гіпофіза. За результатами лабораторного обстеження виявлено гіперсоматотропінемію (СТГ — 16,2 нг/мл, ІФР-1 — 628 (норма 36-200) нг/мл, пролактин — норма). У процесі прицільної МРТ гіпофіза виявлено: розташування «турецького сидла» звичайне, його порожнина асиметрично розширена. Край його дна та стінок чітко відмежовані від оточуючих тканин. Гіпофіз збільшений, розміром 15,5х19,0х9,6 мм. Диференціація долей збережена. Нейрогіпофіз без видимих змін. Структура аденогіпофіза на нативних зображеннях неоднорідна внаслідок наявності в правих відділах патологічного об'ємного утворення загальними умовними розмірами 12,0х12,7х8,6 мм, що має дещо неоднорідний ізоінтенсивний МР-сигнал на T2WI та помірно гіпоінтенсивний МР-сигнал на T1WI. При проведенні динамічного дослідження з внутрішньовенним болюсним введенням контрастної речовини вказане утворення з ознаками уповільненого та значно зниженого накопичення контрасту, яке зберігається на відтермінованих зображеннях, що характерно для аденоми. Латеральний контур аденоми досягає медіального контуру інтракавернозного сегмента ВСА праворуч, але ознак компресії артерії та інвазії процесу в кавернозний синус не виявлено, медіальний контур аденоми пролабує в супраселлярну цистерну, стебло гіпофіза деформоване, з девіацією ліворуч. Без відхилення від норми визначаються області перехресту зорових нервів та надсідлової цистерни підоболонкового простору, заповненого спинномозковою рідиною. Кавернозний синус, кавернозний відділ ВСА — без видимих змін. Прилегли відділи головного мозку не змінені.

Проведено додаткові діагностичні дослідження.

Аналіз крові: тиреотропний гормон (ТТГ) — 1,34 мОд/л (норма 0,4-4,0), тироксин вільний (Т4 вільн.) — 1,42 нг/дл (норма 0,89-1,76), пролактин — 16,5 нг/мл (норма 2,8-29,2).

Загальний аналіз крові: еритроцити — $4,44 \times 10^{12}/л$, гемоглобін — 139 г/л, гематокрит — 37,1, тромбоцити — $215 \times 10^9/л$, лейкоцити — $3,2 \times 10^9/л$, [швидкість осідання еритроцитів] ШОЕ — 10 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок — 69,3 г/л (норма 65-86), сечовина — 3,4 ммоль/л (норма 2,1-8,2), креатинін — 112 мкмоль/л (норма 71-115), холестерин загальний — 4,61 ммоль/л, білірубін загальний — 20,0 мкмоль/л (норма 0-21), аланін-амінотрансуфераза — 12,8 Од/л (норма 0-45), аспартатамінотрансуфераза — 14,9 Од/л (норма 0-40), глюкоза — 4,8 ммоль/л.

Електрокардіограма: синусова аритмія зі схильністю до сповільнення частоти

серцевих скорочень (ЧСС). Електрична вісь серця відхилена вліво. Порушення провідності по правій ніжці пучка Гіса. Помірні зміни міокарда. Не виключена гіпертрофія лівого шлуночка.

Рентгенографія органів грудної клітки: інфільтративно-вогнищевої патології не виявлено.

Дослідження функції зовнішнього дихання: нормальна спірометрія.

Ультразвукове дослідження (УЗД) щитоподібної залози: щитоподібна залоза розташована в типовому місці, збільшена за рахунок обох долей. В обох долях визначаються утворення: у правій — множинні, розмірами від 4 до 11 мм, у лівій — 4, розмірами від 5 до 12 мм, правильної форми, з чіткими межами. Тканина утворень ізоехогенна. Ехоструктура неоднорідна за рахунок ділянок кістоподібної дегенерації. Інша тканина залози помірно гіпоехогенна. Ехоструктура неоднорідна через наявність множинних дрібних анехогенних включень. Регіонарні лімфатичні вузли не візуалізуються. Сумарний об'єм за методом Brunn ($см^3$): 18,89. Права доля — 9,61 $см^3$, ліва доля — 9,28 $см^3$. Висновок: ехографічна картина змішаного зоба II ступеня.

УЗД органів черевної порожнини. Висновок: УЗ-ознаки хронічного холециститу, хронічного панкреатиту.

На основі результатів лабораторних та інструментальних досліджень встановлено клінічний діагноз: ендосупраселлярна СТГ-продукуюча аденома гіпофіза. Синдром акромегалії. Змішаний зоб II ст. Еутиреоз.

Зважаючи на наявність об'ємного утворення, з найбільшою вірогідністю аденоми гіпофіза (соматотропіноми), та враховуючи результати обстеження, пацієнтку направлено на консультацію до нейрохірурга для хірургічного лікування. 8.08.17 р. проведено трансназальне трансфеноїдальне ендоскопічне видалення аденоми гіпофіза. Патогістологічний висновок: морфологічна картина відповідає ацидофільній аденомі гіпофіза. Післяопераційний період — без особливостей. Медикаментозне лікування не призначено.

Через 3 міс (листопад 2017 року) після оперативного втручання пацієнтка прийшла контролювати обстеження.

Результати лабораторних досліджень. СТГ — 0,4 нг/мл, ІФР-1 — 204 нг/мл (норма 36-200), ТТГ — 0,9 мОд/л (норма 0,4-4,0), Т4 вільн. — 0,8 нг/дл (норма 0,89-1,76), пролактин — 5,4 нг/мл (норма 2,8-29,2), кортизол — 8,6 мкг/дл (норма 4,3-22,4). МРТ гіпофіза: «турецьке сидло» сплюснене, розміри в межах норми. Патологічних об'ємних утворень у гіпофізарній зоні не виявлено. Гіпофіз розташований на дні «турецького сидла», злегка деформований. Розміри гіпофіза 3,8х12,0х10 мм. Воронка трохи відхилена вліво. Надселлярна група цистерн без особливостей. Хіазма не змінена. Параселлярні структури без особливостей. Висновок: стан після трансназальної трансфеноїдальної аденомектомії ендосупраселлярної аденоми гіпофіза. Ураховуючи виявлення у хворої вторинного гіпотиреозу, призначено L-тироксин 50 мкг/д.

Восени 2019 року пацієнтка почала спостерігати повернення симптомів — головний біль, збільшення розмірів стоп, виражену слабкість, підвищену втомлюваність. Приймає 50 мкг/д L-тироксину. При лабораторному обстеженні виявлено: СТГ — 3,3 нг/мл, ІФР-1-288,4 нг/мл (норма 36-200), ТТГ — 0,6 мОд/л (норма 0,4-4,0), Т4 вільн. — 1,2 нг/дл (норма 0,89-1,76), пролактин — 6,2 нг/мл (норма 2,8-29,2), кортизол — 5,1 мкг/дл (норма 4,3-22,4). При проведенні МРТ головного мозку виявлені ознаки рецидиву аденоми гіпофіза: у селлярній ділянці візуалізується утворення неправильної форми 7х4х6 мм. У плановому порядку в січні 2020 року пацієнтці проведено повторне трансназальне трансфеноїдальне видалення аденоми гіпофіза. Операція та післяопераційний період — без

особливостей. Пацієнтка продовжувала приймати L-тироксин 50 мкг/д.

Через епідеміологічну ситуацію контрольне обстеження пацієнтка пройшла в червні того ж року та звернулася за консультацією в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Об'єктивний статус. Ріст — 167 см, вага — 84 кг, [індекс маси тіла] ІМТ — 30,1 $кг/м^2$. Тілобудова нормостенічна. Підвищеного харчування. Шкіра помірно вологості. Язик вологий, збільшений в розмірах, з відбитками зубів. Кістково-суглобовий апарат: збільшені лобні горби, вилицеві дуги, прогнатизм, діастема на верхній та нижній щелепах, збільшені ступні та кисті. Щитоподібна залоза II ст., неоднорідна. Дихання везикулярне. Тони серця звучні. ЧСС — 88 уд/хв. Артеріальний тиск — 130/80 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний. Екзофтальму нема. Очні симптоми негативні.

Результати лабораторних досліджень. Аналіз крові: СТГ — 5,09 нг/мл, ІФР-1 — 465,7 нг/мл (норма 36-200), ТТГ — 0,4 мОд/л (норма 0,4-4,0), Т4 вільн. — 0,98 нг/дл (норма 0,89-1,76), пролактин — 5,1 нг/мл (норма 2,8-29,2), кортизол — 6,0 мкг/дл (норма 4,3-22,4), [глікозильований гемоглобін] HbA_{1c} — 5,4%, глюкоза — 4,93 ммоль/л. Аналіз добової сечі на кортизол — 64 мкг/добу (норма 58-403).

Консультація невропатолога. Дисциркуляторна енцефалопатія II ст., астено-невротичний, цефалгічний, вестибуло-атаксийний синдроми. Поширений остеохондроз хребта.

Консультація окуліста. Ангіопатія сітківки обох очей.

Консультація гінеколога. Менопауза.

Консультація кардіолога. Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги 2 [функціонального класу] ФК. Атеросклеротичний кардіосклероз, атеросклероз аорти. Гіпертонічна хвороба 2 стадія, 2 ступінь, ризик 3 (високий). [серцева недостатність] СН І.

Діагноз. Рецидив аденоми гіпофіза (соматотропіноми). Акромегалія, пухлинна стадія, активна форма. Стан після повторних операцій з приводу аденоми гіпофіза (2017 і 2020 роки). Післяопераційний гіпотиреоз у стані медикаментозної компенсації. Змішаний зоб II ступеня. Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги 2 ФК. Атеросклеротичний кардіосклероз, атеросклероз аорти. Гіпертонічна хвороба 2 стадія, 2 ступінь, ризик 3 (високий). СН І. Дисциркуляторна енцефалопатія II стадії, астено-невротичний, цефалгічний, вестибуло-атаксийний синдроми. Поширений остеохондроз хребта. Хронічний холецистит у стадії ремісії. Хронічний панкреатит у стадії ремісії.

З огляду на прогресування хвороби, збереження гіперсоматотропінемії, пацієнтці рекомендовано лікування аналогами соматостатину. Проведено 3-денний тест з аналогом соматостатину короткої дії (октреотид 1,0 підшкірно 3 р./добу) з подальшим контрольним визначенням рівнів СТГ та ІФР-1. Ураховуючи позитивний результат 3-денного тесту з октреотидом (зниження рівня ІФР-1 з 465,7 до 267,0 15.06. і 25.06.2020 р. відповідно), пацієнтці рекомендовано тривала супресивна терапія пролонгованим аналогом соматостатину (ланреотид) — 120 мкг підшкірно 1 раз на 28 днів із контролем СТГ та ІФР-1. Також рекомендовано продовжити прийом тироксину в дозі 50 мкг/д за 30 хв до сніданку.

Не менш складною буває ситуація при орфанних спадкових синдромах поєднаного пухлинного ураження різних ендокринних залоз — множинних ендокринних неоплазіях (МЕН, поліендокринопатії).

Продовження на стор. 16.

М.Д. Тронько, академік НАМН України, д. мед. н., професор, А.М. Кваченюк, д. мед. н., професор, Л.А. Луценко, к. мед. н., І.С. Супрун, к. мед. н., О.О. Охрімчук, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Орфанні захворювання в ендокринології

Продовження. Початок на стор. 14.

Множинні ендокринні неоплазії

Виділяють такі форми цих синдромів: МЕН1, МЕН2А (4 варіанти), МЕН2В, МЕН4, хвороба фон Гіппеля – Ліндау, нейрофіброматоз 1 типу, комплекс Карнея та синдром МакК'юна – Олбрайта.

Синдром МЕН 1 типу

МЕН тип 1 (МЕН1) – ендокринний пухлинний синдром, спричинений інактивуючими мутаціями пухлинного гена-супресора МЕН1 у 11q13 локусі. Успадковується аутосомно-домінантно, але також може виникати спорадично (без сімейного анамнезу) як результат нових мутацій. МЕН1 характеризується комбінацією паратиреоїдних пухлин, пухлин островцевих панкреатичних клітин і пухлин аденогіпофіза. Більшість МЕН1 пухлин – неагресивні, і багато з них мають тривалий повільно прогресуючий розвиток, роками залишаючися безсимптомними. Але пацієнти з нелікованим МЕН1 мають зменшену тривалість життя з 50% вірогідністю смерті до 50 років [7].

Первинний гіперпаратиреоз (ГПТ), унаслідок гіперплазії і/або аденоми прищитоподібних залоз – найчастіший прояв МЕН1 і виникає у приблизно 90% пацієнтів [8]. Первинний ГПТ при МЕН1 має тривалий безсимптомний перебіг і зазвичай діагностується як випадкова знахідка підвищеного рівня паратгормона в плазмі в пацієнтів із гіперкальціємією і, у деяких випадках, з нормокальціємією. Клінічні прояви можуть включати гіперкальціємію, нефролітіаз, порушення будови кісткової тканини (генералізована фіброзна остеодистрофія). Первинний ГПТ у складі МЕН1 відрізняється від не-МЕН1 первинного ГПТ наступним [9]:

- Молодший вік початку захворювання (20-25 років).
- Залученість декількох прищитоподібних залоз.
- Високий рівень рецидиву гіперкальціємії після паратиреоїдектомії (50% через 8-12 років після оперативного втручання).
- Пухлини островцевих клітин ПЗ представляють другий найбільш частий прояв МЕН1, виникаючи в 30-80% пацієнтів, та можуть бути представлені наступними варіантами [7]:
- Гастрономи.
- Інсуліноми.
- Глюкагономи.
- Вазоактивні інтестинальні поліпептидоми (ВІПоми).
- Панкретичні поліпептидоми (ПППоми).

Для цих пухлин характерна мультицентричність і здатність до злоякісного переродження. Найчастіше пухлини ПЗ у складі МЕН1 є гормонально неактивними. Вони або не виділяють гормони, або виділяють гормонально неактивні пептиди, такі як панкреатична поліпептидаза, хромогранін А, нейротензин, нейро-специфічна енолаза, або грелін. Гормонально неактивні пухлини ПЗ, особливо малого розміру (<2 см), важко діагностувати стандартними візуалізаційними методами. У таких випадках ефективним є чутливий радіологічний скринінг. Вчасна діагностика цих пухлин дуже важлива, тому що в пацієнтів до 80 років пенетрантність панкреатичних пухлин складає >80%, а найчастішою причиною смертності, пов'язаною з МЕН1, є метастатичне ураження [10, 11].

Гастрономи – найбільш часті серед гормонально активних панкреатичних нейроендокринних пухлин і виникають у 40-55% пацієнтів [12]. Розвитку гастрином передують багатофокусна гіперплазія гастрин-продукуючих клітин. Якщо

порівняти з не-МЕН1 гастриномами при синдромі Золінгера – Еллісона (ЗЕС), гастриноми при МЕН1 часто невеликого розміру (<0,5 см), мультицентричні та локалізовані в дванадцятипалій кишці, зменшуючи вірогідність успішного хірургічного лікування. Приблизно 20-30% пацієнтів із ЗЕС мають МЕН1. У хворих на МЕН1 ЗЕС з'являється тільки в осіб із первинним ГПТ [7]. Тривалий МЕН1 і ЗЕС можуть призвести до розвитку карциноїдних пухлин шлунка, у деяких випадках – високоагресивних [13].

Інсуліноми – на другому місці за частотою з гормонально активних панкреатичних нейроендокринних пухлин при МЕН1. Вони розвиваються в молодому віці (<35 років) у приблизно 10-30% пацієнтів. Інсуліноми при МЕН1 можуть маніфестувати як одиничні макроаденоми ПЗ (>2 см) або, частіше, як множинні мікроаденоми (<2 см), розкидані по всій ПЗ [14]. Інсуліноми бувають мультицентричними і можуть метастазувати в регіонарні лімфовузли або печінку [7].

Глюкагономи в пацієнтів із МЕН1 виникають рідко (<3%) і можуть протікати без змін вуглеводного обміну або з гіперглікемією. У деяких пацієнтів спостерігається типове ураження шкіри, відоме як некролітична мігруюча еритема. Іншими симптомами можуть бути: анемія, стоматит, втрата ваги, але часто вони відсутні.

У менше ніж 1% пацієнтів із МЕН1 у ПЗ виникають ВІПоми, пухлини, які секретують панкреатичний поліпептид, та пухлини, що виділяють гормон росту [7].

МЕН1-асоційовані пухлини аденогіпофіза найчастіше секретують пролактин (60%) і гормон росту (25%). Менше ніж 5% – кортикотропін, інші пухлини – гормонально неактивні [7]. Проти не-МЕН1 пухлин аденогіпофіза МЕН1 пухлини аденогіпофіза є більшими (макроаденоми) і агресивнішими, з більшим рівнем інфільтрації пухлинних клітин у нормальну тканину аденогіпофіза. МЕН1-асоційовані пухлини аденогіпофіза важче піддаються лікуванню. При цьому вираженої гістологічної різниці між МЕН1 і не-МЕН1 пухлинами аденогіпофіза немає [15].

Також у пацієнтів із МЕН1 можуть виникати карциноїдні пухлини в бронхах, шлунково-кишковому тракті, ПЗ та тимусі. Карциноїд тимуса, асоційований з МЕН1, часто гормонально неактивний і високоагресивний [16]. Карциноїди можуть активно секретувати серотонін, соматостатин, кортикотропін і гормон росту.

Для МЕН1 характерні шкірні прояви. Підшкірні ліпоми виявляються в третині пацієнтів із МЕН1. Ці новоутворення мають втрату гетерозиготності в сегменті 11q12-12 і асоційовані з дефективним функціонуванням глобулярного протеїну. Ліпоми при МЕН1 можуть бути ретроперитонеальними, вісцеральними або плевральними. Наявність ангіофібром і колагеном на обличчі дає можливість досимптомного встановлення діагнозу МЕН1 у родичів пацієнта з встановленим діагнозом [7].

Пухлини надниркових залоз виникають у 20-40% пацієнтів із МЕН1. Зазвичай ці пухлини доброякісні і представлені гормонально неактивними кортикальними аденомами чи дифузною або нодулярною гіперплазією [17, 18]. Адренокортикальні карциноми при МЕН1 зазначаються рідко.

Аденома ЩЗ розвивається в 5-30% пацієнтів і не має специфічних, пов'язаних із МЕН1, ознак.

Спостерігаються менінгіоми та інші пухлини центральної нервової системи (ЦНС).

Нейроендокринна пухлина тимуса – рідкісний (3,7% пацієнтів із МЕН1), але фатальний компонент МЕН1 – на його рахунок майже 20% МЕН1-асоційованої смертності [19].

Ген, який відповідає за розвиток МЕН1, локалізований у сегменті 11q13 і кодує білок менін, який задіяний у регуляції транскрипції і геномної стабільності. Втрата гетерозиготності цієї ділянки асоційована з МЕН1, що дає підстави вважати, що ген має пухлино-супресорну функцію. Пацієнти успадковують одну мутовану копію гена, і їм залишається отримати соматичну мутацію другої копії для розвитку пухлини. МЕН1 – аутосомно-домінантне захворювання, але спорадичні мутації виникають також. Ідентифікація та генетична характеристика причинного гена відкрили можливість генетичного тестування і ранньої діагностики захворювання. Аналіз послідовності в гені МЕН1 для виявлення мутацій забезпечує найточніше підтвердження статусу носія гена. З розвитком нових технологій, таких як мультиплексна ампліфікація лігованих зондів (MLPA), були відкриті нові мутації в гені МЕН1, що підвищує чутливість генетичного аналізу. У минулому генетичне тестування не знаходило мутації МЕН1 у 10-30% пацієнтів із клінічними критеріями для діагнозу МЕН1 (наявність щонайменше двох МЕН1-асоційованих пухлин: первинний ГПТ, дуоденопанкреатичні нейроендокринні пухлини, пухлини аденогіпофіза) [20]. Таких пацієнтів називають фенотипіями. Наявність фенотипії передбачається при негативному тесті МЕН1 за послідовністю, генною дозою і аналізом гаплотипу 11q13. Фенотипії нараховують до 5% МЕН1-подібних випадків, більшою мірою пов'язаних із захворюваннями прищитоподібних залоз і аденогіпофіза [21].

Згідно з результатами рандомізованих досліджень частота МЕН1 складає від 1 випадку на 10 тис до 1 випадку на 100 тис осіб [7, 22]. Характерне формування географічних кластерів як наслідок ефекту засновників (у популяційній генетиці – явище втрати генетичної мінливості при формуванні нової популяції невеликою кількістю людей з більшого числа населення) [23]. Ген МЕН1 має високу пенетрантність. У віковій когорті пацієнтів до 20 років ген пенетрантний у 50% осіб, до 40 років – у 95%. Не було ідентифіковано випадків типових ознак, асоційованих зі статусом носія гена МЕН1 у пацієнтів молодше 5 років, таким чином, ген не пенетрантний до цього віку [7, 8].

Тактика лікування залежить від наявних ендокринопатій та стратифікації ризиків. Основним методом лікування пацієнтів із МЕН1 є хірургічне видалення пухлин, у низці випадків показані превентивні втручання [24].

У нелікованих пацієнтів із МЕН1 знизена тривалість життя з 50% вірогідністю смерті у віці до 50 років. Причини смерті пов'язані зі злоякісними пухлинами або наслідками ендокринних порушень [7]. Злоякісні нейроендокринні пухлини ПЗ або карциноїдні пухлини тимуса пов'язані зі зростанням ризику смерті в пацієнтів із МЕН1. Приблизно 70% пацієнтів із МЕН1 помирають від причин, прямо пов'язаних із МЕН1 [12].

Синдром МЕН 2 типу

МЕН тип 2 (МЕН2) – спадкове захворювання, яке характеризується розвитком медулярної карциноми ЩЗ, пухлин прищитоподібних залоз і феохромоцитом. МЕН2 виникає внаслідок мутацій

у RET-протоонкогені і передається аутосомно-домінантно.

Є два МЕН2 синдроми: МЕН2А і МЕН2В (раніше мав назву МЕН3).

МЕН2А далі класифікується на 4 варіанти, відповідно до наявності його складових. Класичний МЕН2А характеризується медулярною карциномою ЩЗ, первинним ГПТ і феохромоцитомою. Три додаткові варіанти складають: МЕН2А з вузликовим амілоїдозом шкіри, МЕН2А з хворобою Гіршпрунга і сімейна медулярна карцинома, яка діагностується, коли в пацієнта є патологічний RET геном і медулярна карцинома, але в сімейному анамнезі відсутні феохромоцитома або гіперпаратиреоз [25].

МЕН2В зазначається не так часто, як МЕН2А, нараховуючи 5% випадків МЕН2. Він характеризується більш агресивною медулярною карциномою (яка виникає практично в 100% випадків), феохромоцитомою (50%), мукозними невромами (95%-98%) і гангліоневромами (40%). Гіперпаратиреоз відсутній. Крім того, майже в усіх пацієнтів виявляється марфанодна тілобудова: високе підняття, ліквидна деформація грудної клітки, високе склепіння стоп, сколіоз, виступаючі губи. Часто виникають неврони на повіках, кон'юнктиви, слизовий носа та гортані, язика та губах [26].

Медулярна карцинома розвивається фактично в усіх пацієнтів із МЕН2. Найчастіше це перший прояв синдрому, який виникає впродовж 1-3-ї декади життя. У пацієнтів із МЕН2А медулярна карцинома зазвичай двостороння і багатофокусна, її розвитку передують гіперплазія С-клітин, на відміну від спорадичної медулярної карциноми, яка є односторонньою [27].

Обґрунтування генотип-фенотипової кореляції спадкової медулярної карциноми може скерувати розвиток індивідуального підходу до оцінки й контролю ризиків у дітей – носіїв генотипу. Для довгострокового запобігання розвитку медулярної карциноми в пацієнтів із МЕН2 є ефективним рання тотальна тиреоїдектомія [28-30].

Феохромоцитоми присутні майже в 50% МЕН2А пацієнтів. Вони двосторонні в 60-80% випадків, у той час як спорадичні феохромоцитоми двосторонні в 10%. Феохромоцитоми діагностуються одночасно з медулярною карциномою або через декілька років. Феохромоцитоми у складі МЕН2А майже завжди доброякісні. Але вони можуть спричинити загрозливі для життя гіпертонічні кризи або напади аритмії.

Гіперпаратиреоз присутній приблизно в половині пацієнтів із МЕН2А, але виявляється рідше за феохромоцитоми. Найчастіше проявляється в пацієнтів після 30 років. Гістологічно прищитоподібні залози при МЕН2А складаються з гіперплазованих головних клітин, ця гіперплазія є асиметричною відносно розмірів прищитоподібної залози. Спостерігається підвищена частота додаткових прищитоподібних залоз [31]. Персистуючий або рецидивуючий гіперпаратиреоз не характерний для МЕН2А, на відміну від пацієнтів із МЕН1.

МЕН2 спричиняють мутації в трансмембранному протоонкогені RET, локалізовані в 10q11.21. Функція білка, закодованого RET, залишається невизначеною, але відомо, що він є важливим під час ембріонального розвитку нервової системи кишечника й нирок. RET складається з трьох доменів: домену цистеїнвмісного позаклітинного рецептора, гідрофобного трансмембранного домену і внутрішньоклітинного тирозинкіназного каталітичного домену [32, 33].

Позаклітинний домен взаємодіє з одним із відомих сьогодні чотирьох лігандів. Ці ліганди – гліальна клітинна лінія – похідне нейротропного фактору (GDNF), нейротурин, персефін і артемін – також взаємодіють з одним із чотирьох корецепторів сімейства рецепторів – GDNF-альфа-сімейством. GDNF відіграє важливу роль у нормальному функціонуванні шляхів, задіяних у нейрогенезі нервової системи

кишечнику і нирковому органогенезі. Тирозинкіназний каталітичний центр знаходиться у внутрішньоклітинному домені і викликає низхідні сигнальні впливи через різні молекули — вторинні месенджери [34].

Точкові мутації, асоційовані з МЕН2А і її підтипом — сімейною медулярною карциномою, ідентифіковані в екзонах 10 і 11. Доведена генотипно-фенотипна кореляція. Класична МЕН2А асоційована з місенс-мутацією зародкової лінії в кодонах 609, 611, 618 або 620 екзону 10 або кодону 634 екзону 11 у RET-протоонкогені. МЕН2А з вузликовим амліодозом шкіри майже завжди асоційована з мутацією кодону 634, тоді як пацієнти з МЕН2А і хворобою Гіршпрунга типово мають мутації в екзоні 10 RET [35].

Є дані, що в пацієнтів із мутацією в кодоні А883F більш латентний розвиток захворювання проти носіїв М918Т, з більш пізньою маніфестацією феохромоцитом [36].

Близько 75% випадків МЕН2В спорадичні, і пацієнти мають RET-мутації *de novo*, тоді як 25% випадків виникають у родинах із проявами МЕН2В у минулому або зараз. Майже 95% пацієнтів із МЕН2В мають мутацію зародкової лінії RET в екзоні 16 (кодон М918Т), і менше ніж 5% — в екзоні 15 (кодон А883F) [25].

Загальна частота МЕН2 складає 1 випадок на 30–50 тис осіб [37, 38].

Найчастішими видами МЕН2 є МЕН2А, МЕН2А із сімейною медулярною карциномою і МЕН2В.

У пацієнтів молодших за 50 років із МЕН2А з мутацією гена RET захворювання виявляється в 50%, у віці до 70 років — у 70%. Медулярна карцинома в пацієнтів із МЕН2В спостерігається в ранньому дитячому віці.

Лікування МЕН2 — хірургічне. До проведення паратиреоїдектомії або тиреоїдектомії обов'язково потрібно виключити феохромоцитому. Якщо феохромоцитому діагностована, втручання з її приводу проводиться першочергово, з огляду на можливу гемодинамічну нестабільність [39, 40]. При метастатичних ураженнях можуть бути застосовані інгібітори тирозинкінази.

При МЕН2 раннє лікування медулярної карциноми ШЗ може запобігти смерті, а ретельний моніторинг феохромоцитоми — зменшити ризик гіпертензивних кризів. Ураховуючи, що пенетрантність медулярної карциноми при МЕН2 складає майже 100%, у пацієнтів із високим ризиком мутацій RET профілактична тиреоїдектомія показана в немовлячому віці, а в дітей з виявленими мутаціями RET — у віці до 5 років [41, 42].

Синдром МЕН 4 типу

МЕН тип 4 (МЕН4) має клінічні прояви, подібні до МЕН1, але викликані мутаціями в іншому гені. Найбільш типовим проявом МЕН4 є гіперпаратиреоз, на другому місці — пухлини аденогіпофіза. Ризик розвитку панкреатичних нейроендокринних пухлин у пацієнтів із МЕН4 значно нижчий за такий у пацієнтів із МЕН1 [43].

При МЕН4 виникають мутації в гені циклін-залежного інгібітора кінази (CDKN1B). Цей ген відповідає за синтез білка p27. Як і менін (який кодується геном MEN1), p27 — пухлинний супресор, що допомагає контролювати ріст і ділення клітин. Мутації в гені CDKN1B зменшують кількість функціонуючого p27, що призводить до неконтрольного росту й розмноження клітин. Таке некероване ділення клітин може спричинити розвиток пухлин в ендокринних залозах та інших тканинах.

Задokumentовано 12 підтверджених випадків МЕН4, за розрахунковими даними, її частота в загальній популяції може складати менше 1 випадку на 1 млн осіб.

Хвороба фон Гіппеля — Ліндау

Хвороба фон Гіппеля — Ліндау (ФГЛ) — рідкісне генетичне захворювання, що характеризується вісцеральними кістами і доброякісними пухлинами в багатьох органах, які мають потенціал до злоякісного

переродження. Клінічні прояви хвороби ФГЛ включають розвиток гемангіом сітківки та ЦНС, феохромоцитом, множинних кіст у ПЗ та нирках і підвищений ризик трансформації ниркових кіст у рак нирки [44, 45]. Широкий діапазон віку і різноманітність форм, в яких проявляється хвороба ФГЛ, утруднює діагностику й лікування уражених пацієнтів, а також їхніх родичів. Гемангіоми сітківки діагностуються в 50% пацієнтів із хворобою ФГЛ. Пухлини ЦНС та інших органів — у 25%. Такі пацієнти мають підвищений ризик розвитку феохромоцитом, які можуть бути двосторонніми. Феохромоцитом виникають у 10–50% пацієнтів із хворобою ФГЛ, залежно від субтипу, зумовленого видом мутації в причинному гені. Більшість (70%) панкреатичних уражень є простими кістами, які рідко бувають із клінічними проявами або перероджуються в злоякісні пухлини.

Хвороба ФГЛ успадковується аутосомно-домінантно. Нові мутації виникають у приблизно 1 немовляти з 4,4 млн новонароджених і складають 20% випадків. Загальна частота хвороби ФГЛ у світі — 1:32000 новонароджених, у США — 1:36000 новонароджених. Вік встановлення діагнозу коливається від раннього дитячого до 60–70 років і в середньому складає 26 років [46].

Ген фон Гіппеля — Ліндау — VHL — розміщений на короткому плечі 3-ї хромосоми (3p25.3) і кодує широко експресовану іРНК, що кодує 3 екзони з альтернативним сплайсингом [47]. У результаті 2 синтезованих білки VHL (pVHL), 30кДа форма (30р) і 19 кДа форма (p19) складають човниковий механізм між ядром та цитоплазмою, де вони утворюють комплекси з іншими білками. Ці білкові комплекси мають багато функцій: регуляція старіння, кисне-чутливий шлях, мікротубулярна стабільність і орієнтація, формування війок, цитокінова сигнальна система, збирання колагену IV типу в позаклітинному матриксі, регуляція збирання нормального позаклітинного фібронектинового матриксу і пухлинна супресія [46].

Середня тривалість життя в пацієнтів із хворобою ФГЛ складає 49 років, передусім через високу частоту асоційованого світлоклітинного раку нирки. Але ретельні обстеження, які допомагають провести ранні втручання, здатні подовжити тривалість життя таких пацієнтів.

Нейрофіброматоз 1 типу

Нейрофіброматоз 1 типу (НФ1) — мультисистемне генетичне захворювання, яке характеризується шкірними проявами у вигляді плям кольору «кави з молоком» і паховим лентіго, кістковими дисплазіями і розвитком доброякісних і злоякісних пухлин нервової системи, найчастіше нейрофібром. Ендокринологічний інтерес у НФ1 представляють феохромоцитом, які спостерігаються в приблизно 5% пацієнтів [48, 49].

НФ1 виникає внаслідок мутації або делеції в гені NF1. Нейрофібромін, який кодується геном NF1, є пухлинним супресором, зменшена продукція цього білка резульгує численними клінічними проявами [50].

Розрахункова частота НФ1 складає 1 випадок на 3000, але насправді може бути більшою через неповне виявлення легких форм захворювання. Майже 50% пацієнтів представляють перший випадок у сім'ї як результат нової генетичної мутації [49].

Середня тривалість життя пацієнтів із НФ1 скорочується на 8 років, якщо порівняти із загальною популяцією [51].

Комплекс Карнея

Комплекс Карнея — аутосомно-домінантний синдром, який проявляється плямистою пігментацією шкіри, ендокринопатіями, ендокринними та неендокринними пухлинами [52]. Ці пухлини включають міксому шкіри, серця, молочних залоз та інших локалізацій: первинну пігментовану нодулярну адренокортикальну хворобу (PPNAD), псаммоматозні меланотичні шванноми; аденоми аденогіпофіза, що

продукують гормон росту, тестикулярні пухлини клітин Сертолі, пухлини ШЗ, аденоми проток молочних залоз, АМ внаслідок соматоматотрофної гіперплазії та аденом, незалежних від соматоліберину.

Комплекс Карнея успадковується аутосомно-домінантно з варіативною пенетрантністю. Вважається, що кардіальні міксом виникають із субендотендокардіальних мезенхімальних мультипотентних клітин-попередників. Комплекс Карнея виникає внаслідок мутацій у гені PRKAR1A, який кодує регуляторну субодиницю протеїнкінази A R1α [53]. PRKAR1A може грати роль гена — пухлинного супресора, регулюючи активність протеїнкінази A, що, своєю чергою, може стимулювати або пригнічувати ріст і диференціювання клітин. Гени комплексу Карнея асоційовані з геномною нестабільністю, клітинній лінії, отримані з пухлин комплексу Карнея, накопичують хромосомні перебудови, включаючи асоціації теломер і дицентричні хромосоми [54].

Пухлини PPNAD характеризуються ліпофусцин-вмісними, кортизол-продукуючими вузлами, які оточені атрофованою адренокортикальною і нормальною адреномедулярною тканиною. Природа виникнення цих пухлин незрозуміла [55]. Макроскопічно поверхня вкрита множинними маленькими вузликами чорного або коричневого кольору. Позапухлинна тканина кори надниркових залоз атрофічна. Мікроскопічно множинні вузлики визначаються в усій товщі кори. Клітини в цих вузликах позитивно фарбуються реактивом Шиффа. Поза корою зазначається інтенсивна дезорганізація без нормального зонування.

У приблизно 75% пацієнтів із комплексом Карнея спостерігається багатовузловий зоб.

З моменту виділення комплексу Карнея в окрему клінічну категорію в 1985 р. цей діагноз був встановлений приблизно 600 пацієнтам в усьому світі [56].

Середня тривалість життя хворих із комплексом Карнея становить 50–55 років. 25% смертності пацієнтів із цим синдромом зумовлені кардіальними міксомами. Тривалість їхнього життя може бути подовжена за умови регулярних обстежень і своєчасних втручань [57].

Синдром МакК'юна — Олбрайта

Синдром МакК'юна — Олбрайта діагностується за наявності щонайменше двох з наступних трьох критеріїв: поліоссальна фіброзна остеодисплазія; пігментація шкіри у вигляді плям кольору «кави з молоком»; автономна ендокринна гіперфункція (наприклад, гонадотропін-незалежна передчасне статеве дозрівання). Також можуть бути присутніми інші ендокринні синдроми, зокрема гіпертиреоз, АМ, синдром Кушинга, гіперпролактинемія, гіперпаратиреоз, гінекомастія і гіпофосфатемічна остеомаліяція [58].

Синдром МакК'юна — Олбрайта розвивається внаслідок постзиготичної активуючої мутації гена GNAS1 у локусі 20q13.1–13.2, який кодує протеїн G субодиниці Gs альфа в уражених тканинах. Клінічні прояви синдрому дуже варіативні, залежно від того, які з можливих компонентів домінують [59].

Синдром МакК'юна — Олбрайта — дуже рідкісне спорадичне захворювання. Його частота в популяції оцінюється між 1 випадком на 100 тис і 1 випадком на 1 млн осіб [60].

Тяжкі випадки синдрому із залученням множинних ендокринних тканин розпізнаються в період новонародженості, як і випадки синдрому Кушинга і гіпертиреозу. Менш тяжкі форми проявляються в ранньому дитинстві від 3 міс до 9 років. Аденоми гіпофіза, що продукують гормон росту і токсичні аденоми ШЗ внаслідок GNAS1 мутацій, можуть виникати в будь-якому віці. Захворювання з більш пізнім дебютом асоціюються з клінічно більш латентними фенотипами [61].

На сьогодні немає лікування, спрямованого на причинну молекулярну проблему синдрому. Застосовуються різні препарати для корекції різних ендокринних та метаболічних порушень, у тому числі інгібітори ароматази, стероїди, аналоги соматостатину, агоністи дофаміну, бісфосфонати, антагоністи рецепторів естрогену, анти-тиреоїдні медикаментозні засоби.

При переломах кісток внаслідок диспластичного ураження показане хірургічне втручання. За наявності вузлового або багатовузлового зобу з тиреотоксикозом показане проведення гемітиреоїдектомії або тиреоїдектомії. Лікування синдрому Кушинга у складі синдрому МакК'юна — Олбрайта передбачає двосторонню адреналектомію з подальшою стероїдною замісною терапією [62].

Окремо від невеликої підгрупи пацієнтів із підвищеною періопераційною летальністю і зі злоякісними новоутвореннями синдром МакК'юна — Олбрайта не пов'язаний з підвищеною смертністю. Захворюваність і втрата працездатності в таких пацієнтів може бути високою через хронічний біль і деформації кісткової тканини, а також мультигормональні ендокринопатії. Таким чином, прогноз більшою мірою залежить від проявів синдрому МакК'юна — Олбрайта [63].

Ураховуючи, що МЕН є мультисистемними захворюваннями з низкою різноманітних проявів, тактика ведення таких пацієнтів є нестандартною і потребує мультидисциплінарного підходу.

Генетичне тестування — базовий елемент у діагностиці МЕН-синдромів. Генетичний скринінг мутацій проводиться в пацієнтів із відповідними клінічними критеріями. Якщо мутація ідентифікована, тим членам сім'ї, які зазнають ризику, також проводять скринінг. Ретельні динамічні обстеження пацієнтів із МЕН, а також безсимптомних носіїв дають можливість виявляти новоутворення на ранній досимптомній стадії і своєчасно провести оперативне лікування, що може зменшити ризик пов'язаної смертності.

Останнім часом прослідковується тенденція до збільшення частоти виявлення ОЗ. Причиною може бути покращення методів лабораторної та інструментальної діагностики, використання генетичних методів діагностики та більш широка обізнаність лікарів щодо ОЗ.

У хірургічному відділі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» з 1996 по 2020 рік пройшли лікування 29 пацієнтів із множинними ендокринними неоплазіями. МЕН1 була діагностована в 10 пацієнтів, МЕН 2А — у 13, МЕН2В — у 5 і синдром фон Гіппеля — Ліндау — в 1 пацієнта.

У травні 2020 року МОЗ України ініціювало ухвалення Національної стратегії з профілактики, діагностики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань, що свідчить про визнання проблеми на державному рівні. Таким чином, не лише визначений перелік ОЗ, але й прийнято рішення щодо важливості лікування рідкісних (орфанних) захворювань та забезпечення пацієнтів життєво необхідними лікарськими засобами та спеціальним харчуванням. Для реалізації Національної стратегії важливим є збір статистичної інформації про ОЗ в Україні, впровадження ефективних методів ранньої діагностики, лікування та реабілітації хворих, а також підготовка кваліфікованих фахівців. Шлях вирішення цього питання — це забезпечення доступу пацієнтів до високоспеціалізованої медичної допомоги, розробка вітчизняних стандартів з імплементацією міжнародних протоколів діагностики та лікування ОЗ, проведення наукових досліджень у сфері рідкісних захворювань, а також поглиблення національної і міжнародної співпраці в питаннях тактики ведення цієї когорти пацієнтів.

Акромегалія: стан проблеми та шляхи вирішення в Україні

Навіть в умовах пандемії освітній процес не зупиняється – 19-22 вересня 2020 року відбулося, як і раніше – у форматі онлайн, чергове засідання в рамках науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога». Протягом чотирьох днів було заслухано 35 доповідей, присвячених актуальним темам і проблемам ендокринології. Відомі вчені поділилися своїми знаннями щодо діагностики, сучасного лікування згідно з останніми рекомендаціями та профілактики ендокринних захворювань. Оскільки ендокринологія – це проблема, з якою стикаються майже всі спеціалісти, у семінарі крім ендокринологів узяли участь фахівці інших спеціальностей: офтальмологи, хірурги, гастроентерологи, терапевти, гінекологи, кардіологи й неврологи.



У першому блоці навчальної школи для лікарів йшлося про рідкісне захворювання – акромегалію (АМ). На початку з доповіддю «Акромегалія – стан проблеми в Україні» виступив голова освітнього проекту «Школа ендокринолога», академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), завідувач кафедри ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України (м. Київ), президент громадської організації (ГО) «Українська асоціація клінічних ендокринологів», доктор медичних наук, професор Микола Дмитрович Тронько.

Акромегалія – тяжка нейроендокринна патологія, яка через свою рідкісність часто залишається поза увагою медичних спеціалістів. Вона зумовлена надмірною продукцією соматотропного гормону (СТГ) та інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР-1), що призводить до зміни функціонування багатьох життєво важливих систем організму, і найперше – кісткової та серцево-судинної, порушується обмін речовин, непропорційно зростають кістки, хрящі та м'які тканини.

АМ належить до так званих орфанних – тобто рідкісних – хвороб. Саме ця обставина грає злий жарт із тими, кому довелося стикнутися з АМ. В Україні лікарі недостатньо обізнані щодо цієї хвороби, яку діагностують лише за 5-7 років від перших симптомів, коли організму вже завдано шкоди. У пацієнта можуть збільшитися в розмірі руки, ноги, ніс та вуха, а також язик. Риси обличчя стають грубішими, розходяться зуби, утворюючи між собою щілини, нижня щелепа видається вперед.

За статистикою, у світі щороку фіксується 57 випадків захворювання на 1 млн населення. В Україні, якщо вважати, що чисельність населення на 1 січня 2020 року становить 42 млн, кількість хворих на АМ, розрахована за математичною моделлю, складає приблизно 2500 осіб, але фактично в нашій країні діагностують лише 1 тис пацієнтів із цим захворюванням (30 випадків на 1 млн жителів). Кількість недиагностованих пацієнтів з АМ дуже велика.

Акромегалія негативно впливає на молодих пацієнтів, оскільки призводить до втрати працездатності зі значним скороченням тривалості життя.

Середній вік на момент встановлення діагнозу – 44 роки. Майже 50% нелікованих хворих помирає у віці до 50 років (рис.).

Основні причини підвищеної смертності внаслідок АМ:

1. Цукровий діабет (ЦД) та його ускладнення.
2. Серцево-судинна патологія.
3. Захворювання органів дихання.
4. Злоякісні новоутворення.

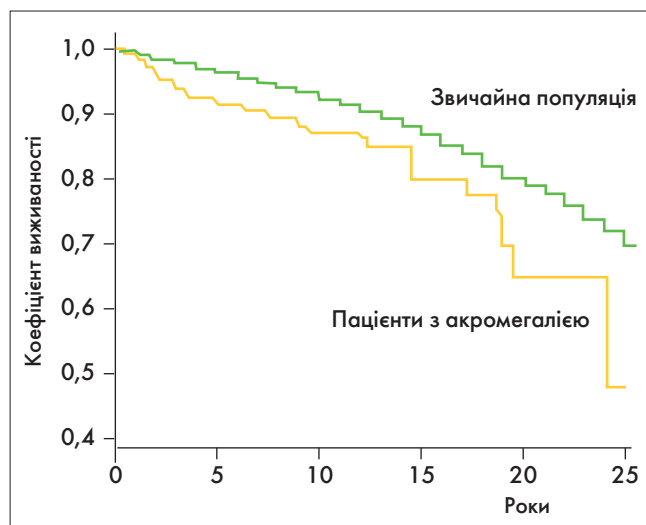


Рис. Залежність коефіцієнту виживаності хворих на АМ від їх віку на момент встановлення діагнозу

У нашій державі не приділяється належної уваги орфанним захворюванням (ОЗ). Адже й досі відсутня загальноукраїнська база даних пацієнтів з АМ, а отже, й розуміння їхніх реальних потреб. Завдяки активній позиції членів ГО «Українська асоціація клінічних ендокринологів» та за підтримки керівництва ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», зокрема головного наукового співробітника, заступника директора з клінічної роботи інституту, доктора медичних наук, професора А.М. Кваченюка, розпочато проект систематизації наявної інформації щодо хворих на АМ відповідно до чинного законодавства та отриманих дозволів.

Проект спрямований на покращення надання медичної допомоги хворим на АМ в Україні шляхом розробки та впровадження Всеукраїнської національної бази даних хворих на акромегалію та гіпофізарний гігантизм.

Основні цілі проекту:

1. Розробка програмного забезпечення Всеукраїнської бази даних (далі – база даних), яка знаходиться на завершальному етапі.
2. Запровадження бази даних серед лікарів, які виявляють та лікують хворих на АМ та гіпофізарний гігантизм, в основному це ендокринологи та нейрохірурги.
3. Залучення пацієнтів з АМ для формування пацієнтської бази. Це необхідно для покращення знань щодо цієї рідкісної хвороби: початок захворювання, рання діагностика, ефективна медична допомога.
4. Актуальна інформація, яка міститься в базі даних, дасть можливість:
 - вивчення довгострокової захворюваності та смертності пацієнтів;
 - спостереження за супутніми захворюваннями та якістю життя пацієнтів;
 - надання даних про діагностичні й терапевтичні методи та їхню ефективність;
 - виявлення клінічно неконтрольованих пацієнтів з АМ;
 - порівняння методів лікування в різних лікарнях / спеціалізованих центрах;
 - формування консиліумних груп спеціалістів у кожному регіоні для надання якісної медичної допомоги пацієнтам з АМ та гіпофізарним гігантизмом;
 - надання [департаментам охорони здоров'я] ДОЗ і МОЗ інформації у відповідь на запити щодо лікування пацієнтів;
 - за потреби інтеграції до системи eHealth.

Протягом останнього десятиліття в багатьох країнах світу створені національні реєстри пацієнтів із різними соціально значущими захворюваннями, у тому числі з АМ. Завдяки цьому міністерства охорони здоров'я можуть сформулювати рекомендації для лікарів щодо діагностики й лікування пацієнтів із конкретним захворюванням. Подібні реєстри є основою кваліфікованої медичної допомоги для всіх пацієнтів.

В Україні вкрай низька первинна діагностика ОЗ. Загалом це пояснюється недостатньою обізнаністю лікарів первинної ланки, складнощами діагностики АМ. Переважна частина хворих звертається за допомогою самостійно на етапі розвинення яскравої клінічної картини АМ, коли навіть у пацієнта вже не залишається сумнівів у своєму діагнозі. Саме тому необхідна висока поінформованість сімейних лікарів та лікарів інших спеціальностей (терапевтів, стоматологів, ендокринологів, нейрохірургів, ортопедів, кардіологів), щоб вчасно запідозрити та діагностувати захворювання. Відсутність програм первинного скринінгу АМ в групах ризику, а саме серед хворих із кардіоваскулярною патологією, неконтрольованим ЦД 2 типу, захворюваннями опорно-рухового апарату, порушеннями репродуктивної, дихальної (синдром нічного апное), ендокринної та інших систем, є причиною пізньої діагностики АМ. Одним із кроків до виправлення ситуації є розробка спеціальних анкет/опитувальників, які було б неважко заповнити самому хворому і які б допомогли зрушити з мертвої точки цю важливу проблему.

Проект став можливим завдяки підтримки компанії Pfizer.



Тему проблем у діагностиці ОЗ та створення Всеукраїнської бази даних хворих на акромегалію та гіпофізарний гігантизм продовжив у своєму виступі заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», головний науковий співробітник, віце-президент ГО «Українська асоціація клінічних ендокринологів», доктор медичних наук, професор Андрій Миколайович Кваченюк.

ОЗ – рідкісні вроджені або набуті захворювання, які характеризуються тяжким, хронічним, прогресуючим перебігом, супроводжуються формуванням дегенеративних змін в організмі, зниженням якості та скороченням тривалості життя хворих.

Термін «орфанні хвороби», або «хвороби-сироти», введено в обіг 1983 р. в США з прийняттям законодавчого акту «Orphan Drug Act», яким було визначено 1600 рідкісних хвороб невідомої етіології. Проблема ОЗ в Україні визнана на державному рівні лише у 2014 р. з прийняттям Закону «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань» від 15.04.2014 р. № 1213-VII.

Єдиний підхід як до визначення ОЗ, так і до рівня поширеності захворювання в популяції, коли його починають вважати рідкісним, відсутній. Захворювання може бути рідкісним в одній країні або частині світу, але при цьому частим в іншій, а поріг віднесення захворювань до рідкісних широко варіює по регіонах. Наприклад, у РФ орфанним захворюванням вважають патологічний стан, в якому перебуває 1 особа з 10 тис населення країни, в Японії – 1 з 2500, в Австралії – 1 з 2000, у США – 1 з 1500. У нашій країні захворювання вважається рідкісним, якщо його поширеність становить не більш як 1 випадок на 2 тис населення (зазначена норма прийнята країнами ЄС 1999 року).

Цю групу захворювань законодавством США було виокремлено через медичні та соціально-економічні особливості цих патологій, а також через відмінності причин виникнення, діагностики та тактики лікування пацієнтів даної групи. Найпоширенішими ОЗ в Україні є фенілкетонурія, хвороба Гоше, гіпофізарний нанізм, муковісцидоз, гемофілія, вроджені коагулопатії, мукополісахаридоз, онкологічні та онкогематологічні захворювання в дітей, хвороба Фабрі, гомоцистинурія. Пацієнти з цими захворюваннями потребують довичного забезпечення відповідним лікуванням. За відсутності його в більшості випадків хвороба швидко прогресує та призводить до летального результату.

АМ є тяжким інвалідизуючим нейроендокринним захворюванням, яке може стати причиною (за відсутності адекватного лікування) передчасної смерті, яка у хворих на АМ перевищує в 10 разів таку в загальній популяції.

Згідно з останніми статистичними даними, летальність унаслідок анатомічної прогресії аденоми складає лише 4%, усі інші причини пов'язані з метаболічними та судинними порушеннями: більш як у половини хворих спостерігаються кардіоваскулярні, цереброваскулярні та інші зміни, асоційовані з анаболічною дією СТГ та ІФР, респіраторні захворювання – у 16%, злоякісні (пухлини товстого кишечника, щитоподібної залози – ЩЗ) – у 8%, ЦД – у 6%, на інші причини припадає 4%.

АМ розвивається внаслідок виділення гіпофізом в організм занадто багатої кількості гормону росту протягом тривалого часу. Потрапляння СТГ в кров сигналізує печінці виробляти ІФР-І, який фактично змушує кістки й тканини тіла рости. Високий рівень цього гормону впливає на зміни в організмі щодо переробки глюкози крові та ліпідів, а це, своєю чергою, може призвести до розвитку ЦД 2 типу, підвищення артеріального тиску (АТ) та виникненню порушень у серцево-судинній системі.

Більш як у 9 з 10 випадків розвиток АМ спричинює пухлина в гіпофізі, так звана аденома гіпофіза. Рідшою причиною може бути пухлина в іншій частині тіла.

Саме тому ціль нашого проекту не лише систематизація пацієнтів з ОЗ та спостереження за ефективністю терапії, але й розробка Уніфікованого протоколу захворювання за стандартами діагностики та лікування хворих на ОЗ. Це дасть можливість лікарям різних спеціальностей, насамперед ендокринологам та нейрохірургам, обирати вірний алгоритм лікування кожного конкретного пацієнта.

28 квітня 2017 року вступив у силу наказ МОЗ України від 29.12.2016 р. № 1422, яким українським лікарям дозволяється використовувати у своїй практиці міжнародні клінічні протоколи, якщо немає загальних українських. Українська експертна група лікарів розроблятиме для нашої країни документ, адаптований під світові європейські та американські гайдлайни щодо АМ, який заплановано опублікувати наприкінці поточного року. Але, наголосив професор А.М. Кваченюк, на цьому робота експертної групи не закінчується, учені й надалі продовжуватимуть розробляти українські рекомендації та адаптувати світові протоколи щодо лікування і ведення пацієнтів з ОЗ.

27 травня 2020 року міністр охорони здоров'я України Максим Степанов ініціював ухвалення в Україні Національної стратегії щодо рідкісних (орфанних) захворювань, який включає не лише розробку лікування та діагностику, а й реєстр пацієнтів з ОЗ. Таким чином, база даних, на думку вчених, є цінним інструментом для вивчення довгострокової захворюваності та смертності від рідкісних захворювань. З практичного погляду, база даних дає можливість забезпечувати пацієнтів відповідним лікуванням, оскільки фінансування подібних проектів реально лише за наявності чітких даних щодо кількості та характеристики цієї когорти хворих.

Згідно з міжнародними протоколами метою лікування АМ є контроль біохімічних показників активності ІФР-1, СТГ, розміру пухлини і запобігання локальному мас-ефекту, зменшення ознак і симптомів захворювання; профілактика та/або поліпшення супутніх захворювань, а також запобігання ранньої смертності. Для досягнення головних цілей лікування необхідно спрямовувати призначену терапію на зниження рівня ІФР-1 і СТГ та регулярно проводити клінічну оцінку й лікування супутніх патологій.

Саме тому нами були розроблені анкети та можливість формувати звіти за різними параметрами.

База даних дає фахівцям можливість включати різні порушення, виявлені при діагностиці АМ, але основними даними, які необхідно обов'язково вносити в систему, це рівень ІФР-1, СТГ та розміри гіпофіза, його об'єм із подальшим розрахунком парціальної та секреторної активності пухлини, швидкості її росту.

Чому рівень ІФР-1 такий важливий? ІФР-1 — це поліпептидний фактор росту, за своїми фізіологічними властивостями близький до інсуліну. Синтез ІФР-1 відбувається як у печінці під впливом СТГ (системний ІФР-1), так і безпосередньо в кардіоміоцитах, гладеньком'язових клітинах судин, фібробластах, адипоцитах та інших клітинах.

ІФР-1 відповідає за більшість проявів акромегалії. Він відображує середній рівень СТГ за попередній день, а також є найбільш стійким до коливань протягом короткого часу завдяки тривалому періоду напіввиведення. При АМ навіть «нормальний» рівень СТГ супроводжується підвищенням концентрації ІФР-1.

Унаслідок тривалого підвищення рівня СТГ та ІФР-1 з'являються специфічні симптоми, які переплітаються із симптомами через ріст пухлини, що призводить до компресії передньої долі гіпофіза, розвитку внутрішньочерепної гіпертензії та порушень зору.

Клінічні прояви АМ:

пов'язані з підвищеною секрецією СТГ

- морфологічні зміни;
- метаболічні ускладнення.

пов'язані з ростом пухлини

- компресія передньої долі гіпофіза;
- внутрішньочерепна гіпертензія;
- порушення зору.

Усі клінічні прояви, асоційовані з підвищеною секрецією СТГ, складні для раннього діагностування.

СТГ — простий мономірний білок, гормон росту й розвитку організму від народження до юності і після статевих дозрівання. СТГ регулює ліполіз, глюконеогенез, продукцію ІФР-1. Секреції гормону притаманний пульсуючий характер: максимальна — у перші години сну, різко зростає при емоційному і фізичному стресі.

Основні ефекти надмірної продукції СТГ:

- збільшення маси тіла за рахунок м'язової тканини;
- зменшення жирової тканини;
- збільшення розмірів органів;

- лінійний ріст кісток — гігантизм (у дітей), деформація й розширення, потовщення кісток (у дорослих);
- зростання хрящової тканини, що спричинює біль у суглобах;
- зниження толерантності до глюкози, розвиток ЦД.

Зазвичай першими проявами АМ є збільшення розмірів язика, носа, губ, надбрівних дуг, потовщення шкіри, пітливість, себорея, зниження працездатності, підвищена стомлюваність, огрубіння голосу, головні болі, болі в суглобах та хребті, розлади менструального циклу, зниження статевого потягу й потенції, набряклість рук і обличчя. При прогресуванні захворювання з'являються класичні ознаки АМ у вигляді збільшення розмірів нижньої щелепи, діастеми, прогнатизму, порушень прикусу, поступового збільшення кистей і стоп, парестезій, оніміння пальців кистей і стоп, артропатій, розвитку патологічного кіфозу, погіршення зору (двоїння в очах, боязнь яскравого світла), зниження слуху та нюху, галакторея, періодичні болі в області серця тощо.

При об'єктивному огляді лікарем особи, яка страждає на АМ, будуть виявлені такі зміни:

- укрупнення рис обличчя й розмірів кінцівок;
- деформації кісткового скелета (викривлення хребта, бочкоподібна — збільшена в передньо-задньому розмірі грудна клітка, розширені міжреберні проміжки);
- набряклість обличчя і рук;
- пітливість;
- гірсутизм;
- збільшення в розмірах ЩЗ, серця, печінки та інших органів;
- проксимальна міопатія (зміни з боку м'язів, розташованих у відносній близькості від центру тулуба);
- підвищення АТ;
- на електрокардіограмі — ознаки акромегалічного серця;
- підвищений рівень пролактину в крові;
- порушення обміну речовин — у чверті хворих з'являються ознаки ЦД, резистентного до цукрознижувальної терапії, зокрема й до інсуліну.

Саме ці зміни та скарги хворих дуже важливі та допомагають запідозрити гіпофізарні порушення і поставити діагноз АМ. Проте об'єктивні порушення, які виявив лікар під час обстеження пацієнта, пов'язані з прогресуванням захворювання, отже, лікування на цьому етапі є не таким ефективним, як на ранній стадії. З огляду на всі ці проблеми в діагностиці, ми працюємо над створенням бази даних хворих на АМ. Вона допоможе знайти слабкі місця у виявленні пацієнтів із цією проблемою та сформувати методичні рекомендації, найперше для сімейних лікарів, лікарів-ендокринологів, нейрохірургів, стоматологів та інших фахівців практичної медицини. Наші рекомендації допоможуть сімейним лікарям і терапевтам уважніше ставитися до таких симптомів, як підвищення АТ, болі та зміни в кістках, суглобах, у тих пацієнтів, які лікуються тривалий час; кардіологам — у разі виявлення кардіопатії, гіпертрофії серцевого м'яза, а ендокринологам — при виявленні метаболічних змін.

Клінічні прояви АМ також диференціюють відповідно до уражень:

серцево-судинної системи

- збільшення маси міокарда, розмірів серця, аж до формування акромегалічної кардіоміопатії;
- розвиток серцевої недостатності на тлі підвищення АТ;
- підвищення периферичного опору кровотоку через посилену проліферацію клітин інтими і м'язової оболонки артерій;
- затримка натрію в організмі.

дихальної системи

- обструктивні нічні апное.

порушення вуглеводного обміну — 50% ЦД

- резистентний до цукрознижувальних препаратів та інсуліну;
- частота виникнення не залежить від тривалості захворювання, спадкової схильності, особливостей HLA-фенотипу;
- зміни в центральній регуляції секреції інсуліну і глюкагону в поєднанні з порушеннями транспорту глюкози на рівні рецепторів;
- порушення створення метаболічно-активних форм інсуліну.

Вчасне встановлення діагнозу АМ допоможе запобігти розвитку ускладнень — інсулінорезистентного ЦД; серцево-судинних катастроф; гіпертрофії серцевого м'яза, що призводить до застійної серцевої недостатності та порушень ритму серця; вторинної артеріальної

гіпертензії; багатовузлового зоба; аутоімунного тиреоїдиту; раку ЩЗ; малігнізації (пухлини товстого кишечника).

Доповідач зазначив, що ІФР-1 — сильний анаболічний фактор, що проявляється в стимуляції канцерогенезу і росту доброякісної та злоякісної пухлин, які й виявляють лікарі. При даній нозології найчастіше знаходять рак ЩЗ та пухлини товстого кишечника.

Діагностичний пошук за підозри на АМ передбачає виконання низки досліджень, спрямованих на виявлення підвищеної секреції СТГ, визначення концентрації пролактину, порушень вуглеводного і жирового обміну, на топічну діагностику джерела гіперпродукції СТГ. Гормональні тести слід розпочинати з показника ІФР-1. Індивідуальне активне лікування з моменту діагностики зазвичай призводить до тривалого позитивного результату. Хірургічне втручання є єдиним можливим лікуванням, однак навіть за наявності сучасних методик пацієнти часто отримують тривале лікування медикаментозними препаратами. Не всі пацієнти реагують на первинну терапію препаратами СРЛ; нещодавно були розроблені біомаркери, які допомагають оцінити успішність лікування. Сьогодні мультимодальне лікування здатне сприяти ремісії в кожного пацієнта, але, як показують великі міжнародні реєстри, майже третина всіх пацієнтів залишається недолікованою.

Наостанок свого виступу А.М. Кваченюк ще раз підкреслив актуальність проблеми ОЗ в Україні, зокрема він наголосив, що, оскільки виникнення й тяжкість асоційованих з АМ ускладнень безпосередньо пов'язані з тривалістю надмірної активації СТГ, рання діагностика захворювання є вкрай важливою.



Більш детально про створення Всеукраїнської бази даних хворих на акромегалію та гіпофізарний гігантизм розповіла у своєму виступі лікар-ендокринолог, кандидат медичних наук Лариса Андріївна Луценко.

Члени ГО «Українська асоціація клінічних ендокринологів», за підтримки керівництва ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН Укра-

їни», на базі інституту активно працюють над розробкою та впровадженням бази даних пацієнтів з АМ. Для первинного збору персональних та клінічних даних створені спеціальні анкети, які заповнюють сам пацієнт та фахівець, який його лікує. Ця інформація буде внесена до Всеукраїнської бази даних виключно за письмовою згодою пацієнта.

Перша анкета — для пацієнта — містить наступні параметри: персональні дані, дата встановлення діагнозу АМ/гігантизм, хвороби, пов'язані з АМ, лікування, яке вже проводилось, оцінка якості життя, освіта, професія, спеціальність, сімейний стан, контактні дані.

Друга анкета — для лікарів — містить додаткову інформацію про хворого на АМ: персональні дані лікаря та пацієнта, антропометричні дані пацієнта, дані об'єктивного огляду (зріст, маса тіла, індекс маси тіла, об'єм талії, АТ, частота пульсу, відсоток жирової маси), гормональні показники (СТГ, ІФР-1, пролактин, кортизол, інсулін, тиреотропний гормон, вільний тироксин, лютеїнізуючий гормон, фолікулостимулюючий гормон, тестостерон, естрадіол), клініко-біохімічні показники, зокрема ліпідограма, глюкоза плазми / дані орального тесту толерантності до глюкози, глікозильований гемоглобін); результати додаткових методів обстеження, насамперед дані магнітно-резонансної томографії гіпофіза: його розміри, об'єм із подальшим розрахунком парціальної та секреторної активності пухлини, швидкості пухлинного росту.

Усі персональні дані пацієнтів та лікарів збиратимуться відповідно до чинного законодавства України. Наявність усієї вищезгаданої інформації щодо пацієнта і його клінічні показники дадуть можливість отримати оперативну інформацію про кількість хворих у регіоні, щоб надавати їй за місцем вимоги в разі необхідності планування регіональних соціальних програм медичної допомоги пацієнтам з ОЗ (відповідне лікування як основного захворювання, так і його ускладнень).

Розробка такої програми в масштабах країни з подальшим аналізом динаміки розвитку захворювання може стати основою для створення ефективних скринінгових програм для виявлення АМ на субклінічному етапі. Також наявність інформації щодо захворюваності на АМ допоможе прогнозувати її в майбутньому, що дасть можливість своєчасно виявляти хворобу та покращити якість надання медичної допомоги таким хворим.

Підготувала **Юлія Золотухіна**



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 дійсно до 18.05.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: UA/6993/02/02 дійсно до 21.06.2021. **Склад.** 1 таблетка або 1 флакон з ліофілізованим порошком містить 949 мг адеметионіну 1,4-бутандисульфону, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **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 B12). **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з прециротичною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметионіну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметионіну, 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 B12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметионіну. Адеметионін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметионіном. 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 адеметионіном з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії. Вплив на імунологічний аналіз гомоцистеїну. Адеметионін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметионін. 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 блистера 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 адеметионіну потрібно ділі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметионін 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 адеметионіном 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 адеметионіном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметионін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності. У період годування груддю адеметионін застосовують тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Діти.** Безпека та ефективність

застосування адеметионіну 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.



Неалкогольна жирова хвороба печінки: лікування, засноване на патогенезі

Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) досягає 20-40% в усьому світі. Саме НАЖХП посідає одну з провідних позицій серед хронічних захворювань печінки, є частою причиною її трансплантації і нерідко призводить до гепатоцелюлярної карциноми. Згідно із сучасними уявленнями НАЖХП позиціонується як незалежний фактор ризику і прогресування серцево-судинних захворювань (ССЗ). У ході чергового засідання науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога», яке відбулося 23-25 квітня у форматі онлайн, керівниця гастроентерологічного центру Універсальної клініки «Оберіг», доктор медичних наук, професор Галина Анатоліївна Соловйова у своєму виступі розповіла, як вирішується в країні проблема захворюваності на НАЖХП, надавши сучасні протоколи діагностики та лікування цієї когорти пацієнтів для своєчасного виявлення патології та запобігання фатальним наслідкам.



Г.А. Соловйова

— Більшість пацієнтів із НАЖХП рідко звертаються за медичною допомогою своєчасно, унаслідок чого в них розвивається весь каскад ускладнень, насамперед із боку серцево-судинної системи. Встановлено, що ССЗ — головна причина смерті пацієнтів із НАЖХП, причому значущим фактором ризику є атерогенна дисліпідемія, яка зазначається у 20-80% хворих. Це дуже високі показники, оскільки щорічно в Україні понад 500 тис осіб помирає від ССЗ.

Пацієнти з НАЖХП мають декілька факторів ризику для кардіоваскулярних хвороб (КВХ), це діабет, гіпертензія, дисліпідемія, хронічна хвороба нирок, ожиріння. Саме в пацієнтів із НАЖХП спостерігаються ендотеліальна дисфункція і підвищена здатність до кальцифікації атеросклеротичних бляшок, міокардіальна інсулінорезистентність (ІР) і діастолічна дисфункція міокарда, різні аритмії. Саме ця категорія хворих схильна до ризику кардіоваскулярної смерті, тому правильно обраний алгоритм ведення та профілактики вкрай важливий, і він проводиться відповідно до загальних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із ССЗ, але з деякими відмінностями за наявності НАЖХП, про що дуже важливо пам'ятати. Зокрема, статини мають призначатися з обережністю в декомпенсованій стадії цирозу, а для лікування портальної і артеріальної гіпертензії треба використовувати не селективні бета-блокатори. Крім цього, рекомендується уникати хірургічного лікування ожиріння у пацієнтів із цирозом, у край важливо також є терапія цукрового діабету (ЦД) у хворих на НАЖХП.

НАЖХП — це системне захворювання, що характеризується не тільки ураженням серцево-судинної системи і нирок, а й розвитком ЦД. При цьому показано, що супутня НАЖХП достовірно збільшує ризик ускладнень, якщо порівняти з наявністю лише ЦД 2 типу. Пацієнти з хронічними захворюваннями печінки і супутнім ЦД демонструють вищі показники смертності — загальної та від серцево-судинної патології, а також смертності від непечінкової онкології. У хворих на ЦД 2 типу та НАЖХП зазначається флюктуючий рівень глюкози з розвитком рефрактерного асцити, незалежно від тяжкості дисфункції печінки. Вони більш схильні до бактеріальних інфекцій, передусім до розвитку спонтанного бактеріального перитоніту, а також до інфекцій нирок і пневмонії. Недостатнє виділення глюкози печінкою в умовах відносної адреналової недостатності (що часто спостерігається в пацієнтів із цирозом і септичним шоком) може призвести до розвитку тяжкої гіпоглікемії. Тому самим простим і ефективним методом лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки і ЦД 2 типу при флюктуючому рівні глюкози є введення інсуліну.

Таким чином, з огляду на все вищесказане, можна зробити такі висновки:

- Пацієнти з цирозом і ЦД 2 типу мають підвищений ризик розвитку ССЗ і смерті від непечінкової патології проти хворих на ЦД 2 типу, але без НАЖХП.
- Пацієнти з ЦД мають підвищений ризик зараження різними бактеріальними інфекціями, зокрема розвитку бактеріального перитоніту і септицемії.
- У стані відновлення після перенесеної інфекції покращується чутливість до інсуліну, що може потребувати зниження дози.
- При виборі цукрознижувального препарату в пацієнтів із діабетом і цирозом важливо формально оцінити рівень печінкової дисфункції (критерії Чайлд-Пью).
- Використання інсуліну часто найпростіший і безпечний спосіб управління коливаннями концентрації глюкози у хворих на ЦД і цироз, які потребують госпіталізації.

Сучасна концепція — НАЖХП як складова метаболічного синдрому

Основні метаболічні розлади, які призводять до НАЖХП:

- Патологічне ожиріння (індекс маси тіла >30 кг/м²), яке в 95-100% випадків асоційоване з розвитком стеатозу і в 20-47% — із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ).
- ЦД 2 типу або порушення толерантності до глюкози в 75% випадків поєднуються з НАЖХП.
- Гіперліпідемія, особливо гіпертригліцеридемія виявляється у 20-80% хворих на НАСГ.

В основі розвитку НАЖХП лежить феномен ІР, який має генетичну основу, тісно пов'язану з факторами зовнішнього середовища — гіподинамією і висококалорійним харчуванням. При цьому варто розуміти, що адипоцит — це не пасивний накопичувач тригліцеридів, а клітина, що продукує велику кількість сигнальних молекул. У результаті зменшення надходження глюкози в клітини на тлі ІР відбувається ліполіз жирової тканини зі збільшенням концентрації вільних жирних кислот (ЖК) у крові та зниженням бета-окислення ЖК у печінці.

Стеатогепатоз і жирова інфільтрація печінки — перший удар

Причинами зайвого накопичення жиру в печінці можуть бути: надмірне надходження ЖК у печінку, порушення їх окислення в мітохондріях, посилене виробництво ЖК і тригліцеридів у печінці і зниження виведення з печінки ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), що зрештою спричиняє розвиток жирової інфільтрації печінки. Надалі метаболізм ЖК протікає двома шляхами. Частина з них естерифікується і бере подальшу участь у синтезі тригліцеридів з їх включенням до складу ЛПДНЩ. Решта ЖК надходить у мітохондрії, де беруть участь у циклі Кребса з утворенням аденозинтрифосфату (АТФ). Але в разі роз'єднання процесів окислення і фосфорилювання в мітохондріях формуються не молекули АТФ, а вільні форми кисню — вільні радикали, які призводять до вироблення прозапальних цитокинів із запальним ураженням печінки (гепатит) і подальшим розвитком фіброзу. Якщо раніше вважалося, що роз'єднання окислення і фосфорилювання є результатом тільки дії ЖК, то сьогодні розглядається мультифакторіальна теорія, де важливу роль також відіграють вільні ЖК, ІР, генетична схильність, залізо, мікробіота кишечнику. Отже, НАЖХП, крім коморбідності, може стати самостійною причиною запалення, цирозу і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) з усіма подальшими клінічними наслідками.

Але основний фактор визначення пацієнтів групи ризику, в яких можуть розвинути тяжкі форми захворювання, — метаболічний синдром (МС). Уже під час огляду хворих із морбідним ожирінням можна визначити ризик на підставі таких факторів, як артеріальна гіпертензія, ЦД, наявність апное під час сну, рівні аланінтранс-амінази і аспартаттранс-амінази. Згідно з консенсусом EASL-EASD-EASO всі пацієнти — з ІР і/або метаболічними факторами ризику мають пройти скринінг на предмет НАЖХП для виявлення накопичення надмірного жиру в печінці. Також усім хворим на стеатогепатоз необхідно провести скринінг на наявність МС незалежно від рівня печінкових ферментів. А в усіх осіб із підвищеними печінковими ферментами має бути виключена НАЖХП, оскільки це основна

причина підвищення рівня ферментів (АІ). У пацієнтів із груп високого ризику (вік старше 50 років, ЦД 2 типу, наявність МС) рекомендований пошук неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) із фіброзом та її стадіювання, оскільки саме фіброз печінки є основним прогностичним фактором смертності пацієнтів із НАЖХП (70% випадків).

Можливості стагіювання НАЖХП

Доступні два різних, але компліментарних неінвазивних підходи: біологічний — із застосуванням клінічних шкал і лабораторних методів, а також фізичний — за допомогою УЗД або МРТ-візуалізуючих методик. Є велика кількість клінічних шкал, але найчастіше використовуються дві з них: NAFLD fibrosis score і FIB-4 завдяки їхній доведеній високій негативній прогностичній цінності. Розроблені спеціальні програми для смартфонів, які допоможуть просто і швидко розрахувати ступінь ризику. У разі його низьких значень пацієнт отримує рекомендації щодо модифікації способу життя. Високий ризик потребує направлення пацієнта на еластографію і, за необхідності, — біопсію. Транзйентна еластографія, яка проводилася раніше за допомогою апарату FibroScan, дає можливість визначити не тільки еластичність печінки, а й контрольований параметр ультразвукового затухання (CAP), що характеризує ступінь стеатозу. Сьогодні частіше використовують більш сучасні методики УЗД, зокрема УЗД еластографії зсувної хвилі (SWE) і акустичну візуалізуючу force-імпульсну візуалізацію (ARFI). У наукових цілях часто застосовують МР-еластрографію. Відповідно до клінічних рекомендацій Американської асоціації з вивчення хвороб печінки (American association for the study of liver diseases — AASLD) (2017) транзйентна еластографія або МР-еластрографія є клінічно важливими інструментами для оцінки вираженості фіброзу у хворих на НАЖХП.

Терапевтичні підходи у веденні пацієнтів із НАЖХП

Краєвугольним каменем ведення таких пацієнтів на етапі простого стеатозу є модифікація способу життя з включенням фізичних навантажень і зниженням калорійності страв. За наявності НАСГ приєднується відповідна фармакотерапія, баріатрична хірургія та лікування ускладнень при ГЦК. Рекомендованою дієтою є середземноморська, в основі якої лежить уживання великої кількості овочів, бобових, оливкової олії, риби. Необхідна обов'язкова корекція супутніх захворювань: ЦД, артеріальної гіпертензії, гіперліпідемії.

Необхідно зазначити, що метформін не рекомендований для лікування НАСГ у дорослих пацієнтів! Призначається тільки піоглітазон, який покращує гістологію печінки в пацієнтів із доведеним НАСГ, як із ЦД 2 типу, так і без нього, але в пацієнтів із гістологічно доведеним гепатитом. Також консенсусом рекомендований вітамін Е (α-токоферол), який призначається в дозі 800 МО/день для покращення гістології печінки у хворих із доведеним стеатогепатитом без ЦД. Але поки не будуть отримані подальші результати ефективності, вітамін Е не рекомендований для лікування НАСГ у пацієнтів із діабетом, НАЖХП без біопсії печінки, НАСГ-цирозом або криптогенним цирозом. Але, зважаючи на те що біопсія печінки при НАЖХП проводиться рідко,

застосування вітаміну Е обмежено. При високому ступені ожиріння може бути призначена баріатрична хірургія.

На даному етапі ініційовані численні клінічні дослідження з лікування НАЖХП із застосуванням препаратів, які зупиняють розвиток стеатогепатиту, і особливо фіброзу, повертаючи його назад на 1-2 ступінь. До таких належать препарати, здатні впливати на ядерні рецептори, наприклад активатори рецепторів проліферації пероксисом. Однак сьогодні тільки 4 препарати досягли ІІІ фази клінічних досліджень: селонсертіб, обетихолева кислота, елафібранор, ценікрівірок. Ще 55 препаратів перебувають у стадії клінічних випробувань, і поки що жоден із них не допущений до етапу продажу. Проте є інші препарати з великою доказовою базою для лікування пацієнтів із НАЖХП з внутрішньопечінковим холестазом, зокрема адеметіонін (препарат Гептрал® виробництва компанії Abbott). Його ефективність вивчалася в ході численних (понад 200) клінічних досліджень, результати яких опубліковано в більш як 9800 роботах.

Адеметіонін задіяний у 85% реакцій метилування в організмі. Це синтезований аналог ендогенної амінокислоти, яка в основному споживається печінкою і головним мозком. Доведено, що зменшення ендогенного адеметіоніну характерно для всіх хронічних захворювань печінки. Своєю чергою, екзогенний адеметіонін здатний компенсувати дефіцит і перетворюватися в активні метаболіти, що було показано на гістологічних моделях.

Можливі механізми дії адеметіоніну при НАЖХП

- Підвищення рівня важливого антиоксиданту — глутатіону.
- Участь у біохімічних реакціях, що призводять до елімінації тригліцеридів.
- Супресія фактору некрозу пухлини-α.
- Інгібування апоптозу.
- Підвищення експресії фарнезоїдних Х-рецепторів.

Більшість зарубіжних авторів адеметіонін рекомендується у тому числі й для лікування підвищеної втоми, яка є найчастішим симптомом захворювань печінки (70%), оскільки зниження рівня адеметіоніну порушує реакції метилування в головному мозку, а відповідно, і передачу нервових імпульсів.

Гептрал® має подвійний фокус дії завдяки синтезу фосфатидилхоліну, глутатіону і таурину, які не тільки відновлюють структуру мембран гепатоцитів, а й надають антиоксидантну і дезінтоксикаційну дію на печінку та головний мозок, сприяють виведенню токсичних жовчних кислот, а також беруть участь у синтезі нейромедіаторів. Виразений вплив препарату на рівень печінкових проб і симптоми патологічної втоми вже із 7-го дня лікування було доведено в метаналізах за участю великої кількості пацієнтів. Наявність ін'єкційної і таблетованої форм препарату дає можливість призначити ступінчасту терапію 500-1000 мг/добу внутрішньом'язово або внутрішньовенно крапельно з переходом на таблетовану форму в дозі 500 мг по 2-3 таблетки на добу протягом 2 місяців. Така терапія забезпечує більш швидкий результат і високий комплаєнс.

Після закінчення виступу професор Г.А. Соловйова відповіла на численні питання учасників засідання, які стосувалися багатьох аспектів лікування НАЖХП. Це ще раз доводить актуальність цієї проблеми і те, наскільки важливо для лікарів мати у своєму арсеналі препарати, здатні допомогти пацієнтам із хронічною патологією печінки з внутрішньопечінковим холестазом. Безсумнівно, одним із таких препаратів є Гептрал® — лікарський засіб із високою доведеною ефективністю і оптимальним профілем безпеки.

Підготувала Ірина Чумак



Роль молекулярно-генетичного тестування у веденні пацієнтів із вузликатою патологією щитоподібної залози

9-12 вересня 2020 року, у рамках науково-освітнього проекту регіонального циклу «Школа ендокринолога», спрямованого на поглиблення обізнаності медичної спільноти стосовно першочергових питань діагностики, лікування й профілактики ендокринних захворювань, було прослухано доповідь заступника директора з наукової роботи клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), віце-президента Асоціації ендокринологів України, доктора медичних наук, професора Андрія Миколайовича Кваченюка, присвячену веденню пацієнтів із вузликатою тиреоїдною патологією.



А.М. Кваченюк

Вузликатою щитоподібної залози (ЩЗ) — доволі поширена причина звернень пацієнтів до лікарів-ендокринологів. Рівні поширеності вузлових захворювань ЩЗ різняться залежно від досліджуваної популяції та діагностичних методів виявлення вузлів. При пальпаторному обстеженні їх виявляють у 2-6% загальної популяції, при ультразвуковому дослідженні — у 19-35%, а за даними аутопсії — у 8-65% випадків. Саме завдяки широкому впровадженню в клінічну практику більш чутливих методів інструментальної візуалізації вузли ЩЗ все частіше стають випадковою знахідкою при обстеженні (Dean D.S. et al., 2008).

Незважаючи на те що в більшості випадків вузликатою змін є доброякісними і не потребують лікування, підхід до ведення даної категорії пацієнтів залишається предметом суперечок. Недостатнє розуміння спектра станів, які можуть проявлятися у вигляді тиреоїдних вузлів, та страх перед онкопатологією призвели до зростання частоти невідправданих оперативних втручань на ЩЗ. Останнє прямо корелює з поширеністю в популяції гіпотиреозу, який негативно впливає на якість життя пацієнтів, погіршує перебіг супутньої патології та потребує пожиттєвої замісної терапії.

Є безліч стратифікаційних систем для визначення ризику злоякісності вузлової патології ЩЗ, однак більшість із них вельми суб'єктивні, і тому їх використання в клінічній практиці швидше породжує нові сумніви, ніж дає відповіді.

Найбільш популярними шкалами для оцінки онкологічного потенціалу є такі системи (Tessler F.N. et al., 2017; Cibas E.S. et al., 2017):

- TIRADS (Thyroid Imaging, Reporting and Data System) — дає можливість визначити ризик злоякісності за ультразвуковими (УЗ) критеріями та відібрати пацієнтів для проведення пункційної біопсії;

- TBSRTC (The Bethesda System for reporting Thyroid Cytopathology) — забезпечує стратифікацію онкологічного ризику за цитологічними критеріями для визначення показів для хірургічного лікування.

У 2018 р. були опубліковані результати дослідження, в якому оцінювалася стабільність початкового ризику злоякісності за УЗ критеріями протягом 5-річного періоду спостереження. Було використано 5 стандартних класифікаційних систем (ATA, AACE/ACE/AME, K-TIRADS, EU-TIRADS і TI-RADS).

Як показали результати, УЗ характеристики умовно доброякісних вузлів ЩЗ з часом залишаються стабільними, а зміни, які потребують біопсії, зазначалися лише в 6-8% випадків. Нові вузли з'являються часто, але тільки в 5% випадків вони належать до групи високого ризику.

Сукупність отриманих даних підтверджує, що пацієнти з імовірно доброякісними вузлами ЩЗ можуть безпечно продовжувати УЗ моніторинг без проведення тонкогількової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) (Grani G. et al., 2018).

Сьогодні є безліч модифікацій TIRADS, однак у більшості з них основні УЗ ознаки злоякісності залишаються незмінними з 2002 року, коли вперше були представлені Е. Раріні та співавтори: це виражена гіпоехогенність, неправильна форма «вище-ніж-ширше», нерівні і/або нечіткі контури та мікрокальцифікати.

Перевагою ACR TI-RADS перед іншими варіантами класифікацій є бальна система оцінки злоякісності. Оцінюються окремі УЗ ознаки та їхні характеристики: склад, ехогенність, форма, контури, ехогенні вузлики. Доброякісні УЗ характеристики анулюються, а підозрілі — оцінюються певною кількістю балів, сума яких визначає категорію TI-RADS та покази до ТАПБ (табл. 1).

Склад (виберіть 1)	Ехогенність (виберіть 1)	Форма (виберіть 1)	Контури (виберіть 1)	Ехогенні вузлики (виберіть 1 або більше)
Кістозний або переважно кістозний: 0 балів	Анехогенність: 0 балів	«Ширше-ніж-вище»: 0 балів	Рівні: 0 балів	Відсутність або наявність артефактів у вигляді «хвоста комети»: 0 балів
Губчатий: 0 балів	Гіпер- або ізоехогенний: 1 бал	«Вище-ніж-ширше»: 3 бали	Невизначені: 0 балів	Макрокальцифікати: 1 бал
Змішаний — кістозний і солідний: 1 бал	Гіпоехогенний: 2 бали		Часточкові/нерівні: 2 бали	Периферична / у вигляді ободка кальцифікатів: 2 бали
Солідний або переважно солідний: 2 бали	Виражена гіпоехогенність: 3 бали		Екстратиреоїдне поширення: 3 бали	Точкові гіперехогенні включення: 3 бали
Сумування балів із кожного зі стовпців для визначення категорії TI-RADS				
0 балів	2 бали	3 бали	4-6 балів	≥7 балів
TR1 доброякісні ознаки	TR2 відсутність підозрілих ознак	TR3 незначні підозрілі ознаки	TR4 помірно підозрілі ознаки	TR5 високопідозрілі ознаки
ТАПБ не показана	ТАПБ не показана	≥1,5 см — спостереження; ≥2,5 см — ТАПБ	≥1,0 см — спостереження; ≥1,5 см — ТАПБ	≥0,5 см — спостереження; ≥1,0 см — ТАПБ

Отже, ТАПБ показана пацієнтам:

- категорії TR3, які мають вузли розміром ≥2,5 см;
- категорії TR4, які мають вузли розміром ≥1,5 см;
- категорії TR5, які мають вузли розміром ≥0,5 см.

Для визначення термінології та вирішення інших питань, пов'язаних із ТАПБ ЩЗ, Національний інститут раку США провів наукову конференцію в місті Бетесда (Bethesda, штат Меріленд) та сформував систему Bethesda з оцінки цитології ЩЗ, 6 основних діагностичних категорій якої відображені в таблиці 2.

У випадках, коли отриманий діагностичний матеріал потрапляє під III-V діагностичні категорії, пацієнтам показане молекулярно-генетичне тестування (МГТ), яке дає можливість уточнити діагноз та оптимізувати терапевтичну тактику. Поєднання ТАПБ і МГТ підвищує чутливість щодо злоякісності до 80% та знижує кількість хибно-негативних ТАПБ результатів із 2,1 до 0,9%. Для порівняння, чутливість щодо злоякісності ізольованої ТАПБ складає лише 44%.

До 2017 року, з огляду на результати гістопатологічного дослідження, пухлини розподілялися на 2 великі категорії: доброякісні та злоякісні. Сьогодні ж виділяють

безліч фенотипів раку ЩЗ (РЩЗ) з асоційованими генетичними змінами (табл. 3).

Кожна генетична зміна РЩЗ по-різному впливає на агресивність перебігу та відповідь на лікування. Так, при папілярному РЩЗ мутація BRAF дає можливість передбачити агресивність перебігу, мутація RET/PTC пов'язана з низько-агресивним перебігом, а відсутність мутацій забезпечує найкращий прогноз. Саме тому в разі появи цитопатологічних ознак злоякісного новоутворення (діагностична категорія VI) МГТ допоможе виявити генетичні маркери, базуючись на яких визначають подальший терапевтичний алгоритм і прогнозують швидкість та тяжкість перебігу захворювання та успішність лікування.

Ще однією категорією пацієнтів, яким показане МГТ, є вагітні. Якщо раніше такі пацієнтки з цитологічним діагнозом «фолікулярна неоплазія» підлягали обов'язковому оперативному втручання в післяпологовому періоді, то сучасна методика МГТ дає можливість визначити потребу в операції відразу після постановки діагнозу, що зменшує психологічне навантаження на вагітну та, за потреби, прискорює надання необхідної медичної допомоги, що напряму впливає на прогноз.

Таблиця 2. Класифікаційна система Bethesda II (2017) з оцінки цитопатології ЩЗ (TBSRTC) (Cibas E.S. et al., 2017)

Діагностична категорія	Ризик злоякісності		Тактика
	при виключенні NIFTP із числа злоякісних (%)	без виключення NIFTP із числа злоякісних (%)	
I. Недіагностичний або незадовільний пунктат • Тільки кістозна рідина. • Практично безклітинний зразок (<10 клітин). • Інше (кров, тромботичні артефакти тощо)	5-10	5-10	Повторна ТАПБ
II. Доброякісний процес • Доброякісні фолікулярні вузли (аденоматозний або колоїдний вузол). • Хронічний лімфоцитарний тиреоїдит (Хашимото) за наявності відповідної клінічної картини. • Гранулематозний (підгострий) тиреоїдит	0-3	0-3	Спостереження
III. Атипія невизначеної значущості або фолікулярні зміни невизначеної значущості	6-18	25-40	Повторна ТАПБ, молекулярне тестування або гемітиреоїдектомія
IV. Фолікулярна неоплазія або підозра на фолікулярну неоплазію	10-40	50-75	Молекулярне тестування або гемітиреоїдектомія
V. Підозра на злоякісний процес	45-60	45-60	«Near-total» тиреоїдектомія або гемітиреоїдектомія
VI. Злоякісний процес • Папілярна карцинома. • Медулярна карцинома. • Низькодиференційована карцинома. • Недиференційована (анapластична) карцинома. • Плоскоклітинна карцинома. • Карцинома зі змішаними ознаками. • Метастатична карцинома. • Неходжкінська лімфома. • Інші варіанти	94-96	97-99	«Near-total» тиреоїдектомія або гемітиреоїдектомія

Примітка. NIFTP — noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (неінвазивна фолікулярна пухлина ЩЗ з ядрами папілярного типу).

Таблиця 3. Фенотип РЩЗ та асоційовані генетичні зміни	
Фенотип	Відомі соматичні генетичні мутації / альтерації
Токсична аденома	TSH-R, GNAS
Доброякісні вузли ЩЗ	N-, H- i KRAS, EIF1AX
Неінвазивна фолікулярна неоплазія з ядерними ознаками папілярної карциноми (NIFTP)	N-, H- i KRAS, BRAF V601E
Інфільтративний фолікулярний варіант папілярної карциноми ЩЗ (FVPTC)	N-, H- i KRAS, BRAF V601E
Папілярний РЩЗ (PTC)	RET/PTC, BRAF V600E, N-, H- i KRAS, TERT
Висококлітинний, стовпчастоклітинний, цвяхоподібний варіант PTC	BRAF V600E
Дифузно-склерозуючий варіант PTC	RET/PTC
Фолікулярна карцинома ЩЗ (FTC)	N-, H- i KRAS, PAX8/PPAR, PTEN
Карцинома з клітин Гюртле (HCTC)	NRAS, гени в PI3K-Akt шляху
Низькодиференційований РЩЗ (PDTC)	N-RAS (острівцевий), BRAF V600E, PIK3CA, TP53, β-катенін. EIF1AX
Анапластична карцинома ЩЗ (ATC)	NRAS, BRAF V600E, PIK3CA, TP53, β-катенін. EIF1AX
Медулярна карцинома ЩЗ (MTC)	RET (мутації зародкових ліній при родинних МТС, соматичні мутації), N-, H- i KRAS (соматичні мутації)

МГТ рекомендоване трьома основоположними клінічними настановами, побудованими згідно з принципами доказової медицини:

- Протоколом ведення дорослих пацієнтів із вузлами ЩЗ та диференційованим РЩЗ Американської асоціації щитоподібної залози (American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer) 2015 року (Haugen B.R. et al., 2016);
- Настановою Європейської асоціації щитоподібної залози щодо молекулярної діагностики цитологічного матеріалу вузлів ЩЗ, отриманого за допомогою ТАПБ (European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics) 2017 року (Paschke R. et al., 2017);
- Клінічними рекомендаціями Національної глобальної онкологічної мережі США з лікування карциноми щитоподібної залози (National Comprehensive Cancer Network. Thyroid Carcinoma. Clinical Practice Guidelines in Oncology) 2017 року (NCCT, 2017).

Викладені в цих документах рекомендації дають можливість побудувати **діагностичний алгоритм ведення пацієнтів категорій ТАПБ III-V:**

- Крок 1.** Пацієнту проведено ТАПБ — отримано цитологічне заключення — категорія ТАПБ III, або IV, або V.
- Крок 2.** З вузла/вузлів із зазначеною категорією ТАПБ взяти повторну ТАПБ — пунктат не на скельця, а в ПЦР-контейнер для молекулярно-генетичного дослідження.

При цьому варто пам’ятати, що хоча взяття біоматеріалу для молекулярно-генетичного дослідження під час першої ТАПБ не регламентовано, однак на практиці воно можливе і має клінічний сенс, якщо кваліфікація пунктолога дає йому можливість відразу запідозрити можливий результат ТАПБ «невизначена цитологія».

Отримання достовірних результатів МГТ можливе лише за умов строгого дотримання лабораторією, яка проводить дослідження, вимог чинних регламентуючих документів. На сьогодні цим критеріям повністю відповідає мережа медичних лабораторій «ДІЛА».

Переваги МЛ «ДІЛА» при проведенні МГТ:

1. Дослідження панелі генетичних мутацій, регламентованої основоположними світовими настановами.
2. Оцінка регламентованого спектра генетичних порушень, зокрема мутацій BRAFV600E, NRAS, KRAS, HRAS, RET/PTC (RET/PTC1 та RER/PTC3), PAX8/PPARg.
3. Застосування регламентованої методики ПЦР у реальному часі, яка забезпечує високу точність підтвердження доброякісності/злаякісності вузла та зниження кількості хибно-позитивних результатів.

4. Використання транспортного сервизища з муколітиком, який забезпечує захист нуклеїнових кислот від спонтанної деградації в шойно відновленому біологічному матеріалі, зокрема при транспортуванні або зберіганні.

Таким чином, переваги МГТ біоптату з вузлів щитоподібної залози в МЛ «ДІЛА» мають:

- пацієнти категорії ТАПБ III, або IV, або V — для визначення потреби в хірургічному лікуванні;
- пацієнти категорії ТАПБ VI — для оцінки агресивності злаякісного новоутворення, оптимізації терапії та визначення прогнозу;
- вагітні пацієнтки з діагнозом «фолікулярна неоплазія» — з метою вибору оптимальної тактики (спостереження чи оперативне втручання).

Підготувала **Ганна Кирпач**



ДІЛА – гарантія достовірних результатів в ендокринології

Єдина в Україні лабораторія з біотин-незалежними методиками*

* серед незалежних лабораторій з ISO 15189 станом на лютий 2020 року.

Гаряча лінія для лікарів
0 800 219 696

www.dila.ua

[dila.ua](https://www.facebook.com/dila.ua)

Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2015 № UA228577 від 15.09.2017
Атестат про акредитацію відповідно до ДСТУ EN ISO15189:2015 (EN ISO 15189: 2012, IDT) № 30001 від 12.07.2019
Акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ МЗ № 013358 від 23.02.2017 Ліцензія на медичну практику МОЗУ АД № 071280 від 22.11.2012

Вплив допоміжних речовин на стабільність таблеток левотироксину натрію

Останнім часом захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) привертають до себе все більше уваги. Загалом, це пов'язано з погіршенням екології. Як і щодо інших нозологічних одиниць, спостерігається поступове збільшення кількості випадків розвитку гіпотиреозу (ГТ). За 10 років вона зросла на 38,9% і складає майже 50 випадків на 100 тис населення. Золотим стандартом лікування ГТ є левотироксин (L-Тироксин). В аптеках є декілька різних препаратів L-Тироксину. Вони відрізняються наявністю допоміжних речовин (ДР), які, своєю чергою, впливають на стабільність левотироксину.

Як відомо, при виробництві лікарських препаратів використовуються допоміжні речовини: групи речовин органічної і неорганічної природи, необхідні для надання препарату корисних властивостей. Зазвичай зміст ДР у готових лікарських формах значно перевищує концентрацію діючих речовин. Наприклад, у таблетках понад 90% маси складають саме ДР. Останні мають низку функціональних властивостей, здатних чинити значущий вплив на стабільність та біодоступність діючих речовин, а отже, на якість і ефективність лікарських засобів. Зокрема, таблетки, у складі яких є безводна лактоза, крохмаль або мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), перестали відповідати вимогам Фармакопеї США (The United States Pharmacopeia – USP) через 3 міс при температурі 40 °C та 75% вологості. Таблетки, виготовлені з двоосновним фосфатом кальцію або манітолом, через той же проміжок часу відповідали вимогам USP.

Для успішного лікування гіпотиреозу важливо підібрати адекватну дозу для замісної терапії. Навіть незначні відхилення в кількості отриманого левотироксину можуть призводити до появи в пацієнта симптомів гіпотиреозу або тиреотоксикозу. Тому стабільне надходження чітко визначеної дози L-тироксину є запорукою успішного лікування гіпотиреозу. Для цього лікарю необхідні знання деяких фармакологічних характеристик препаратів тиреоїдних гормонів.

Синтетичний левотироксин використовується переважно для лікування ГТ та як пригнічувач тиреотропного гормону (ТТГ) в лікуванні або профілактиці різних типів еутиреоїдного зобу (Гудман і Гілман, 2001). Історія замісної терапії налічує не один десяток років. Першим препаратом був екстракт ЩЗ вівці, який G. Murray у 1891 р. застосував у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій, а вже через рік – перорально. Подальші зусилля вчених були спрямовані на виділення тиреоїдних гормонів. У 1915 р. E. Kendall вдалося отримати чистий гормон ЩЗ в кристалічному вигляді, у 1926 р. C.R. Harrington здійснив його синтез – синтезував тироксин.

1952 року був відкритий другий гормон ЩЗ – трийодтиронін. Беручи до уваги, що ЩЗ продукує два гормони – тироксин (Т4) і трийодтиронін (Т3), довгий час вважали, що для лікування ГТ краще використовувати комбінацію Т4 і Т3. Але в 1970 р. L.E. Braverman, K. Sterling та співавт. відкрили периферичне перетворення тироксину в трийодтиронін. Згодом це послужило основою для використання в клінічній практиці переважно синтетичного L-Тироксину.

Починаючи з 1970-х рр. терапія синтетичним левотироксином поступово заміняла застосування екстрактів ЩЗ тварин. Вони складалися переважно з тиреоглобуліну, а також йодтиронінів і йоду в різних пропорціях. До їхніх недоліків слід віднести ненадійну стандартизацію, занадто високий вміст йоду,

посилений перехід Т4 в Т3 при тривалому зберіганні, можливість утворення антитіл до тваринного білка.

Сьогодні для терапії ГТ застосовують синтетичні аналоги тиреоїдних гормонів, які позбавлені цих недоліків. Перший синтетичний продукт левотироксину був зареєстрований у США в 1955 р. Відтоді було багато відкликано препаратів левотироксину різних фармакологічних компаній. Майже всі відкликання були розпочаті через сумніви, що продукт буде підтримувати активність своєї дії протягом усього терміну придатності. Відсутність стабільності та суперечлива ефективність дії могла б спричинити серйозні наслідки для здоров'я тих, хто потребував прийому левотироксину.

Левотироксин має складний профіль стабільності, чутливий до світла, температури, вологості, рН і окислення (Post and Warren, 1976; Won, 1992; Kazemifard et al., 2001; Garnick et al., 1984; Wortsman et al., 1989). Won (1992) вивчав кінетику деградації левотироксину натрію в розчині та твердому стані. Він дійшов висновку, що в рідині левотироксин натрію дотримується кінетики першого порядку деградації і при збільшенні рН розчину деградація зменшується. Запропонована деградація відбувалася шляхом дейодування. Кінетика деградації твердого стану виявилася двофазною, та запропонований метод здійснювався шляхом дезамінації.

Родс (1998) повідомив, що стабільність таблеток левотироксину – це складна проблема і наукові дослідження процесу деградації призведуть до виявлення основних методів формулювання та обробки, що ефективно усуне поточні проблеми.

Для високої ефективності низькодозового препарату (наприклад, левотироксин) очікується значна деградація активної речовини лікарського продукту завдяки високому вмісту ДР (Badaway et al., 1999).

Таким чином, метою цього дослідження було визначити вплив ДР на стабільність левотироксину натрію пентагідрат та відповідні йому таблетки.

Матеріали та методи

У дослідженні були використані: левотироксин натрію пентагідрат, двоосновний фосфат кальцію, безводна лактоза, манітол, МКЦ та крохмаль, магнію стеарат, алюміній озерно-синій № 2, повідон, гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC), натрію кроскармелоза, крохмаль гліколят натрію, кросповідон, стеаринова кислота, димний кремнезем (діоксид кремнію), HYDRANAL® Composite 2 та HYDRANAL® Methanol. Ацетонітрил, вода, трифтороцтова кислота, фосфорна кислота, трийод-L-тиронін, гідроксид натрію, соляна кислота, натрію карбонат, натрію бікарбонат, оксид магнію, винна й лимонна кислоти – були отримані від Fisher Scientific (Fair Lawn, NJ, USA). Дійодо-L-тиронін, тетраїодтирооцтова кислота, трийодтирооцтова кислота та діїодтирооцтова кислота – від Sigma Chemical Co. Для зберігання таблеток

використовувалися пляшки, виготовлені з поліетилену високої щільності низького тиску з позначкою HDPE.

Аналіз

Для аналізу всіх зразків Garnick та співавт. (1984) використовували систему вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з автоматичним пробовідбірником і УФ-детектором, встановленим на 25 нм. Під час рухомої фази при швидкості 0,3 мл/хв використовували метод ВЕРХ з оберненою фазою за допомогою колонок Waters® Spherisorb Cyano 25 см×2 мм (частинка розміром 5 м) та з ацетонітрилом: суміш води (40:60) з 0,5 мл/л фосфорної кислоти. Для аналізу зразків таблеток, виготовлених із модифікаторами рН, фосфорна кислота в рухомій фазі була замінена (0,3 мл/л) трифтороцтовою кислотою, оскільки це посилювало відновлення левотироксину.

Визначення вологості

Уміст вологості в зразках визначали за допомогою титрування Карла Фішера за титриметричним методом USP для визначення води. Приблизно 100 мг кожного порошкоподібного зразка титрували з реагентом Карла Фішера, HYDRANAL® Composite 2.

Стійкість та гігроскопічність левотироксину натрію

Порошок левотироксину натрію пентагідрат зберігався у відкритих і закритих флаконах при температурі 40 °C та 75% відносної вологості (BB) (ICH Q1A (R), 2000; FDA, 1998) загалом 6 місяців. Аналіз і визначення вологості проводили через 0; 3 та 6 місяців. Гігроскопічність левотироксину натрію пентагідрат визначали із сорбційним балансом вологості. Левотироксин натрію пентагідрат встановлювали на ваги та збільшували BB навколишнього середовища на 5%. Кожна наступна зміна BB проводилася після стабілізації зразка. Для цього був встановлений час – 2 години. Загальні зміни BB були в межах від 30 до 100%. Згодом вологість подібним чином поступово знижували до 10% BB.

Стійкість левотироксину натрію в таблетках

Виготовлення з різними розчинниками
Різні партії таблеток левотироксину натрію 50 г виготовляли за допомогою одного з наступних п'яти наповнювачів: безводна лактоза, МКЦ, маніт, крохмаль та/або двоосновний фосфат кальцію. Усі таблетки містили магній стеарат та алюміній озерно-синій № 2 (табл. 1).

Таблиця 1. Склад таблетки левотироксину натрію		
Інгредієнти	Таблетки з різними розріджувачами, %	Таблетки з модифікаторами рН, %
Левотироксин натрію пентагідрат	0,05	0,05
Алюміній озерно-синій № 2	0,05	0,05
Стеарат магнію	1,00	1,00
Наповнювач*	98,9	-
Модифікатори рН**	-	10,00
Двоосновний фосфат кальцію	-	88,90
Примітки: * – кожен із наступних 5 наповнювачів: безводна лактоза, мікрокристалічна целюлоза, маніт, крохмаль або двоосновний фосфат кальцію; ** – кожен із наступних 5 модифікаторів рН: карбонат натрію, бікарбонат натрію, оксид магнію, винна кислота та лимонна кислота.		

Виготовлення з модифікаторами рН

Різні партії таблеток левотироксину натрію 50 мкг виготовляли з двоосновним кальцію фосфатом та різними основними модифікаторами рН, а саме карбонатом натрію, бікарбонатом натрію, оксидом магнію та кислими модифікаторами рН, а саме винною і лимонною кислотами. рН насиченого розчину кожного з використовуваних модифікаторів становив: 8,1; 11,9; 10,3; 1,7 та 0,4 для бікарбонату натрію, натрію карбонату, оксиду магнію, винної та лимонної кислот відповідно (це відповідало б приблизному рН мікросередовища). Серія таблеток без модифікатора рН була контролем (табл. 1).

Усі таблетки зберігалися в поліетиленових пляшках з позначкою HDPE з осушувачем і без нього. Партії були протестовані на однорідність дозованих одиниць (USP 25). Стабільність активної речовини таблеток оцінювали протягом 6 міс в прискореному тесті стабільності згідно з нормативними вимогами ICH (40 °C та 75% вологості). Аналіз і визначення вологості проводили відразу після виготовлення та після 3 і 6 міс зберігання.

Мас-спектроскопію таблеток, виготовлених із різними розчинниками, проводили на зразках 6 міс зберігання (Jin et al., 2001).

Результати та обговорення**Стійкість та гігроскопічність левотироксину натрію**

Лікарська речовина левотироксину натрію була стабільною при зберіганні протягом 6 міс в умовах прискореного тесту стабільності (температура/вологість 40 °C/75%) у відкритому або закритому контейнері (табл. 2).

Таблиця 2. Вплив наповнювачів на стабільність таблеток левотироксину, що зберігаються при температурі/вологості 40 °C/75% протягом 6 місяців			
Наповнювач	Місяці		
	0	3	6
Нестиснутий чистий препарат у відкритому флаконі	100,0 (9,6)*	99,2	97,5 (10,2)*
Непресований чистий препарат у закритому флаконі	100,0 (9,6)*	102,2	97,1 (9,8)*
Мікрокристалічна целюлоза	100,0 (6,2)*	79,4 (5,9)*	70,7 (6,5)*
Крохмаль*	100,0 (7,8)*	81,3 (7,7)*	73,3 (10,25)*
Двоосновний фосфат кальцію	100,0 (0,5)	91,9 (0,5)	85,3 (0,8)
Безводна лактоза**	100,0 (0,8)*	86,9 (2,5)*	68,7 (5,0)*
Манітол**	100,0 (0,3)*	90,3 (0,4)*	86,9 (0,6)*

Примітки: * – відсоток відновлення левотироксину / (% вологи); ** – кожна таблетка по 100 мг, що містить 50 мкг левотироксину натрію 98,9 мг згаданої ДР.

У разі ВВ від 30 до 90% левотироксину натрію дещо збільшує вологість (приблизно на 1%) при дослідженні адсорбції-десорбції вологи (рис. 1), але при ВВ від 30 до 10% він швидко втрачав вологу (3,5% зміни ваги). Це показує, що левотироксин натрію є негігроскопічним за нормальних умов обробки (ВВ >30%), а при нижчій ВВ він втрачає вологу.

Вплив допоміжних речовин на стабільність таблетки левотироксину натрію

Як показано в таблиці 2, найкраща стабільність левотироксину натрію пентагідрат була досягнута з двоосновним фосфатом кальцію та манітолом, які використовували як допоміжні речовини для таблеток. Через 6 міс зберігання при температурі 40 °C та 75% вологості таблетки в комбінації з цими наповнювачами мали суттєво менший вміст вологи (<1%) проти таблеток, виготовлених із МКЦ, крохмалем або безводною лактозою (≥5%). Однак ці таблетки не відповідали вимогам USP для аналізу ефективності дії через 6 міс за прискорених умов (рис. 2). Тобто хоча

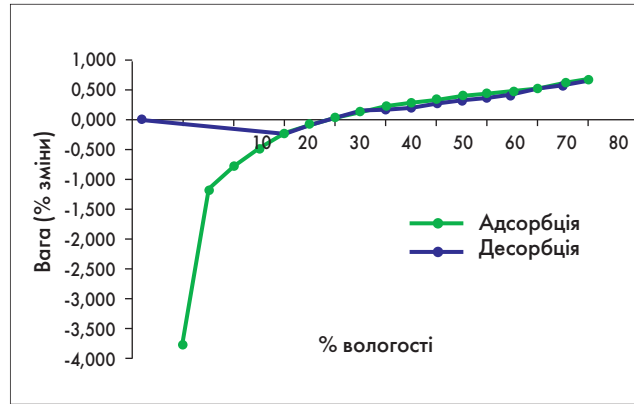


Рис. 1. Ізотерма адсорбції-десорбції левотироксину натрію

контроль вологості покращує стабільність, це все одно недостатньо для забезпечення стабільного складу.

Первинними шляхами деградації, які спостерігалися під час мас-спектроскопії, були дейодування і дезамінування. Ці спостереження відповідали попереднім висновкам Андре та співавт. (1996) та Kazemifard і співавт. (2001). Також були виявлені продукти декарбокислювання. Рацемізації не спостерігалось в жодній партії таблеток.

Учені дійшли висновку, що тип наповнювача, що його було використано для виготовлення таблеток левотироксину натрію, впливає на його стабільність. Таким чином, належний вибір ДР у виробництві таблеток левотироксину натрію був критичним.

Хоча сьогодні можна придбати препарати левотироксину, у складі яких використані такі допоміжні речовини, як лактоза та МКЦ, у згаданому дослідженні вони не виявилися найбільш підходящими розчинниками.

Це узгоджено з Гуптою та співавт. (1990), які вивчали таблетки левотироксину двох різних виробників. Автори зазначили, що таблетки одного виробника можуть мати різні варіації ДР. Ученими також було виявлено, що таблетки від конкретних виробників містили ДР, які діють як каталізатор для пришвидшення розкладання.

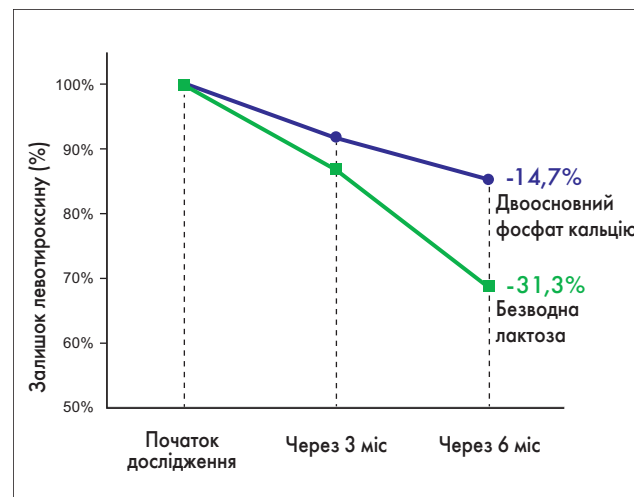


Рис. 2. Вплив лактози в таблетках на левотироксин

Таблетки левотироксину натрію, які містять основні модифікатори рН, а саме карбонат натрію, бікарбонат натрію або оксид магнію, відповідали вимогам аналізу USP (90-110%), через 0; 3 та 6 міс зберігання при температурі/вологості 40 °C/75%.

За результатами дослідження було вдосконалено використання основного модифікатора рН – двоосновного фосфату натрію для покращення стабільності таблеток левотироксину натрію пентагідрат. На відміну від використання кислих модифікаторів рН виявлялася посилена деградація.

Був зроблений висновок, що використання основних модифікаторів рН є потенційною методикою підвищення стабільності таблетки левотироксину натрію.

Висновки

Левотироксину натрію пентагідрат – лікарська речовина, яка зберігає свою стабільність в умовах прискореного тесту за нормативними вимогами ICH

протягом 6 міс і є негігроскопічною в нормальних умовах обробки.

На розпад таблеток левотироксину натрію впливає тип використаних у рецептурі ДР. Таблетки, виготовлені з деяких із найбільш часто використовуваних допоміжних речовин: безводної лактози, крохмалю та МКЦ, продемонстрували значно більші втрати ефективності через 6 міс зберігання в умовах температури 40 °C і 75% вологості, ніж таблетки, виготовлені з манітолом або двоосновним фосфатом кальцію. Втрата ефективності на 30% супроводжувалася значущим збільшенням вологи (лактоза, 0,8-5%; крохмаль, 7,8-10,25%) або була пов'язана з початково високим її вмістом (МКЦ, 6,2%). Ліки, виготовлені з манітолом або двоосновним фосфатом кальцію, показали лише приблизно 15% втрати потенції, і ці таблетки містили <1% вологи спочатку і через 6 місяців.

Попри те що контроль вологості покращував стабільність, він був недостатнім для стабілізації рецептури та задоволення ICH критеріїв стабільності. Це було продемонстровано в таблетках, які містили 88,9% двоосновного фосфату кальцію та 10% кислотного модифікатора рН (лимонна або винна кислота). Ці таблетки мали <1% вологи, проте втрати ефективності становили майже 25% через 6 міс при температурі 40 °C та 75% вологості. Однак таблетки, виготовлені з 88,9% двоосновного фосфату кальцію і 10% основного модифікатора рН (натрію карбонат, бікарбонат натрію або оксид магнію), відповідали критеріям стабільності ICH щодо потенції протягом 6 міс при температурі/вологості 40 °C/75%.

Як показало дослідження, левотироксин натрію в таблетках найбільш стабільний в присутності наповнювача з низьким умістом вологи та низьким поглинанням, а саме з двоосновним фосфатом кальцію.

В Європі в 2012 р. під час аналізу препаратів із левотироксином було виявлено, що майже всі ліки містять деякі спільні ДР (кукурудзяний крохмаль, желатин, лактоза моногідрат), але більшість ДР різні. Загалом у 53% пацієнтів, які застосовували >100 мкг/день левотироксину зі спільними ДР (кукурудзяний крохмаль, желатин, лактоза моногідрат), спостерігалися біохімічні ознаки надмірного вживання добавок. У відповідь було видано загальну пораду перевірити рівень ТТГ у сироватці крові через 6 тиж після будь-якої зміни марки та врахувати зменшення дози в пацієнтів, які отримували >100 мкг/день.

У результаті перевірки Британське агентство з контролю якості лікарських засобів та медичних продуктів призупинило дію ліцензії на таблетки левотироксину, що містили лактозу, унаслідок зниженої активності препаратів.

Серед виробників, які працюють на українському фармацевтичному ринку, міжнародна компанія «Берлін-Хемі/Менаріні» (Німеччина) також дотримується такої політики, зокрема вона виключила лактозу й барвники зі складу препарату L-тироксину (L-Тироксин від «Берлін-Хемі/Менаріні» – таблетки по 50; 75; 100; 125 і 150 мкг).

Заміна лактози на інші допоміжні речовини, як показали дослідження Н. Patel та співавт., підвищує стабільність таблеток L-Тироксину, подовжує час активності діючої речовини при зберіганні. Проведення адекватної замісної терапії гіпотиреозу безлактозними формами L-тироксину не тільки сприятиме покращенню соматичного стану пацієнта, а й слугуватиме профілактикою численних органних порушень, що виникають на тлі зниженої функції щитоподібної залози.

Patel H. et al. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets, International Journal of Pharmaceutics. Vol. 264, Is. 1-2, 2 October 2003, P. 35-43.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд підготувала **Юлія Золотухіна**



Дуглимакс® – зручна інновація!



Виробник:
ТОВ «Кусум Фарм»
м. Суми, Україна
тел.: 0(44) 495 82 88
www.kusum.ua

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

ДУГЛИМАКС® Реєстраційне посвідчення № UA/12474/01/01, № UA/12474/01/02. **Склад.** Діючі речовини: metformin hydrochloride, glimepiride; 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду (пролонгованої дії) 500 мг та глімепіриду 1 мг або метформіну гідрохлориду (пролонгованої дії) 500 мг та глімепіриду 2 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Код АТС A10B D02. **Показання.** Як доповнення до дієти та фізичних вправ для хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет II типу: якщо монотерапія препаратами сульфонілсечовини або метформіном не забезпечує належного рівня глікемічного контролю; при заміні комбінованої терапії препаратами сульфонілсечовини та метформіном. **Протипоказання.** Інсулінзалежний цукровий діабет I 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. **Побічні реакції.** Виходячи з досвіду застосування препарату Дуглимакс® та даних про інші похідні сульфонілсечовини, необхідно враховувати можливість виникнення таких побічних дій препарату: *молочнокислий ацидоз* (див. розділ «Особливості застосування»); *гіпоглікемія* (див. розділ «Особливості застосування»). **Порушення з боку органів зору:** під час лікування (особливо на його початку) можуть спостерігатися транзиторні порушення зору, зумовлені зміною рівня цукру в крові. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.**

Інтенсифікація цукрознижувальної терапії за допомогою препаратів сульфонілсечовини

Клінічні рекомендації

20 жовтня 2020 року відбулося чергове засідання в рамках науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога». Темою заходу, організованого для лікарів загальної практики – сімейної медицини, стала інтенсифікація цукрознижувальної терапії (ЦЗТ) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу, частка якого серед інших форм становить 85-90%, а фактична поширеність у 2-3 рази перевищує зареєстровану за зверненнями. Із доповіддю з цього питання виступила старша наукова співробітниця відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Юлія Богуславівна Бельчіна.



Ю.Б. Бельчіна

В Україні 91% пацієнтів із ЦД 2 типу декомпенсовані та потребують інтенсифікації ЦЗТ. З них тільки 9% утримують рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) в межах $<7\%$, у той час як переважна більшість хворих на ЦД не контролюють HbA_{1c} і не вважають це за потрібне. Проте це дуже важливий показник як для лікаря, так і для самого хворого, оскільки ураження судинної стінки спостерігається вже при рівні глюкози в крові ≥ 7 ммоль/л. Саме в цей момент «викаються» складні біохімічні механізми, які призводять до морфологічних і функціональних порушень у судинній стінці. При рівні $HbA_{1c} > 7\%$ у 4,6 рази збільшується ризик фатального інфаркту. З іншого боку, зниження HbA_{1c} усього на 1% знижує ризик смерті, пов'язаної з інсультом, на 21%, мікросудинних ускладнень – на 37%, а інфаркту міокарда – на 14%. Тому вкрай важливо правильно підібрати ефективну терапію в кожному окремому випадку з урахуванням потреб і показників конкретного пацієнта.

Сучасний фармацевтичний ринок пропонує величезну кількість різних цукрознижувальних препаратів (ЦЗП), які впливають на різні ланки патогенезу ЦД 2 типу, і лікар має вибрати необхідний препарат відповідно до чинних рекомендацій.

Дія різних груп ЦЗП на ланки патогенезу ЦД

- Зниження інсулінорезистентності (ІР): метформін; тiazоліндіони.
- Зниження всмоктування вуглеводів: інгібітори α -глюкозидази.
- Підвищення секреції інсуліну: препарати сульфонілсечовини (ПСС); інгібітори діпептиддіпептидази-4 (іДПП-4), агоністи глюканоподібного пептиду-1 (аГПП-1).
- Зниження реабсорбції глюкози із сечі: інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2).

При виборі схеми лікування важливо дотримуватися «Стандартів медичної допомоги при цукровому діабеті», розроблених Американською діабетичною асоціацією (ADA), де препаратом першого вибору на старті терапії ЦД 2 типу є метформін. Надалі рекомендується пацієнто-орієнтований підхід з урахуванням клінічних характеристик, а саме коморбідної патології, оскільки найчастіше хворі на ЦД 2 типу – це особи похилого віку з цілим переліком хронічних захворювань.

Вибір ЦЗТ у пацієнтів із коморбідною патологією

Окрема увага в рекомендаціях приділяється пацієнтам, для яких ціна препарату має неабияке значення. І тут на перший план виходить група ПСС, які впливають на основні патогенетичні механізми розвитку ЦД. Важливо зазначити, що всім пацієнтам, які потребують інтенсифікації ЦЗТ, також рекомендується прийом ПСС, адже ж вони впливають як на ІР, так і на секрецію інсуліну, усуваючи його дефіцит. Обидва ці механізми присутні абсолютно в усіх хворих на ЦД, призводячи до гіперглікемії та розвитку глюкозо-токсичних

явищ, які, своєю чергою, погіршують ІР і секрецію інсуліну, оскільки зумовлюють формування так званого порочного кола, з якого пацієнтові дуже складно вибратися. Однак, незалежно від вираженості ІР, без дефіциту секреції інсуліну клінічні ознаки ЦД будуть відсутні.

Функціональна активність бета-клітин принципово відрізняється в здорових людей і хворих на ЦД 2 типу.

У здорових у нормі:

- Пульсуючий тип секреції (10-20-хвилинні коливання).
- Швидке підвищення секреції після прийому їжі.
- Швидке повернення до базального рівня між прийомами їжі.

У хворих на ЦД 2 типу:

- Порушення пульсуючого типу секреції.
- Швидкість секреції інсуліну знижена вдвічі.
- Прандіальна інсулінова відповідь знижена вдвічі.
- Рівень інсуліну не повертається до відповідного між прийомами їжі.

Крива секреції інсуліну у хворого на ЦД 2 типу має відстрочений і сплюснений вигляд проти такої в здорової людини. Якщо в нормі спостерігається двофазна секреція інсуліну, то в пацієнтів із ЦД 2 типу перша секреторна фаза випадає, зазначається базальна гіперінсулінемія і низький піковий рівень інсулінемії.

Серед усіх ЦЗП за ефективністю ПСС поступаються лише інсуліну, знижуючи рівень HbA_{1c} на 1-2% лише в рамках монотерапії.

Похідні сульфонілсечовини – це пероральні ЦЗП, рекомендовані для застосування в пацієнтів із ЦД 2 типу в якості терапії другої чи третьої лінії. Вони залишаються гіпоглікемічними засобами, які найчастіше призначають після препарату першої лінії метформіну. Майже 40% пацієнтів в Європі отримують лікування саме похідними сульфонілсечовини.

Ця група препаратів була випадковим чином винайдена в другій половині минулого століття, коли спостерігався розвиток гіпоглікемії на тлі застосування антибіотиків сульфаніламідів. На сьогодні є III покоління ПСС. Препарати I покоління вже не використовують, а II і III широко представлені на фармацевтичному ринку. З огляду на тривалу історію застосування – понад 50 років, накопичений великий досвід призначення ПСС в різних групах пацієнтів, зокрема для інтенсифікації ЦЗТ.

Механізм дії ПСС

ПСС впливають на АТФ-залежні калієві канали, а саме на субодиницю SUR-рецепторів, що веде до блокади АТФ-залежних кальцієвих каналів і деполяризації мембрани. Таким чином, кальцій надходить внутрішньоклітинно, а інсулін виходить із клітини. І саме препарати III покоління (глімепірид) мають високу спорідненість до SUR-рецепторів із низькою молекулярною масою, тобто викликають як високу асоціацію, так і дисоціацію

з цим рецептором, знижуючи ризик розвитку гіпоглікемії. Інші препарати цієї групи (а саме глібенкламід) формують стійкий зв'язок із SUR-рецепторами з високою молекулярною масою, унаслідок чого мають не лише виражений цукрознижувальний ефект, але й високий ризик розвитку гіперглікемії.

Глімепірид, крім центрального (панкреатичного) впливу, характеризується вираженою периферичною дією, що відрізняє його від інших ПСС:

- Мінімально стимулюючий вплив глімепіриду на секрецію інсуліну забезпечує менший ризик розвитку гіпоглікемії.
- Периферична дія глімепіриду зумовлена активуванням транслокації ГЛЮТ-4 (меншою мірою – ГЛЮТ-2) і збільшенням синтезу жиру й глікогену в жировій та м'язовій тканинах відповідно.
- У плазматичній мембрані адипоцитів під впливом глімепіриду кількість ГЛЮТ-4 в 3-3,5 рази, а інсуліну – у 7-8 разів вища.

Безумовно, як і будь-які інші лікарські засоби, ПСС мають і переваги, і недоліки. До останніх можна віднести виражений секретогенний ефект і підвищення апетиту, особливо на препаратах II покоління (глібенкламід), що може призводити до підвищення маси тіла в середньому на 2 кг. Ще одним недоліком ПСС II покоління є неспецифічність глібенкламіду по відношенню до клітин підшлункової залози (ПЗ) і його вплив на схожі клітини в серці та судинах. Було зазначено, що на тлі прийому глібенкламід частіше розвивається інфаркт міокарда з більш тяжким перебігом. Глімепірид цих недоліків позбавлений, оскільки препарат високочутливий саме до клітин ПЗ, не впливаючи на подібні рецептори в серці та судинній стінці.

Особливості дії глімепіриду:

- Стимуляція раннього піку секреції інсуліну (тільки ПСС III покоління).
- ПСС III покоління селективно блокують тільки K^+ канали бета-клітин ПЗ. Тому пацієнтів, які отримують ці препарати, не обов'язково переводити на інсулін на тлі гострого коронарного синдрому.

Це підтверджено результатами 3-річного дослідження смертності хворих на ЦД 2 типу, де застосовували різні комбінації пероральних цукрознижувальних засобів, а саме метформін + глімепірид і метформін + глібенкламід та інших. Було показано, що в пацієнтів, які приймали глімепірид у комбінації з метформіном, смертність протягом року була достовірно нижче (0,4%), якщо порівняти з пацієнтами, які отримували метформін із глібенкламідом (8,7%) чи гліклазидом (2,1%). Отже, ризик фатальних подій виявився в 20 та 5 разів нижчим відповідно.

Переваги глімепіриду:

- Виражений цукрознижувальний ефект при помірному прирості інсуліну.
- Швидкий початок дії (зв'язується із субодиницею рецептора 65 кДа). Стимулює ранній пік вироблення інсуліну, що

є фізіологічним, тобто глікемічна крива дії препарату накладається на підвищення рівня глюкози крові після прийому їжі.

- Низький ризик гіпоглікемії (швидка дисоціація з рецептором).
- Одноразовий режим прийому (продовжена дія).
- Виражена позапанкреатична дія: посилення захоплення глюкози тканинами (стимуляція транслокації ГЛЮТ-4).
- Відсутність негативного впливу на серцево-судинну систему (не взаємодіє з АТФ-залежними K^+ каналами міокарда).
- Антиатерогенний ефект (пригнічення агрегації тромбоцитів).

Алгоритм лікування хворих на ЦД 2 типу

Часто доводиться стикатися з необхідністю інтенсифікації ЦЗТ для поліпшення глікемічних показників у хворих, які вже лікуються з приводу ЦД. Зазвичай це пацієнти похилого віку з численними хронічними захворюваннями, з приводу яких людина отримує лікування на постійній основі, тому додавання в схему ще одного препарату сприймається негативно. У такому разі варто звернути увагу на фіксовані комбінації препаратів, одним з яких є Дуглімакс® (від фармацевтичної компанії ТОВ «Кусум Фарм», Україна), до складу якого входять метформін продовженої дії та глімепірид. Дуглімакс® може бути використаний як на старті терапії ЦД 2 типу, так і для інтенсифікації лікування. Фіксована комбінація підвищує комплаєнс і дає можливість швидше досягти цільових значень HbA_{1c} , поліпшуючи перебіг захворювання і знижуючи ризики розвитку ускладнень, асоційованих із ЦД.

Є думка, що ПСС знижують функціональну активність клітин ПЗ, однак, згідно з результатами проведених досліджень, було показано, що незалежно від типу обраної терапії: дієта, метформін, ПСС або інші препарати, функціональна активність бета-клітин знижується в усіх пацієнтів із ЦД приблизно на 4% в рік. Тому важливо вибрати ефективну, безпечну й доступну терапію для наших пацієнтів.

Висновки

- Важливо пояснити пацієнтам необхідність постійного контролю рівня HbA_{1c} .
- Інтенсифікація ЦЗТ має проводитися своєчасно, щоб уникнути розвитку ускладнень.
- Похідні сульфонілсечовини III покоління (глімепірид) – безпечні, ефективні й доступні як для старту терапії ЦД 2 типу, так і для інтенсифікації лікування.
- Комбінована ЦЗТ за допомогою препарату Дуглімакс® від ТОВ «Кусум Фарм» (Україна) дає можливість домогтися високого комплаєнсу лікування, особливо в пацієнтів із коморбідною патологією.
- Дуглімакс® – доступний вітчизняний препарат із доведеними в ході різних досліджень ефективністю та безпекою.

Підготувала Ірина Чумак

Victoza®

ВІКТОЗА® ліраглутид

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



Істотне зниження
маси тіла²



Глюкозозалежне
зниження HbA1c²



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

 Для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу
2019 ADA^{***}/EASD консенсус рекомендує арГПП-1
з доведеним серцево-судинними перевагами³

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

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

Література

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322.
 2. Інструкція з медичного застосування препарату Віктоза®.
 3. Buse, John B., et al. "2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)." Diabetologia (2019): 1-8.
- * У хворих на цукровий діабет 2 типу. ** Ново Нордск. *** Віктоза® — ліраглутид — аналог людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)

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

Результати дослідження LIRA-PRIME: ліраглутид допомагає контролювати рівень цукру в крові на 44 тижні довше, ніж пероральні цукрознижувальні препарати

Своєчасний та ефективний контроль глікемії асоціюється зі зменшенням ризику розвитку та прогресування ускладнень цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Відомо, що в деяких пацієнтів із ЦД 2 типу пероральна монотерапія не дає можливості досягти адекватного контролю захворювання. У таких випадках лікування потребує інтенсифікації, тобто додавання ще одного цукрознижувального препарату (ЦЗП) – ін'єкційного або перорального. На жаль, зазвичай інтенсифікація лікування відбувається із затримкою, і погано контрольована глікемія може персистувати протягом декількох років. Своєчасна інтенсифікація та ефективний контроль ЦД 2 типу мають важливе значення для запобігання прогресуванню захворювання.

Одна з найефективніших груп препаратів, які застосовують для інтенсифікації протидіабетичного лікування, – антагоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), до яких належить ліраглутид. Результати численних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) продемонстрували високу клінічну ефективність ліраглутиду, яка базується на значному впливі на рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), достаточному зниженні маси тіла, низькому ризику гіпоглікемій та зниженні ризику серцево-судинних подій.

Водночас жодне з попередніх РКД щодо ефективності ліраглутиду не проводилося в умовах первинної медичної допомоги в пацієнтів, які приймають метформін та мають погано контрольований ЦД 2 типу. Аби заповнити цю «наукову прогалину», було здійснено масштабне клінічне дослідження LIRA-PRIME, спрямоване на вивчення ефективності ліраглутиду і ЦЗП у пацієнтів із погано контрольованим ЦД 2 типу, які приймають метформін. Результати дослідження LIRA-PRIME відображені в нашому огляді, написаному на основі статті «Дизайн дослідження та вихідні дані LIRA-PRIME: рандомізоване дослідження, що вивчає ефективність ліраглутиду щодо контролю глікемії при діабеті 2 типу в умовах первинної медичної допомоги» (Unger J., Allison D.C., Carlton M. et al., Diabetes Obes Metab. 2019).

Матеріали і методи

Дизайн дослідження, критерії включення та виключення

LIRA-PRIME (ClinicalTrials.govNCT02730377) – 104-тижневе багатоцентрове рандомізоване відкрите активно контрольоване клінічне дослідження. Завдяки прагматичному дизайну дослідження LIRA-PRIME умови експерименту були максимально наближені до таких у загальному масштабі надання первинної медичної допомоги. Так, низька кількість критеріїв включення дала можливість охопити широку популяцію пацієнтів, шоквартальні відвідування лікарів та ЦЗП, які продаються в роздрібних аптеках. При цьому всі пацієнти мали право залишити дослідження в будь-який час, не вказавши конкретної причини. Критерії включення та виключення представлені в таблиці 1.

Рандомізація

Після періоду первинного скринінгу тривалістю до 2 тиж, протягом якого пацієнти продовжували звичайну монотерапію метформіном, учасникам рандомно (1:1) призначали або ліраглутид, або пероральний ЦЗП, (ПЦЗП,) додатково до метформіну. Лікування тривало максимум 104 тиж, після чого слідував тиждень спостереження (рис. 1).

Окрім ліраглутиду в дослідженні вивчалися 6 класів ЦЗП: інгібітори α -глюкозидази, інгібітори дипептид-лестиди-4 (іДПП-4), меглітиніди, інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2), препарати сульфонілсечовини (ПСС), тіазолідиніони (ТЗД). Учасники застосовували той самий ЦЗП (ліраглутид або інший ЦЗП) у поєднанні з метформіном протягом усього періоду дослідження (рис. 2).

Пацієнти, рандомізовані в групу ліраглутиду, розпочинали лікування із застосування препарату в дозі 0,6 мг/добу з подальшим її збільшенням до 1,8 мг/добу або до максимально переносимої. Як для ліраглутиду, так і для іншого ЦЗП застосування доз, нижчих за максимальні, є прийнятним, якщо $HbA_{1c} < 7\%$. Усі пацієнти приймали метформін у тій самій дозі, що й до початку дослідження, протягом усього періоду випробовування.

Візити учасників до лікарів відбувалися на 2-му, 4-му, 16-му та 26-му тиж після рандомізації, а потім – шоквартально, що відповідає звичайній частоті візитів на етапі первинної медичної допомоги.

Учасники вели щоденники, куди вносили інформацію про лікарські засоби, зміни дозувань та побічні ефекти. Усі ідентифіковані значення глюкози в плазмі $\leq 3,9$ ммоль/л (70 мг/дл), а також симптоматичні епізоди гіпоглікемії з рівнем глюкози $> 3,9$ ммоль/л (70 мг/дл) реєструвалися медичним працівником у формі електронного

звіту. Пацієнтам була роз'яснена необхідність вимірювати та реєструвати рівень глюкози в крові за підозри на епізод гіпоглікемії. Водночас регулярний самоконтроль глікемічного профілю не був обов'язковим, якщо це не передбачалося місцевими протоколами лікування.

Мета дослідження

Основною метою дослідження LIRA-PRIME було порівняння ефективності глікемічного контролю, досягнутого при інтенсифікації терапії метформіном, ліраглутидом і ПЦЗП протягом 104-тижневого періоду спостереження.

Первинною кінцевою точкою став час неадекватного контролю рівня глікемії, який визначається як $HbA_{1c} > 7,0\%$, зареєстрованого в ході двох запланованих послідовних візитів після перших 26 тиж лікування. Пацієнти, які досягли первинної кінцевої точки, припиняли участь у дослідженні. Унаслідок цього перше можливе припинення дослідження (тобто після отримання результату другого вимірювання HbA_{1c} , що перевищувало 7,0%) могло відбуватися на 38-му тиж випробовування.

Вторинні кінцеві точки включали час передчасного припинення лікування з будь-якої причини та зміни HbA_{1c} , глюкози плазми натще (ГПН), маси тіла, індексу маси тіла (ІМТ), систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ).

Кінцеві точки безпеки включали частоту епізодів гіпоглікемії та серйозних побічних явищ, що призводять до остаточного припинення застосування досліджуваного препарату.

Статистичний аналіз

Розмір вибірки визначався з урахуванням можливості виявлення статистично значущої різниці щодо неадекватного контролю глікемії ($HbA_{1c} > 7,0\%$) між двома групами – ліраглутиду та ПЦЗП. З огляду на результати попередніх клінічних досліджень (Pratley R.E., Nauck M., Bailey T. et al., 2010; Pratley R.E., Nauck M., Bailey T. et al., 2011), частка пацієнтів, які передчасно припиняють участь у випробуванні за відсутності неадекватного контролю глікемії, становить приблизно 20%. Щодо тих, хто залишиться в дослідженні, очікувалося, що 66% пацієнтів групи ліраглутиду та 76% учасників групи ПЦЗП відповідатимуть критеріям неадекватності контролю глікемії до 104-го тижня. При цьому передбачалося, що різниця в ефективності різних терапевтичних схем стане помітною лише після

Продовження на стор. 30.

Таблиця 1. Дослідження LIRA-PRIME: критерії включення та виключення	
Критерії включення	
1. Вік ≥ 18 років.	
2. Діагноз ЦД 2 типу, встановлений за ≥ 90 днів до скринінгового візиту.	
3. Попередня монотерапія метформіном у дозі ≥ 1500 мг або в максимально переносимій дозі протягом ≥ 60 днів до скринінгового візиту.	
4. Рівень HbA_{1c} 7,5-9,0%, вимірюваний протягом останніх 90 днів до скринінгового візиту.	
5. Якщо інтенсифікація із застосуванням ЦЗП або ліраглутиду є показаною відповідно до місцевих протоколів лікування	
Критерії виключення	
1. Вагітні або жінки в період лактації; жінки, які планують вагітність та не застосовують засоби контрацепції належним чином.	
2. Отримання будь-якого з досліджуваних лікарських засобів протягом 30 днів до скринінгового візиту.	
3. Застосування будь-яких ЦЗП, окрім метформіну, за 60 днів до контрольованого візиту (за виключенням короткострокового (≤ 7 днів) лікування інсуліном у зв'язку з інтенсивним захворюванням).	
4. Будь-який розлад, який, на думку науковця, може поставити під загрозу безпеку пацієнта або дотримання протоколу дослідження	

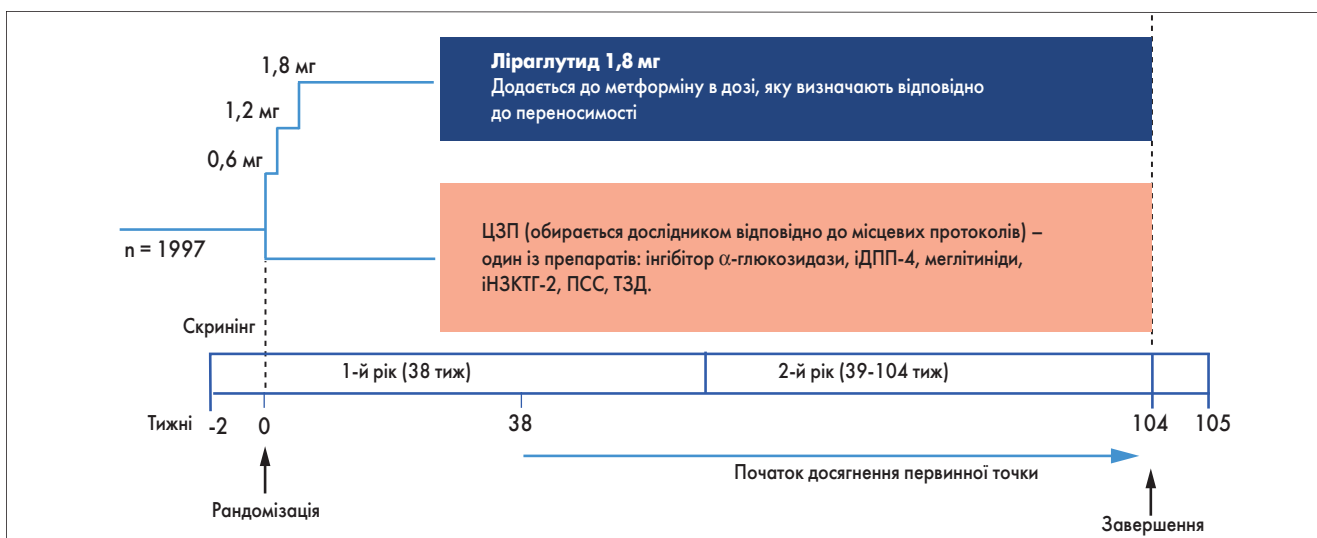


Рис. 1. Дизайн дослідження LIRA-PRIME

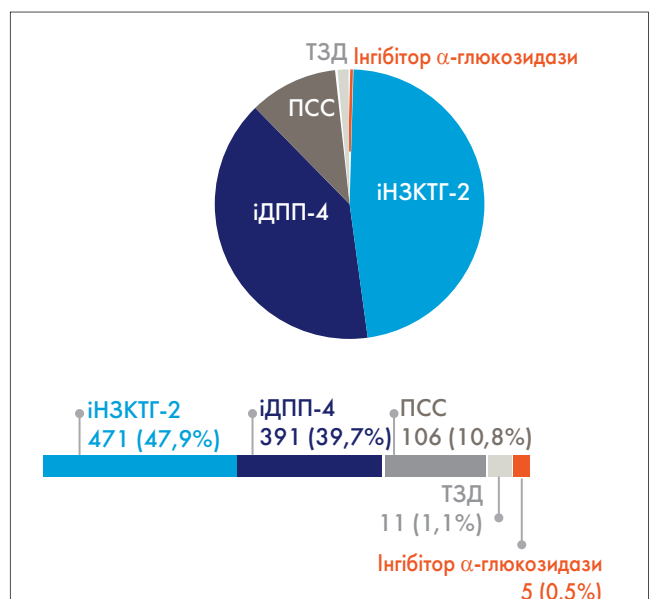


Рис. 2. Розподіл застосування ПЦЗП у рамках дослідження

Результати дослідження LIRA-PRIME: ліраглутид допомагає контролювати рівень цукру в крові на 44 тижні довше, ніж пероральні цукрознижувальні препарати

Продовження. Початок на стор. 29.

візиту на 65-му тижні. Отже, було підраховано, що необхідна кількість учасників становить 1994 рандомізованих пацієнти.

Порівняння часу неадекватного глікемічного контролю між групами ліраглутиду та ПЦЗП було проведене за допомогою двостороннього непараметричного тесту logrank.

У період із 28 березня 2016 до 7 серпня 2017 року в клінічному дослідженні LIRA-PRIME було зареєстровано 1997 учасників із 219 медичних закладів 9 країн світу (рис. 3).

Таблиця 2. Демографічні та клінічні характеристики учасників дослідження	
Основні характеристики	Кількість учасників (n=1997)
Жінки, n (%)	949 (47,5%)
Тривалість ЦД 2 типу	7,2 (5,9) [0,2-47,3]
Вік, років	56,9 (10,8) [19,0-89,0]
Вікова група	
18 – <45	255 (12,8%)
45 – <65	1242 (62,2%)
65 – <75	412 (20,6%)
≥75	88 (4,4%)
Расова приналежність, n (%)	
Європейці	1443 (72,3%)
Афроамериканці	209 (10,5%)
Азіати	(14,5%)
Інші	(2,8%)
Етнічна приналежність, n (%)	
Іспанці або латиноамериканці	366 (18,3%)
Не іспанці та не латиноамериканці	1631 (81,7%)
Статус куріння, n (%)	
Активні курці	324 (16,2%)
Курці в минулому	463 (23,2%)
Ніколи не курили	1210 (60,6%)
HbA _{1c} , %	8,2 (1,0) [5,3-14,9]
HbA_{1c}, n (%)	
<7,0	113 (5,7)
7,0 – <7,5	285 (14,3)
7,5 – <8,0	496 (24,8)
8,0 – <8,5	429 (21,5)
8,5 – <9,0	317 (15,9)
9,0 – <9,5	182 (9,1)
≥9,5	144 (7,3)
Глюкоза натще, ммоль/л	9,5 (2,8) [2,4-26,3]
Маса тіла, кг	94,8 (24,4) [40,3-212,1]
ІМТ (кг/м ²)	33,5 (7,4) [17,2-68,7]
ІМТ (кг/м², %)	
<25	193 (9,7)
25 – <30	495 (24,8)
30 – <35	585 (29,3)
35 – <40	391 (19,6)
≥40	327 (16,4)
CAT, мм рт. ст.	131,3 (14,7) [70,0-202,0]
DAT, мм рт. ст.	79,8 (9,2) [42,0-123,0]
Пульс, уд./хв	75,3 (10,3) [45,0-119,0]
ШКФ, мл/хв/м²	
G1 (норма)	1109 (55,5)
G2 (незначно знижена)	60-89 733 (36,7)
G3 (помірно знижена)	30-59 126 (6,3)
G4 (виражено знижена)	15-29 2 (0,1)
Загальний холестерин, мг/дл	176,9 (41,9) [53,3-414,3]
ЛПНЩ, мг/дл	98,1 (35,6) [6,6-291,9]
ЛПВЩ, мг/дл	44,1 (10,9) [18,5-131,3]
Тригліцериди, мг/дл	187,2 (128,5) [31,2-2136]
Ускладнення діабету, n (%) (вік)	416 (20,8)
Діабетична нефропатія	86 (4,3) [2,7; 0,0-20,1]
Діабетична нейропатія	300 (15,0) [3,8; 0,0-27,5]
Діабетична ретинопатія	63 (3,2) [3,0; 0,0-13,5]
Макроангіопатія	62 (3,1) [5,2; 0,0-43,3]

Примітки: ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності; ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності.

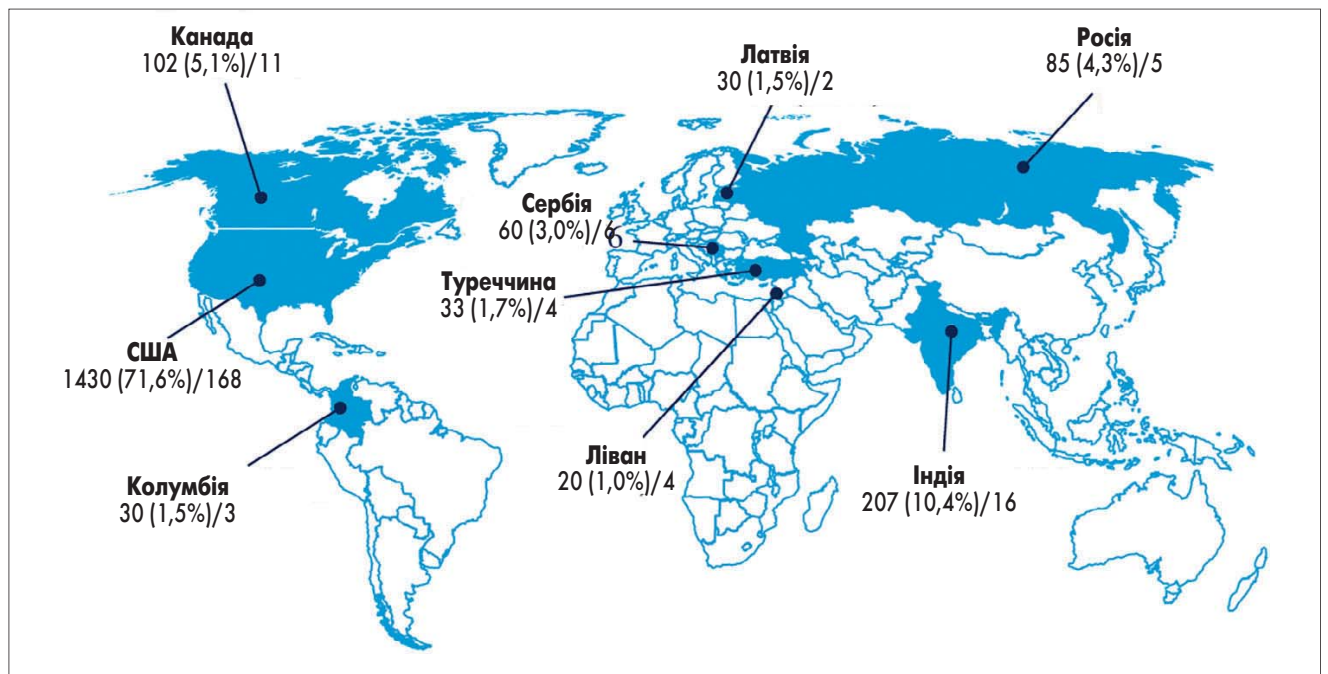


Рис. 3. Кількість (%) учасників дослідження та медичних закладів у країнах – учасницях випробування

Демографічні та клінічні характеристики учасників наведені в таблиці 2.

У дослідження було включено пацієнтів із різною тривалістю захворювання (від 1 року до 47 років), середній рівень HbA_{1c} становив 8,2%, середній САТ – 131,3 мм рт. ст., середній ДАТ – 79,8 (9,2) мм рт. ст. Більшість пацієнтів мали надмірну масу тіла (24,8%) або ожиріння (65,3%). У більшості учасників (92,2%) функція нирок була нормальною (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-EPI ≥90 мл/хв/1,73 м²) або незначуще зниженою (60-89 мл/хв/1,73 м²). У деяких пацієнтів зазначалися ускладнення ЦД 2 типу: нейропатія (15,0%), нефропатія (4,3%), ретинопатія (3,2%) та макроангіопатія (3,1%).

Як було зазначено вище, покращення рівня глікемічного контролю на тлі лікування із застосуванням ліраглутиду в пацієнтів із ЦД 2 типу було неодноразово продемонстроване результатами клінічних досліджень в умовах спеціалізованих медичних установ. Проте мало що було відомо про ефективність такого лікування в умовах реальної клінічної практики. Клінічне дослідження LIRA-PRIME характеризувалося прагматичним дизайном, більш гетерогенною популяцією учасників, ніж та, яка зазвичай задіюється в більшості РКД на рівні спеціалізованої медичної допомоги, та широкою низкою випробуваних схем лікування. Таким чином, дослідження LIRA-PRIME забезпечило основу для визначення подальших вказівок щодо оптимальної тактики інтенсифікації лікування пацієнтів із ЦД 2 типу.

Хоча прагматичні випробування в умовах різних закладів первинної медичної допомоги в усьому світі сприяють вирішенню проблеми браку даних щодо особливостей менеджменту захворювань на цьому етапі,

їх проведення асоціюється з певними труднощами. Зокрема, одне із завдань дослідження полягає у визначенні кінцевих точок і результатів. Методики, що їх при цьому застосовують, мають бути простими і доступними на етапі первинної медичної допомоги. Первинною кінцевою точкою дослідження встановлено час незадовільного контролю глікемії, маркером чого є рівень HbA_{1c} >7,0%, зареєстрований у ході двох запланованих послідовних візитів після перших 26 тиж лікування. Пацієнти, які досягли первинної кінцевої точки після 26-го та аж до 104-го тиж, виключатимуться з дослідження і вважатимуться такими, що передчасно припинили лікування в результаті досягнення первинної кінцевої точки. Основні вторинні кінцеві точки включають час до передчасного припинення лікування з будь-якої причини та зміни наступних показників від вихідного рівня до 104-го тиж, а саме – динаміки HbA_{1c}, рівня цукру натще, маси тіла, індексу маси тіла (ІМТ) та систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ). Також оцінюється кількість пацієнтів, які наприкінці дослідження (104-й тиж) або в разі передчасного припинення лікування досягають рівня HbA_{1c}: ≤6,5%; ≤7,0% без збільшення ваги; ≤7,0% без тяжких епізодів гіпоглікемії під час лікування або симптомів гіпоглікемії, підтверджених рівнем глюкози в сироватці крові, та/або ≤7,0% без збільшення ваги й за відсутності серйозних епізодів гіпоглікемії та її симптомів, також підтверджених рівнем глюкози.

Особливість LIRA-PRIME характеризується простотою критеріїв включення за рівнем HbA_{1c}. Так, у дослідження включали учасників із рівнем HbA_{1c} 7,5-9,0%, визначеним протягом останніх 90 днів до скринінгу (рис. 4). Надалі значення HbA_{1c} учасників визначалося на етапі рандомізації.

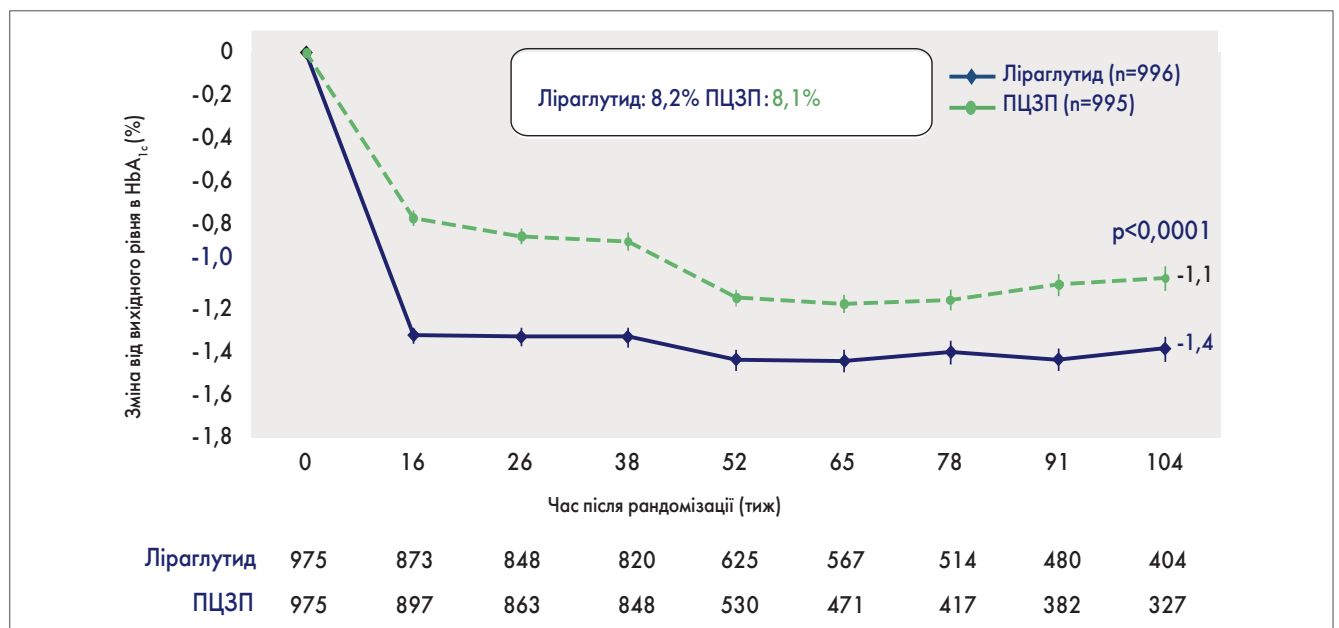
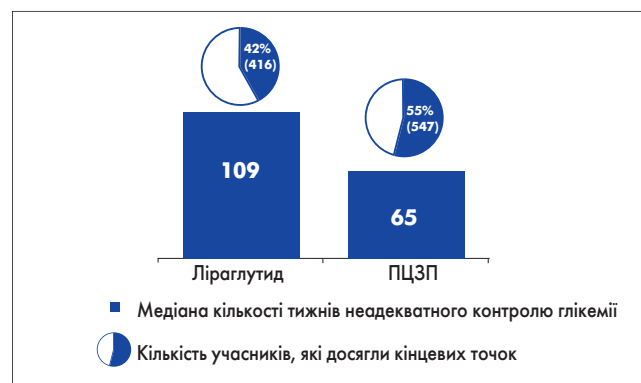
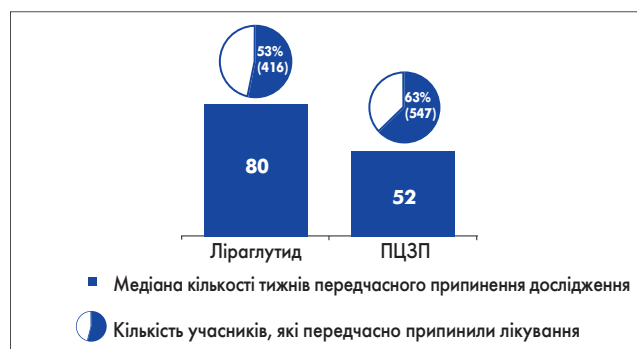
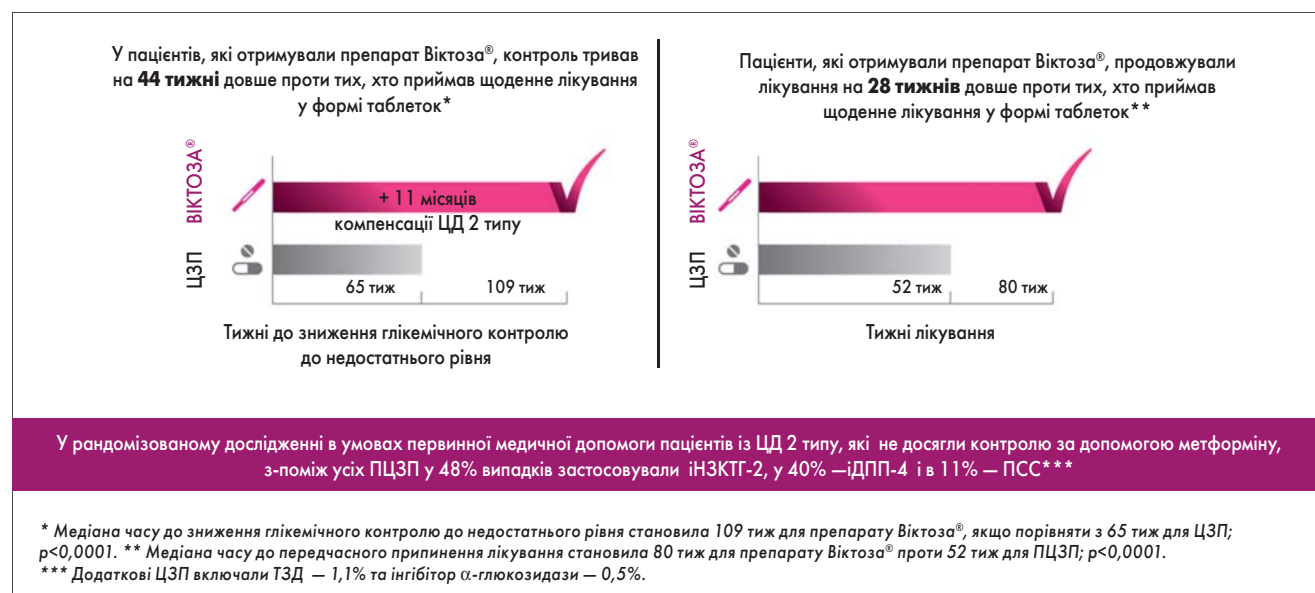


Рис. 4. Середнє значення HbA_{1c} на вихідному рівні (від початкового рівня до останнього вимірювання при лікуванні до 104 тиж).


Рис. 5. Контроль глікемії: ліраглутид проти ПЦЗП

Рис. 6. Контроль глікемії в разі передчасного припинення лікування: ліраглутид проти ПЦЗП

Рис. 7. Застосування ліраглутиду (Віктоза®) забезпечувало триваліший глікемічний контроль і триваліше лікування в пацієнтів проти терапії ПЦЗП

Для отримання достовірних результатів дослідження учасники мали чітко дотримуватися протоколу випробування. Незважаючи на те що протоколом забезпечувалося якнайшвидше отримання пацієнтами максимально схваленої або переносимої дози препаратів, прагматичний дизайн дослідження дав лікарям можливість ескалації дози на власний розсуд. Це допомогло мінімізувати побічні ефекти (наприклад, шлунково-кишкові розлади).

Обговорення результатів

Згідно з результатами дослідження ліраглутид допомагав учасникам контролювати рівень цукру в крові на 44 тиж довше, якщо порівняти із застосуванням ПЦЗП (109 та 65 тиж відповідно) (рис. 5).

У тих пацієнтів, хто достроково припинив лікування з будь-яких причин (зокрема, через неадекватний контроль глікемії), середній час лікування ліраглутидом був

значно більшим (80 тиж) за такий у учасників, хто отримував ЦЗП (52 тиж; рис. 6) та додаткових 11 міс компенсації ЦД 2 типу проти інших ПЦЗП (рис. 7).

Результати цього дослідження демонструють нові уявлення щодо ефективності ліраглутиду стосовно контролю глікемії при ЦД 2 типу. Кращий рівень глікемічного контролю пацієнтів із ЦД 2 типу супроводжується сповільненням прогресування та відтермінуванням необхідності подальшої інтенсифікації лікування (рис. 7).

На сучасному фармацевтичному ринку України ліраглутид представлений препаратом Віктоза® від компанії Novo Nordisk (Данія) — одного зі світових лідерів виробництва протидіабетичних ліків. За відносно недовгий час Віктоза® зарекомендував себе як препарат з доведеною ефективністю. Препарат випускається у формі шприц-ручок 3 мл, які містять 18 мг ліраглутиду пролонгованої дії. Завдяки зручній конструкції пацієнт може самостійно і легко здійснювати ін'єкції препарату 1 раз на добу.

Віктоза® — сучасний протидіабетичний препарат на основі ліраглутиду, призначений для інтенсифікації схем протидіабетичного лікування, що допомагає запобігти прогресуванню ЦД 2 типу. Застосування препарату Віктоза® асоціюється із суттєвим покращенням глікемічного контролю у хворих на діабет, зниженням ризику розвитку в них серйозних серцево-судинних подій, смертності та ниркової патології, а також із нормалізацією маси тіла й нижчим ризиком гіпоглікемії, якщо порівняти з будь-яким іншим цукрознижувальним препаратом.

За матеріалами: 1. Unger J., Allison D.C., Carlton M. et al. Trial design and baseline data for LIRA-PRIME: A randomized trial investigating the efficacy of liraglutide in controlling glycaemia in type 2 diabetes in a primary care setting. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:1543-1550. <https://doi.org/10.1111/dom.13682>

2. Unger J., Kaltoff M., Kolhe D. et al. LIRA-PRIME: a Randomized Trial in Primary Care Settings of Liraglutide Versus OAD for Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Not in Control on Metformin. Abstract 922-P. 80th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; 12-16 June 2020.

Підготувала **Анастасія Козловська**

3v



Новини EASD-2020

Діабетичний невропатичний біль пов'язаний із біоенергетичними аномаліями мозку

Діабетична периферична нейропатія (ДПН) уражає приблизно чверть пацієнтів із ЦД 2 типу, при цьому в частини з них має місце больова форма, що значуще погіршує якість життя. Лікування такої форми ДПН досі є надскладним викликом для лікарів: лише в третини пацієнтів вдається зменшити інтенсивність болю хоча би наполовину. Експерти вважають, що причиною відсутності високоефективних засобів для лікування больової ДПН є недостатнє розуміння патофізіології цього стану, а отже, необхідне подальше дослідження механізмів розвитку захворювання.

Аномальна мітохондріальна активність у ділянках мозку, що обробляють больові імпульси, є одним із пояснень, чому в деяких осіб із ЦД 2 типу має місце больова форма ДПН, а інших біль при ДПН не турбує. Такий висновок зробили британські вчені (Sloan S. et al.) на підставі проведеного ними дослідження. Для свого випробування вони застосували вдосконалений метод візуалізації — магнітно-резонансну спектроскопію з фосфором-31. У хворих із больовою ДПН зазначалося більше співвідношення аденозинтрифосфату (АТФ) до фосфокреатину в соматосенсорній корі та правому таламусі. Цей індекс відображає енергетичний стан клітин і в проведеному випробуванні корелював з інтенсивністю нейропатичного больового синдрому. Подальші дослідження допоможуть намітити та перевірити потенційні терапевтичні мішені, пов'язані з виявленим енергетичним дисбалансом.

Фізичні вправи на третину зменшують ризик смерті від цукрового діабету

Такий висновок дають можливість зробити результати двох досліджень, представлених на конгресі EASD-2020. **Yun-Ju Lai** та співавт. виявили, що у хворих на ЦД 2 типу, які регулярно займаються фізичними вправами середньої та високої інтенсивності, ризик смерті знизився на 25-32% проти тих, хто нехтував фізичними вправами. Інформацію про фізичну активність збирали шляхом опитування.

В іншому дослідженні **Mathias Ried-Larsen** та співавт. з'ясували, що регулярна їзда на велосипеді пов'язана зі зниженням ризику смерті від усіх причин на 25-31% залежно від частоти занять. Найбільше зниження (на 31%) смертності від усіх причин спостерігалось при їзді на велосипеді впродовж 2,5-5 год на тиждень. Поряд із цим зазначений вид фізичної активності зменшував також серцево-судинну смертність.

Отримані в цих випробуваннях результати відповідають сучасним рекомендаціям Американської діабетичної асоціації (ADA), в яких наголошується, що пацієнти з ЦД 2 типу мають скорочувати час перебування в сидячому положенні, регулярно проводити аеробні та силові тренування; це допомагає оптимізувати контроль глікемії та загалом покращити стан здоров'я.

Тисячі своєчасно не діагностованих випадків цукрового діабету II типу у Великій Британії як чергове нагадування про необхідність скринінгу

Katherine Young із колегами проаналізували дані понад 200 тис осіб із Біобанку Великої Британії, в яких на початку дослідження було визначено рівень HbA_{1c} . Біобанк Великої Британії — дуже цікаве спостережне дослідження, до якого залучено приблизно 500 тис добровольців віком від 40 до 69 років. Початковий набір проводився протягом 4 років починаючи з 2006-го. Надалі волонтерів спостерігатимуть протягом щонайменше 30 років і фіксуватимуть усі випадки захворювань. Учасники заповнили анкету, мали співбесіду про спосіб життя, історію хвороби та харчові звички, пройшли вимірювання ваги, зросту й АТ, здали зразки крові та сечі, які зберігалися для подальшого вивчення. Під час початкового обстеження кожному учаснику було надано зворотний зв'язок щодо його ваги, зросту, ІМТ, АТ, життєвої ємності легень, щільності кісток і внутрішньоочного тиску. Проте відразу було повідомлено, що в разі виявлення будь-яких інших проблем зі здоров'ям ані учасники, ані їхні лікарі не одержать повідомлень про це. Із 2012 року дослідники можуть подавати заявки на використання цієї бази даних, що й зробили Katherine Young із колегами.

Автори з'ясували, що приблизно 1% осіб віком 40-69 років із когорти Біобанку Великої Британії на момент включення в дослідження мали ЦД 2 типу, про наявність якого не знали. Подальший аналіз медичної документації показав, що діагноз ЦД у них був встановлений у середньому через 2,3 року від початку захворювання, а чверть випадків узагалі залишалися недиагностованими й через 5 років.

Давно відомо: що довшою є затримка в лікуванні ЦД 2 типу, то вищий ризик ускладнень надалі. Тому це дослідження вкотре порушує питання про доцільність глобального скринінгу на ЦД 2 типу, принаймні в осіб старшого віку.

Підготувала **Наталія Андрейчук**

Інсулінотерапія: практичні аспекти оновлених світових рекомендацій

Безперервне навчання фахівців зі сфери охорони здоров'я є однією з ключових передумов високої якості медичної допомоги. На тлі інформаційного перевантаження практикуючим лікарям інколи складно виокремити найбільш пріоритетні теми та авторитетні джерела, які б базувалися на принципах доказової медицини та були орієнтовані на реальну клінічну практику. 29 вересня 2020 року, за підтримки компанії «Санофі», пройшла конференція за участю ендокринологів, які працюють в амбулаторних і стаціонарних медичних закладах. Доповіді, що їх було заслухано на цьому заході, дали можливість його учасникам оновити свої знання щодо одного з найважливіших питань сучасної діабетології – інсулінотерапії (ІТ).



Робота конференції розпочалася з виступу завідувачки кафедри ендокринології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктора медичних наук, професора Марини Володимирівни Власенко, яка докладно розповіла про важливість правильної титрації дози інсуліну.

Компенсація цукрового діабету (ЦД) сприяє покращенню якості життя пацієнтів завдяки не лише

усуненню симптомів власне ЦД, але насамперед – запобіганню багатьох ускладнень, зокрема мікро- та макроваскулярних. Так, досягнення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) $<7\%$ дає можливість знизити ризик серцево-судинних ускладнень на 84%, цереброваскулярних порушень – на 86%, нефропатії – на 83%, ретинопатії – на 87%, а частоту ампутацій – на 50% (Kapur Y. et al., 2017).

На жаль, в Україні частота компенсації ЦД залишається вкрай низькою; у той час як у країнах Європи рівня $HbA_{1c} <7\%$ досягає 54% пацієнтів, в Україні – лише 13-18%. Ба більше, у нас значний відсоток хворих на ЦД просто не контролюють рівень HbA_{1c} , навіть під час ІТ. Порівняльні дані, які відображають ситуацію з контролем діабету в країнах Європи та Україні, відображені на рисунках 1 та 2.

Однією з причин незадовільного контролю ЦД є недостатня титрація дози інсуліну. Це може бути пов'язано як із низькою прихильністю пацієнта до лікування, так і з недостатнім розумінням лікарями важливості та практичних аспектів даного етапу ІТ.

А тим часом, підкреслила професор М.В. Власенко, навіть помірна титрація дози інсуліну значно знижує рівень HbA_{1c} . У мультицентровому проспективному обсерваційному дослідженні з вивчення ефективності інсуліну гларгін-300 у 469 пацієнтів із неконтрольованим ЦД 2 типу чи епізодами гіпоглікемії на інсулінах НПХ було показано, що навіть при незначній титрації дози гларгін-300 вже через 3 міс середнє значення HbA_{1c} знижувалося на 0,77%, а через півроку – на 1,01%. Залежність між титрацією дози інсуліну та показником HbA_{1c} показана на рисунку 3.

Безперечна важливість титрації зумовлює потребу в розумінні її алгоритму всіма лікарями, які ведуть пацієнтів із ЦД і в стаціонарі, і на амбулаторному етапі, адже саме там, в умовах скорочень об'ємів стаціонарної допомоги, в основному відбувається даний етап ведення пацієнтів із ЦД.

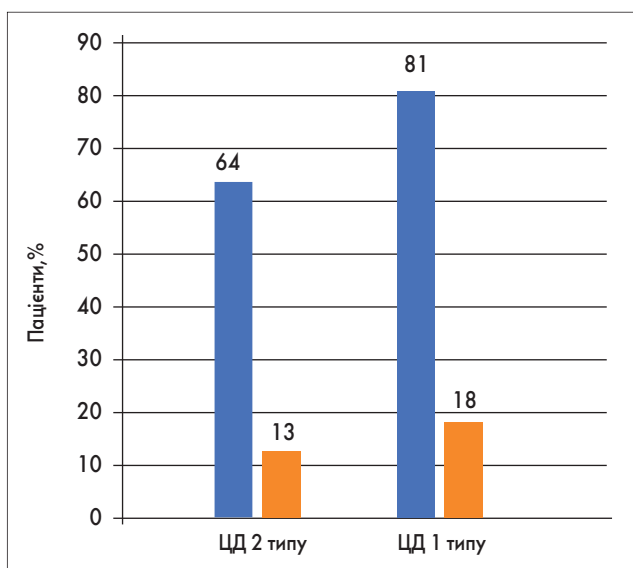


Рис. 2. Ефективність інсулінотерапії ЦД 1 та 2 типу в Україні (за даними електронного реєстру, 2018 рік)

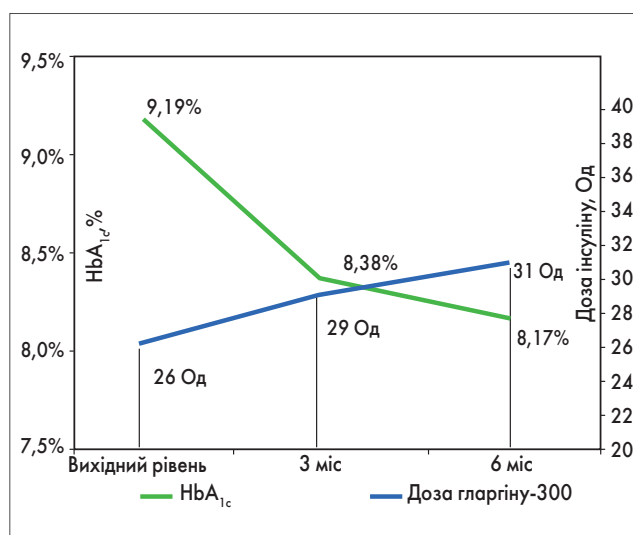


Рис. 3. Динаміка зниження рівня HbA_{1c} в процесі титрації дози інсуліну гларгін-300 (Wolnik B. et al., 2020)

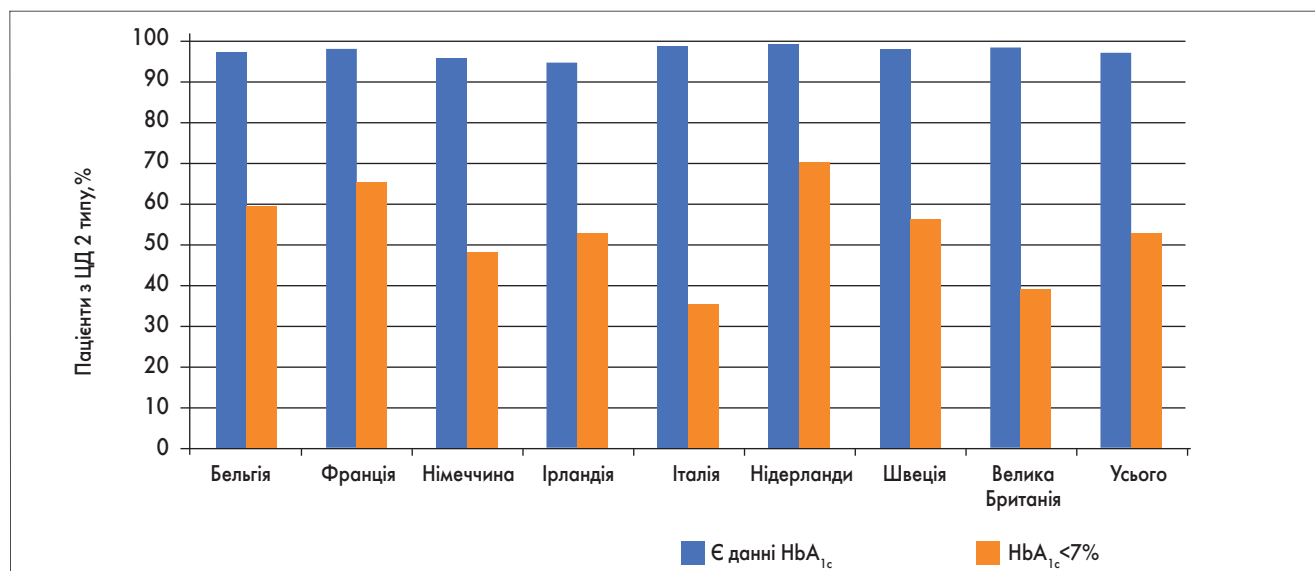


Рис. 1. Ефективність терапії ЦД 2 типу в Європі, за даними дослідження GUIDANCE (n=7597) (Stone M.A. et al., 2013)

Таблиця 1. Цілі інсулінотерапії (ADA, 2020)			
$HbA_{1c} <7\%$	$HbA_{1c} <8\%$	$HbA_{1c} <6-7\%$	$HbA_{1c} <7,5-8,5\%$
У більшості пацієнтів: - препрандіальна глюкоза в плазмі капілярної крові 4,4-7,2 ммоль/л; - пік постпрандіальної глюкози в плазмі капілярної крові $<10,0$ ммоль/л	За наявності в анамнезі: - тяжкої гіпоглікемії; - прогресуючих мікро- або макросудинних ускладнень; - тяжких супутніх захворювань. Тривалий діабет. Обмежена тривалість життя	У вагітних: $<6\%$, якщо можна досягти без значної гіпоглікемії; $<7\%$, якщо необхідно запобігти гіпоглікемії	У пацієнтів похилого віку (>65 років): $<7,5\%$ – при незначній кількості супутніх хронічних захворювань, збереженій когнітивній функції та задовільному функціональному статусі; $<8,0-8,5\%$ – за наявності численних супутніх хронічних захворювань, при порушеній когнітивній функції та незадовільному функціональному статусі



ІТ є тим особливим видом лікування, що складається з послідовних взаємопов'язаних між собою етапів, розуміння кожного з яких забезпечує кінцевий результат лікування. Свою доповідь керівниця відділу вікової ендокринології і клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Олесь Вадимівна Зінич присвятила основним практичним аспектам кожного зі згаданих етапів.

Є 5 основних кроків ІТ: визначення цілі лікування, вибір інсуліну, ініціація, титрація та інтенсифікація.

I етап. Визначення глікемічних цілей

Метою лікування є встановлення цільового показника HbA_{1c} , з огляду на індивідуальні особливості кожного пацієнта. Для більшості хворих на ЦД цей показник становитиме менше 7%. Варіації цільового рівня HbA_{1c} залежно від віку, анамнезу та супутнього лікування відображені в таблиці 1.

Часто пацієнти не розуміють, при яких рівнях цукру в крові показник HbA_{1c} дорівнює цільовому, тобто $<7\%$. Цього можна досягти тоді, коли препрандіальна глюкоза в плазмі капілярної крові коливається в межах 4,4-7,2 ммоль/л, а пік постпрандіальної глюкози в плазмі капілярної крові становить $<10,0$ ммоль/л. Оскільки пацієнт корегує дози інсуліну за показниками глюкози крові, лікарі мають інформувати пацієнта про цільові для нього рівні глюкози натще (ГН) та після їжі. Відповідність рівня HbA_{1c} показником глікемії відображено в таблиці 2.

Таблиця 2. Відповідність HbA_{1c} показникам глікемії (ADA, 2020)	
HbA_{1c} %	ммоль/л
5	5,4
6	7,0
7	8,6
8	10,2
9	11,8
10	13,4
11	14,9
12	16,5

Після встановлення цілі лікування та пояснення її пацієнту переходять до наступного етапу ІТ.

II етап. Вибір інсуліну

Безумовно, будь-який інсулін має відповідати вимогам з якості, які включають чистоту, стабільність та дотримання умов зберігання. Крім того, кожен фахівець мусить обрати найефективніший та найбезпечніший препарат, що неможливо без розуміння його фармакокінетики та фармакодинаміки.

Для оцінки фармакодинаміки та розуміння дії різних препаратів інсуліну варто згадати фізіологічний профіль секреції інсуліну здорової людини (рис. 4).

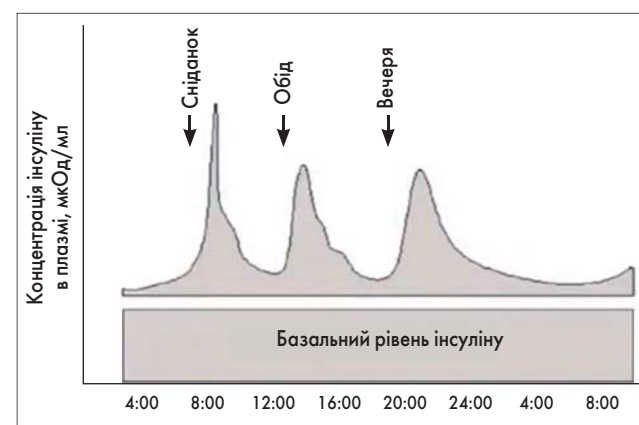


Рис. 4. Фізіологічний профіль секреції інсуліну здорової людини

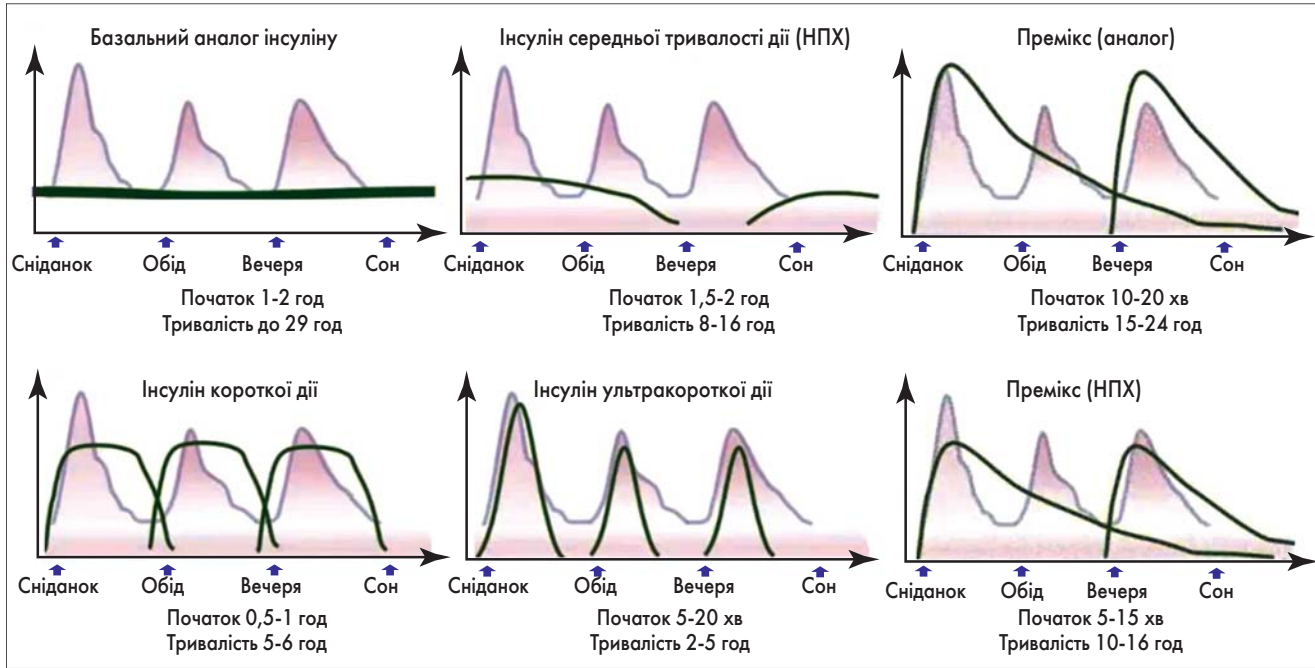


Рис. 5. Профілі дії різних препаратів інсуліну

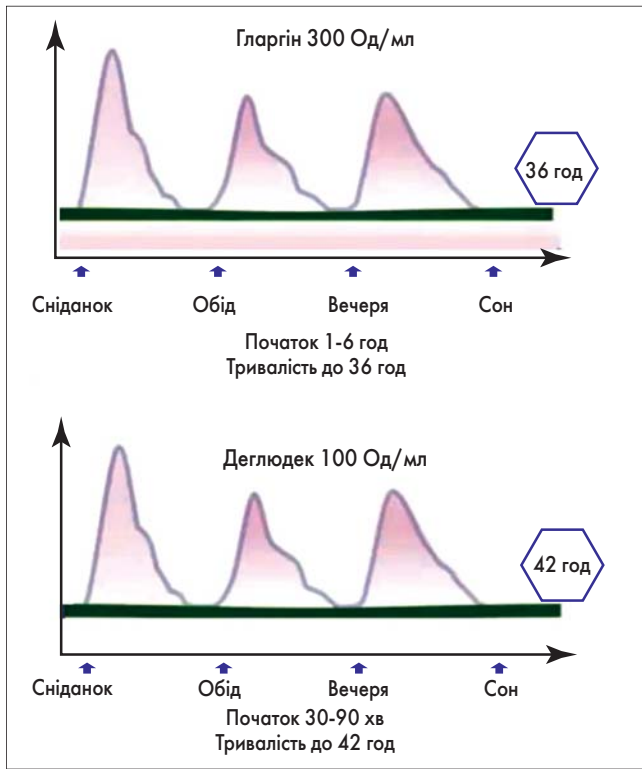


Рис. 6. Профілі дії інсулінів гларгін 300 Од/мл та деглюдек 100 Од/мл

Профілі дії препаратів інсуліну, доступних на фармацевтичному ринку, відображені на рисунку 5.

Як можна пересвідчитися, аналоги інсуліну діють більш фізіологічно, якщо порівняти з інсулінами людини.

Основним параметром, який забезпечує якість життя та прихильність пацієнтів до ІТ, є частота гіпоглікемій. Найбільш оптимальний профіль безпеки стосовно даного параметру мають базальні аналоги інсуліну II покоління — гларгін-300 та деглюдек-100, їхні профілі та тривалість дії представлені на рисунку 6 (Garber A.J. et al., 2012; Zinman B. et al., 2012; Gough S.C. et al., 2013; Meneghini L. et al., 2013; Onishi Y. et al., 2013; Riddle M.C. et al., 2014; Yki-Järvinen H. et al., 2015; Bolli G.B. et al., 2015.)

За результатами рандомізованого прямого порівняльного дослідження BRIGHT протягом перших 12 тиж лікування (період титрації) кількість підтверджених випадків гіпоглікемії в групі Gla-300 була меншою, ніж у групі Ideg-100. Протягом 13-24 тиж лікування частота гіпоглікемій була однаковою в обох групах.

Саме тому використання базального аналогу інсуліну не лише дає можливість ефективно досягти цілей терапії,

СТАРТ 12 Од (або 0,2-0,5 Од/кг) перед вечерею			ДОЗА 30-40 Од			Розділити на 2 ін'єкції: 2/3 — сніданок, 1/3 — вечеря		
Середній рівень ГН (якщо 1 ін'єкція ввечері) та перед вечерею (якщо 2 ін'єкції: увечері та зранку) за останні 3 доби, ммоль/л			Корекція дози					
<3,3			- 4 Од					
3,3-4,4			- 2 Од					
4,4-5,5			0 Од					
5,5-6,6			+ 1 Од					
6,6-7,7			+ 2 Од					
7,7-8,7			+ 4 Од					
8,8-9,9			+ 6 Од					
>10			+ 8 Од					

Рис. 7. Алгоритм ініціації та титрації інсулінів середньої тривалості (НПХ)

але й робить це безпечно, гарантуючи низький ризик гіпоглікемій, що, своєю чергою, покращує комплаєнс.

III етап. Ініціація базального інсуліну

Правильний вибір стартової дози інсуліну дозволяє прискорити досягнення глікемічних цілей.

Вибір початкової дози базального інсуліну залежить від виду інсуліну та клінічної ситуації та коливається від фіксованих 10 Од/добу до індивідуального призначення дози з розрахунку на масу тіла пацієнта, а саме 0,1-0,2-0,4 Од/кг/добу.

IV етап. Титрація дози інсуліну

Алгоритм титрації при використанні базальних інсулінів відображений на рисунку 8.

Переведення пацієнтів з інших інсулінів на гларгін 300 Од/мл проводять таким чином:

- Переведення з аналогу інсуліну: конверсія 1:1.
- Переведення з НПХ (2 р./день): 20% від добової дози базального інсуліну (при декомпенсації конверсія 1:1).
- При переведенні з інсуліну гларгін 300 Од/мл на інсулін гларгін 100 Од/мл знизити дозу на 20% для зменшення ризику виникнення гіпоглікемії.

Гларгін 100 Од/мл	
Середній рівень ГН за останні 3 доби, ммоль/л	Корекція дози
>5,6-≤6,7	0 Од
>6,7-≤7,8	+ 2 Од
>7,8-≤10	+ 4 Од
≥10	+ 6-8 Од

Гларгін 300 Од/мл	
Схема 1. 1 Од ЩОДНЯ для досягнення цільових значень ГН	
Схема 2.	
Середній рівень ГН за останні 3 доби, ммоль/л	Корекція дози
<4,4	- 3 Од
>4,4-≤5,5	0 Од
>5,6-≤7,7	+ 3 Од
≥7,8	+ 6 Од
Рекомендований час між збільшенням дози становить 3 доби.	

Детемір 100 Од/мл	
Середній рівень ГН за останні 3 доби, ммоль/л	Корекція дози
>6,0	+ 3 Од
4,0-6,0	-
<4,0	+ 3 Од

Деглюдек 100 Од/мл	
Схема 1. ВИЩЕ цільових значень ГН + 2 Од, НИЖЧЕ цільових значень ГН - 2 Од	
Схема 2.	
Середній рівень ГН за останні 3 доби, ммоль/л	Корекція дози
<3,1	- 4 Од або - 10%, якщо доза >45 Од
3,1-3,9	-2 Од або - 5%, якщо доза >45 Од
4,0-4,9	0
5,0-6,9	+ 2 Од
7,0-7,9	+ 4 Од
8,0-8,9	+ 6 Од
>9	+ 8 Од
Рекомендована корекція дози становить 1 раз на тиждень.	

Рис. 8. Алгоритм титрації базальних аналогів інсуліну при ЦД 2 типу (Strange P. et al., 2007; Zinman B. et al., 2012; Bolli G.B. et al., 2015)

Таблиця 3. Алгоритм титрації двофазного аналогу інсуліну	
1 ін'єкція Перед вечерею / на ніч	Титрація вечірньої дози проводиться за середнім рівнем глюкози плазми натще за попередні 3 дні
2 ін'єкції Перед сніданком і вечерею / на ніч	Титрація ранкової дози проводиться за середнім рівнем глюкози плазми перед вечерею за попередні 3 дні. Титрація вечірньої дози проводиться за середнім рівнем глюкози плазми натще за попередні 3 дні
3 ін'єкції Перед сніданком, обідом і вечерею / на ніч	Титрація ранкової дози проводиться за середнім рівнем глюкози плазми перед обідом за попередні 3 дні. Титрація обідньої дози проводиться за середнім рівнем глюкози плазми перед вечерею за попередні 3 дні. Титрація вечірньої дози проводиться за середнім рівнем глюкози плазми натще за попередні 3 дні

Титрація двофазного аналогу інсуліну відбувається за алгоритмом, який представлено в таблиці 3.

Саме титрація дає можливість досягнути належного контролю ЦД та запобігти розвитку хронічних ускладнень і знизити рівень смертності.

V етап. Інтенсифікація

Перед початком даного етапу потрібно оцінити, чи насправді в пацієнта зросла потреба в підвищенні дози інсуліну, адже часто неналежний контроль глікемії може бути пов'язаний із супутніми захворюваннями, порушенням техніки ін'єкцій, недотриманням умов зберігання інсуліну та прийомом алкоголю.

Варто пам'ятати про те, що потреба в інсуліні зростає прямо пропорційно зі стажем захворювання. Якщо при дебюті хвороби контроль досягається на дозі 0,5-0,6 Од/кг, то при тривалому (довше 5 років) ЦД потреба зростає до 0,7-1 Од/кг, а при декомпенсації — до 1,0-2,0 Од/кг.

Потреба в інсуліні також підвищується за таких умов:

- багата на жири дієта;
- бідна на харчові волокна їжа;
- іммобілізація;
- стрес (психічний, операційний, травматичний та ін.);
- інфекція (гостра, хронічна);
- підвищення рівня контрінсулярних гормонів (наприклад, при гіперкортицизмі);

Продовження на стор. 34.

Гларгін 100 Од/мл	
Середній рівень ГН за останні 3 доби, ммоль/л	Корекція дози
>5,6-≤6,7	0 Од
>6,7-≤7,8	+ 2 Од
>7,8-≤10	+ 4 Од
≥10	+ 6-8 Од

Гларгін 300 Од/мл	
Середній рівень ГН за останні 3 доби (ммоль/л)	Корекція дози
<3,3 чи тяжка гіпоглікемія: титрація наверх припиняється на 1 тиж	
<4,4	- 1 Од
4,7-7,2	0 Од
>5,6-≤7,7	+10% добової дози
Рекомендований час між збільшенням дози становить 3-4 доби.	

Детемір 100 Од/мл	
Середній рівень ГН за останні 3 доби, ммоль/л	Корекція дози
<3,1	- 4 Од
3,1-4,0	- 2 Од
4,1-6,0	0
6,1-7,0	+ 2 Од
7,1-8,0	+ 2 Од
8,1-9,0	+ 4 Од
9,1-10,0	+ 6 Од
>10	+ 8 Од

Деглюдек 100 Од/мл	
Середній рівень ГН за останні 3 доби (ммоль/л)	Корекція дози
<3,1	- 4 Од або - 10%, якщо доза >45 Од
3,1-3,9	- 2 Од або - 5%, якщо доза >45 Од
4,0-4,9	0
5,0-9,9	+ 2 Од
10,0-14,9	+ 4 Од
>15	+ 6 Од
Рекомендована корекція дози становить 1 раз на тиждень.	

Рис. 9. Алгоритм титрації базальних аналогів інсуліну при ЦД 1 типу (Strange P. et al., 2007; Zinman B. et al., 2012; Bolli G.B. et al., 2015.)

Інсулінотерапія: практичні аспекти оновлених світових рекомендацій

Продовження. Початок на стор. 32.

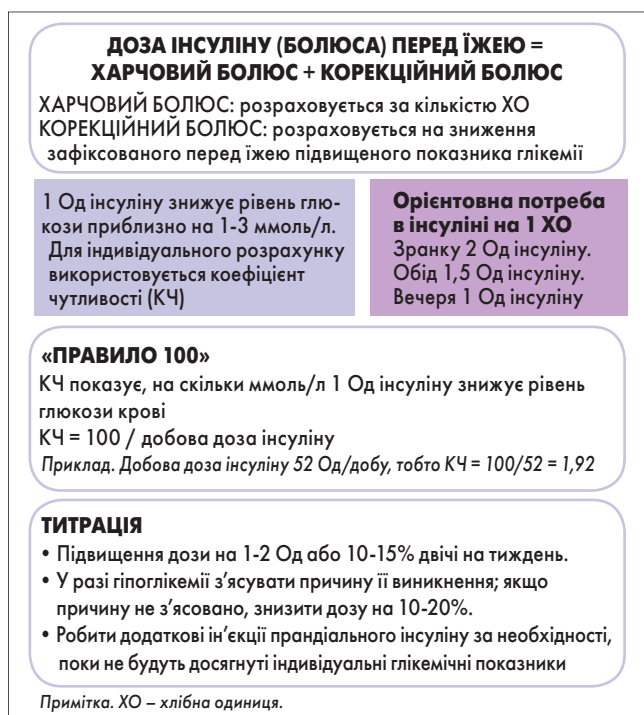


Рис. 10. Алгоритм визначення дози та титрація дози інсуліну короткої/ультракороткої дії (Корпачев В.В., 2001)

- прийом препаратів із контрінсулярною дією (при бронхіальній астмі, захворюваннях сполучної тканини);
 - статеве дозрівання;
 - вагітність;
 - гіперліпопротеїнемія (ожиріння);
 - поява антитіл до інсуліну.
- З іншого боку, потреба в інсуліні знижується при:
- бідній на жири дієті;
 - багатій на харчові волокна їжі;
 - поліпшенні показників стану м'язової системи;
 - зниженні рівня контрінсулярних гормонів (наприклад, у разі недостатності наднирників);
 - прогресуючій діабетичній нефропатії;
 - зниженні швидкості деградації інсуліну (зокрема, патологія печінки).

За необхідності інтенсифікації потрібно розглянути потребу в прандіальному інсуліні. Це показано в разі недосягнення цільового рівня HbA_{1c} при застосуванні базального інсуліну в дозі 0,5 Од/кг/добу та/або підвищенні HbA_{1c} та/або постпрандіальної глікемії, незважаючи на досягнуті цільові показники глікемії натще, або якщо гіпоглікемія виникла при збільшенні дози базального інсуліну. Стартувати можна з 4 Од/добу або з 10% дози базального інсуліну (ADA, 2020).

Алгоритм визначення стартової дози та титрація дози інсуліну короткої/ультракороткої дії представлений на рисунку 10. Загальний алгоритм етапу інтенсифікації представлено на рисунку 11.



Практичну реалізацію основних етапів ІТ завідувачка відділу діагностики та лікування метаболічного синдрому ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», професор кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Надія Миколаївна Жердєва продемонструвала учасникам конференції на прикладі

реального клінічного випадку.

До клініки звернувся пацієнт, вік – 25 років, вага – 68 кг. Протягом останніх 15 років він хворіє на ЦД 1 типу. Періодично в нього розвиваються гіпоглікемії. Супутні захворювання включають діабетичну непроліферативну ретинопатію.

На момент звернення хворий дотримувався такого режиму ІТ:

- інсулін людини продовженої дії (НПХ) – 30 Од/добу (20 Од/ранок + 10 Од/вечір);
- інсулін людини короткої дії – 22 Од/добу (8 Од/сніданок, 6 Од/обід, 6 Од/вечеря).

Дані глікемічного профілю показали відсутність контролю ЦД:

- глюкоза плазми натще становила 15,4 ммоль/л;
- постпрандіальна глюкоза – 14,2 ммоль/л;
- HbA_{1c} – 8,4%.

Крок 1-й. Поставити пацієнту глікемічні цілі

Оскільки наш пацієнт молодого віку і не має ані тяжких супутніх захворювань, ані ускладнень ЦД, ми ставимо йому глікемічні цілі такі самі, як для більшості пацієнтів: HbA_{1c}

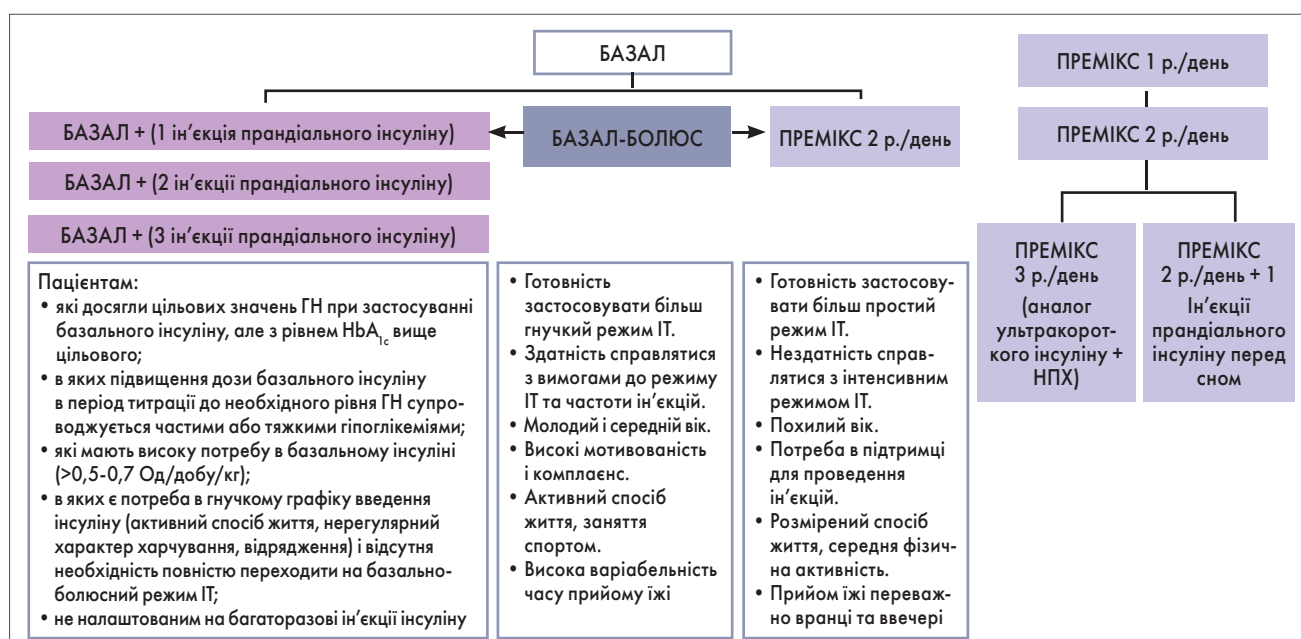


Рис. 11. Інтенсифікація інсулінотерапії

$<7\%$, глікемія плазми натще в межах 4,4-7,2 ммоль/л, а постпрандіальна глікемія $<10,0$ ммоль/л.

Крок 2-й. Обрати вид інсуліну

З огляду на те що пацієнт має неконтрольований перебіг діабету та схильний до гіпоглікемій, необхідно надавати перевагу базальним інсулінам, стабільним та з низьким ризиком гіпоглікемій. Встановлено, що аналоги інсуліну мають достовірно менший ризик виникнення гіпоглікемій проти інсулінів людини.

У дослідженні OneCase вперше порівнювали ефективність та безпеку двох базальних аналогів ІІ покоління – інсуліну гларгін-300 та деглюдек-100 при ЦД 1 типу на основі даних безперервного моніторингу концентрації глюкози в крові (CGM). Дослідження проводилося в умовах реальної практики за участю 199 дорослих пацієнтів із неконтрольованим перебігом діабету чи з гіпоглікемією на тлі ІТ базальними аналогами ІІ покоління, яких перевели на гларгін-300 чи деглюдек-100 (Conget I. et al., 2020).

У результаті не було виявлено достовірної різниці в усіх параметрах глікемії за весь день (24 год) дослідження. Але при детальнішому аналізі було підтверджено, що застосування гларгіну-300 при ЦД 1 типу збільшує час в цільовому діапазоні глікемії та зменшує час вище цільового діапазону вночі. Це призводить до достовірно нижчої частоти гіперглікемії ($>13,8$ ммоль/л) на гларгіні-300 протягом нічного часу, якщо порівняти з деглюдеком-100 (Conget I. et al., 2020).

Призначаючи пацієнтові інсулін короткої дії, ми маємо взяти до відома той факт, що 42% пацієнтів не дотримуються однакового режиму введення інсуліну короткої дії (Schaper N.S. et al., 2017):

- 58% приймають інсулін короткої дії тільки до їжі;
- 24% – під час чи після їжі;
- 18% – до, під час чи після їжі.

Саме тому необхідно обрати інсулін, який однаково ефективно знижував би глікемію незалежно від часу введення (до чи після їжі). Найбільш оптимальним із цього погляду є препарат Епайдра®, який характеризується більш раннім початком дії та вираженішим піком концентрації, якщо порівняти з інсуліном аспарт, що відображено на рисунку 12 (Bolli G.B. et al., 2011).

Крім того, для оптимального цукрознижувального ефекту інсулін аспарт має застосовуватися до прийому їжі, що зменшує постпрандіальну глікемію на 22% краще, ніж у разі ін'єкції після їжі (Schaper N.S., 2017). Епайдра® ж однаково ефективно знижує рівень глікемії та HbA_{1c} як до, так і після їжі (Bolli G.B. et al., 2011).

Саме з огляду на все вищезазначене, було вирішено перевести пацієнта на інсулін Тожео СолоСтар та інсулін Епайдра®.

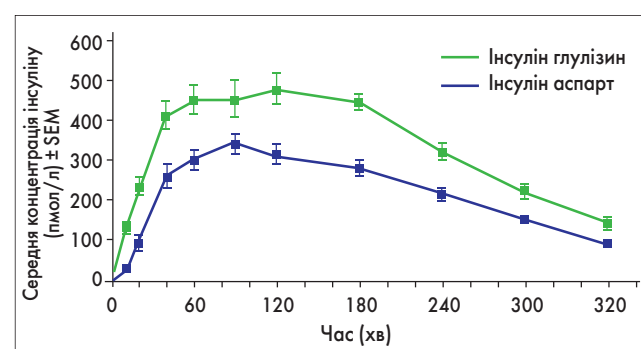


Рис. 12. Профіль дії інсулінів Епайдра® та інсуліну аспарт (Bolli G.B. et al., 2011)

Крок 3-й. Обрати стартову дозу інсулінів

Оскільки пацієнт отримував ін'єкції базального інсуліну двічі на добу, при переході на інсулін Тожео СолоСтар дозу необхідно знизити на 20%. Стартова доза Тожео СолоСтар: 30 Од/добу - 20% = 14 Од 1 раз на добу.

Стартова доза інсуліну Епайдра®:

Корекція ХО: 1-2 Од Епайдра® на кожну 1 ХО.

Корекція глікемії перед їжею: 1 Од Епайдра® на кожні «зайві» 2 ммоль/л глюкози.

Крок 4-й. Обрати схему титрації доз інсуліну

Титрація дози інсуліну має вирішальне значення для успішного досягнення цільового значення глікемії. Ранній початок зниження глікемії забезпечує кращі результати контролю в довгостроковій перспективі та знижує ускладнення з боку судин (Khunti K. et al., 2020).

Ключові вимоги до титрації дози інсуліну:

- Швидкий початок – одразу після ініціації базального інсуліну.
- Простота виконання.
- Мінімальний ризик гіпоглікемій.
- Обмежена тривалість (зазвичай 3 міс).
- Зниження HbA_{1c} до цільового значення $<7\%$.

Ми рекомендуємо пацієнту дуже просту схему титрації інсуліну Тожео СолоСтар: + 1 Од щодня до досягнення цільових рівнів ГН. Титрація вгору припиняється на 1 тиж при [глюкоза плазми натше] ГПН $<3,3$ ммоль/л чи тяжкій гіпоглікемії (Yale J.F., 2015).

Схема титрації інсуліну Епайдра® при ЦД 1 типу: підвищення дози на 1-2 Од або 10-15% двічі на тиждень до досягнення цільових значень постпрандіальної глікемії. У разі гіпоглікемії з'ясувати причину; якщо незрозуміло – знизити дозу на 10-20% (Корпачев В.В., 2001; ADA, 2018).

Крок 5-й. Контролювати терапію

Контроль терапії та вирішення питання про інтенсифікацію лікування має проводити лікар на основі даних самоконтролю глікемії пацієнтом, показника HbA_{1c} та результатів об'єктивного дослідження. Пацієнт із ЦД 1 типу мусить самостійно проводити контроль глікемії протягом доби декілька разів (натще, через 2 год після сніданку, перед обідом, через 2 год після обіду, перед вечерею, через 2 год після вечері) та в разі появи симптомів гіпоглікемії. Кожні 3-6 міс необхідно контролювати рівень HbA_{1c} . Відсутність досягнення індивідуальних цілей терапії на попередньому режимі ІТ протягом 3-6 міс є показанням до інтенсифікації/перегляду ІТ.

Зі змінами в медичній системі України виникла потреба і в модифікації підходу до ведення пацієнтів. Скорочення об'ємів стаціонарної допомоги підвищили відповідальність ендокринологів, які надають амбулаторну допомогу, за ефективність ІТ пацієнта з ЦД. Запорукою досягнення цілей лікування є вибір інсулінів, профіль дії яких максимально наближений до фізіологічної секреції інсуліну та супроводжується низькою добовою варіабельністю глікемії і, відповідно, меншим ризиком її виникнення.

Досягнення компенсації у хворих, з одного боку, мінімізує навантаження на лікаря, а з іншого – підвищує його професійний рівень, змінює авторитет серед пацієнтів і колег, а значить – сприяє емоційному задоволенню результатами своєї роботи (ADA, 2018).

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ганна Кирпач

Роль фіксованої комбінації базального інсуліну та агоніста глюканоподібного пептиду-1 в інтенсифікації лікування цукрового діабету 2 типу

Клінічний досвід застосування фіксованої комбінації інсуліну гларгін та ліксисенатиду (Соліква)

5 листопада 2020 року, за підтримки компанії Sanofi, відбулася довгоочікувана зустріч провідних експертів у галузі діабетології. Увазі учасників заходу була репрезентована новітня інформація щодо використання першої представленої в Україні фіксованої комбінації інсуліну гларгін та агоніста рецептора глюканоподібного пептиду-1 (арГПП-1) ліксисенатиду. Головним доповідачем виступив один із провідних іспанських ендокринологів – доктор медицини Francisco Javier Ampudia-Blasco (Франциско Хав'єр Ампудія-Бласко). Презентації охопили широкий спектр питань стосовно інновацій у менеджменті пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД), зокрема результати недавніх клінічних досліджень та практичні аспекти інтенсифікації лікування ЦД 2 типу в умовах реальної клінічної практики.



Ф. Х. Ампудія-Бласко

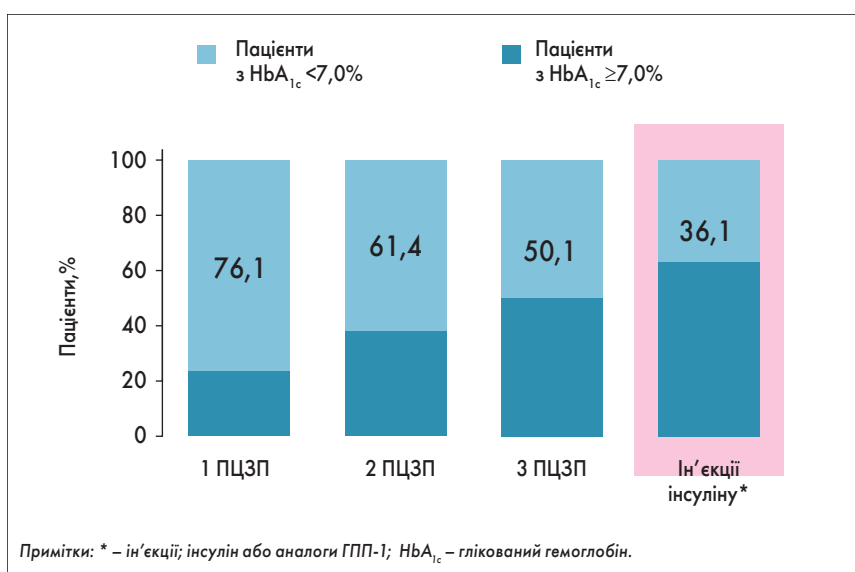
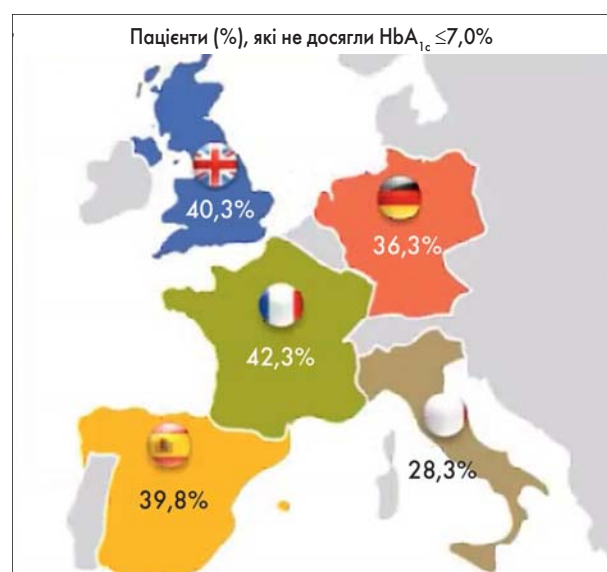


Рис. 1. Рівень глікемічного контролю в пацієнтів із ЦД 2 типу (результати дослідження PANORAMA)

Незважаючи на стрімкий розвиток сучасної ендокринології та діабетології, ефективність лікування ЦД, як мовиться, залишає бажати кращого. За результатами обсерваційного багатоцентрового мультинаціонального крос-секційного дослідження PANORAMA з оцінки показників глікемічного контролю у хворих на ЦД 2 типу ($n=5817$; вік учасників – ≥ 40 років), в Європі частка пацієнтів, яким не вдалося досягти глікемічних цілей лікування, коливається від 28,3% у Франції до 40,3% у Великій Британії. Варто звернути увагу на те, що призначення інсуліну дало можливість досягти компенсації лише в 36,1% пацієнтів. Більш детальна інформація щодо глікемічного контролю в пацієнтів із ЦД 2 типу відображена на рисунку 1 (De Pablos-Velasco P. et al., 2014).

Ці показники свідчать про недостатню інтенсифікацію терапії ЦД, що часто

пов'язано з певною терапевтичною інерцією, а насправді – зі страхом лікарів призначати інсулін або збільшувати його дозу пацієнтам із ЦД 2 типу. Водночас затримка в інтенсифікації лікування характерна не лише для інсулінотерапії (ІТ), але й для попередніх етапів цукрознижувальної терапії (ЦЗТ). Так, згідно з даними K. Khunti та співавт., додавання ще одного перорального цукрознижувального препарату (ПЦЗП) займає в середньому 1,6–2,9 року, старт ІТ у пацієнта, який отримує 3 ПЦЗП, відстрочується на 6–7,1 року, а додавання арГПП-1, премікса чи болісного інсуліну – ще додаткових 3,7 року (Khunti K. et al., 2013; Khunti K. et al., 2016).

Згадана затримка інтенсифікації лікування не тільки підвищує ризик виникнення хронічних ускладнень ЦД, але й зменшує шанси на досягнення контролю глікемії надалі (рис. 2).

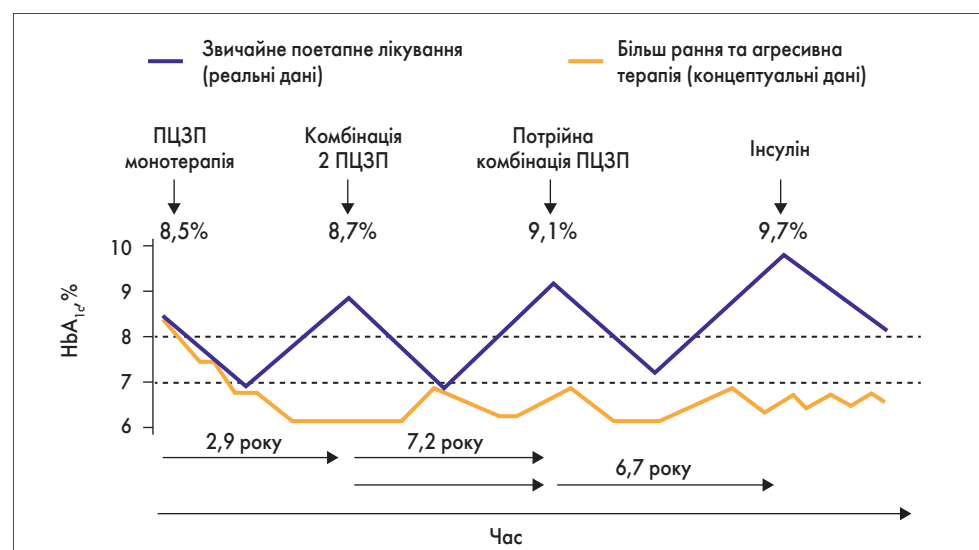


Рис. 2. Зв'язок між часом інтенсифікації ЦЗТ та контролем показників глікемії в пацієнтів із ЦД 2 типу (Khunti K. et al., 2013; Khunti K. et al., 2016; Del Prato S. et al., 2005)

Таким чином, вчасна інтенсифікація допоможе якомога раніше вивести пацієнтів на цільові показники глікемії і тим самим уникнути багатьох ускладнень ЦД.

Сучасні настанови з ведення пацієнтів із ЦД, поряд із рекомендаціями щодо модифікації способу життя та призначення метформіну, пропонують більш індивідуалізований підхід до лікування. Для цього необхідно враховувати (ADA, 2019; Garber A.J. et al., 2018; Lipscombe L. et al., 2018; IDF, 2017; Qaseem et al., 2017):

- Наявність супутньої патології: атеросклерозу, серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок.
- Потребу в комбінованій терапії відразу після встановлення діагнозу.
- Можливість більш агресивної та ранньої інтенсифікації лікування.
- Фактори, пов'язані з особливостями як препарату, так і пацієнта, зокрема вартість лікування.
- Поєднання препаратів із різними механізмами дії.

Оптимальним та інноваційним підходом до ЦЗТ, який задовольняє вимогу, викладену в міжнародних регламентуючих документах, є призначення комбінації базального інсуліну (БІ) та арГПП-1. Перевагою цієї комбінації є вплив як на рівень глюкози плазми натще (ГПН), так і на постпрандальну глікемію (ППГ). Даний ефект зумовлений механізмом дії кожного з компонентів комбінації. БІ підвищує периферичне засвоєння глюкози та знижує продукцію глюкози в печінці, що дає можливість контролювати рівень ГПН. АрГПП-1, своєю чергою, підвищує глюкозозалежне виділення ендогенного інсуліну та знижує секрецію глюкагону, унаслідок чого досягається контроль ППГ (Balena R. et al., 2013; Baggio L.L. et al., 2017; Wang Z. et al., 2010;

Holst J.J. et al., 2007). Згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (ADA, 2019) комбінація БІ та арГПП-1 має потужний цукрознижувальний ефект і нижчий ризик набору ваги та гіпоглікемії проти інтенсифікованого режиму ІТ. АрГПП-1 короткої дії ексенатид 2 р./день або ліксисенатид мають сильніший постпрандальний вплив.

Ключові рекомендації консенсусного звіту ADA та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD) стосовно ін'єкційної терапії ЦД 2 типу відображені на рисунку 3.

Терапевтичні опції в пацієнтів, які не досягають глікемічних цілей на БІ (ADA, 2018):

1. Додавання однієї ін'єкції інсуліну короткої дії перед найбільшим прийомом їжі, а в разі неефективності такого втручання – перехід на базально-болісну терапію.
2. Додавання арГПП-1.
3. Перехід на премікс-інсулін двічі на добу (перед сніданком та вечерею), а за неефективності – тричі на добу.

У разі незадовільного результату від застосування одного із режимів розглядають перехід на альтернативні режими.

При цьому варто пам'ятати, що недоліками інтенсифікації терапії за рахунок інсуліну короткої дії (болісу) та премікс-інсуліну є підвищений ризик набору ваги та розвитку гіпоглікемії. До того ж зростає кількість ін'єкцій, що завжди негативно впливає на прихильність пацієнтів до лікування.

Ефективність і безпечність використання комбінації БІ/арГПП-1 проти базально-болісного режиму ІТ оцінювалися в систематичному огляді, який включив дані з 3 рандомізованих клінічних досліджень. Отримані результати відображені на рисунках 4–6 (Eng C. et al., 2014).

Отже, згідно з результатами систематичного огляду, застосування комбінації БІ/арГПП-1 у пацієнтів із ЦД 2 типу дає можливість успішніше досягти цілей лікування і при цьому супроводжується нижчим ризиком розвитку гіпоглікемії та набору ваги.

Отримані результати оцінки безпеки використання різних схем ЦЗТ перекликаються з даними дослідження VARIATION (Bajaj H.S. et al., 2017), в якому протягом 6 днів вивчали добову варіабельність глікемії в 160 пацієнтів із ЦД 2 типу віком 18–80 років та рівнем $HbA_{1c} \leq 7,5$. Було виявлено, що використання комбінації БІ/арГПП-1 супроводжувалося найменшою добовою варіабельністю глікемії та ризиком гіпоглікемії, якщо порівняти з комбінацією БІ + ПЦЗП, премікс-інсуліну та базально-болісної ІТ.

Утім, варто зазначити, що результати використання комбінації БІ/арГПП-1 в умовах реальної клінічної практики не повністю відповідали даним, отриманим у ході контрольованих досліджень. Так, у ретроспективному аналізі, проведеному в США, оцінювалася ефективність терапії комбінацією БІ/арГПП-1 у 7320 пацієнтів із ЦД 2 типу протягом 12 міс (Lin J. et al., 2016).

Продовження на стор. 36.

Роль фіксованої комбінації базального інсуліну та агоніста глюкагоноподібного пептиду-1 в інтенсифікації лікування цукрового діабету 2 типу

Клінічний досвід застосування фіксованої комбінації інсуліну гларгін та ліксисенатиду (Соліква)

Продовження. Початок на стор. 35.

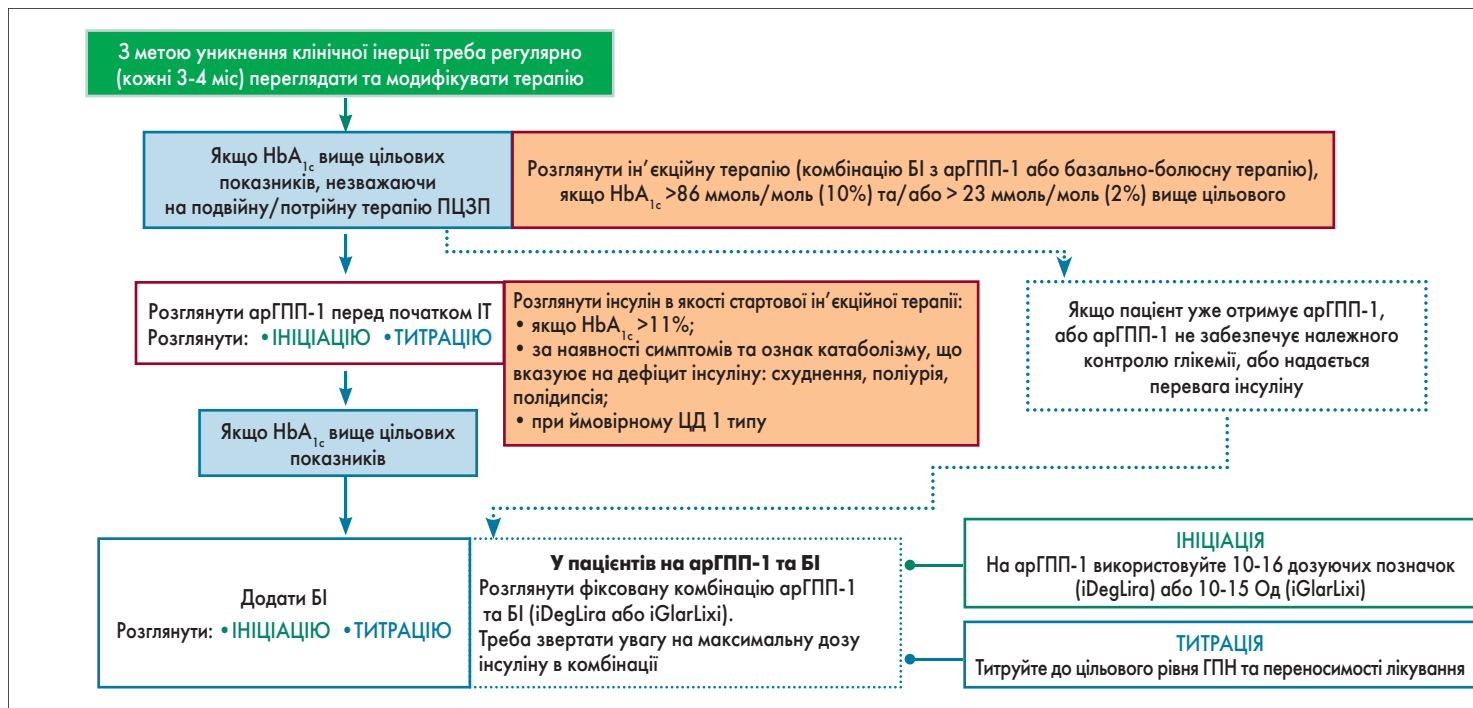


Рис. 3. Алгоритм ін'єкційної терапії ЦД 2 типу (Davies M.J. et al., 2018)

Клінічні первинні та вторинні кінцеві точки відображені в таблиці 1.

Такі результати пояснюються вкрай низьким комплаєнсом, адже понад 80% пацієнтів не виявляли прихильності до лікування протягом періоду

дослідження. Причиною цього стали 2 ін'єкції, клінічна інерція та побічні реакції через гіпоглікемію.

Рівень HbA_{1c} залежить як від ПГН, так і від рівня ППГ. У дослідженні Riddle та співавт. було показано, що

в пацієнтів на БІ саме ППГ відповідає за 66% усіх гіперглікемій (Riddle et al., 2011).

Аналіз результатів із 3 електронних медичних баз даних продемонстрував, що чимало пацієнтів із належними показниками ГПН не досягають при цьому цільового рівня HbA_{1c} . Це явище називають резидуальною, або залишковою, гіперглікемією (рис. 7).

Препаратом, який найбільш оптимально допомагає зменшити частоту епізодів резидуальної гіперглікемії, є арГПП-1 (основні характеристики арГПП-1 короткої та тривалої дії відображені в таблиці 2).

Як можна побачити з таблиці, арГПП-1 короткої дії мають кращий потенціал щодо зниження ППГ, а отже, і частоти резидуальної гіперглікемії.

У рандомізованому відкритому паралельному мультицентровому дослідженні порівнювали ефективність двох арГПП-1 – ліксисенатиду і ліраглутиду – у 148 дорослих пацієнтів із неконтрольованим ЦД 2 типу, які отримували метформін у дозі 1,5 г/добу. У результаті виявилося, що ліксисенатид достовірно краще знижував рівень ППГ проти арГПП-1 тривалої дії ліраглутиду (Kapiza C. et al., 2013).

Ліксисенатид та інсулін гларгін входять до складу першої фіксованої комбінації БІ/арГПП-1, яка є надійним та зручним методом контролю глікемії, зокрема резидуальної. Ефективність і безпечність даної комбінації оцінювали в дослідженні LixiLan-L (Aroda V.R. et al., 2016).

Відкрите рандомізоване дослідження охопило 736 пацієнтів із ЦД 2 типу. Критеріями включення була терапія БІ у дозі 15-40 Од/добу протягом ≥ 6 міс в якості монотерапії або в комбінації з ПЦЗП, рівень $HbA_{1c} \geq 7,5-10\%$ та ГПН ≤ 180 мг/дл. Залученим у дослідження пацієнтам було ініційовано та титровано інсулін гларгін протягом 6 тижнів. У подальшому учасники були рандомізовані на 2 групи: одна ($n=369$) продовжувала лікуватися інсуліном гларгін (iGlar) у комбінації з метформіном, друга ($n=367$) була переведена на фіксовану комбінацію гларгін + ліксисенатид (iGlarLixi) та метформіну.

Первинною кінцевою точкою було зниження рівня HbA_{1c} на 30-му тижні лікування. Вторинні кінцеві точки включали: відсоток пацієнтів, які досягли цільового рівня $HbA_{1c} < 7\%$; 2-годинні показники

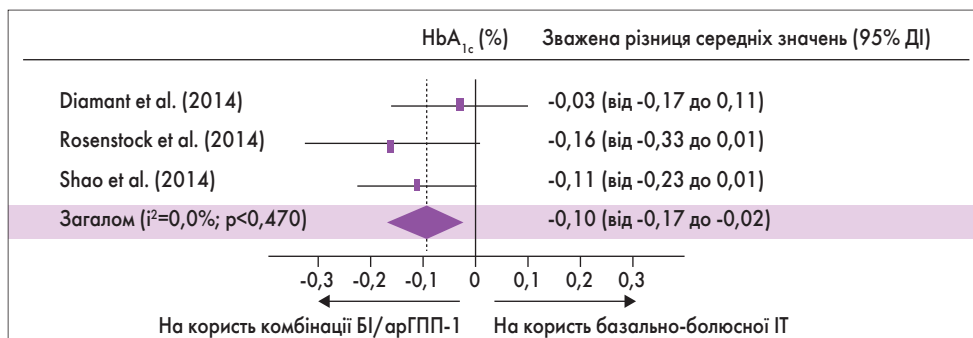


Рис. 4. Ефективність використання комбінації БІ/арГПП-1 та базально-болюсного режиму ІТ в пацієнтів із ЦД 2 типу

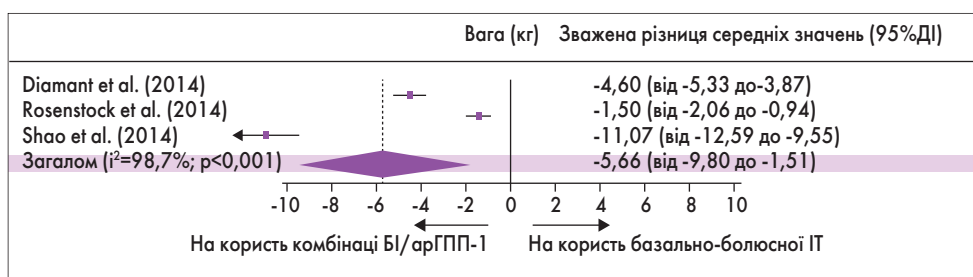


Рис. 5. Вплив комбінації БІ/арГПП-1 та базально-болюсного режиму ІТ на вагу пацієнтів із ЦД 2 типу

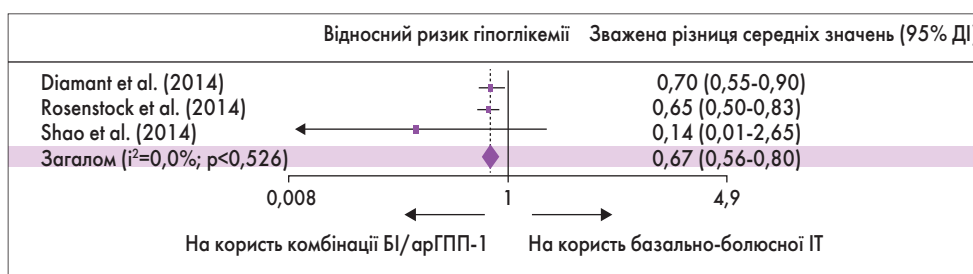


Рис. 6. Вплив комбінації БІ/арГПП-1 та базально-болюсного режиму ІТ на частоту гіпоглікемій у пацієнтів із ЦД 2 типу

Таблиця 1. Первинні та вторинні кінцеві точки ретроспективного аналізу ефективності застосування комбінації БІ/арГПП-1 у пацієнтів із ЦД 2 типу (Lin J. et al., 2016)			
Клінічні кінцеві точки	Прихильні до терапії (n=1238)	Не прихильні до терапії (n=6082)	Значення p
Середнє зниження HbA_{1c} %	0,80	-0,42	$p=0,032$
% пацієнтів із $HbA_{1c} < 7\%$	39	22	$p<0,001$
% пацієнтів із гіпоглікеміями	6,8	9,5	$p=0,002$

Таблиця 2. Порівняльна характеристика арГПП-1 короткої та тривалої дії (Meier J.J. et al., 2012)		
Параметри	АрГПП-1 короткої дії	АрГПП-1 тривалої дії
Представники	ексенатид, ліксисенатид	албіглютид, дулаглютид, ліраглутид
Період напіввиведення	2-5 год	Від 12 год до декількох днів
Рівень ГПН	Помірне зниження	Сильне зниження
Рівень ППГ	Сильне зниження	Помірне зниження
Секреція глюкагону	Зниження	Зниження
АТ	Зниження	Зниження
ЧСС	Не впливає або незначне підвищення (0-2 уд./хв)	Помірне підвищення (2-5 уд./хв)
Зниження ваги	1-5 кг	2-5 кг
Нудота	20-50%, зникає повільно (тижні-місяці)	20-40%, зникає швидко (приблизно -8 тиж)

Примітки: АТ – артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень.

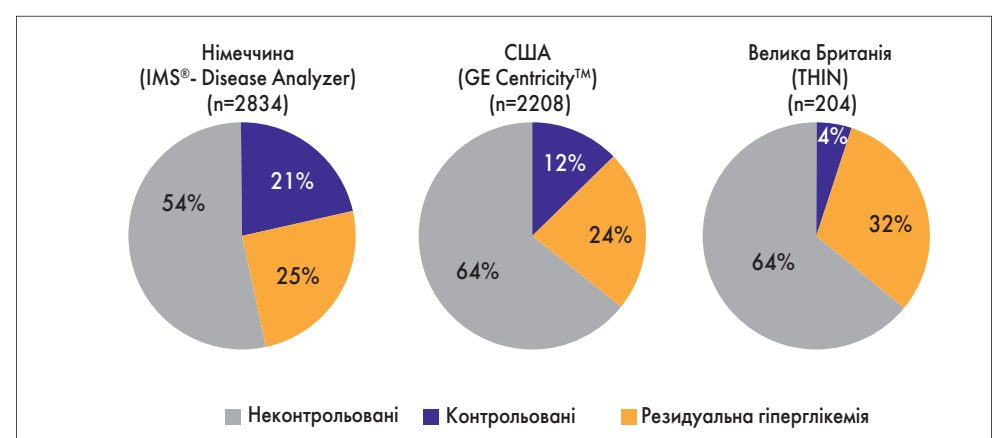


Рис. 7. Контроль глікемії в пацієнтів, які ініціювали терапію БІ протягом останніх 12 міс (Raccach et al., 2017)

ППГ; зміна маси тіла на 30-й тиж лікування; зміни 7-точкового глікемічного профілю, отриманого шляхом самостійного вимірювання рівня глюкози крові; комбіновану кінцеву точку. Кінцевими точками безпеки були частота епізодів симптоматичної гіпоглікемії та побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (плюс серцево-судинні події, алергічні реакції, панкреатичні ускладнення, лабораторні та основні показники життєдіяльності, антитіла до інсуліну та ліксисенатиду). Демографічні та вихідні клініко-лабораторні показники були зіставними в обох групах.

Пацієнтам, які отримували БІ у дозі <30 Од/добу, були видані жовті ручки iGlarLixi (10-40 Од); ті ж учасники дослідження, чия доза БІ була вища за 30 Од/добу, розпочали лікування відразу з оливкової ручки (30-60 Од).

У результаті на 30-му тиж терапії в пацієнтів із групи iGlarLixi спостерігалось статистично значуще зниження рівня HbA_{1c} від вихідного рівня проти пацієнтів із групи iGlar (-1,1% проти -0,6% відповідно; p<0,0001): середній кінцевий рівень HbA_{1c} сягнув 6,9% (52 ммоль/моль) проти 7,5% (58 ммоль/моль) відповідно (рис. 8).

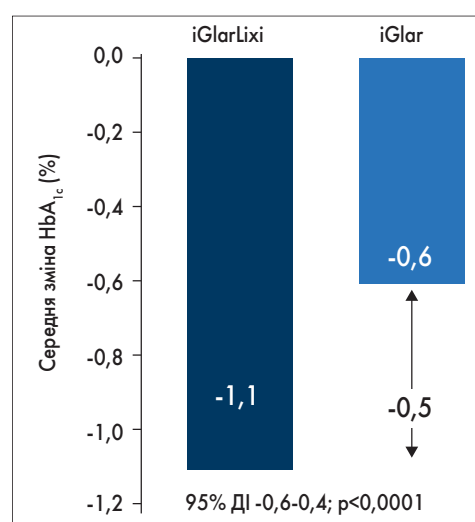


Рис. 8. Зниження рівня HbA_{1c} на 30-му тиж лікування (дослідження LixiLan-L)

Рівня HbA_{1c} <7,0% (53 ммоль/моль) досягли 55% пацієнтів із групи iGlarLixi проти 30% учасників із групи лікування iGlar. Середня вага тіла зменшилася на 0,7 кг на тлі терапії iGlarLixi та зросла на 0,7 кг при застосуванні iGlar (різниця склала 1,4 кг; p<0,0001). Частота задокументованих симптоматичних гіпоглікемії (<70 мг/дл) була порівняною між групами. Помірні шлунково-кишкові розлади виникали рідко, але були частішими при застосуванні iGlarLixi (Aroda V.R. et al., 2016).

На противагу з групою iGlar значно більша частка пацієнтів із ЦД 2 типу, недостатньо контрольованим за допомогою БІ, які отримували iGlarLixi, досягла глікемічних показників зі сприятливим впливом

на масу тіла, відсутністю додаткового ризику гіпоглікемії та низьким рівнем побічних ефектів із боку ШКТ (Aroda V.R. et al., 2016).

Ефективність та безпечність застосування iGlarLixi (Соліква) порівнювали з базально-болюсним режимом ІТ, використовуючи ретроспективний аналіз, підібраний за показником схильності, досліджень LixiLan-L та GetGoalDuo-2 (Meier J.J. et al., 2017; Tabak A.G. et al., 2020). У кожну з груп порівняння увійшло 195 пацієнтів, які мали порівнянні демографічні та вихідні характеристики глікемії.

У результаті було виявлено, що iGlarLixi (Соліква) ефективніше знижувала рівень HbA_{1c}: середня різниця між групами становила -0,28% (95% ДІ 0,13-0,43; p=0,0002). До того ж профіль безпеки iGlarLixi (Соліква) також мав переваги перед базально-болюсним режимом ІТ. Так, оцінена різниця зміни ваги між групами iGlarLixi (Соліква) та базально-болюсною ІТ становила -1,32 кг (95% ДІ 0,72-1,91; p<0,0001). Застосування iGlarLixi (Соліква) також було асоційоване з нижчим ризиком гіпоглікемії.

Таким чином, фіксована комбінація БІ та ліксисенатиду, представлена в препараті Соліква, має такі переваги (Rosenstock J. et al., 2016; Gough S. et al., 2014):

- досягнення цільових рівнів ГПН та ППГ, що покращує глікемічний контроль та зменшує ризик резидуальної гіперглікемії;
- відсутність додаткового ризику гіпоглікемії проти БІ (незважаючи на кращий глікемічний контроль);
- відсутність впливу або зниження маси тіла;
- повільна титрація знижує ризик побічних реакцій з боку ШКТ проти монотерапії арГПП-1;
- може успішно використовуватися пацієнтами, яким не підійшло лікування арГПП-1;
- простий режим використання, що підвищує прихильність пацієнтів до лікування.

Друга частина робочої програми заходу була присвячена аспектам практичного досвіду застосування фіксованої комбінації інсуліну гларгін та ліксисенатиду (Соліква) на прикладі клінічного випадку.

Клінічний випадок

Пацієнтка Ясмін, 54 роки, звернулася до клініки зі скаргами на прогресуюче збільшення маси тіла та недостатній контроль цукру крові, незважаючи на прийом трьох ПЦЗП та ін'єкції БІ. ЦД 2 типу діагностований пацієнтці 16 років тому. Важливими анамнестичними даними є професія Ясмін. Вона працює виконавчим асистентом, і «побічними ефектами» її роботи є нездорове харчування та малорухливий спосіб життя. Коморбідна

патологія включає ожиріння, дисліпідемію, гіпертонічну хворобу, неалкогольну жирову хворобу печінки та подагру.

Протягом останніх 4 років пацієнтка отримує таке лікування:

- метформін 1000 мг 2 р./день + глімепірид 4 мг/день + сітагліптин 100 мг/день;
- інсулін гларгін 42 Од ввечері;
- аторвастатин 40 мг 1 р./день, лізиноприл 40 мг 1 р./день, амлодипін 5 мг 1 р./день, гідрохлортiazид 25 мг 1 р./день, ацетилсаліцилова кислота 81 мг 1 р./день.

Результати фізикального огляду та лабораторних тестів

- АТ 124/73 мм рт. ст.; ІМТ [індекс маси тіла] 32,5 кг/м².
- HbA_{1c} 8,6% (6 та 12 міс тому був >8,5%).
- ГПН приблизно 6,7-7,8 ммоль/л; ППГ >13,9 ммоль/л.
- Діабетична ретинопатія.
- [швидкість клубочкової фільтрації] ШКФ 54 мл/хв/1,73 м².
- Мікроальбумінурія.

Цілі лікування

Як бачимо, показники ГПН пацієнтки близькі до цільових, однак ППГ при цьому значно підвищена. Велика кількість препаратів, які приймає Ясмін, викликає в неї занепокоєння й погано вписується в ритм її життя. Отже, необхідно скорегувати лікування для досягнення цільового рівня HbA_{1c} <7% та максимального спрощення режиму ЦЗТ.

Варіанти модифікації ЦЗТ

Терапевтичні опції включають:

- титрація БІ;
- додавання арГПП-1;
- перехід на фіксовану комбінацію БІ/арГПП-1 (Соліква);
- додавання прандіального інсуліну під час найбільшого прийому їжі;
- перехід на премікс-інсулін.

Оскільки пацієнтка скаржиться на прогресуючий набір маси тіла, її рівні ГПН близькі до цільового, а кількість ПЦЗП та ін'єкцій і без того погіршує якість її життя, титрація БІ, перехід на інсулін премікс або додавання прандіального інсуліну є не найкращими лікувальними режимами. Відповідно, потрібно призначити пацієнтці арГПП-1 або ж замінити БІ на фіксовану комбінацію Соліква.

Фіксована комбінація Соліква проти окремої ін'єкції арГПП-1: доказові дані

Ефективність глікемічного контролю при одночасному старті комбінації Соліква, якщо порівняти з віддаленим призначенням БІ та арГПП-1, оцінювалася в умовах реальної клінічної практики (Rosenstock J. et al., 2020). Пацієнтів було поділено на 5 груп:

- група А – її учасники почали використовувати арГПП-1 та БІ одночасно, інтервал <30 днів;

- група В – інтервал між БІ та арГПП-1 склав 30-90 днів;

- група С – 91-180 днів;
- група D – 181-270 днів;
- група E – 271-360 днів.

Вихідні демографічні та клінічні характеристики були порівняними в усіх групах.

У результаті виявилось, що пацієнти групи А частіше досягали цільового рівня HbA_{1c} проти учасників з інших груп. Крім того, пацієнти, які розпочали лікування БІ та арГПП-1 одночасно, також мали більшу ймовірність досягнення цільових рівнів глікемії, ніж ті, хто розпочав терапію в різні дні. Маса тіла знижувалася в усіх учасників дослідження через 6 та 12 міс терапії, за виключенням групи D – через 12 міс лікування.

Подібні результати були отримані в ще одному порівняльному ретроспективному дослідженні одночасного та відстроченого в часі застосування БІ та арГПП-1 (Peng X.V. et al., 2020).

Модифікація ЦЗТ

Після аналізу всіх переваг і недоліків Ясміні було призначено:

- iGlarLixi 30 Од перед сніданком (найбільший прийом їжі);
- самостійний моніторинг ГПН та титрація iGlarLixi по 2-4 Од до досягнення цільового рівня ГПН <5,6 ммоль/л;
- продовжити прийом метформіну, відмінити глімепірид та сітагліптин.

Ініціація та титрація препарату Соліква

Загальна схема ініціації та титрації препарату Соліква має такий вигляд. Якщо пацієнт отримував <30 Од БІ, треба починати з дози 20 Од (жовта ручка), а якщо >30 Од – з 30 Од (оливкова ручка).

Титрація дози проводиться 1 р./тиж, до цільових рівнів глікемії. Якщо ГПН >7,2 ммоль/л, ми додаємо 2 Од Солікви; якщо 4,4-7,2 ммоль/л – дозу не змінюємо; якщо <4,4 ммоль/л – дозу зменшуємо на 2 Од.

Контроль терапії

Протягом наступних 8 тиж поцієнтка дотримувалася дози iGlarLixi з 30 до 52 Од. При цьому ГПН коливалася в межах 5,0-6,1 ммоль/л. Не спостерігалось небажаних реакцій з боку ШКТ, епізодів гіпоглікемії, а маса тіла залишалася стабільною.

Через 6 міс після ініціації iGlarLixi було встановлено дозу 50 Од, рівень HbA_{1c} становив 7,2% (знизився на 1,4%), маса тіла знизилася на 2 кг, а режим терапії був зручним для пацієнтки.

Потенційні переваги iGlarLixi (Соліква) в різних клінічних ситуаціях

Фіксована комбінація в препараті Соліква має низку переваг не лише в описаному вище клінічному випадку. Результати досліджень підтвердили, що iGlarLixi однаково ефективний в досягненні глікемічних цілей незалежно від: вихідного рівня HbA_{1c} (Niemoeller E. et al., 2018); віку пацієнта; тривалості ЦД (Blonde L. et al., 2018); вихідного ІМТ пацієнта (Wysham C., 2017).

Таким чином, препарат Соліква є терапевтичною опцією, яка може допомогти подолати низку важливих перешкод у лікуванні ЦД 2 типу завдяки полегшенню досягнення цільових рівнів HbA_{1c} у пацієнтів, в яких базальний інсулін ± ПЦЗП виявилися недостатньо ефективними. При цьому фіксована комбінація добре переноситься, не чинить негативного впливу на масу тіла та ризик розвитку гіпоглікемії. Режим терапії у вигляді ін'єкції 1 р./день і легкість процесу титрації зменшують навантаження на пацієнта, що покращує його прихильність до терапії, а отже, і ефективність лікування.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ганна Кирпач

Питання — відповідь

Після закінчення доповіді доктор Francisco Javier Ampudia-Blasco (Франциско Хав'єр Ампудія-Бласко) відповів на запитання учасників заходу.

Чи потрібно госпіталізувати пацієнта при переході на препарат Соліква?

Ні. Зручний режим дозування та титрації дає можливість здійснювати перехід повністю амбулаторно.

Чи можна пацієнта, який отримує три ПЦЗП, відразу перевести на препарат Соліква без попереднього призначення базального інсуліну?

Так. Як уже зазначалося вище, більш рання та агресивна терапія з одночасним призначенням фіксованої комбінації забезпечує більш швидке та ефективне досягнення глікемічного контролю та зменшення при цьому кількості ПЦЗП (залишити лише метформін).

Чи можна призначити препарат Соліква пацієнтам із ЦД 2 типу та Covid-19?

Уже відомо, що неадекватний контроль глікемії в пацієнтів із ЦД 2 типу підвищує ризик смерті від Covid-19. Саме тому всім таким хворим необхідно інтенсифікувати терапію за допомогою або препарату

Соліква, або базально-болюсною інсулінотерапією. Вибір підходу залежить від метаболічного статусу пацієнта. Для осіб, які перебувають у катаболічному стані з проявами кетозидозу, більш доцільною буде базально-болюсна схема інтенсифікації, тоді як у хворих із переважанням анаболічних процесів перевагу варто надати препарату Соліква.

На одному з представлених графіків було зображено незначне зростання рівня глікемії на початку лікування препаратом Соліква. З чим це пов'язано?

Часто при переході на препарат Соліква пацієнт ініціює лікування з дози нижчої, ніж отримував до того. Так, якщо пацієнт отримував 28 Од інсуліну, його доза при переході на Солікву становитиме 20 Од. З щотижневим титруванням дози показники глікемії будуть стабілізуватися, однак це потрібно обов'язково пояснити хворому, для того щоб не знизити його прихильність до лікування.

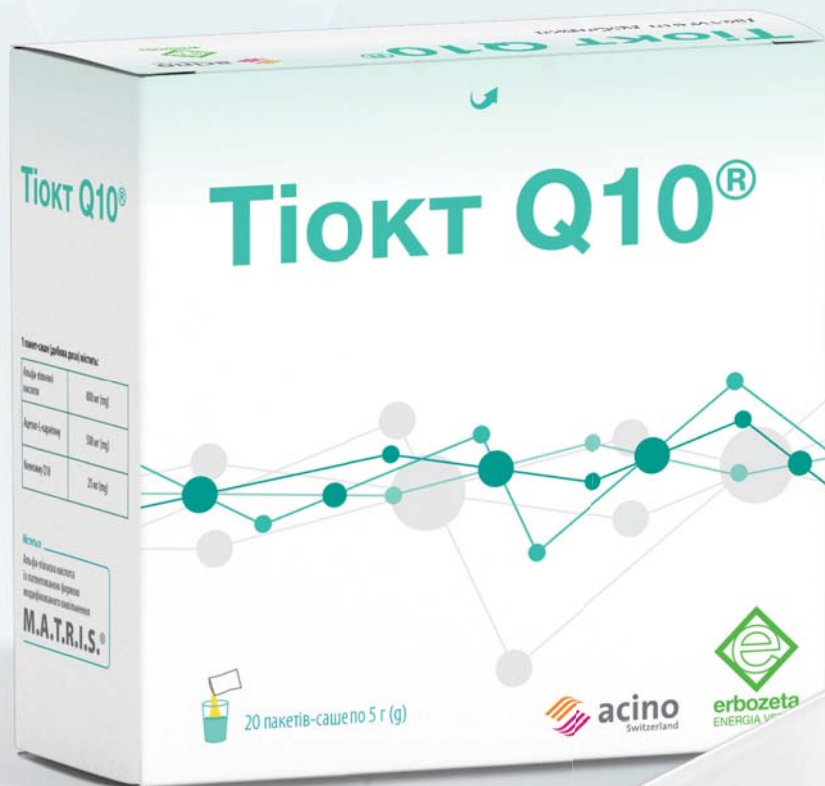
Ахілесовою п'ятою арГПП-1 є розвиток тахіфілаксії. Чи повідомлялося про випадки тахіфілаксії при використанні препарату Соліква?

Тахіфілаксія більш характерна для арГПП-1 тривалої дії. Завдяки короткому періоду напіввиведення ліксисенатиду подібні ефекти при його застосуванні спостерігаються вкрай рідко. На сьогодні не було фіксовано випадків тахіфілаксії при використанні препарату Соліква.

Тіокт Q10®



Максимальне дозування
тіоктової кислоти **800** мг¹



Коензиму
Q10
25 мг

Ацетил-
L-карнітину
500 мг

Тіоктової
кислоти
800 мг



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

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

**Зручна
форма
випуску
саше⁴**

1. Згідно даних ресурсу 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 персонализированной коррекции // Медицинский совет. — 2017. — № 17. — С. 72–80.

4. Листок-вкладыш.

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 симпозиумах.

Тіокт Q10®. Дієтична добавка. Склад: 1 пакет-саше (добова доза) містить: альфа-ліпоєвої кислоти — 800 мг (mg), ацетил-L-карнітину — 500 мг (mg), коензиму Q10 — 25 мг (mg), допоміжні речовини: наповнювач: мальтодекстрин; загущувач: ксантанова камедь; підсолоджувачі: ксиліт, стевіол глікозиди, сахаралоза; ароматизатор: натуральні ароматичні речовини, мальтодекстрин, гуміарабік; антизлежувач: кремнію діоксид; емульгатор: ефіри сахарози та жирних кислот. Без глютену. Без глюкози. Не містить лактози. 3 підсолоджувачами. Не є лікарським засобом. Спосіб споживання та рекомендована добова доза: дорослим по 1 саше на добу натще. Вміст одного саше розчинити у склянці води, ретельно перемішати до утворення однорідної суспензії. Тривалість споживання визначається лікарем індивідуально.

Альфа-ліпоєва кислота приймає участь в окислювальному декарбоксилюванні піровиноградної, α -кетоглутарової та інших α -кетокислот, приймає участь в утворенні ацетилкоферменту А. Ліпоєва кислота широко розповсюджена в природі,

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

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

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

Найменування та місцезнаходження імпортера (прийняття претензій від споживачів):

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

Інформація з листку-вкладишу дієтичної добавки Тіокт Q10®.

UA-TIOK-IMI-022020-004

Giovanni Pagano та ін.

Мітопротекторні клінічні стратегії в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу – системне захворювання, яке характеризується розвитком гіперглікемії, гіперліпідемії та резистентності організму до інсуліну. Такі патологічні зміни, як підвищення рівню глюкози в крові і використання енергетичного субстрату центральними й периферійними тканинами, зумовлює дисфункцію мітохондрій в різних органах. Мітохондрія знаходиться на перетині критичних клітинних шляхів, таких як метаболізм енергетичного субстрату, генерація активних форм кисню (АФК) і апоптоз (рис. 1). Саме порушення цих процесів унаслідок ЦД 2 типу призводить до дефіциту життєво важливих функцій, які включають метаболізм гепатоцитів, серцевий викид, скорочення скелетних м'язів, вироблення інсуліну β -клітинами і здоров'я нейронів.

Мітохондріальна функція має важливе значення для покращення перебігу захворювання. Декілька факторів пов'язані з дисфункцією мітохондрій, яка, своєю чергою, асоційована зі зменшенням вироблення енергії, що відбивається в зниженні доступності аденозинтрифосфату (АТФ) і підвищенні рівня лактату. Адекватне харчування під час і після захворювання може поліпшити функцію мітохондрій і покращити довгострокові фізичні та нейрокогнітивні результати до, після та під час захворювання.

Відомо, що мітохондрії схильні до різних генетичних і екологічних порушень, накопичення мутацій мітохондріальної ДНК (мтДНК) і виснаження числа копій мтДНК, що допомагає пояснити поширеність пов'язаних із мітохондріями захворювань, зокрема ЦД 2 типу. Мітохондріальна дисфункція (МДФ) та процес пошкодження й загибелі клітин тіла людини в результаті окислення – так званий окислювальний стрес (ОС) виникають як наслідок низки розладів; у декількох клінічних дослідженнях було зроблено спробу протидіяти ОС і МДФ шляхом призначення допоміжних засобів проти прогресування захворювання. Наш огляд спрямований на те, щоб зосередитися на двох, мабуть, віддалених захворюваннях, а саме на ЦД 2 типу і такому рідкісному генетичному захворюванні, як анемія Фанконі (ФА). Патогенетичні зв'язки між ЦД 2 типу і ФА включають високу поширеність діабету 2 типу в пацієнтів із ФА і доведену наявність ОС і МДФ при обох розладах. Останню фенотипну/патогенетичну ознаку, а саме МДФ, можна розглядати і як механістичну основу для обліку клінічних результатів при обох захворюваннях, і як передумову для клінічних досліджень, спрямованих на протидію МДФ. У разі ЦД 2 типу є гіпотеза щодо оцінки *in vivo* будь-якого зменшення мітохондріальних кофакторів або мітохондріальних поживних речовин (МПР), таких як α -ліпоева кислота (АЛК), коензим Q10 (коQ10) та l-карнітин (КАРН), з можливим комбінованим лікуванням на основі МПР. Що ж до ФА, поки що є дані стосовно МДФ, отримані в умовах *in vitro* або в ході молекулярних досліджень. Вони спонукають до необхідності підтвердити МДФ *in vivo* та розробити клінічні дослідження ефективності використання МПР для пом'якшення або затримки клінічного прогресу ФА.

Окислювально-відновні та мітохондріальні аномалії належать до серйозних розладів, які впливають на розвиток діабету, старіння, генетичних, неврологічних, психоневрологічних і серцево-судинних захворювань. Таким чином, у декількох клінічних дослідженнях із перемінним успіхом було зроблено спробу забезпечити ад'ювантне лікування, спрямоване на протидію розладів, пов'язаних з ОС/МДФ, за допомогою основних мітохондріальних кофакторів. На думку Wesselink та співавт., мітохондріально-орієнтоване лікування може забезпечити основну підтримку в прогресуванні захворювання при деяких розладах, асоційованих з ОС/МДФ. Ключовими молекулами в функціях мітохондрій визнали так звані МПР, АЛК, коQ10 і КАРН. Вони беруть участь у забезпеченні трьох основних функцій мітохондрій, а саме в циклі Кребса (АЛК), ланцюгах

перенесення електронів (коQ10) і перенесенні ацилкарнітину (КАРН).

Основні завдання мітохондрії закріплені на окислювальному метаболізмі поживних речовин при синтезі високоенергетичних молекул, таких як АТФ, тому активні форми кисню (АФК) є необхідним побічним продуктом цих біотрансформацій і викликають внутрішньомітохондріальний прооксидантний стан. Саме тому мітохондрії зазвичай розглядають як «силову установку» клітини і першу жертву цього прооксидантного стану. Використання МПР є еволюційним рішенням для мітохондріальної та клітинної виживаності. Вони виконують свою роль кофактора в енергетичному, прооксидантному метаболізмі і мають властивості сильних антиоксидантів.

ЦД 2 типу

Участь ОС в патогенезі ЦД 2 типу було продемонстровано в останні 30 років. Механістична роль ОС і МДФ в патогенезі ЦД 2 типу включає примітивне пошкодження β -клітин підшлункової залози (ПЗ) й такі

основні клінічні наслідки прогресування цього типу діабету, як мікро- і макроангіопатії і пошкодження сітківки.

Міжнародна федерація діабету (International Diabetes Federation – IDF) повідомляє, що число дорослих пацієнтів у віці 18-99 років із ЦД 2 типу в усьому світі становить 451 млн і що до 2045 року, при збереженні наявної тенденції, цей показник зросте до 693 млн. Підвищений ризик розвитку діабету 2 типу в осіб похилого й старечого віку і в людей з ожирінням, у поєднанні з епідеміологічними даними щодо збільшення у світовій популяції частки літнього населення, потребує глибокого розуміння молекулярних змін, що лежать в основі цих зв'язків. Багато вчених незалежно дійшли висновку, що МДФ стає причиною таких порушень, як швидке старіння організму, ожиріння і ЦД 2 типу. Ожиріння характеризується підвищеною концентрацією вільних жирних кислот (ЖК) у циркулюючій крові та накопиченням тріацилгліцерину в периферичних тканинах, що призводить до мітохондріальних наслідків – підвищеної

ліпотоксичності, підвищення ризику ОС і порушення енергетичного метаболізму субстрату та окисного фосфорилування (ОФ). МДФ грає особливу роль при ЦД 2 типу через її встановлений зв'язок з інсулінорезистентністю (ІР). Розглянемо більш детально структурні, функціональні та молекулярні зміни, які супроводжують дисфункцію мітохондрій при ЦД 2 типу в різних органах (рис. 2).

МДФ у травній системі

У хворих на ЦД 2 типу часто спостерігається печінкова дисфункція у вигляді неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Чи є НАЖХП причиною або наслідком діабетичної патології, залишається предметом дискусій; проте зміни в метаболізмі субстрату енергії печінки і мітохондріальної функції в пацієнтів із ЦД 2 типу з НАЖХП добре охарактеризовані. Найчастіше в цих пацієнтів виявляються дві серйозні метаболічні зміни – зниження чутливості печінки до інсуліну, що супроводжується підвищенням накопиченням жирової тканини в печінці. У пацієнтів з ожирінням, ІР та неалкогольним стеатогепатитом зазначають такі мітохондріальні порушення, як зниження максимального дихання, посилення мітохондріальної роз'єднаності та збільшення протонного витоку. Ці зміни підтверджуються зниженням умісту АТФ і обміну в печінці у хворих на ЦД 2 типу.

Кальцієвий гомеостаз робить свій внесок у функцію мітохондрій і чутливість до інсуліну в печінці. Ендоплазматичний ретикулум (ЕПР) має функціональний зв'язок із мітохондріями за допомогою приєднання мітофузіну-2. Ученими було виявлено, що ці взаємодії на пов'язаних із мітохондріями ЕПР мембранах (МАМ) відіграють основну роль у передачі сигналів інсуліну, хоча обговорюється питання про те, чи збільшується, чи зменшується зв'язування цих органел при ІР печінки. Нещодавно отримані результати продемонстрували, що спостерігається руйнування МАМ у скелетних м'язах пацієнтів із ЦД 2 типу.

МДФ у м'язово-скелетній системі

Резистентність до інсуліну скелетних м'язів є центральним фактором патогенезу ЦД 2 типу. Учені ретельно дослідили системний метаболізм мітохондрій

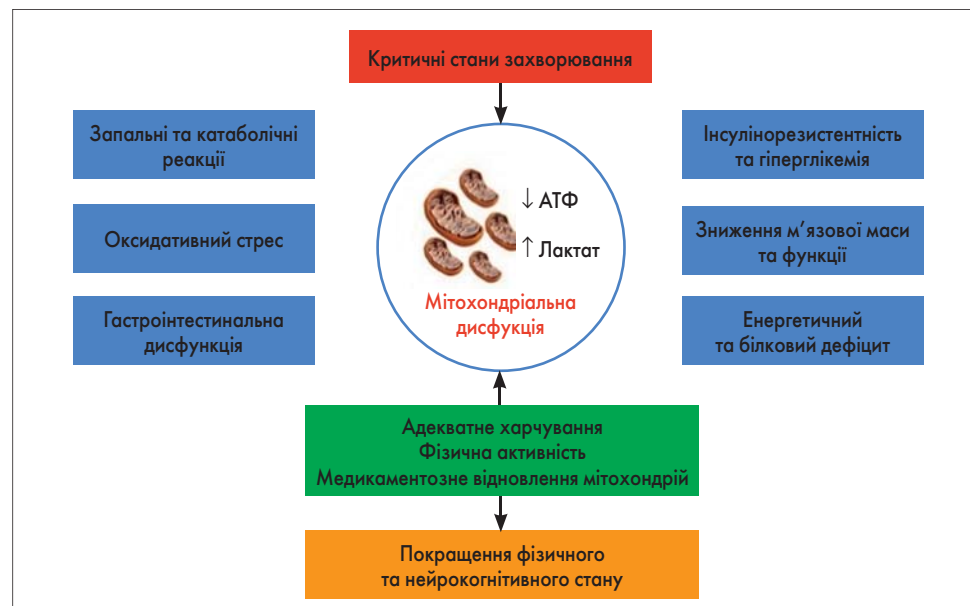


Рис. 1. Фактори, які впливають на функцію мітохондрій під час і після захворювання

Продовження на стор. 40.

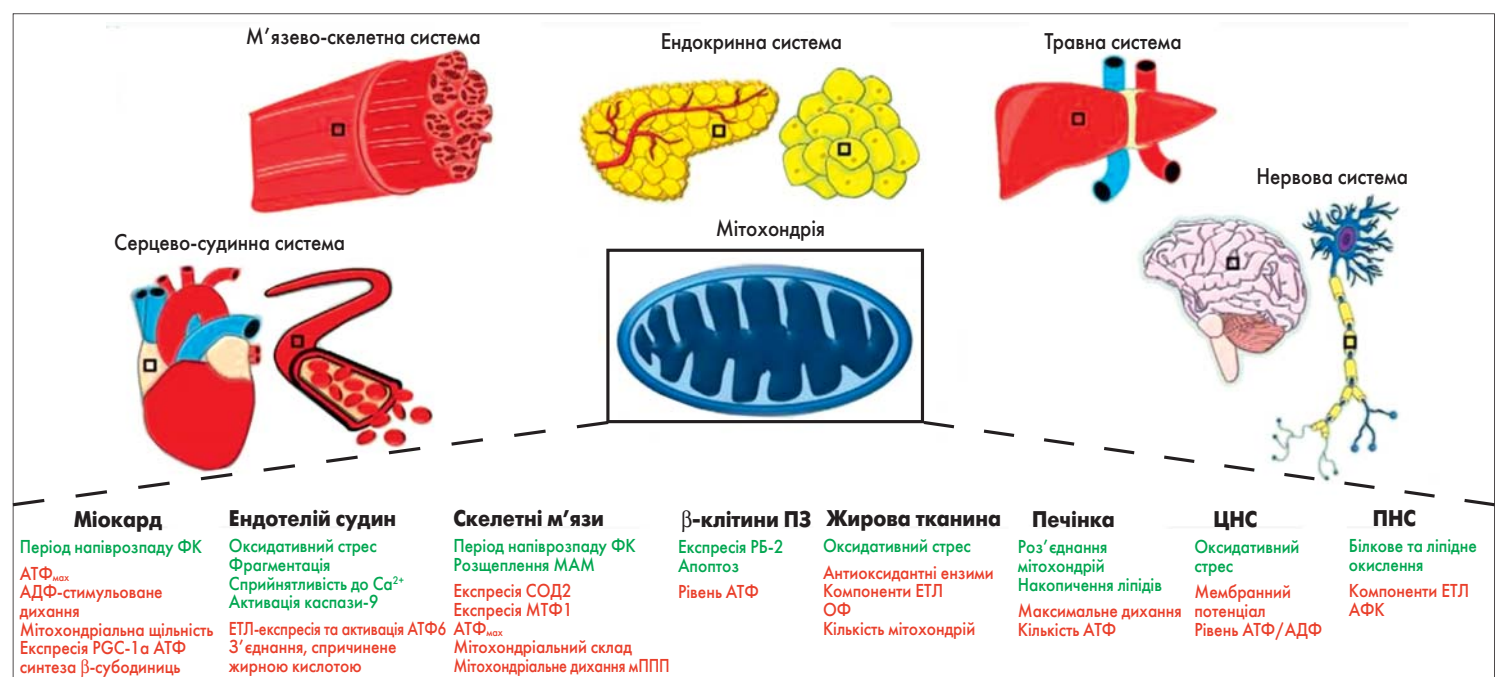


Рис. 2. Дисфункція мітохондрій за системами органів при ЦД 2 типу (структурні, функціональні та молекулярні зміни в мітохондріях у декількох діабетичних моделях. Зелений шрифт вказує на збільшення змін, червоний – на їх зменшення)

Примітки: АТФ_{max} – максимальна швидкість синтезу АТФ; ЦНС – центральна нервова система; ДКГ – ганглії дорсальних корінців; ЕТЛ – електронно-транспортний ланцюг; МАМ – мітохондріально-асоційована ендоплазматичний ретикулум (ЕПР) мембрана; МТФ1 – мітофузін-1; мПП – мітохондріальна пара перехідної проникності; ФК – фосфокреатин; РGS-1а – пероксисомальний проліфератор-активатор рецептору- γ та їх коактиватор-1 α ; ПНС – периферична нервова система; СОД2 – супероксиддисмутаза 2; Р5-2 – роз'єднувач білок 2.

Мітопротекторні клінічні стратегії в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Продовження. Початок на стор. 39.

скелетних м'язів у цієї групи хворих. Ця дисфункція характеризується різними методами як *in vivo*, так і *ex vivo*. У дослідженні в пацієнтів із ЦД 2 типу, відібраних за індексом маси тіла, період напіврозпаду відновлення ФК *musculus vastus lateralis* був на 45% більше, ніж у контрольної групи. Ці результати підтверджуються виявленням в окремій групі зниження АТФ_{max}, що оцінюється по відновленню ФК у *musculus vastus lateralis* у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Вплив фізичних вправ на зворотні зміни МДФ

Було показано, що фізичні вправи не тільки покращують чутливість до інсуліну в пацієнтів із ЦД 2 типу, але й допомагають відновити функцію мітохондрій. Фактично, мітохондріальна функція *in vivo*, знижена у хворих на ЦД 2 типу, нормалізувалася завдяки тренуванням до контрольних рівнів. В окремому дослідженні за програмою зниження ваги в пацієнтів із ЦД 2 типу, яка включала ≥4 дні фізичних вправ із максимальною частотою серцевих скорочень 60-70%, виявили збільшення щільності мітохондрій скелетних м'язів, розмір, зміст кардіоліпіну, мтДНК, активність цитрат-синтази. Ван Тіен та співавт. зазначили, що після року тренувань двічі на тиждень у пацієнтів із тривалим перебігом діабету 2 типу спостерігалася підвищена константа швидкості відновлення ФК, щільність мітохондрій та активність комплексу I *musculus vastus lateralis*. Фізичні вправи не лише надають позитивний ефект у згаданій групі пацієнтів (зниження вмісту жиру в печінці, поліпшення функції β-клітин, посилення функції ендотелію, поліпшення структури і функції серця та сповільнення розвитку діабетичної периферичної невропатії), а й покращують чутливість до інсуліну і функцію мітохондрій скелетних м'язів як у здорових осіб, так і в учасників із недіабетичним ожирінням.

МДФ в ендокринологічній системі

Бета-клітини ПЗ реагують на потреби організму в інсуліні відповідно до рівня глюкози. Коли будь-яка з регуляторних функцій порушується, виникають порушення системного метаболізму. У стані метаболічного гомеостазу тимчасові коливання рівня глюкози в крові легко коригуються невеликими змінами секреції інсуліну. Але на тлі ЦД 2 типу хронічний вплив гіперглікемії та гіперліпідемії погіршує функцію β-клітин. З огляду на результати численних досліджень, учені визначили ключові чинники цього процесу – мітохондріальні структурні або функціональні порушення. Було показано, що β-клітини ПЗ у пацієнтів із діабетом мають підвищену експресію комплексів електронного транспортного ланцюга (ЕТС) I і V, хоча рівні АТФ і співвідношення АТФ/АДФ знижуються. Науковці пояснили цей парадокс підвищеною експресією РБ-2 в діабетичних острівцевих клітинах, в яких стимульована глюкозою продукція інсуліну була знижена. Важлива роль мітохондрій в забезпеченні нормальної функції β-клітин підтверджується також віковою втратою мтДНК, що відповідає зниженню секреції

інсуліну. У цілому мітохондрії β-клітин ПЗ відіграють динамічну роль у процесі секреції інсуліну.

Жирова тканина, яку часто ігнорують як пасивний орган, чутлива до інсуліну і має високу динаміку і гостру чутливість до різних факторів довкілля. Зв'язок між ожирінням і ЦД 2 типу забезпечує достатню мотивацію для вивчення того, як популяції адипоцитів змінюються в умовах діабету. Однією з таких змін, характерних для жирової тканини хворих на ЦД 2 типу, є порушення мітохондріальної функції, а саме – підвищення мітохондріальної АФК та пригнічення мітохондріальних антиоксидантних ферментів. Також було показано, що багато компонентів ЕТС знижують експресію в вісцеральних жирових мітохондріях жінок із ЦД 2 типу

МДФ у серцево-судинній системі

Під час обстеження серцевого м'яза спостерігалася посилення ОС, підвищення АФК і фрагментація мітохондріального ланцюга в тканині правого передсердя в пацієнтів із діабетом, що, імовірно, призвело до розвитку дисфункції. При збільшенні метаболічного стресу міокард стає більш сприйнятливим до Ca²⁺, що індуковане мітохондріальною проникністю і подальшою активацією шляху власного апоптозу.

В ендотелії судин, через поділ мітохондрій, виявлено підвищене накопичення мітохондріальних АДФ, і можливо, наслідками цих порушень є структурні аномалії та зниження антиоксидантного захисту.

Для протидії ОС, асоційованому з ЦД 2 типу, було запропоновано використання декількох антиоксидантів. У нещодавніх дослідженнях додатково вивчалася МДФ як характерна ознака ЦД 2 типу, у той час як механістична роль метформіну й рослинного антидіабетичного препарату була пов'язана з поліпшенням функції мітохондрій.

Як передбачив Люфт у 1994 р., у «мітохондріальній медицині» – великий потенціал, за останні роки зросла кількість базових і клінічних досліджень, в яких вивчали внутрішньоклітинні порушення при різних розладах організму, зокрема ЦД 2 типу. Аналіз наявної інформації показує перспективи використання ад'ювантної терапії, націленої на відновлення мітохондрій.

З огляду на визнання важливої ролі МПР у регуляції функцій мітохондрій, велика кількість літератури присвячена позитивним результатам лікування пацієнтів із діабетом за допомогою таких МПР, як АЛК, або коQ10, або КАРН. Ці дані узагальнені в таблиці.

Безпека і токсичність МПР АЛК

α-Ліпоева кислота синтезується *de novo* в мітохондріях з 8-вуглецевої жирної (октанової) кислоти і функціонує в якості кофактора для декількох мітохондріальних комплексів, залучених у цикл трикарбонових кислот. Однак через деякі відмінності лише R-ліпоева кислота синтезується ендегенно і ковалентно пов'язана з ацил-білком-носієм в кожному мультиферментному комплексі. АЛК – природний коензим мітохондрій мультиензимного комплексу, який каталізує окисне декарбоксилювання α-кетокислот, таких як піруват і α-кетоглутарат. АЛК є

На вітчизняному фармацевтичному ринку є препарат Тіокт Q10® від компанії Acino Group (Швейцарія). Тіокт Q10® у своєму складі містить α-ліпоеву кислоту, ацетил L-карнітину гідрохлорид, коензим Q10. Це ретельно підібрана комбінація інгредієнтів, призначених для підтримки нормального функціонування органів, тканин і клітин, а також як джерело енергії забезпечення життєдіяльності організму.

Препарат Тіокт Q10® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джерело α-ліпоевої кислоти, L-карнітину і коензиму Q10. Компоненти, що входять до складу препарату Тіокт Q10®, сприяють підтримці нормального енергетичного метаболізму, обміну глюкози та ліпідів (відіграють важливу роль в утилізації вуглеводів і здійсненні нормального енергетичного обміну, покращують «енергетичний статус» клітин), мають цитопротекторні властивості; підтримують нормальну дезінтоксикаційну функцію печінки.

потужним антиоксидантом, що визначає можливість її терапевтичного використання при різних розладах організму, пов'язаних з ОС та МДФ. АЛК може пригнічувати активність клітин, що визначають імунну відповідь шляхом інгібування в них інтерлейкінів і стимуляції цАМФ. Нейропротекторні можливості АЛК реалізуються за рахунок поліпшення функції мітохондрій.

Таким чином, аналіз експериментальних і клінічних досліджень свідчить про універсальність антиоксидантної дії АЛК у судинному руслі й цитоплазмі клітинних структур різних органів і можливість за допомогою АЛК впливати на запалення, апоптоз, кровотік, ендотеліальну дисфункцію, активацію нейротрансмітерів та метаболічні процеси.

КоQ10

Коензим Q10 – природне та незамінне з'єднання, присутнє в мітохондріях. Синтез коQ10 починається з тирозину або фенілаланіну для синтезу 4-гідроксibenзоату і бензохінону з подальшим синтезом бічного ланцюга поліізопреноїду з ацетил-коензиму А (КоА). Бензохінонова група коQ10 є ключовою для її функції в активації системи ОФ у мітохондріях і АТФ. Отримання електронів із відновлювальних еквівалентів допомагає генерувати ЖК і метаболізм глюкози, тоді як перенесення протонів із мітохондріального матриксу в міжмембранний простір створює градієнт протонів через внутрішню мембрану мітохондрій. Ця особливість також допомагає коQ10 транспортувати протони через лізосомальні мембрани для підтримки оптимального рН.

Використання коQ10 в якості харчової добавки має дуже низьку токсичність і не викликає серйозних побічних ефектів. Прийнятна добова доза становить 12 мг/кг/день. Вона розрахована за рівнем неспостережуваного несприятливого ефекту (NOAEL) 1200 мг/кг/день, отриманого за результатами 52-тижневого дослідження хронічної токсичності на щурах, що рівноцінно 720 мг/день для людини вагою 60 кг (Hidaka et al.). Крім того, введення екзогенного коQ10 не пригнічує його фізіологічну продукцію. У нещодавньому дослідженні Galeshkalami та співавт. повідомили про переваги комбінації АЛК і коQ10 при експериментальній діабетичній невропатії шляхом модулювання ОС і апоптозу.

КАРН

Карнітин – природна речовина, яка в основному синтезується в печінці в його L-формі з лізину і метіоніну і транспортується через кровоток до серцевих і скелетних м'язів. КАРН необхідний для β-окислення мітохондріальних ЖК і транспорту довголанцюгових жирних кислот через внутрішню мембрану мітохондрій у формі ацилкарнітину, де вони можуть метаболізуватися для отримання енергії.

З часу відкриття КАРН і його активного стереоізомеру ацетил-L-карнітину (ALK) використовувалися в багатьох дослідженнях за участю пацієнтів – окремо або в складі комбінованої терапії. Використання КАРН у клінічних дослідженнях, які включали хворобу Альцгеймера, депресію, старіння, діабет, ішемію та інші неврологічні захворювання, не супроводжувалося повідомленнями про серйозні токсичні ефекти. КАРН/АЛК та різні хімічні аналоги широко

використовувалися як допоміжні засоби при неврологічних розладах або для запобігання несприятливим явищам на тлі різних хіміотерапевтичних методів лікування, таких як зменшення пошкодження головного мозку після гіпоксичної ішемії в новонароджених шурів. Song та співавт. проаналізували результати рандомізованих контрольованих досліджень і повідомили, що КАРН добре переноситься пацієнтами з хронічною серцевою недостатністю, покращує перебіг захворювання та функцію серця.

Антиоксидантну терапію (АОТ) за правом можна вважати патогенетичною, оскільки роль вільних радикалів у патогенезі ЦД 2 типу та його ускладнень сьогодні не викликає сумнівів, і розглядати як один з обов'язкових компонентів комплексного лікування.

Сучасна АОТ представлена різними препаратами (препарати тіоктової кислоти (ТК), α-токоферолу, вітаміну С, селену та ін.), які широко застосовують для лікування захворювань, асоційованих з ОС та МДФ.

Антиоксиданти необхідні на різних «лініях захисту»: у позаклітинній рідині, на мембрані і в цитоплазмі клітини. Захист внутрішньоклітинних структур здійснюють сполуки, які розчиняються як у воді, так і в жирах, оскільки вони спочатку мають проникнути крізь мембрану клітини, а потім розчинитися в цитоплазмі. До таких речовин належить і ТК, представлена в усіх середовищах: позаклітинній рідині, мембрані й цитоплазмі.

Недостатність ендегенного антиоксидантного захисту при високій активності процесів вільнорадикального окислення зумовлює доцільність включення в схему терапії антиоксидантних препаратів, зокрема ТК. З позицій доказової медицини ТК зарекомендувала себе як ефективний препарат для лікування полінейропатії (наймасштабніші клінічні дослідження з цього питання – ALADIN, 1995; DEKAN, 1997).

ТК представлена в якості кофактора в багатоферментних комплексах і мітохондріальних ферментах, які каталізують окислювальне декарбоксилювання пірувату та інших А-кетокислот. Відновлена форма ТК є сильним відновником регенерації окислених антиоксидантів, таких як аскорбат, глутатіон, коензим Q10 і вітамін Е.

Основною формою ТК, яка взаємодіє з вільними радикалами, є дигідроліпоева кислота. Наявність антиоксидантного ефекту зумовлено присутністю в молекулі двох тіолових груп і здатністю пов'язувати молекули радикалів та іонів металів, що входять до складу ферментів – каталізаторів окислення. Застосування ТК супроводжується підвищенням синтезу глутатіону – важливого ендегенного антиоксиданту.

Усі наведені в цьому огляді докази щодо вирішальної ролі ОС та МДФ у визначенні відновлення після чи під час перебігу захворювання є переконливими. Оскільки базові механізми включають різні шляхи й процеси, стратегії з кількома цілями найкраще підходять для усунення дисбалансів.

За матеріалами Giovanni Pagano et al. Mitoprotective Clinical Strategies in Type 2 Diabetes and Fanconi Anemia Patients: Suggestions for Clinical Management of Mitochondrial Dysfunction Antioxidants. – 2020, 9, 82.

Реферативний огляд підготувала **Юлія Золотухіна**.

Повну версію дивіться на сайті: <http://www.mdpi.com/journal/antioxidants>

Таблиця. Узагальнені дані клінічних досліджень ефективності ад'ювантного лікування за допомогою МПР

МПР	Кількість пацієнтів, n	Коефіцієнт позитивної динаміки
АЛК	+2980	0,93
КоQ10	370	0,89
(Ацил) КАРН	1894	1,00

Метформін — нововиявлені властивості «класичного» цукрознижувального препарату

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу – хронічне ендокринне захворювання, яке потребує тривалої терапії та може призводити до тяжких наслідків. Адекватне лікування ЦД 2 типу здатне значуще покращити якість та тривалість життя, а також зменшити ризик розвитку ускладнень. Метформін – найвідоміший цукрознижувальний препарат першої лінії та базова терапія лікування предіабету та ЦД 2 типу. Крім того, застосування метформіну асоціюється зі зниженням серцево-судинного ризику (ССР), а також нормалізацією ліпідного профілю та маси тіла в осіб з ожирінням. Протизапальні та імунорегуляторні властивості метформіну посилюють інтерес до його вивчення в аспекті менеджменту COVID-19 у пацієнтів із предіабетом / ЦД 2 типу. Численні дослідження продемонстрували потенціал препарату щодо зменшення тяжкості перебігу COVID-19. У матеріалі наведені сучасні дані стосовно актуальності проблеми ЦД 2 типу, а також мультимодальних властивостей класичного цукрознижувального препарату метформіну – золотого стандарту лікування ЦД.

Цукровий діабет: актуальність проблеми та поширеність захворювання

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), з 1980 по 2014 рік кількість хворих на ЦД зросла зі 108 до 422 млн, а глобальна поширеність захворювання серед осіб старше 18 років – з 4,7 до 8,5%. Поширеність ЦД у світовій популяції в 2019 році становила 463 млн осіб. За прогнозами, до 2030 року кількість пацієнтів із ЦД становитиме 578 млн, до 2045-го – до 700 млн (Saeedi P. et al., 2019). У країнах із низьким та середнім рівнем доходу спостерігається більш стрімке зростання поширеності ЦД проти економічно розвинених країн.

Щодо ситуації в Україні, то, згідно з даними Центру громадського здоров'я (ЦГЗ), поширеність ЦД за останні 10 років збільшилася наполовину. На сьогодні ЦД діагностований у більш як 1,5 млн українських громадян.

ЦД – захворювання, асоційоване з серйозними наслідками для здоров'я людини, негативно впливає на якість життя, значуще скорочує його тривалість. За даними ЦГЗ, проведення щороку понад 70% ампутацій ніжніх кінцівок через таке тяжке ускладнення ЦД, як синдром діабетичної стопи, є результатом погано контрольованого ЦД. У 2016 р. саме діабет став причиною 1,6 млн смертей у світі.

З початком пандемії COVID-19 ЦД визначено одним із факторів тяжкого перебігу коронавірусної інфекції. Так, летальність, пов'язана з COVID-19, вище в осіб із ЦД, серцево-судинними, хронічними респіраторними захворюваннями та онкопатологією (Pashkovska N.V. et al., 2020). Адекватна цукрознижувальна терапія (ЦЗТ) дає можливість запобігти розвитку ускладнень ЦД або сповільнити їх прогресування. Усі сучасні гайдлайни наукових спільнот щодо менеджменту COVID-19 наголошують на важливості належного контролю глікемії під час пандемії коронавірусної інфекції, оскільки це може сприяти зниженню ризику тяжкого її перебігу.

У менеджменті ЦД 2 типу метформін застосовується з 1950-х років. Препарат призначають як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з препаратами сульфонілсечовини (ПСС), тіазоліндіонами та інсуліном. Крім цукрознижувального ефекту доведена роль метформіну в корекції кардіоваскулярного ризику, нормалізації маси тіла та рівня ліпідів у сироватці крові.

Метформін – бігуанід із цукрознижувальною та гіполіпідемічною дією, який сприяє зниженню ССР та нормалізації маси тіла. Сьогодні

фармакологічна індустрія презентує багато нових гіпоглікемічних засобів, які конкурують із «класичними» пероральними цукрознижувальними препаратами (ЦЗП). Проте, згідно із сучасними рекомендаціями, метформін продовжує залишатися препаратом першого вибору в менеджменті ЦД 2 типу та метаболічного синдрому.

Метформін сприяє ефективній нормалізації рівня цукру в крові та має хороши профіль безпеки (Ali Hasanpour Dehkordi et al., 2019). Корекція гіперглікемії за допомогою метформіну відбувається завдяки:

- пригніченню вироблення глюкози в печінці шляхом гальмування глюконеогенезу і глікогенолізу;
- збільшенню засвоюваності та розподілу глюкози в м'язах унаслідок підвищення їхньої чутливості до інсуліну;
- посиленню захоплення та утилізації глюкози в периферичних тканинах;
- зниженню абсорбції глюкози в кишечнику.

За даними Deborah J. Wexler та співавт. (2020), метформін пригнічує глюконеогенез шляхом інгібування специфічної мітохондріальної ізоформи гліцерофосфатдегідрогенази (mGPD) – ферменту, відповідального за перетворення гліцерофосфату в дигідроксиацетонфосфат, тим самим перешкоджаючи глюконеогенезу. Крім того, інгібування mGPD веде до накопичення цитоплазматичного NADH (відновлена форма нікотинамідаденіндинуклеотиду) та зменшення перетворення лактату в піруват, пригнічуючи участь лактату в глюконеогенезі. Таким чином, метформін сприяє ефективній нормалізації рівня глюкози в крові. Контроль глікемії є важливим фактором запобігання прогресуванню ЦД та розвитку його ускладнень.

Метформін та нормалізація рівня ліпідів крові

Метформін сприяє активації ферменту AMP-активованої протеїнкінази (AMPK) у гепатоцитах, що приводить до зниження концентрації ліпідів у сироватці крові (Zhou G., 2001). AMPK-залежне фосфорилування карбоксилаз ацетил-CoA Acc1 та Acc2 пригнічує ліпогенез та знижує синтез жирних кислот (ЖК) у печінці та м'язах (Fullerton M.D., 2013).

У дослідженні Szu Han Lin та співавт. (2018) прийом метформіну асоціювався зі зниженням рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) – у середньому зі 111 мг/дл до 102 мг/дл через 6 міс (p<0,001), тригліцеридів (ТГ) – у середньому зі 132 мг/дл до 122 мг/дл через 12 міс (p=0,046) та збільшенням

рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) – у середньому із 45,1 мг/дл до 46,9 мг/дл через 12 міс (p=0,02).

Отже, гіполіпідемічна активність метформіну характеризується зменшенням концентрації ТГ та вільних ЖК у сироватці крові, незначним зниженням концентрації ЛПНЩ та збільшенням рівня ЛПВЩ (Wu M.S., 1990).

Метформін та серцево-судинний ризик

У пацієнтів із ЦД 2 типу, які лікуються метформіном, зазначається менший рівень серцево-судинних ускладнень, зокрема інфаркту міокарда, гіпертрофії та діабетичної кардіоміопатії (Foretz M. et al., 2014).

Прийом метформіну асоціюється зі зниженням ССР в певних груп населення:

1. У проспективному дослідженні UKPDS (the United Kingdom Prospective Diabetes Study) пацієнти з ожирінням, яким в якості першого цукрознижувального препарату призначали метформін, а не ПСС або інсулінотерапію, мали більш низький ризик макросудинних та мікросудинних ускладнень ЦД 2 типу, а також загальний рівень смертності (The Lancet, 1998).

2. В іншому дослідженні учасникам, які отримували інсулінотерапію, рандомно призначали метформін або плацебо. Через 4 роки спостереження середній рівень A1C (7,5 і 7,9% відповідно) та маса тіла (85 і 90 кг відповідно) були значно нижчими в групі метформіну. Крім того, у цій групі спостерігалось зниження ризику досягнення вторинної макроваскулярної кінцевої точки дослідження, яка включала 13 судинних подій (у тому числі інфаркт міокарда, серцеву недостатність, інсульт, ампутацію та раптову смерть) (Кооу А. et al., 2009).

Метааналіз 170 наукових досліджень і 25 спостережень з оцінки впливу ЦЗП на серцево-судинну смертність у пацієнтів із ЦД 2 типу застосування метформіну асоціювалося з меншим рівнем серцево-судинної смертності, якщо порівняти з монотерапією за допомогою ПСС (Maruthur N.M. et al., 2016).

У китайському дослідженні пацієнтам з ішемічною хворобою серця (ІХС) та ЦД 2 типу рандомно призначали метформін або гліпізид. Модифікація способу життя та інше лікування ІХС в обох групах були зіставними. Три роки потому середній досягнутий рівень A1C у групах був однаковим (7 та 7,1% відповідно). Проте маса тіла, окружність талії та індекс маси тіла (ІМТ) були значно нижчими в групі прийому метформіну. Через 5 років спостереження в групі метформіну зазначався нижчий рівень серцево-судинних подій,

інсультів, артеріальної ревазуляризації та смертності. Результати дослідження демонструють переваги застосування метформіну, особливо в пацієнтів з ІХС.

Метформін та нормалізація маси тіла

Дисглікемія напряму пов'язана з надмірною масою тіла або ожирінням (Golay A., 2005). Згідно з даними Diabetes Prevention Program, середній ІМТ в учасників із порушенням толерантності до глюкози становив 34 кг/м², тоді як за результатами фінського дослідження FDPS (Finnish Diabetes Prevention Study) – 31 кг/м² (що в обох випадках відповідає діагнозу ожиріння класу I згідно з критеріями ВООЗ). Більшість пацієнтів із ЦД 2 типу мають надмірну масу тіла або ожиріння. Нещодавні дослідження виявили, що 75% хворих на ЦД 2 типу в Бразилії мають надмірну масу тіла (ІМТ >25 кг/м²) і 30% страждають на ожиріння (Gomes M. de B. et al., 2006). У Великій Британії (Daousi C. et al., 2006) та США (Centers for Disease Control and Prevention, 1999-2002) надмірну масу тіла й ожиріння зафіксовано у 85% та 86% осіб із ЦД 2 типу відповідно. Неабияку тривогу в лікарів викликає швидке зростання у світовій популяції поширеності як ожиріння, так і діабету.

Нормалізація маси тіла – один із ключових елементів менеджменту ЦД 2 типу. Зі свого боку, застосування метформіну асоціюється з нормалізацією маси тіла в пацієнтів із ЦД 2 типу та ожирінням. Найдовше британське проспективне багатоцентрове рандомізоване дослідження ЦД UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study) тривало більше 10 років. В учасників дослідження, які дотримувалися дієтичного харчування, за час випробування середній приріст маси тіла становив приблизно 2 кг, тоді як у групі метформіну – 1,5 кг, а в групі глібенкламиду – 4 кг (The Lancet, 1998).

Згідно з результатами дослідження Fuhai Hui та співавт. (2019) прийом метформіну асоціювався зі зниженням ІМТ в усіх підгрупах учасників (як у підлітків, так і в дорослих).

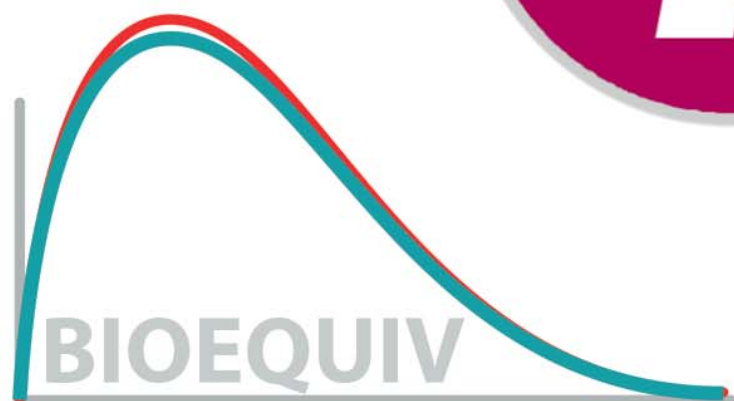
Метформін може впливати на розподіл жиру в організмі в пацієнтів із ЦД 2 типу. Аналіз рандомізованого дослідження тривалістю 26 тиж (рівень доказовості А) продемонстрував, що прийом метформіну асоціюється зі значущим зменшенням маси вісцерального жиру проти плацебо (Hällsten K., 2002). Як показали результати комп'ютерної томографії, в учасників дослідження маса вісцерального жиру та підшкірної жирової клітковини на тлі прийому метформіну

Продовження на стор. 43.

Перевірений захист при ЦД 2*



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!



**БІОЕКВІВАЛЕНТНИЙ
ОРИГІНАЛЬНОМУ
МЕТФОРМІНУ**



ЦД - цукровий діабет
ЗХ - загальний холестерин
ЛПНЩ - ліпопротеїди низької щільності
ТГ - тригліцериди

* American Diabetes Association:
Standards of Medical Care in Diabetes. 2020

Інформацію надано скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
РП МОЗ України №UA/18164/01/01, №UA/18164/01/02, №UA/18164/01/03 від 26.06.2020.

1. Гарантований контроль рівня глюкози;
2. Зменшення інсулінорезистентності;
3. Клінічно доведене зниження кардіоваскулярного ризику;
4. Знижує рівень ЗХ, ЛПНЩ, ТГ;
5. Сприяє зменшенню маси тіла.



Метформін — нововиявлені властивості «класичного» цукрознижувального препарату

Продовження. Початок на стор. 41.

зменшилися в середньому на 16% та 6% відповідно (Kurukulasuriya R., 1999).

Численні дослідження підтвердили наявність взаємозв'язку між прийомом метформіну та зниженням ІМТ, що сприятливо впливає на перебіг ЦД 2 типу та зниження рівня ССР.

Метформін і COVID-19: протизапальні та імуномодулюючі властивості

ЦД 2 типу асоціюється з тяжким клінічним перебігом та підвищеним ризиком смерті в госпіталізованих із COVID-19 пацієнтів. Так, проведені під час пандемії COVID-19 декілька досліджень продемонстрували, що ЦД 2 типу є фактором ризику розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), необхідності в штучній вентиляції легень (ШВЛ) та асоціюється з майже подвоєним рівнем смертності (Targher G. et al., 2020). У госпіталізованих пацієнтів із ЦД 2 типу та COVID-19 найбільш значущими прогностичними факторами є старший вік та ожиріння (Cariou B. et al., 2020).

Тяжкість перебігу захворювання та летальність при COVID-19 асоційовані з надмірним запаленням — так званим цитокіновим штормом. Протизапальні та імуnoreгуляторні властивості метформіну здатні сприяти покращенню перебігу COVID-19 у пацієнтів із ЦД 2 типу (Xianyang Ch. et al., 2020).

Протизапальна активність метформіну

Метформін пригнічує вироблення прозапальних цитокінів макрофагами та лімфоцитами Th1 і Th17. Так, на тлі експериментального лікування мишей метформіном спостерігалось зменшення продукції цитокінів Th1 і Th17-клітинами та їх інфільтрації в центральній нервовій системі, що приводило до уповільнення прогресування експериментального аутоімунного енцефаломієліту (Nath N. et al., 2009).

Результати дослідження на тваринних моделях показали — застосування метформіну сприяє інгібуванню [фактору некрозу пухлин альфа] ФНП- α -залежної продукції медіаторів запалення (інтерлейкіну (ІЛ)-6, ІЛ-1 β та CXCL1/2). У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні прийом метформіну асоціювався зі зменшенням рівня цитокінів плазми, у тому числі цитокінів CCL11, пов'язаних зі старінням. Дослідження продемонструвало, що застосування метформіну асоціюється зі зменшенням нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення у хворих на ЦД 2 типу (Amy R. Cameron et al., 2016).

Прийом метформіну асоціюється також зі зменшенням активації NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) — білка гострої фази запалення, що продукується нейтрофілами і є підвищеним у пацієнтів із ЦД 2 типу (Eilenberg W., 2017).

За результатами дослідження Ji-Sun На та співавт. (2019), метформін може сприяти полегшенню нейрозапальної реакції шляхом активації аутофагії. Було продемонстровано, що метформін суттєво пригнічує розвиток запалення в мікрогліальних клітинах завдяки інгібуванню

секреції прозапальних цитокінів ФНП- α та ІЛ-6, а також ліпополісахарид-індукованого фосфорилування ERK (extracellular signal-regulated kinase — позаклітинних сигнал-регуляторних кіназ).

Імуnoreгуляторні властивості метформіну

Імуномодулюючі ефекти метформіну залежать в основному від активації АМФ-активованої протеїнкінази (АМФК) (Wang Y.W. et al., 2017). Метформін інгібує комплекс дихальних ланцюгів мітохондріального електронного транспортного ланцюга, що веде до зменшення синтезу АТФ і, як наслідок, збільшення співвідношення АМФ/АТФ або АДФ/АТФ. У результаті відбувається активація АМФК, що не лише викликає передачу mTOR-сигналів, але й інгібує шлях NF- κ B. Продemonстровано, що метформін сприяє зменшенню вивільнення NET (neutrophil extracellular traps — нейтрофільних «сіток») нейтрофілами в пацієнтів із ЦД 2 типу (Menegazzo L. et al., 2019). Своєю чергою, підвищений рівень активації нейтрофілів та утворення NET у пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, асоціюється з більш високим ризиком тромботичних ускладнень (Yu Zuo et al., 2020). А отже, метформін може бути визнаний препаратом, який має потенціал щодо пригнічення цитокінового шторму при COVID-19.

Метформін та зменшення пошкодження легень у рамках дослідження на тваринних моделях

Застосування метформіну на тваринних моделях асоціювалося зі зменшенням інфільтрації нейтрофілами та макрофагами при індукованому гіпероксцією пошкодженні легень у новонароджених щурів (Chen X. et al., 2015). Такі дослідження, крім того, продемонстрували, що метформін зменшує запалення та захищає легені від впливу гострих травматичних факторів.

Найперше, лікування метформіном значно зменшує ліпопротеїн-індуковану деструкцію легень та їх гостре пошкодження, спричинене отруєнням паракватом (Zmijewski J.W. et al., 2008). Далі, метформін зменшує ушкодження легень, зумовлене високим тиском механічної вентиляції (Tsaknis G. et al., 2012). Крім того, метформін сприяє розриву фіброзу в пошкоджених легенях мишей у моделі з блеоміцином (Rangarajan S. et al., 2018).

Ці дані підтверджують, що метформін здатен сприяти зменшенню запалення й ушкодження легень при тяжкому перебігу COVID-19 (Xianyang Ch. et al., 2020).

Метформін — цукрознижувальний препарат із протівірусними властивостями

Метформін може інгібувати SARS-CoV-2, перешкоджаючи його взаємодії з АПФ-II (ангіотензинперетворювальним ферментом-II) шляхом активації АМФК. Вважається, що індуковане метформіном фосфорилування АПФ-II приводить до конформаційних і функціональних змін рецепторів та зменшує зв'язування з ними вірусу SARS-CoV-2 (Sharma S. et al., 2020). АПФ-II відіграє

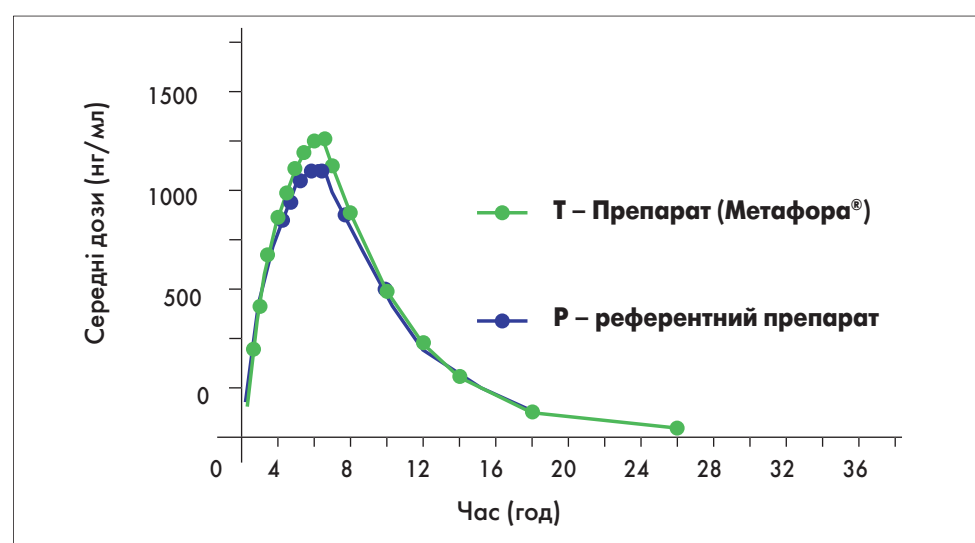


Рис. Результати дослідження біоеквівалентності препарату Метафора® (залежність «концентрація-час» метформіну в сироватці крові для досліджуваних препаратів)

важливу роль у протизапальному процесі та пригніченні фіброзу (Simoes e Silva et al., 2013). Потрапляння SARS-CoV-2 в клітини шляхом зв'язування з АПФ-II пригнічує регуляцію його експресії та призводить до дисбалансу в ренін-ангіотензин-альдостероновій системі (РААС), зумовлюючи запалення й фіброз. Метформін, своєю чергою, може сприяти відновленню балансу в РААС (Simoes e Silva et al., 2013).

Також повідомляється, що метформін проявляє протівірусну активність у лікуванні інших вірусних інфекцій, що асоціюється з активацією АМФК. Зокрема, метформін сприяє зменшенню сприйнятливості до збудника лихоманки Денге, відновлюючи активність АМФК (Soto-Acosta R. et al., 2017), яка послаблюється на ранніх стадіях інфекції. Подібним чином метформін зменшує вірусну реплікацію вірусу Коксаки В3 та захищає мишей від індукованого ним міокардиту (Xie W. et al., 2015).

Крім впливу на РНК-віруси (до якого, зокрема, належить SARS-CoV-2) метформін має вплив на ДНК-вірусні інфекції.

Так, лікування метформіном *in vitro* різко пригнічує експресію вірусних генів та продукцію віріонів герпесвірусів, що асоціюються з розвитком саркоми Капоші (Cheng F. et al., 2016). Метформін також пригнічує реплікацію вірусу гепатиту В (HBV) шляхом пригнічення транскрипції вірусних генів LRH1, PPAR α та HNF4 α . Комбінація метформіну та ентекавіру може сприяти більш ефективному пригніченню реплікації HBV (Honda M. et al., 2015).

Таким чином, високий потенціал протівірусних властивостей метформіну потребує подальшого вивчення з точки зору впливу на SARS-CoV-2 та інші вірусні збудники.

Метафора® — метформін українського виробництва з доведеною біоеквівалентністю

Сьогодні на фармацевтичному ринку України метформін представлений декількома брендовими назвами. Треба зазначити, що важливим аспектом лікування є не лише висока ефективність та безпечність діючої речовини, але й доступність, передусім вартість, лікарського засобу, адже лікування ЦД 2 типу процес довготривалий.

Усім цим параметрам відповідає препарат **Метафора®** (метформін KB3) — генеричний метформін виробництва АТ «Київський вітамінний завод» (Україна) з біоеквівалентністю В1. Термін «біоеквівалентність» використовується для позначення ідентичності оригінального лікарського препарату та його генериків. При цьому генерик — це непатентований лікарський засіб, що є відтворенням оригінального препарату.

Біоеквівалентність препарату **Метафора®** та оригінального препарату метформіну була доведена результатами наукового дослідження, проведеного на базі ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України». На рисунку зображений графік залежності «концентрація-час» метформіну в сироватці крові для оригінального препарату метформіну та **Метафори**. Кількісне визначення метформіну в сироватці крові добровольців проводили валідованим біоаналітичним методом високоефективної рідинної хроматографії з MS/MS детектуванням.

Аналіз результатів свідчить про порівнянню переносимість при одноразовому прийомі дози Метафори та оригінального препарату метформіну. Отже, можна стверджувати про доведену **біоеквівалентність українського генеричного препарату Метафора®**.

Препарат **Метафора®** представлений у вигляді таблеток із дозуванням 500, 850 та 1000 мг, він випускається відповідно до вимог стандартів належної виробничої практики (GMP).

Під час пандемії COVID-19 метформін залишається препаратом вибору в менеджменті ЦД 2 типу. Протизапальні, імуnoreгуляторні та протівірусні властивості метформіну в поєднанні з його впливом на нормалізацію маси тіла та зниження серцево-судинного ризику забезпечують метформіну репутацію перспективного лікарського засобу для запобігання та лікування COVID-19. Властивості метформіну в аспекті менеджменту COVID-19 продовжують активно вивчатися.

На фармацевтичному ринку України метформін доступний у вигляді українського генерика — препарату **Метафора®**, ключовими характеристиками якого є висока якість, доведена біоеквівалентність, безпечність застосування та економічна доступність.

Підготувала **Анастасія Козловська**



ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я України[®]

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України на 2021 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. +380(44) 364-40-28:

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

Передплатний індекс – 37632
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати – 420,00 грн.

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами:
р/р UA 463510050000026003636466100 в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38391854
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: «Медична газета «Здоров'я України»,
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
Телефон відділу передплати +380(44) 364-40-28(29),
e-mail: podpiska@health-ua.com

Отримувач платежу: ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.»

Код ЄДРПОУ 38391854 П/р UA463510050000026003636466100

Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник:

П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».	12 місяців	420,00
Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»	(2021 р.)	
(передплатний індекс – 37632)		

Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р.

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

Отримувач платежу: ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.»

Код ЄДРПОУ 38391854 П/р UA463510050000026003636466100

Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник:

П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».	12 місяців	420,00
Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»	(2021 р.)	
(передплатний індекс – 37632)		

Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р.

КВИТАНЦІЯ

Касир

Анкета читача

Заповніть анкету
та надішліть за адресою:

Медична газета «Здоров'я України»,
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35

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 «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис: _____

Здоров'я України[®]

Для нас важливо знати вашу думку!

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

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1.
2.
3.

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

Публікації яких авторів вас цікавлять?

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

На яку тему?

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?



Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!

Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



t.me/HealthUAcom



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)



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

СОМАВЕРТ В МОНОТЕРАПІЇ

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

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

Лаурен живе
з акромегалією
з 2015 року

Дійте зараз, щоб досягти контролю акромегалії у ваших пацієнтів

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

* Добова доза 20 мг.

Література: 1. I Katznelson, John LD Atkinson, David M Cook et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – update 2011 Endocr Pract. 2011 Jul-Aug; 17 Suppl 4:1-44. 2. Melmed S, Bronstein, Chanson et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. Nature Reviews Endocrinology 2018; 14:552–561. 3. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Сомаверт. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 30.11.2018 № 2249. Реєстраційне посвідчення №UA/17108/01/01, UA/17108/01/02, UA/17108/01/03, UA/17108/01/04.

4. A I Barkan, P Burman, D R Clemmons et al. Glucose Homeostasis and Safety in Patients with Acromegaly Converted from Long-Acting Octreotide to Pegvisomant. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(10):5684–91. 5. Berg C, Petersenn S, Lahner H et al. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(8):3648–56.

PP-SOM-UKR-0007

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

