



Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади



№ 1 (53) 2021 р.

15 000 примірників*
Передплатний індекс 37632



Доктор медичних наук,
професор
Наталія Спринчук

**Цукровий діабет у дітей:
виклики сьогодення
і сучасний менеджмент,
доступний в Україні**

Читайте на сторінці **24**



Доктор медичних наук,
професор
Андрій Кваченюк

**Гіперплазія наднирників:
практичні аспекти
лабораторної діагностики**

Читайте на сторінці **29**



Доктор медичних наук,
професор
Олександра Філіппова

**Стеатоз печінки
і підшлункової залози:
зв'язок та практичні
аспекти замісної терапії**

Читайте на сторінці **31**



Кандидат медичних наук

Оксана Самсон

**Хвороба Грейвса
та її наслідки:
сучасний стан проблеми**

Читайте на сторінці **18**



Кандидат медичних наук

Костянтин Зуєв

**Цукрознижувальна
терапія –
від глюкозоцентризму
до життєзбереження:
фокус на метформін**

Читайте на сторінці **21**



Очікуйте нову еру в лікуванні цукрового діабету 2 типу



* Ново Нордиск®.

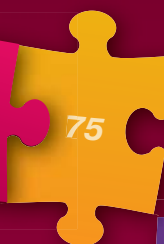
ТОВ «Ново Нордиск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15,
телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.diabet.org.ua

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



Стабільність дози без лактози⁵

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

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

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

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

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

Склад:

1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;

1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;

1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;

1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгліколят (тип А), гліцериди довголанцюгові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ 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 занадто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку та ін.. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИНУ.

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та 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



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

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

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції 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.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Гормон тироксину був виділений і визнаний ученими ще на початку XIX сторіччя, а із середини того ж сторіччя вже був доступний левотироксин (L-T4) для заміни дефіцитних гормонів щитоподібної залози (ЩЗ). Історія замісної терапії налічує не один десяток років. Першим препаратом був екстракт ЩЗ вівці, який G. Murray 1891 року застосував у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій, а вже через рік – перорально. Наступні зусилля вчених були спрямовані на виділення тиреоїдних гормонів. 1915 року E. Kendall вдалося отримати чистий гормон ЩЗ в кристалічному вигляді, у 1926 р. C.R. Harrington синтезував тироксин. 1952 року був відкритий другий гормон ЩЗ – трийодтиронін. Оскільки ЩЗ продукує два гормони – тироксин (T4) і трийодтиронін (T3), довгий час вважали, що для лікування гіпотиреозу краще використовувати комбінацію T4 і T3. Але в 1970 р. L.E. Braverman, K. Sterling та співавт. відкрили периферичне перетворення тироксину на трийодтиронін. Згодом це послужило основою для використання в клінічній практиці переважно синтетичного L-T4. Починаючи з 1970-х років терапія синтетичним L-T4 поступово заміняла застосування екстрактів ЩЗ тварин. Вони містили переважно тиреоглобулін, а також йодтироніни і йод у різних пропорціях. Їхніми недоліками є ненадійна стандартизація і занадто високий вміст йоду.

Чи всі препарати L-тироксину терапевтично еквівалентні?

L-T4 досьогодні залишається основним препаратом для лікування гіпотиреозу, але й досі його використання пов'язане з певними складнощами. Як це нерідко відбувається з препаратами, що їх було винайдено доволі давно, фармакокінетику L-T4 часто недооцінюють або невірно розуміють. На оптимальне дозування левотироксину впливає багато факторів. Різні бренди L-T4 їх виробники позиціонують як повні аналоги, що ускладнює лікарю вибір конкретного препарату. Але згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації (ATA) прийом різних препаратів левотироксину може асоціюватися зі змінами рівня тиреотропного гормону (ТТГ) в крові. Це вказує на те, що не всі лікарські засоби (ЛЗ) з однаковим номінальним дозуванням насправді є терапевтично еквівалентними.

Ключові слова: левотироксин, левотироксин пентагідрат натрію, гіпотиреоз, L-тироксин, щитоподібна залоза, біоеквівалентність

Лікарські засоби вважають фармацевтично еквівалентними, якщо вони «містять однакову кількість однієї й тієї самої активної речовини (речовин) в одних і тих самих лікарських формах, що відповідають однаковим або порівнянним стандартам» [10]. Треба зазначити, що фармацевтична еквівалентність не завжди передбачає біоеквівалентність, оскільки різниця в допоміжних речовинах (ДР) і процесі виробництва може впливати на фармакокінетику.

В Європі терапевтично еквівалентними вважають ті ЛЗ, які містять таку саму діючу речовину або терапевтичний компонент і мають однакову клінічну ефективність і безпеку. Терапевтична еквівалентність – це сума фармацевтичної і біологічної еквівалентності.

Основні фармацевтичні фактори, що впливають на біоеквівалентність ЛЗ:

- якість субстанції, яка залежить від різних методів синтезу;
- фізико-хімічні властивості субстанцій;
- технологічний процес;
- ДР;
- тип упаковки (пластмаса, папір);
- умови зберігання.

У статті продемонстровано вплив допоміжних речовин на стійкість левотироксину пентагідрату натрію в умовах підвищеної вологості і теплового стресу. Оскільки левотироксин є синтетичним гормоном із вузьким терапевтичним індексом, його взаємодія з допоміжними речовинами може призвести до різкого зниження лікувальної активності. Гормони щитоподібної залози мають вирішальне значення в регулюванні багатьох обмінних процесів і є життєво важливими для нормального росту й розвитку організму. Вони також беруть участь в обмінних, серцево-судинних і метаболічних процесах. Імовірно, свій вплив гормони здійснюють, активуючи транскрипцію генів месенджера РНК і білків. Для цього вони потрапляють в ядро клітини і зв'язуються з ДНК-зв'язаними рецепторами ЩЗ, які регулюють транскрипцію генів [4].

Синтетичний варіант тироксину переважно використовують для лікування гіпотиреозу, а також для пригнічення продукції ТТГ в терапії різних видів еутиреоїдних зобів [2].

Основною метою лікування гіпотиреозу є зменшення негативних наслідків дефіциту гормонів ЩЗ для всіх систем організму. У літературі повідомляється, що неадекватна терапія гіпотиреозу асоційована з такими самими супутніми захворюваннями, що й нелікована патологія, а саме з дисліпідемією, атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями, застійною серцевою недостатністю. Тяжкий гіпотиреоз також є причиною розвитку кардіоміопатії.

S. Razvi, J. Weaver, T. Butler, S. Pearce у своєму нещодавньому звіті «Лікування левотироксином субклінічного гіпотиреозу. Летальні і нелетальні кардіоваскулярні події та смертність» зазначили, що лікування легкого гіпотиреозу сприяло зменшенню ризику серцевих подій у пацієнтів віком 40-70 років, що можна вважати попередніми доказами корисності нормалізації рівня ТТГ в сироватці крові в цій віковій групі.

Комерційні рецептури левотироксину доступні в США і Європі в різних формах: порошки для внутрішньовенних розчинів, таблетки, м'які гелеві капсули й розчини для порожнини ока [5].

Опубліковано багато досліджень, в яких порівнювали фармакокінетичні властивості різних рецептур левотироксину й різні підходи, оскільки оцінка біоеквівалентності L-T4 ускладнюється базовими рівнями гормонів в організмі людини, механізмами зворотного зв'язку і тим фактом, що L-T4 – це препарат із вузьким терапевтичним індексом (навіть невеликі коливання кількості левотироксину в лікарських засобах пов'язані зі значними змінами стану пацієнтів з гіпотиреозом) [6, 7].

Кілька останніх публікацій досліджували стійкість левотироксину, а також розробку нових рецептур із кращою стабільністю [6-19]. У 1990 р. Gupta та співавт. вже вивчали вплив ДР на стійкість таблеток L-T4 [20]. Інтерес авторів було спрямовано на зміни, що відбулися під дією допоміжних речовин, які можуть слугувати каталізатором розкладання левотироксину. Це скорочує заявлений виробником термін зберігання продукту. Оскільки виробнича практика потребує, щоб дослідження сумісності і стабільності проводили в стадії преформації для забезпечення якості продукту, Patel та співавт. [21] повідомили про результати дослідження, в якому оцінювали вплив різних ДР (лактоза безводна, крохмаль, мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), двоосновний фосфат кальцію і манітол) на стійкість L-T4 у сформованих таблетках.

Представляючи результати дослідження, науковці зазначили, що таблетки, виготовлені з двоосновним фосфатом кальцію та основним модифікатором рН (наприклад, карбонат натрію, гідрокарбонат натрію або оксид магнію), сприяли поліпшенню стійкості таблеток L-T4 проти таблеток, які містили лактозу. Останні зазнавали деградації вдвічі швидше за таблетки, де наповнювачем виступав двоосновний фосфат кальцію (табл.).

Уже через 3 міс зберігання в умовах прискореного тесту стабільності вчені встановили, що лактозовмісні таблетки не відповідали вимогам американської фармакопеї.

Таблетки, виготовлені з найчастіше використовуваних ДР: безводної лактози, крохмалю та МКЦ, продемонстрували значно більші втрати ефективності через

6 міс зберігання в умовах температури 40 °C і вологості 75% (що відповідає двом рокам зберігання за звичайних умов), ніж таблетки з двоосновним фосфатом кальцію. **Втрата ефективності на 30%** є особливо критичною, з огляду на те що через вузький терапевтичний індекс L-T4 має дозуватися максимально точно.

Після публікації цих даних Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) посилює вимоги до стабільності таблеток L-T4. У травні 2005 і в жовтні 2006 року FDA скликало засідання, щоб встановити, чи підходять ці стандарти для затвердження продуктів L-T4, придатних для клінічного застосування. Розглядалася також біоеквівалентність продуктів, виготовлених різними виробниками. Цей аналіз був зосереджений на вмісті L-T4 у таблетках упродовж терміну придатності. На основі цього огляду, який охопив публічні свідчення, FDA нещодавно було оприлюднено жорсткіші критерії, згідно з якими доза левотироксину має зберігати 95-105% своєї активності впродовж усього терміну придатності (**The FDA Revises Requirements for Levothyroxine Products**). Виробникам було відведено 2 роки на вдосконалення рецептур або виробничих процесів відповідно до нового стандарту.

Згодом це сприяло покращенню стабільності L-T4, європейські фармацевтичні компанії відмовилися від додавання лактози в таблетки L-T4, оскільки вона вступає в реакцію з L-T4 з утворенням неактивного комплексу левотироксин-2-кетолактози – основного продукту деградації.

D. Concordet і співавт. повідомили, що в березні 2017 року у Франції було ліцензовано нову форму L-T4, з покращеною, проти попередньої форми, стабільністю. Для цього лактозу було виключено зі складу таблеток левотироксину. Однак це призвело до несподіваних наслідків: почали надходити численні скарги на нібито «побічні реакції», серед яких домінували тахікардія, втрата волосся та діарея. Усі ці симптоми можуть свідчити про тиреотоксикоз.

За словами експертів, лактоза знижувала активність левотироксину, тож пацієнти отримували менше гормону, ніж очікувалось. Тому прийом більш стабільної безлактозної форми спричинив хвилю гіпертиреозів [8].

Грунтуючися на висновках усіх цих оглядів досліджень, сумісність діючих речовин та препарату з вузьким терапевтичним індексом, такого як левотироксин, є критично важливою для процесу створення якісного ЛЗ. Виготовлення стабільної та ефективної лікарської форми потребує ретельного відбору ДР, призначених для полегшення введення, сприяння постійному вивільненню і біодоступності препарату.

У левотироксину складний профіль стабільності, він чутливий до різних факторів довкілля, як-от: світло, кисень і вологість [2, 16, 17]. Крім того, як показали дослідження, деякі допоміжні речовини (лактоза, МКЦ) можуть погіршувати стабільність левотироксину.

Таким чином, щоб досягнути більш контрольованого і прогнозованого лікування гіпотиреозу, варто використовувати препарати без лактози, що забезпечують максимальну стабільність дози левотироксину.

Список літератури – у редакції.

Підготувала **Юлія Золотухіна**



Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН – ПЕРЕВАЖНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ^{1,2}

Зменшує продукцію глюкози печінкою³

Сповільнює всмоктування глюкози
в кишечнику³

Покращує утилізацію глюкози
тканинами³

Понижує рівень загального
холестерину, ХС ЛПНЩ
та тригліцеридів³

Покращує активність
усіх відомих
транспортерів глюкози³



Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ A10B A02.

Механізм дії. Для метформіну зумовлена трьома механізмами:

- 1) зменшення продукування глюкози у печінці за рахунок пригнічення глікогеногенезу та глікогенолізу;
- 2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращання захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
- 3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT).

Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукування інсуліну, тому не спричиняє гіпоглікемію.

Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах понижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.

Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.

Показання для Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;

- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.

- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.

Спосіб застосування та дози: Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ≥90 мл/хв). **Монотерапія та комбінація з іншими пероральними протидіабетичними засобами:** Початкова доза становить 1 таблетку вкриту плівковою оболонкою 500мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, яку слід приймати під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати залежно від показників рівня цукру крові. Поступове підвищення дози позитивно впливає на переносимість препарату травним трактом. Пацієнтам, які застосовують високі дози метформіну гідрохлориду (2 або 3 г на добу) можливо замінити застосування 2 таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 500мг метформіну гідрохлориду на 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою Сіофор®1000. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 3г, розподілена на 3 прийоми. **Комбінація з інсуліном:** Для досягнення кращого контролю рівня глюкози у крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза становить 500мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові. **Діти:** **Монотерапія або комбінована терапія сумісно з інсуліном.** Препарат Сіофор® можна застосовувати дітям віком від 10 років. Звичайна початкова добова доза становить 500мг або 850мг метформіну гідрохлориду 1 раз на добу під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати на основі даних про вміст глюкози в крові. Поступове підвищення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 2г на добу, розподілена на 2-3 прийоми.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (лактацидоз, діабетичний кетоацидоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.

Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту, порушення смаку. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.

Виробник. Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

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

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів СІОФОР® 500 та СІОФОР® 850, затверджених наказом МОЗ України №2280 від 07.10.2020, СІОФОР® 1000, затверджених наказом МОЗ України №2779 від 02.12.2020 Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01.

1. Адаптовано з: Metformin: clinical use in type 2 diabetes, Elizabeth Sanchez-Rangel & Silvio E. Inzucchi, Diabetologia (2017) 60:1586–1593i.

2. Адаптовано з: American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes 2020, Diabetes Care 2020, 43 (Suppl. 1), S98-S110.

3. Інструкція для медичного застосування препаратів СІОФОР® 500, СІОФОР® 850, СІОФОР® 1000.

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



А.В. Каминский, д. мед. н., ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев

Использование глюкозо-кардиоцентрического подхода в лечении предиабета и сахарного диабета 2 типа

Сахарный диабет (СД) 2 типа остается остро актуальной проблемой, существенно влияющей на качество и продолжительность жизни пациентов. СД 2 типа – это прогрессирующее нарушение углеводного обмена со сложной патофизиологией и риском развития множественных сопутствующих заболеваний, в частности сердечно-сосудистых, которые считаются одними из основных осложнений у пациентов с диабетом. Частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у взрослых с диабетом в 2-3 раза выше, чем у взрослых без диабета. Именно ССЗ являются ведущей причиной смерти пациентов с СД. Рано или поздно, но неизбежно СД приводит к триаде: инсульту, инфаркту миокарда (ИМ) или внезапной смерти (вследствие аритмии, тромбозов), объединяемых сегодня аббревиатурой MACE (Major Adverse Cardiovascular Events, серьезные нежелательные сердечно-сосудистые события). В некоторых случаях этим угрожающим состояниям предшествуют сердечная недостаточность (СН), ампутация нижних конечностей, критическое снижение функции почек (диализ), потеря зрения и т.д. И причинами возникновения подобных состояний являются плохой контроль и неадекватное лечение диабета, использование неподходящих сахароснижающих препаратов, которые ускоряют исход заболевания, делают лечение неэффективным и дорогим.

Ключевые слова: предиабет, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, сахароснижающие препараты, метформин

Недавний системный анализ литературных данных о более чем 4,5 млн людей с СД 2 типа во всем мире продемонстрировал, что в этой когорте пациентов распространены такие кардиоваскулярные патологии: ССЗ (примерно 32%), атеросклероз (около 29%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (почти 21%), СН (приблизительно 15%), ИМ (10%), инсульт (около 7,5%) [1]. Частота связанной с СД 2 типа смерти вследствие ССЗ составила 50,3% [1]. Было высказано предположение, что по крайней мере 50% всех пациентов с СД 2 типа во всем мире страдают диабетической болезнью почек, что увеличивает смертность на 18-47% в зависимости от развития альбуминурии и/или снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [2]. Следовательно, лечение СД 2 типа требует как индивидуальных, так и различных научно обоснованных подходов с точки зрения доказательной медицины.

По статистике, пятилетняя летальность пациентов с диабетом после ИМ вдвое превышает таковую у лиц без диабета и может достигать 50%. Кроме того, риск развития ИБС увеличивается у пациентов с СД на 11% с каждым 1% прироста гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) начиная от уровня свыше 6,5%.

За последние несколько лет в уже существовавшие стратегии лечения СД 2 типа были внесены значительные изменения. Это объясняется появлением не только новых лекарственных средств, но и новых научных данных, полученных в ходе многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), о разной эффективности применяемых методов лечения. При этом следует отметить, что наиболее значимые из этих исследований длились более 3-5 лет. Только продолжительные (≥ 5 лет) РКИ могут достоверно

свидетельствовать об истинной эффективности и сердечно-сосудистой безопасности препаратов. Результаты краткосрочных (до 12-24 мес) исследований являются пробными-предварительными, поэтому их выводы не могут быть использованы как весомые доказательства.

Одним из наиболее ранних масштабных и в то же время продолжительных (>30 лет) клинических исследований остается UKPDS [3] (UK Prospective Diabetes Study), отдельные части которого продолжают использоваться и сегодня, например UKPDS-33 [4], UKPDS-86 [3]. Именно в UKPDS было показано, что ранний и интенсивный гликемический контроль защищает пациентов с СД 2 типа от развития сердечно-сосудистых осложнений, как атеросклеротических (ранее называвшихся макрососудистыми), так и микрососудистых (поражение сосудов почек, глаз, нижних конечностей). UKPDS впервые продемонстрировало, что из всех сахароснижающих препаратов метформин обладает кардиопротекторными эффектами, снижая риски развития триады MACE [3]. В группе метформина сохранялось значительное снижение риска для любой конечной точки, связанной с диабетом (на 21%; $p=0,01$), ИМ (на 33%; $p=0,005$), и смерти от любой причины (на 27%; $p=0,002$) [4, 5]. У пациентов с избыточной массой тела и через 10 лет контроля наблюдались постоянные улучшения и снижение риска смерти на фоне терапии метформином (UKPDS 80) [5, 6].

На основании этих данных в 90-х годах было принято решение о важности поддержания максимально низкого уровня гликемии для снижения рисков. Однако в последующих исследованиях (ADVANCE и ACCORD) было выявлено следующее: если у молодых пациентов и тех, кто имел небольшой стаж заболевания, эти подходы работали, то у лиц с длительным стажем СД, плохо

контролируемым СД или наличием тяжелых сопутствующих (сердечно-сосудистых, нефрологических) заболеваний такой интенсивный контроль, прежде всего с использованием инсулинотерапии в любом виде, приводил к более ранней смерти. В частности, было показано, что возникновение ИМ статистически более вероятно у больных СД на фоне инсулинотерапии, чем у пациентов, не получающих ее, независимо от тяжести заболевания (рис. 1).

В исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) [7] у пациентов группы интенсивного контроля (с инсулином) наблюдалось снижение количества основных микрососудистых событий на 14%, но крайне малое снижение количества основных макрососудистых событий – на 6% после 5 лет наблюдения.

В рандомизированном исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [8] было выявлено незначительное (на 10%) снижение количества случаев нефатального ИМ, нефатального инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с СД 2 типа с целевым уровнем коррекции $HbA_{1c} <6,0\%$ через 3,5 года, но наблюдалось необъяснимое повышение уровня смертности от любых причин на 22%. В исследовании ACCORD риск летального исхода оказался более высоким и у тех пациентов, у которых уровень HbA_{1c} не снижался после начала интенсивной терапии или сохранялся на уровне $>7,5\%$ [14]. Более же низкий уровень HbA_{1c} не ассоциировался с увеличением смертности.

Исследования ADVANCE и ACCORD показали, что близкая к норме гликемия не снижает риск сердечно-сосудистых событий в краткосрочной перспективе (3,5 года). Пациенты с СД достигали хорошего снижения гликемии, но все равно умирали от ИМ, инсульта, внезапной смерти. Такой «глюкозоцентрический

подход», ориентированный на углеводные индексы, называемый также «метаболической памятью», оказался не до конца адекватным. Был сделан вывод, что хотя компенсация нарушений углеводного обмена важная промежуточная задача, но достижение только компенсации углеводных индексов – гликемии, $HbA_{1c} <7\%$ (<53 ммоль/моль) – является недостаточным и не приводит к надежному снижению кардиоваскулярных рисков.

В исследовании ADVANCE [7] интенсивное лечение диабета способствовало снижению частоты сочетанных крупных макрососудистых и микрососудистых событий (18,1% событий в интенсивной группе против 20,0% в контрольной; $p<0,01$); а также серьезных микрососудистых событий (9,4 против 10,9% соответственно; $p<0,01$). Результаты исследования ADVANCE продемонстрировали, что интенсивный контроль уровня глюкозы у больных с 8-летним стажем СД и исходным уровнем $HbA_{1c} 7,5\%$ снижает риск развития микрососудистых осложнений, но не оказывает значимого влияния на макрососудистые [7]. В исследовании ACCORD интенсивная терапия при средней продолжительности заболевания 10 лет и исходном уровне $HbA_{1c} 8,3\%$ повышала риск развития макрососудистых нежелательных явлений.

Лечение СД необходимо подобрать таким образом, чтобы достигалась главная цель – пациенты должны выживать, а риски MACE уменьшаться. Поэтому с 2018 года группа авторитетных экспертов Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации изучения диабета (EASD) пришли к решению, что для терапии СД нужно назначать только те препараты, которые не просто снижают уровень глюкозы, но и уменьшают сердечно-сосудистые риски («кардиоцентрический подход») (рис. 2).

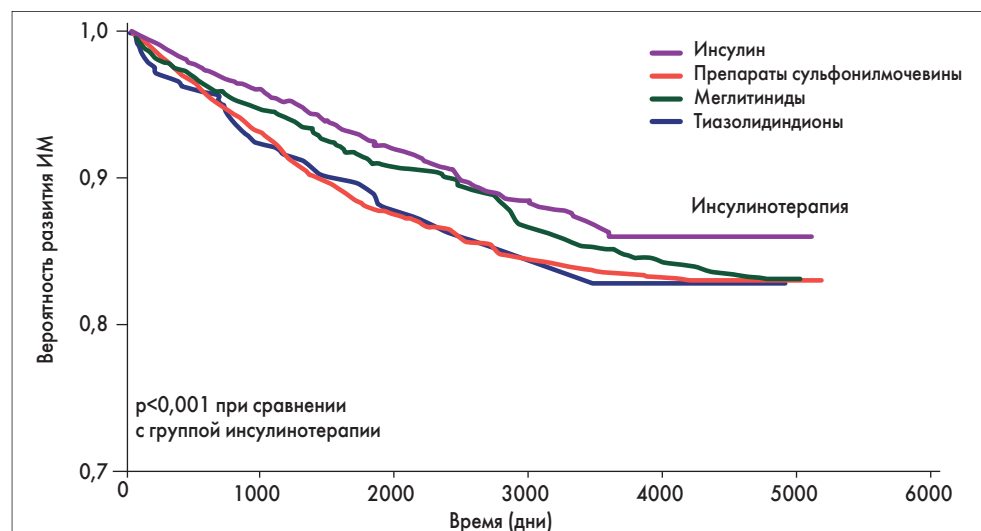


Рис. 1. Вероятность развития ИМ при использовании инсулинотерапии и на фоне применения препаратов сульфонилмочевины

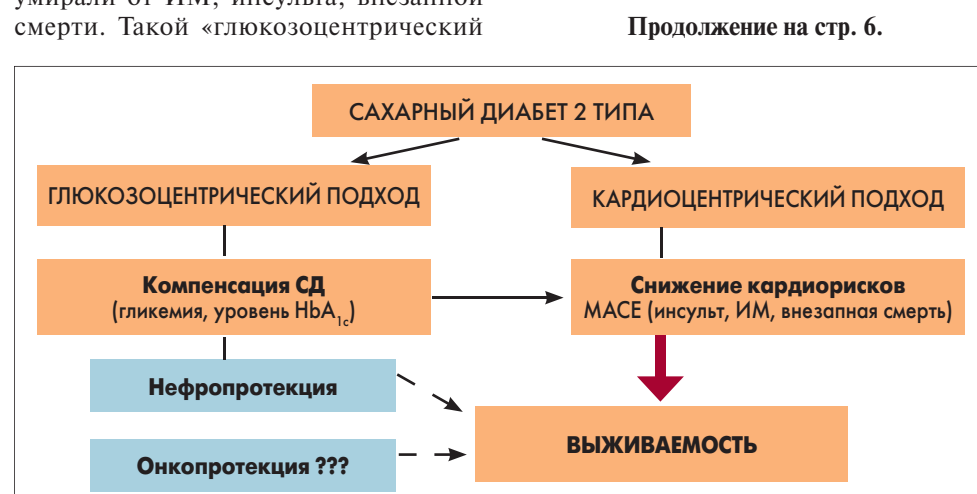


Рис. 2. Современные подходы к лечению СД и увеличению выживаемости пациентов («глюкозо-кардиоцентрический подход»)

А.В. Каминский, д. мед. н., ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев

Использование глюкозо-кардиоцентрического подхода в лечении предиабета и сахарного диабета 2 типа

Продолжение. Начало на стр. 5.

При выборе сахароснижающей терапии необходимо оценивать еще и текущее состояние функции почек – а именно СКФ. В рамках существующей концепции терапию СД подбирают с учетом поражения и нарушения функции почек, а также наличия/отсутствия СН, но абсолютно не берут в расчет высокие онкориски, связанные с диабетом и ожирением.

Вместе с тем современные сахароснижающие препараты способны как улучшить функцию почек и течение СН, так и значительно ухудшить их, одновременно повышая онкориски. Сегодня известно о существовании доказанных онкопротекторных эффектов только у препаратов метформина в отношении всех локализаций рака [9-14], а возможные механизмы профилактического и лечебного действия метформина приводятся во множестве публикаций [9-15]. Основные противоопухолевые эффекты метформина реализуются через активацию [АМФ-активируемая протеинкиназа] АМФ-зависимых и АМРК-независимых путей (рис. 3).

Исследование UKPDS и опубликованные на данный момент руководства ADA/EASD рекомендуют при первичном выявлении СД 2 типа начинать лечение с обязательным использованием препаратов метформина, вначале в качестве монотерапии, а в последующем, при необходимости, — в сочетании с другими сахароснижающими препаратами и кардиопротекторами (статины, антиагреганты, гипотензивные средства), то есть применять двойную, тройную или стартовую комбинированную терапию. Одновременно с лечением важно изменить образ жизни, и прежде всего имеется в виду рациональное питание и активация двигательного режима.

Каковы же особенности питания больных СД 2 типа? Следует напомнить, что СД 2 типа развивается у лиц с генетической предрасположенностью, которые

на протяжении многих лет питаются неправильно, в частности употребляют слишком много так называемых сатурированных жиров (продукты с высоким содержанием животных жиров, содержащих проатерогенные фракции холестерина низкой и очень низкой плотности — красное мясо, сало, колбасные изделия), а также простых углеводов (сахар, глюкоза, фруктоза, мед, любые кондитерские и мучные изделия). Поэтому с самого начала терапии следует исключить эти продукты из своего рациона или, по крайней мере, значительно уменьшить их употребление.

В документе ADA 2020 года указано, что пациентам с высоким риском развития или с имеющимся СД 2 типа, страдающим при этом избыточным весом или ожирением, рекомендуется здоровое и сбалансированное питание, включая блюда с пониженным содержанием калорий, а также повышение физической активности [15]. У лиц с предиабетом приемлемы различные режимы и схемы здорового питания, в первую очередь средиземноморская система, основой рациона которой являются сложные углеводы, обилие сезонных овощей и фруктов, кисломолочных продуктов, а также оливковое масло как основной источник жира. Пациентам с диабетом и высоким кардиориском, артериальной гипертензией ADA советует DASH-питание (диетические подходы к предотвращению гипертонии, англ. Dietary Approaches to Stop Hypertension) с акцентом на цельнозерновые, бобовые, орехи, фрукты и овощи, с минимальным содержанием рафинированных и обработанных пищевых продуктов, что имеет важное значение [15]. Эта диета поощряет людей сокращать потребление натрия, одновременно увеличивая поступление в организм кальция, калия и магния, которые помогают снизить артериальное давление в течение нескольких недель. Хотя DASH-питание не является программой по снижению массы тела, многие пациенты теряют ее, потому что едят более

здоровую пищу и значительно меньше сахара и соли.

Патогенез СД и его осложнений многокомпонентен и не до конца изучен. Возникающие гипергликемия, избыток свободных жирных кислот и инсулинорезистентность приводят к окислительному стрессу, нарушают передачу внутриклеточных сигналов, увеличивают количество конечных продуктов гликирования. Как следствие – снижается синтез оксида азота (NO), провоцируя воспаление и дисфункцию эндотелиальных клеток сосудов, вазоконстрикцию и тромбоз.

Одним из ключевых моментов является повышение уровня свободных жирных кислот (составляющих триглицериды) у пациентов с диабетом; это приводит к подавлению регуляции переносчиков глюкозы GLUT-4, вызывает или усиливает инсулинорезистентность, что увеличивает содержание ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) и фибриногена, снижает концентрацию тканевого активатора плазминогена, тем самым предрасполагая к тромбозу сосудов. Гипергликемия также нарушает гомеостаз кальция в тромбоцитах, способствует притоку кальция в эти клетки, что увеличивает их активацию и агрегацию. Кроме того, почти у 97% пациентов с СД развивается дислипидемия, которая сильно коррелирует с атеросклерозом. При диабете преобладающей формой холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) являются мелкие плотные частицы, более атерогенные, чем крупные частицы ЛПНП, поэтому они легче проникают в стенку артерии и прочно прикрепляются к ней, а также более подвержены окислению. Окисленные формы ЛПНП привлекают к интима артериальных сосудов моноциты, которые дифференцируются в макрофаги, поглощают окисленные ЛПНП и дифференцируются в «пенистые клетки» в интиму. В конце концов пенистые клетки подвергаются апоптозу, но липиды

накапливаются в интиме сосудов [16]. Со временем происходит постепенное накопление липидных и гладкомышечных клеток в интиме сосуда и, как следствие, образование атеросклеротических бляшек. Клетки атеросклеротических бляшек также продуцируют провоспалительные факторы, такие как хемотаксический белок-1 моноцитов, фактор, стимулирующий колонии макрофагов, индуцибельную синтазу оксида азота и бескислородные радикалы, которые приводят к хроническому воспалению, повреждению сосудистых клеток и дисфункции эндотелия [14]. Это увеличивает склонность сосудистых атеросклеротических бляшек к разрыву и провоцированию тромбоза сосудов у пациентов с СД.

Имеющееся сегодня множество терапевтических стратегий можно адаптировать и индивидуализировать для каждого пациента с предиабетом и СД 2 типа. Таким образом в клинической практике используют пациентоориентированные подходы по управлению диабетом, предложенные ADA/EASD в 2018-2020 годах.

Основными задачами терапии СД являются: обеспечить хороший контроль гликемии, снизить риски формирования или прогрессирования осложнений диабета через кардио-, нефро- и онкопротекцию и, в конечном счете, улучшить качество и увеличить продолжительность жизни (то есть снизить смертность).

Недавние исследования подчеркнули важность достижения раннего гликемического контроля в первые 12 мес диагностики СД, поскольку это в долгосрочной перспективе улучшает гликемическую стойкость и снижает риски связанных осложнений. Учитывая факт начала формирования кардиологических атеросклеротических осложнений СД на этапе предиабета, сегодня всем пациентам при диагностировании у них предиабета рекомендовано назначение препаратов метформина.

И снова перед лечащим врачом встает важный вопрос рационального подбора сахароснижающих препаратов с кардиопротекторными свойствами. Первым таким препаратом с доказанными эффектами был и остается метформин. Риск макрососудистых заболеваний, таких как ИМ или транзиторные ишемические атаки/инсульты, увеличивается у лиц с предиабетом задолго до клинического диагноза. На рисунке 4 показана эффективность коррекции образа жизни и применения метформина у пациентов с предиабетом в профилактике СД, что доказано результатами исследования DPP (Diabetes Prevention Program). У участников, принимавших метформин, риск развития СД 2 типа снизился на 31% по сравнению с участниками из группы плацебо. Метформин был эффективен у всех исследуемых расовых и этнических групп, мужчин и женщин. Наиболее результативным метформин оказался у женщин с гестационным диабетом в анамнезе, у лиц в возрасте от 25 до 44 лет и у страдающих ожирением, с индексом массы тела ≥ 35 кг/м².

Когортное исследование данных Шведского национального регистра диабета показало, что у больных СД с хронической болезнью почек (ХБП) в 3-й стадии метформин снижал общую смертность на 13% более эффективно по сравнению с другими сахароснижающими лекарственными средствами [17].

В исследовании PRESTO (The Pre-hospital Evaluation of Sensitive Troponin) через 9 мес применения метформина было показано снижение смертности от всех причин (скорректированное снижение риска на 61%; $p=0,007$) и ИМ (скорректированное снижение риска на 69%; $p=0,002$)

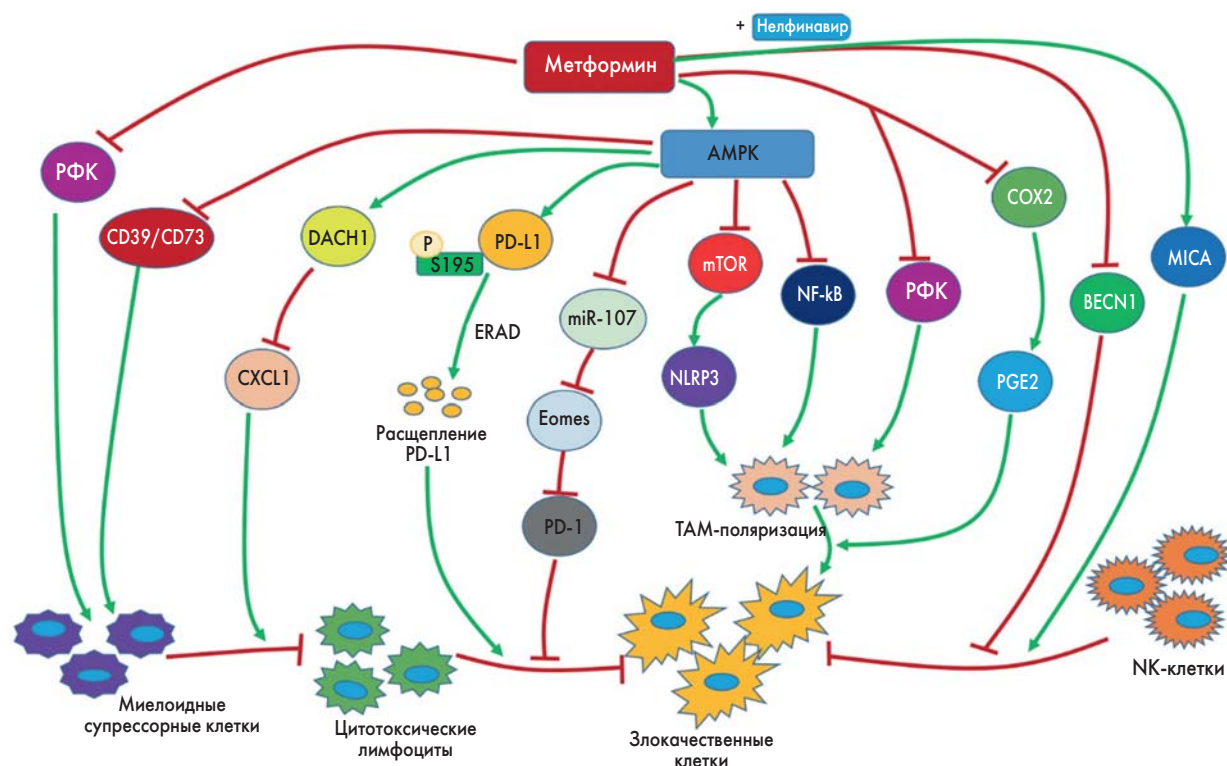


Рис. 3. Противоопухолевые профилактические и лечебные механизмы метформина, реализуемые через активацию AMPK-зависимых и AMPK-независимых путей [15]

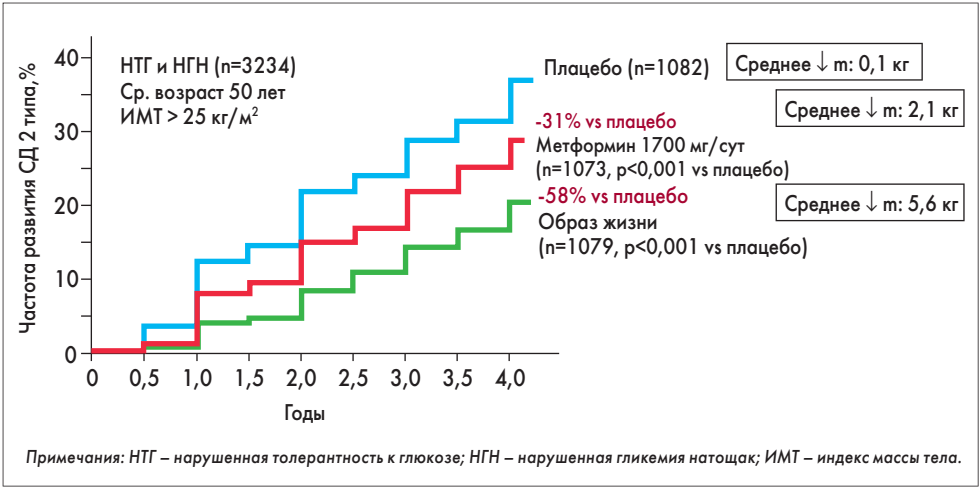


Рис. 4. Эффективность коррекции образа жизни и применения метформина у пациентов с предиабетом в профилактике СД (результат исследования DPP)

у пациентов с СД после коронарного вмешательства. Различия между группами по глюкозе не были значительными, что позволяет предположить негликемический эффект метформина на эти клинические исходы.

Клинические данные, а также результаты исследований на животных подтверждают прямое защитное действие метформина на эндотелий сосудов, а у пациентов, получавших этот препарат, отмечаются улучшение функции эндотелия, подавление воспалительных процессов, коагуляции, окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и улучшение гемостаза. Метформин проявляет антитромботические свойства у пациентов с инсулинорезистентностью, в частности противодействует стимулирующему влиянию гиперинсулинемии на выработку PAI-1, который участвует в образовании тромбов.

Сердечная недостаточность у пациентов с СД

Инсулинорезистентность, диабет, нарушение метаболизма в сочетании с митохондриальной дисфункцией – характерны для пациентов с СН. Все существующие и опубликованные к настоящему времени руководства рекомендуют начинать лечение СД с монотерапии метформином. Среди пациентов с СД имеется большой кластер лиц с СН, что требует других подходов

и избирательного назначения препаратов. Крайне нежелательно использование при наличии СН тиазолидиндионов и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4). Тем не менее препараты метформина, благодаря своим кардиопротекторным свойствам, эффективны у таких пациентов. В новом метаанализе (публикация 2020 г.) показано, что лечение метформином связано со снижением смертности на 18% у пациентов с СН, особенно если метформин назначался в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и бета-блокаторами (p=0,02) [19]. И даже добавление инсулина к указанной комбинации не увеличивало смертность.

Существует множество других исследований и публикаций относительно безопасности применения метформина, подтверждающих снижение смертности у пациентов с СН и другими сердечно-сосудистыми проблемами [20, 21].

Важно отметить, что за последнее десятилетие эффективность всех новых сахароснижающих препаратов изучалась только в комбинации с метформином, как при наличии сердечной или почечной недостаточности, так и без них. В литературе отсутствуют данные о прямых клинических сравнениях применения монотерапии новых или перспективных лекарственных средств между собой, или с плацебо, или с монотерапией метформином. Возможно, такие сравнения

проводились, но данные по каким-то причинам не были опубликованы. И если в исследовании UKPDS на фоне монотерапии метформином произошло снижение кардиоваскулярных рисков (инсульт, ИМ, смертность) на 30–40%, то исследования применения наиболее эффективных новых препаратов в сочетании с метформином продемонстрировали сопоставимые с данными UKPDS результаты снижения рисков. В основном сравнивали монотерапию метформином с комбинацией метформин + другой сахароснижающий препарат (например, VERIFY [22] – 5 лет применения метформина + вилдаглиптина). И наконец был сделан вывод, что комбинация метформина с другим сахароснижающим препаратом лучше снижала уровень глюкозы, чем монотерапия метформином, но при этом не продемонстрировала лучшую выживаемость пациентов. Выводы VERIFY: «Оба подхода к лечению были безопасными и хорошо переносились, без каких-либо неожиданных или новых данных о безопасности, а также без летальных исходов, связанных с исследуемым лечением» [22].

Сегодня СН рассматривается как синдром дисфункции желудочков сердца. Левожелудочковая недостаточность приводит к развитию одышки и быстрой утомляемости, правожелудочковая – к периферическим отекам и накоплению жидкости в брюшной полости [23]. Вследствие ухудшения функций сердца происходит снижение почечного кровотока (из-за низкого сердечного выброса). Кроме того, почечное венозное давление увеличивается, приводя к венозному застою крови в почках. Эти изменения ведут к снижению СКФ и перераспределению кровотока в почках [23]. Так развивается кардиоренальный синдром. Сниженная перфузия почек активизирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, увеличивая задержку натрия и воды и повышая тонус почечных и периферических сосудов, провоцируя каскад потенциально негативных долгосрочных эффектов. Ангиотензин II усиливает СН, вызывая вазоконстрикцию, увеличение синтеза альдостерона, что повышает реабсорбцию натрия в дистальных отделах нефрона [23].

Для лечения СН необходимо использовать препараты с изученной и доказанной

эффективностью при долговременном применении, увеличивающие выживаемость (иАПФ, бета-адреноблокаторы, антагонисты рецепторов альдостерона, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) или ингибиторы неприлизина). Однако часто применяемые диуретики хотя и улучшают симптомы СН, однако не увеличивают долговременную выживаемость. Сегодня в дополнение к существующим препаратам стали использовать относительно новую группу сахароснижающих средств с эффектом, присущим осмотическим диуретикам, – ингибиторы натрий-зависимых котранспортеров глюкозы 2 (НЗКТГ-2). Их рекомендуют применять у пациентов с СД 2 типа, особенно с СН. Есть мнение, что эта группа препаратов может быть эффективна и в лечении пациентов без диабета. Вместе с тем имеются некоторые важные нюансы, на которые необходимо обратить внимание.

Как было уже отмечено, недостаточно назначить сахароснижающий препарат и добиться улучшения гликемического профиля (глюкозоцентрический подход), а также достичь целевого уровня HbA_{1c} <7%, необходимо продлить срок жизни пациента (кардиоцентрический подход).

В 2008 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) высказало опасения в отношении некоторых препаратов (ингибиторы ДПП-4, НЗКТГ-2, [агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1] арГПП-1), которые могут увеличивать риски микрососудистых и макрососудистых заболеваний, и инициировало обязательную проверку каждого на кардиоваскулярную безопасность (CVOT), чтобы предотвратить нежелательные эффекты у пациентов (табл. 1).

Интересным фактом исследования почти всех классов сахароснижающих препаратов, особенно ингибиторов ДПП-4 и НЗКТГ-2, является отсутствие данных об их безопасности и эффективности в качестве монотерапии, их исследовали только в сочетании с другими

Продолжение на стр. 8.

Таблица 1. Результаты недавних рандомизированных клинических исследований сердечно-сосудистой безопасности (CVOT) терапии СД 2 типа		
Исследование, продолжительность	Особенности	Результат
UKPDS [3], 34 года	Многоцентровое открытое РКИ, наблюдение с 1977 года (n=3867)	Установлено, что раннее лечение для снижения гликемии с использованием метформина было ассоциировано со снижением частоты ИМ, случаев смерти вследствие СД и смертности от всех причин, а также сохранением эффектов в последующем на протяжении 10 лет
CAROLINA, 6,3 года	Линаглиптин 5 мг 1 раз в сутки по сравнению с 1-4 мг глимепирида	В целом линаглиптин (ингибитор ДПП-4) продемонстрировал безопасность в отношении ССЗ, но не показал преимущества по сравнению с глимепиридом, что также отражалось в конечной точке любого подтвержденного сердечно-сосудистого события (отношение рисков (HR) 0,96). С другой стороны, что не менее важно, это исследование показало безопасность в отношении ССЗ не только линаглиптина, но и глимепирида
REWIND, 5,4 года	Дулаглутид 1,5 мг ежедневно в сравнении с плацебо	арГПП-1. Отмечено значительное снижение количества случаев ЗР-МАСЕ против плацебо. Частота предварительно заданного комбинированного клинического микроваскулярного исхода была значительно снижена в группе активного лечения
VERIFY [22], 5 лет	Вилдаглиптин (100 мг/сут) в сочетании с метформином (1000 мг, 1500 мг или 2000 мг/сут) в сравнении с монотерапией метформином	Оба подхода оказались безопасными и хорошо переносились, без каких-либо неожиданных или новых данных о безопасности, а также без летальных исходов, связанных с исследуемым лечением. Комбинация вилдаглиптин (ингибитор ДПП-4) + метформин сильнее снижала гликемию, чем монотерапия метформином
CREDESCENCE, 2,6 года	Канаглифлозин 100 мг 1 раз в сутки по сравнению с плацебо, все участники получали иАПФ	Оценивались почечные и сердечно-сосудистые исходы у 4401 пациента с СД 2 типа и ХБП с альбуминурией. Назначение канаглифлозина (ингибитор НЗКТГ-2) привело к снижению относительного риска на 30%. Точно так же частота сердечно-сосудистых исходов, таких как смерть вследствие ССЗ, совокупная смерть от ССЗ или СН, комбинация сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта и вторичный исход - СН, были снижены на 20% от исходного уровня, до примерно 40%. Показано значительное снижение общего риска диализа, трансплантации или смерти из-за заболевания почек. Наблюдалось незначительное увеличение частоты диабетического кетоацидоза и нетравматических ампутаций нижних конечностей, но выше, чем в группе плацебо
DAPA-HF, 1,5 года	Дапаглифлозин 10 мг 1 раз в сутки в комбинации со стандартной терапией (гипотензивные и/или сахароснижающие препараты и др.) по сравнению с плацебо. Критерии включали фракцию выброса ≤40%	Не исследовалась монотерапия дапаглифлозином (ингибитор НЗКТГ-2). Применение комбинации дапаглифлозина со стандартной гипотензивной/сахароснижающей терапией у пациентов с СН и СД заметно снизило общее число смертей от сердечно-сосудистой недостаточности и ССЗ (HR 0,75; p<0,001)
PIONEER-6, 1,3 года	Семаглутид перорально 14 мг 1 раз в сутки по сравнению с плацебо	Первичный результат был достигнут, подтверждая не меньшую эффективность перорального семаглутида (арГПП-1), но не демонстрируя его превосходства над плацебо (p=0,17) при добавлении к стандартному лечению. Незначительно снижались количество МАСЕ. Исключением были нефатальный ИМ и нестабильная стенокардия, приведшие к госпитализации (HR 1,18 и 1,56 соответственно). Анализ результатов эффективности продемонстрировал снижение содержания HbA _{1c} (разница между группами 0,7%), массы тела (разница между группами 3,4 кг) и умеренное снижение уровня холестерина ЛПНП и триглицеридов в пользу перорального семаглутида по сравнению с плацебо

А.В. Каминский, д. мед. н., ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев

Использование глюкозо-кардиоцентрического подхода в лечении предиабета и сахарного диабета 2 типа

Продолжение. Начало на стр. 5.

лекарственными средствами (сахароснижающими, кардиопротекторами, гипотензивными, антиагрегантами, статинами и др.), в том числе с метформином. Исследования проводились или в комбинации указанной группы препаратов с метформином, или на фоне проводимой «стандартной терапии», когда наряду с исследуемым препаратом были использованы метформин и любые сахароснижающие и кардиопротекторные средства у одного и того же пациента (например, исследование DAPA-HF). Из-за этого возникают трудности в оценке того, какой из применяемых медикаментов в «большой» комбинации все-таки повлиял на результат. А понимать это важно, поскольку дапаглифлозин доказанно эффективен у пациентов не в монотерапии (DECLARE [24]), а лишь в сочетании с метформином и другими сахароснижающими препаратами (сульфонилмочевинной, инсулином, арГПП-1), кардиопротекторами (статины, антиагреганты) и нефропротекторами (иАПФ, БРА) и др. Не следует ожидать от монотерапии препаратами ингибиторов ДПП-4, ингибиторов НЗКТГ-2, арГПП-1 тех же кардиопротекторных эффектов, которые наблюдались на фоне проводимого «стандартного лечения», поскольку эффективность и безопасность монотерапии никто не исследовал или данные о них не публиковал.

Анализ первичных публикаций о результатах исследований DECLARE-TIMI 58 [24] и EMPA-REG [25] показывает, что все пациенты получали «стандартную терапию», включающую одновременный прием нескольких препаратов с кардиопротекторными эффектами, к которым добавляли дапаглифлозин или эмпаглифлозин (табл. 2). Например, в EMPA-REG гипотензивную терапию получали 94,9% пациентов, метформин – 73,8%, статины – 77,4%,

антикоагулянты – 88,8%, также применялись другие препараты, но выводы были сделаны о кардиопротекторных свойствах именно ингибиторов НЗКТГ-2 [25].

В исследовании DAPA-HF изучался дапаглифлозин в комбинации с другими препаратами, а в качестве «стандартной терапии» дополнительно использовали устройства для лечения СН (имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, сердечную ресинхронизирующую терапию или и то и другое).

Как было уже отмечено, до принятия решения о выборе сахароснижающей терапии необходимо изучить у пациентов исходное функциональное состояние почек с вычислением СКФ, поскольку препараты могут не только улучшать течение нефропатии, но и вызывать острое повреждение почек (предупреждение Европейского фармкомитета (ЕМА) и FDA, внесенное в аннотации к препаратам, которые продаются в ЕС и США). Показатели СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м² свидетельствуют о наличии ХБП, поэтому ряд препаратов уже не назначают или отменяют (например, ингибиторы ДПП-4) либо уменьшают суммарную суточную дозу ранее назначенных.

Что касается метформина, то следует отметить возможность добавления к нему любого сахароснижающего лекарственного средства (двойная/тройная терапия), если монотерапия не достигла поставленных гликемических целей. Неиспользование метформина является ошибочным, учитывая его кардио-, нейро-, онко-, гепато- и нефропротекторные свойства при хорошей сахароснижающей эффективности и безопасности. В большинстве случаев препараты метформина хорошо переносятся, если соблюдены правила титрации его дозы (от низкой к необходимой) и пациент питается здоровой пищей (без избытка простых углеводов и сатурированных жиров).

Эффективность, безопасность, невысокая стоимость и многочисленные лечебные преимущества метформина обеспечивают ему статус «базовой терапии» у всех пациентов с СД 2 типа, что признано всеми авторитетными экспертами и организациями. При необходимости проведения двойной или, изредка, тройной сахароснижающей терапии дополнительный к метформину препарат выбирают с учетом разделения пациентов с низким или высоким сердечно-сосудистым риском (и/или СН, нефропатией), отдавая предпочтение лекарственным средствам с доказанными кардиопротекторными свойствами, желательно с учетом индивидуальных характеристик пациента (табл. 3). Второй сахароснижающий препарат должен быть нацелен на множественные этиопатогенетические факторы СД 2 типа.

Таблица 3. Сахароснижающие препараты, стимулирующие выброс проинсулина, инсулина и С-пептида β-клетками поджелудочной железы

• Производные сульфонилмочевины
• Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа
• Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа

При этом второй или третий сахароснижающий препарат необходимо подбирать таким образом, чтобы избежать их негативного влияния. Например, ЕМА позволил применять ингибиторы НЗКТГ-2, в частности дапаглифлозин, у больных СД 1 типа, несмотря на повышенный риск развития эугликемического кетоацидоза, развивающегося у пациентов с гликемией от 10 ммоль/л. Пациентам с ХБП не следует назначать ингибиторы ДПП-4, с осторожностью – все остальные, особенно дапаглифлозин. В случае заболевания COVID-19 необходимо отменить ингибиторы ДПП-4, ингибиторы НЗКТГ-2, арГПП-1 независимо от состояния и тяжести пациента. В то же время при нетяжелом течении инфекции не следует отказываться от метформина, поскольку он обладает кардиопротекторными свойствами и признан базовой терапией СД 2 типа; безопасными также считаются производные сульфонилмочевины и инсулин.

Препараты метформина являются сегодня предпочтительными пероральными сахароснижающими средствами в качестве базовой терапии и как препараты первой линии при предиабете и СД 2 типа. Метформин обладает благоприятным сердечно-сосудистым протекторным профилем, который проявляется через гликемические и плейотропные эффекты. Исследования показывают, что использование метформина связано с более низким риском возникновения новой СН, препарат может быть безопасно использован у таких больных как в монотерапии, так и в сочетании с другими кардиопротекторами (иАПФ, БРА, бета-блокаторами и т.д.). У пациентов с предиабетом и СД 2 типа с ранее существовавшей СН лечение метформином прогнозирует снижение смертности и количества госпитализаций. Кроме этого метформин остается наиболее

популярным сахароснижающим препаратом с доказанными эффективностью и безопасностью применения.

Литература

1. Einarson T.R., Acs A., Ludwig C., Panton U.H. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. Cardiovascular diabetology. 2018;17(1):83.
2. Afkarian M., Sachs M.C., Kestenbaum B. et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol. 2013;24(2):302-328.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 1998. Lancet. 352, 837-853.
4. Holman R.R. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. The New England Journal of Medicine. 2008;359(15):1577-1589.
5. Hayward R.A. et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2015. 372:2197-206.
6. Maddaloni E., Coleman R.L., Agbaje O. et al. Time-varying risk of microvascular complications in latent autoimmune diabetes of adulthood compared with type 2 diabetes in adults: a post-hoc analysis of the UK Prospective Diabetes Study 30-year follow-up data (UKPDS86). Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Mar; 8(3):206-215.
7. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:2560-2572.
8. The ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-2559.
9. Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C. Diabetes and Cancer. A consensus report. Diabetes Care. 2010 Jul; 33(7): 1674-1685.
10. Imai A., Ichigo S., Matsunami K. et al. Clinical benefits of metformin in gynecologic oncology. Oncol Lett. 2015;10(2):577-582.
11. Ma S.J., Zheng Y.X., Zhou P.C. et al. Metformin use improves survival of diabetic liver cancer patients: systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2016;7(40):66202-66211.
12. Wan G., Yu X., Chen P. et al. Metformin therapy associated with survival benefit in lung cancer patients with diabetes. Oncotarget. 2016;7(24):35437-35445.
13. Sayyid R.K., Fleshner N.E. Potential role for metformin in urologic oncology. Investig Clin Urol. 2016;57(3):157-164.
14. Du L., Wang M., Kang Y. et al. Prognostic role of metformin intake in diabetic patients with colorectal cancer: An updated qualitative evidence of cohort studies. Oncotarget. 2017;8(16):26448-26459.
15. Ma R., Yi B., Riker A.I. Metformin and cancer immunity. Acta Pharmacol Sin. 2020 Aug 31. doi: 10.1038/s41401-020-00508-0.
16. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2020. Diabetes Care. 2020 Jan; 43(Suppl 1): 215 p.
17. Haas A.V., McDonnell M.E. Pathogenesis of Cardiovascular Disease in Diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018 Mar;47(1):51-63.
18. Ekström N., Schiöler L., Svensson A.M. et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. BMJ Open. 2012;2.pii: e001076.
19. Halabi A., Sen J., Huynh Q., Marwick T.H. Metformin treatment in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta regression analysis. J Am Coll Cardiol. 2020. 75 (11_Supplement_1). 952.
20. Crowley M.J., Diamantidis C.J., McDuffie J.R. et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: a systematic review. Ann Intern Med. 2017;166(3):191-200.
21. Eurich D.T., Weir D.L., Majumdar S.R. et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. Circ Heart Fail. 2013;6(3):395-402.
22. Matthews D.R. et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2019 Oct 26; 394 (10208): 1519-1529.
23. Справочник MSD. 2017. Доступ: <https://www.msd-manuals.com>
24. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):347-357.
25. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-2128.

Карбімазол — препарат першої лінії в лікуванні гіпертиреозу

Гіпертиреоз — це сукупність розладів, що характеризуються надмірними синтезом і секрецією тиреоїдних гормонів щитоподібною залозою (ЩЗ) і, як наслідок, розвитком гіперметаболічного стану тиреотоксикозу (Stephanie L. Lee et al., 2020). Підвищена функція ЩЗ зареєстрована в більш як 200 млн світової популяції. Поширеність синдрому тиреотоксикозу (кількість усіх зареєстрованих хворих за рік) серед українців у 2015 р. становила 120,1 випадку на 100 тис населення, тоді як захворюваність (кількість уперше виявлених хворих за рік) у 2014 р. — 11,5 випадку на 100 тис населення (Купріненко Н., 2020). До найпоширеніших форм гіпертиреозу належать дифузний токсичний зоб (ДТЗ), токсичний багатовузловий зоб (ТБЗ) і токсична аденома ЩЗ. Найбільш надійним скринінговим показником функції ЩЗ є рівень тиреотропного гормону (ТТГ). Лікування гіпертиреозу полягає у проведенні симптоматичної та антитиреоїдної фармакотерапії. В Європі одним із найчастіше застосовуваних антитиреоїдних препаратів (АТП) є карбімазол. У матеріалі розповідається про сучасні принципи антитиреоїдної терапії (АТТ), а також про переваги і схеми застосування карбімазолу в пацієнтів із гіпертиреозом.

Ключові слова: гіпертиреоз, тиреотоксикоз, гіперметаболічний стан, щитоподібна залоза, антитиреоїдна терапія, антитиреоїдні препарати, карбімазол, Еспа-карб®

Сучасні принципи АТТ

У лікуванні гіпертиреозу першочерговим завданням є досягнення стану еутиреозу — нормалізації функції ЩЗ і відсутності симптомів тиреотоксикозу. Сьогодні застосовують три підходи до лікування гіпертиреозу: консервативний (за допомогою тиреостатиків і симптоматичної терапії), хірургічний і терапію радіоактивним йодом.

У країнах Європи лікування першої лінії при гіпертиреозі полягає в застосуванні тиреостатиків, передусім фармакологічної групи тіонамідів. До останніх належать такі препарати, як карбімазол, тіамазол і пропілтіоурацил.

Карбімазол — один із найчастіше застосовуваних АТП. Перевагами карбімазолу проти інших тиреостатиків є хороший профіль безпеки (Prakash A. et al., 2010), висока ефективність і зручність прийому (1 раз на добу).

У Великій Британії, Німеччині, Австрії, Франції, Австралії та Новій Зеландії, тобто в країнах із високим рівнем доходу, карбімазол вважається АТП першої лінії. На українському фармацевтичному ринку єдиним представником карбімазолу є препарат Еспа-карб® від компанії esparta GmbH (Німеччина).

Ефективність і безпечність застосування карбімазолу при тиреотоксикозі були продемонстровані в численних дослідженнях. Одне з них проводилося під керівництвом доктора медичних наук, професора В.І. Паньківа на базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (м. Київ).

Ефективність і безпечність препарату Еспа-карб® — дизайн дослідження

У дослідженні взяли участь 55 пацієнтів віком від 23 до 68 років зі вперше виявленим тиреотоксикозом на тлі ДТЗ або ТБЗ. Час спостереження становив 6 місяців.

Учасників було розподілено на 2 групи — перша (n=30) отримувала Еспа-карб®, друга (n=25) — тіамазол.

Групи учасників були зівставними за віком, статтю, розмірами ЩЗ, причинами й тривалістю тиреотоксикозу, а також за показниками ТТГ і гормонів ЩЗ на момент виявлення захворювання. Повторне обстеження учасників проводили через 1, 3 і 6 міс дослідження.

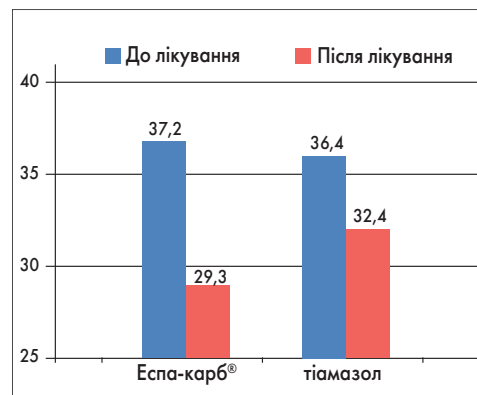


Рис. 1. Зміни середнього об'єму ЩЗ в учасників двох груп дослідження на тлі АТТ, см³

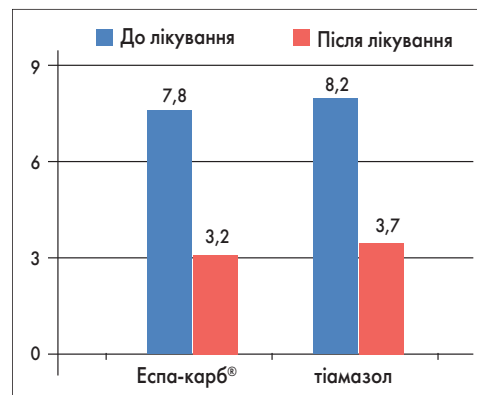


Рис. 2. Динаміка рівня Т4 в учасників двох груп дослідження на тлі АТТ, нмоль/л

Моніторинг хворих у процесі лікування здійснювали таким чином: контроль рівня Т4 і Т3 — 1 р./міс, контроль рівня ТТГ — 1 р./3 міс, УЗД ЩЗ — 1 р./4-6 місяців.

Ефективність АТТ оцінювали, орієнтуючись на зміну об'єму ЩЗ, рівні ТТГ, Т3, Т4 і титр антитіл до рецепторів ТТГ (рТТГ). Останній показник відображає вірогідність рецидиву тиреотоксикозу в майбутньому.

Статистичний аналіз проведено за допомогою методів параметричної статистики з використанням t-критерію Стьюдента з визначенням показника вірогідності (p).

АТТ карбімазолом значно зменшує об'єм ЩЗ

Згідно з результатами УЗД ЩЗ у всіх учасників зазначалося поліпшення структури тканини ЩЗ у вигляді зменшення вогнищевих змін.

Водночас у групі учасників, які отримували карбімазол, зазначався більш значущий терапевтичний ефект від лікування проти групи тіамазолу.

Середній об'єм ЩЗ достовірно зменшився лише в першій групі

У середньому об'єм ЩЗ в групі препарату Еспа-карб® зменшився з $37,2 \pm 3,1$ до $29,3 \pm 2,9$ см³ ($p < 0,05$). У другій групі також спостерігалася тенденція до зменшення об'єму ЩЗ, але без статистичної вірогідності: з $36,4 \pm 3,9$ до $32,4 \pm 2,8$ см³; $p > 0,05$. Зміни середніх об'ємів ЩЗ в учасників обох груп до та після АТТ відображені на рисунку 1.

Таким чином, АТТ із застосуванням карбімазолу сприяла більш значущому зменшенню об'єму ЩЗ в пацієнтів із гіпертиреозом, якщо порівняти з тіамазолом.

АТТ карбімазолом достовірно збільшує рівень ТТГ і зменшує рівні Т3, Т4

Згідно з результатами дослідження (рис. 2) АТТ карбімазолом сприяє статистично значущому збільшенню рівня ТТГ і зменшенню рівнів Т3, Т4 у хворих на гіпертиреоз. Так, в учасників першої групи на тлі прийому карбімазолу спостерігали вірогідне збільшення рівня ТТГ (з $0,027 \pm 0,009$ до $0,37 \pm 0,16$ мМО/л; $p < 0,05$) і вірогідне зменшення рівнів Т4 (з $7,8 \pm 1,2$ до $3,2 \pm 1,1$ нмоль/л; $p < 0,05$) і Т3 (з $7,8 \pm 1,6$ до $3,2 \pm 1,1$ нмоль/л; $p < 0,05$).

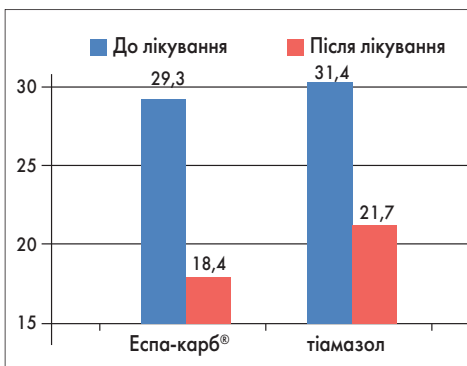


Рис. 3. Динаміка рівня Т3 в учасників двох груп дослідження на тлі АТТ, нмоль/л

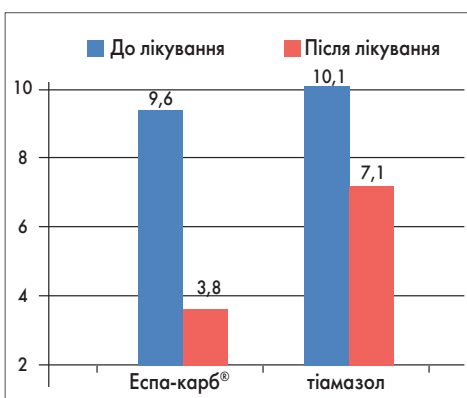


Рис. 4. Динаміка показників концентрації антитіл до рТТГ у хворих на ДТЗ двох груп дослідження під впливом лікування, МО/л

до $18,4 \pm 1,8$ нмоль/л; $p < 0,05$) і Т3 (з $7,8 \pm 1,6$ до $3,2 \pm 1,1$ нмоль/л; $p < 0,05$).

Водночас в учасників із групи тіамазолу не відбулося статистично значущого підвищення рівня ТТГ ($p > 0,05$), проте також зазначалося вірогідне зменшення рівнів Т4 (з $31,4 \pm 2,1$ до $21,7 \pm 1,8$ нмоль/л; $p < 0,05$) і Т3 (з $8,2 \pm 1,4$ до $3,7 \pm 1,2$ нмоль/л; $p < 0,05$) (рис. 2, 3).

Отже, лікування із застосуванням карбімазолу сприяло статистично значущому підвищенню рівня ТТГ і зниженню рівнів Т3, Т4 і було ефективнішим за лікування із застосуванням тіамазолу.

АТТ карбімазолом знижує аутоімунну агресію, що проявляється в зниженні концентрації антитіл до рецепторів ТТГ

Ще одним завданням дослідження було вивчення ефективності карбімазолу щодо зниження аутоімунної агресії при гіпертиреозі, тобто зміни титру антитіл до рТТГ. Останній показник відображає вірогідність рецидиву тиреотоксикозу. Так, якщо після консервативного лікування впродовж 6 міс титр антитіл до рТТГ залишається високим, це вказує на високий ризик рецидиву тиреотоксикозу.

Згідно з результатами дослідження в учасників із групи карбімазолу мало місце статистично значуще зниження концентрації антитіл до рТТГ (рис. 4). Зокрема, у першій групі рівень антитіл до рТТГ зменшився з $9,6 \pm 1,2$ до $3,8 \pm 0,8$ МО/л ($p < 0,05$). У другій групі також зазначалася тенденція до зменшення концентрації антитіл до рТТГ (з $10,1 \pm 1,6$ до $7,1 \pm 1,6$ МО/л), проте вона була статистично незначущою ($p > 0,05$).

Таким чином, застосування карбімазолу асоціюється зі зниженням концентрації антитіл до рТТГ і, як наслідок, зменшенням ризику рецидиву в майбутньому.

Карбімазол — швидке досягнення терапевтичного ефекту і компенсації тиреотоксикозу

Через 6 міс АТТ середня доза карбімазолу в першій групі вірогідно зменшилася і становила $15,8 \pm 1,7$ мг, тоді як тіамазолу — $19,2 \pm 2,1$ мг ($p > 0,05$). Отже, використання карбімазолу сприяло статистично значущому зменшенню потреби в тиреостатиках, зменшенню терапевтичної дози і, як наслідок, зниженню ризику виникнення ускладнень унаслідок АТТ. Побічних явищ у процесі лікування в учасників обох груп впродовж 6 міс не спостерігали. Також нормалізації рівнів Т4 і Т3 через 90 днів лікування вдалося досягти в більшій кількості пацієнтів першої групи проти учасників другої групи — 96,2 та 74,1% відповідно (рис. 5).

Кількість хворих, які досягли нормального рівня ТТГ, була достовірно вища на тлі прийому карбімазолу проти тіамазолу (93,3 проти 76% відповідно) (рис. 6).

Як бачимо, у групі прийому карбімазолу (перша група) спостерігали швидше досягнення компенсації тиреотоксикозу, ніж у групі тіамазолу (друга група). Через 180 днів лікування пацієнти другої групи, в яких не вдалося досягти нормалізації ТТГ, були переведені на Еспа-карб®.

Дослідження продемонструвало, що препарат Еспа-карб® є високоефективним антитиреоїдним лікарським засобом. Застосування препарату Еспа-карб® сприяє зменшенню об'єму ЩЗ, нормалізації рівня тиреоїдних гормонів і купіруванню проявів тиреотоксикозу. Згідно з результатами дослідження АТТ на основі препарату Еспа-карб® характеризується більш значущими перевагами, ніж лікування із застосуванням тіамазолу.

Карбімазол — схема застосування при АТТ

Початкова доза препарату Еспа-карб® залежить від ступеня тяжкості тиреотоксикозу

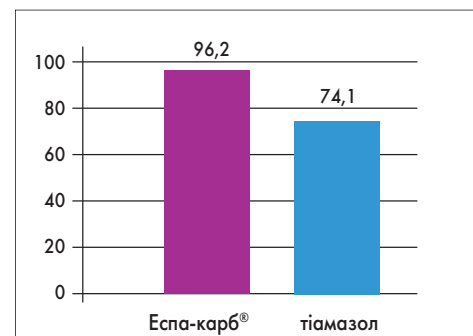


Рис. 5. Кількість хворих, в яких вдалося досягти нормалізації вмісту Т4 і Т3 через 90 днів лікування, % ($p < 0,05$)

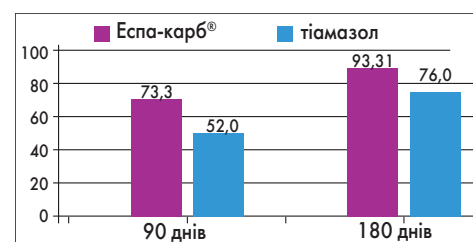


Рис. 6. Кількість хворих, які досягли нормального рівня ТТГ, в обох групах дослідження, %

і зазвичай становить 30-40 мг/добу, розділена на 2-3 прийоми. У зазначеній дозі препарат застосовують до досягнення еутиреїдного ефекту (у більшості випадків від 3 до 5-8 тиж).

Критеріями компенсації гіпертиреозу є поліпшення клінічного стану пацієнта з гіпертиреозом (відновлення маси тіла, купірування тахікардії та інших симптомів) і нормалізація рівня тиреоїдних гормонів. Варто зазначити, що концентрація ТТГ може залишатися зниженою впродовж декількох тижнів і навіть місяців на тлі нормального вмісту тироксину в крові.

Після досягнення клінічного еутиреозу дозу карбімазолу поступово, впродовж 3-4 тиж, знижують (у середньому по 5 мг на тиждень) до підтримувальної — 10 мг/добу. Підтримувальну терапію продовжують до 12-18 місяців. Короткотриваліша підтримувальна терапія різко підвищує ризик рецидиву захворювання.

Через кожні 3-4 міс необхідно контролювати клінічний стан пацієнта з гіпертиреозом, у тому числі масу тіла, артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, лабораторні показники (зокрема, рівень гідроксипітвіаміну D). Подібну тактику лікування тиреостатиками застосовує більшість європейських ендокринологів.

Висновки

Таким чином, карбімазол — один із найчастіше застосовуваних препаратів групи тіонамідів, що використовують у менеджменті гіпертиреозу. Виявлена більша, проти тіамазолу, ефективність карбімазолу, яка проявилася:

- у швидшому досягненні клінічного ефекту і компенсації тиреотоксикозу;
- достовірному зменшенні об'єму ЩЗ;
- більш вираженому зниженні рівня антитіл до рТТГ;
- більш значущому зниженні рівнів Т3 і Т4;
- зменшенні потреби в тиреостатичних препаратах і, як наслідок, зменшенні добової дози карбімазолу і ризику виникнення ускладнень на тлі терапії.

Еспа-карб® — єдиний антитиреоїдний препарат на основі карбімазолу, доступний на фармацевтичному ринку України. Висока ефективність, хороший профіль безпеки і зручність застосування роблять Еспа-карб® препаратом першої лінії в лікуванні хворих на гіпертиреоз.

Підготувала Анастасія Козловська



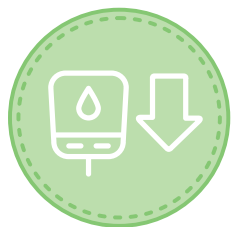
Інсулін Тожео СолоСтар

Новий рівень контролю цукрового діабету 1 типу у дітей



Тожео®

інсулін гларгін 300 ОД/мл



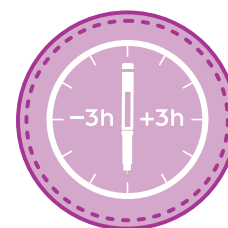
Тожео СолоСтар може забезпечити **ефективний контроль глікемії з меншим ризиком тяжкої гіпоглікемії^{*1}**



Тожео СолоСтар може забезпечити **більш стабільний глікемічний профіль** протягом доби^{**2,3}



Уже доступний для Ваших пацієнтів із 6-річного віку⁴



Тожео СолоСтар може надати вашим пацієнтам **необхідну гнучкість⁴**

*проти інсуліну гларгін 100 ОД/мл у ретроспективному метааналізі. **проти інсуліну гларгін 100 ОД/мл та деглюдек 100 ОД/мл^{2,3}. ЦД – цукровий діабет. 1. Danne T, Matsuhisa M, Sussebach C, et al. Lower risk of severe hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in participants with type 1 diabetes: A meta-analysis of 6-month phase 3 clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2020 Oct;22(10):1880-1885. 2. Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, Ziemien M, Guo H, Muehlen-Bartmer J, Ahmann AJ. Comparison of Insulin Glargine 300 Units/mL and 100 Units/mL in Adults With Type 1 Diabetes: Continuous Glucose Monitoring Profiles and Variability Using Morning or Evening Injections. Diabetes Care. 2017 Apr;40(4):554-560. 3. Bailey TS, Pettus J, Roussel R, et al. Morning administration of 0.4U/kg/day insulin glargine 300U/mL provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100U/mL in type 1 diabetes. Diabetes Metab 2018;44:15-21. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тожео СолоСтар, розчин для ін'єкцій, 300 ОД/мл, РП №UA/14720/01/01, наказ МОЗ України №171 від 03.02.2021.

Інформація про препарат Тожео СолоСтар (Tojeo® SoloStar®)^{***}

Регістраційне посвідчення в Україні № UA/14720/01/01 (Тожео СолоСтар), Наказ МОЗ України № 2467 від 30.10.2020, зміни внесені Наказом МОЗ України № 171 від 03.02.2021. **Склад.** Діюча речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину містить інсуліну гларгін 10,91 мг, що еквівалентно 300 ОД. інсуліну гларгін; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 450 ОД. інсуліну гларгін. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ A10A E04. **Фармакологічні властивості.** Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, який має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчинний у кислому середовищі (pH=4) розчину препарату. Після введення у підшкірні тканини кислий розчин нейтралізується, що призводить до виникнення преципітату, з якого постійно вивільняється невелика кількість інсуліну гларгін. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгін, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами та жировою тканиною, а також пригнічення утворення глюкози у печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протеоліз, одночасно посилюючи синтез білка. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих та дітей старше 6 років. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози.*** Препарат Тожео СолоСтар є базальним препаратом інсуліну для введення один раз на добу у будь-який час доби, але бажано кожен день в один і той самий час. Схему введення препарату (дозу та час введення) слід підбирати згідно з індивідуальною відповіддю хворого на лікування. За необхідності пацієнти можуть вводити препарат Тожео СолоСтар в інтервалі до 3 годин до або після їхнього звичайного часу введення препарату. **Побічні реакції.*** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введення інсуліну перевищує потребу у ньому. Метаболічні та аліментарні розлади – дуже часто (≥1/10): гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини – часто (≥1/100 – < 1/10): ліпогіпертрофія, нечасто (≥1/1000 – < 1/100): ліпоатрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення – часто (≥1/100 – < 1/10): реакції у місці ін'єкційного введення препарату; рідко (≥1/10 000 до <1/1000): набряк. **Упаковка.*** № 1, № 3: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку; по 1, 3 шприц-ручок в картонній коробці. Голки в упаковку не включені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

***Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в Інструкції з медичного застосування препарату, затвердженій Наказом МОЗ України № 2467 від 30.10.2020 з внесеними змінами від 03.02.2021, Наказом МОЗ України № 171. Зображення моделей, що не є портретами реальних пацієнтів, використовуються за ліцензією shutterstock.com ТОВ "Санofi-Авентіс Україна". Київ, 01033, вул. Жилиняська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

SANOFI

З М І С Т

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Использование глюкозо-кардиоцентрического подхода
в лечении предиабета и сахарного диабета 2 типа

Частота сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых с сахарным диабетом (СД) в 23 раза выше, чем у взрослых без диабета. Рано или поздно, но неизбежно СД приводит к триаде: инсульту, инфаркту миокарда или внезапной смерти (вследствие аритмии, тромбозов), объединяемых сегодня аббревиатурой MACE (Major Adverse Cardiovascular Events, серьезные нежелательные сердечно-сосудистые события). И причинами возникновения подобных состояний являются плохой контроль и неадекватное лечение диабета, использование неподходящих сахароснижающих препаратов, которые ускоряют исход заболевания и делают лечение неэффективным и дорогим.

А.В. Каминский 5-8

Клінічні особливості призначення і титрування

інсуліну деглюдек/ліраглутид (ІДегЛіра) у хворих на цукровий діабет 2 типу
У статті розглянуто доступні клінічні дані застосування ін'єкційного препарату ІДегЛіра (Ксалтофай, Novo Nordisk, Данія), який являє собою комбінацію інсуліну деглюдек і аналога глюкагоноподібного пептиду-1 – ліраглутиду – у фіксованому співвідношенні. 14-15

Цукрознижувальна терапія – від глюкозоцентризму
до життєзбереження: фокус на метформін

Кожне чергове засідання «Школи ендокринолога» присвячене якійсь одній темі. На одному з таких засідань, яке відбулося 26 грудня 2020 року, старший науковий співробітник відділу патології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (м. Київ), кандидат медичних наук **Костянтин Олександрович Зуєв** розповів про вплив діабету на прогноз життя та про можливості сучасної цукрознижувальної терапії впливати на показники смертності. 21

Роль оксидативного стресу в розвитку ускладнень
цукрового діабету і практичні аспекти його корекції

Діабетична нейропатія (ДН) – мікросудинне ускладнення ЦД, яке супроводжується масивним пошкодженням усіх компонентів периферичної нервової системи, зокрема нейронів дорсальних корінцевих гангліїв. За оцінками, до 2035 року ЦД вразить 592 млн людей в усьому світі, відповідно, із них у 296 млн може розвинути ДН. Ще одним тяжким ускладненням ЦД, яке виникає приблизно у 21% хворих на ЦД, є діабетична ретинопатія – провідна причина сліпоти при вперше встановленому діагнозі. 33

Кардіоваскулярна безпека при застосуванні гліметіриду:

непряме порівняння результатів досліджень CAROLINA і CARMELINA
Традиційно, препарати сульфонілсечовини (ПСС) як пероральні цукрознижувальні засоби посідали друге місце після метформіну в алгоритмах лікування ЦД 2 типу. ПСС дійсно ефективно знижують рівень глюкози в крові. Однак ризики розвитку гіпоглікемії та збільшення маси тіла обмежували їх широке використання. Крім того, з моменту публікації дослідження UGDP (University Group Diabetes Program) предметом занепокоєння стала й серцево-судинна безпека ПСС. А після оприлюднення результатів кількох метааналізів і даних, отриманих в умовах реальної клінічної практики, виявилось, що висновки різні та суперечать один одному. 35-36

ТИРЕОІДОЛОГІЯ

Чи всі препарати L-тироксину терапевтично еквівалентні?

Левотироксин (L-T4) досьогодні залишається основним препаратом для лікування гіпотиреозу, але й досі його використання пов'язане з певними складнощами. Як це нерідко відбувається з препаратами, що їх було винайдено доволі давно, фармакокінетику L-T4 часто недооцінюють або невірно розуміють. Різні бренди L-T4 їх виробники позиціонують як повні аналоги, що ускладнює лікарю вибір конкретного препарату. Але згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації прийом різних препаратів левотироксину може асоціюватися зі змінами рівня тиреотропного гормону в крові. Це вказує на те, що не всі лікарські засоби з однаковим номінальним дозуванням насправді є терапевтично еквівалентними. 3

Карбімазол – препарат першої лінії в лікуванні гіпертиреозу

Лікування гіпертиреозу полягає в проведенні симптоматичної та антитиреоїдної фармакотерапії. В Європі одним із найчастіше застосовуваних антитиреоїдних препаратів є карбімазол. У матеріалі розповідається про сучасні принципи антитиреоїдної терапії, а також про переваги і схеми застосування карбімазолу в пацієнтів із гіпертиреозом 9

Еспа-карб®
КАРБІМАЗОЛ



Європейське лікування
гіпертиреозу
за доступною ціною



Інформація для медиків та фармацевтичних працівників. Ресурс: ІП 08/12/19/01/01; 08/12/19/01/02. Склад: 1 таблетка містить карбімазолу 5 мг або 10 мг. Лікарська форма: Таблетки. Замовник: Еспарма ТОВ, Німеччина. Виробник: Лідофарм ТОВ, Німеччина. Фармакотерапевтична група: Антигипертензивні засоби. Серйозні побічні ефекти: Показання для застосування: Пошкодження функції щитовидної залози, токсична гіпертиреозоза II ступеня (Ульєр-Россі). Підготовка до введення: При приготуванні. Термін до і після закінчення радіаційного розпаду: Препарат не містить радіоактивних речовин. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.



Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

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

Науково-освітній Проєкт

Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЄКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ)
Кафедра ендокринології Національного університету охорони
здоров'я України 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 ПРОМО»

ФОРМАТ:

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

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, терапевти,
лікарі загальної практики

Календар*

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2021:

- 24-27 лютого онлайн
- 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
www.fb.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 епідситуації у країні

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів



КОНТРОЛЬ ІФР -1 СВІДЧИТЬ ПРО КОНТРОЛЬ АКРОМЕГАЛІЇ^{1,2}

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

Лаурен живе
з акромегалією
з 2015 року

СОМАВЕРТ В МОНОТЕРАПІЇ

НОРМАЛІЗУЄ РІВНІ ІФР-1
У 82% ПАЦІЄНТІВ
НА 12-Й ТИЖДЕНЬ ЛІКУВАННЯ^{*3}

ГАРАНТОВАНО ПОКРАЩУЄ
ПЕРЕБІГ ЗАХВОРЮВАННЯ^{3,4,5}

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 10 флаконів з ліофілізатом у проміжній картонній коробці; 3 проміжні картонні коробки, 30 попередньо наповнених шприців з розчинником по 1 мл, 30 безпечних голків у картонній коробці.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання. Сомаверт показаний для лікування акромегалії в пацієнтів, які мали недостатню відповідь на хірургічне втручання чи радіотерапію або для яких ці види терапії не є прийнятними. Метою лікування є нормалізація рівня інсуліноподібного фактора росту I (ІФР-I) в сироватці крові. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована навантажувальна доза препарату Сомаверт становить 80 мг підшкірно під наглядом лікаря. З наступного дня після введення навантажувальної дози пацієнт повинен отримувати підшкірні ін'єкції препарату Сомаверт по 10 мг щоденно. Потім дозу титрують до нормалізації концентрації ІФР-I у сироватці крові (концентрацію ІФР-I у сироватці слід вимірювати кожні 4–6 тижнів). Рекомендований діапазон дозування – від 10 до 30 мг підшкірно 1 раз на добу, а максимальна добова доза становить 30 мг підшкірно 1 раз на добу. Більш детально – див. інстр. **Протипоказання.** Не можна застосувати 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 – див. інстр. **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 посвідчення в Україні: UA/17108/01/01, UA/17108/01/02, UA/17108/01/03, UA/17108/01/04 від 30.11.2018 р. Наказ МОЗУ №2249. Зміни внесено Наказ МОЗ України від 26.06.2020 р. №1466.

* Добова доза 20 мг.

Література. 1. Katznelson L., Atkinson J.L.D., Cook D.M. 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 M.D., Chanson P. et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nature Reviews Endocrinology* 2018; 14:552–561. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Сомаверт. Затверджено Наказ МОЗ України №2249. Реєстраційне посвідчення в Україні: UA/17108/01/01, UA/17108/01/02, UA/17108/01/03, UA/17108/01/04 від 30.11.2018 р. Зміни внесено Наказ МОЗ України від 26.06.2020 р. №1466. 4. Barkan A.L., Burman P., Clemmons D.R. 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-0022

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.



З М І С Т	
ПРАКТИЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ	
Інтенсифікація терапії цукрового діабету 2 типу в розрізі сучасних рекомендацій	
4-5 березня 2021 року відбулася науково-практична конференція «Досягнення і перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцять Данилевські читання). Робоча програма заходу складалася з доповідей, темами яких стали актуальні питання клінічної ендокринології, наприклад проблема вдосконалення контролю ЦД. Особливу увагу було приділено новітнім аспектам у лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу, зокрема інтенсифікації цукрознижувальної терапії за допомогою агоніста рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 і базального інсуліну.	
М.Р. Микитюк, О.А. Гончарова	22-23
Гіперплазія наднирників: практичні аспекти лабораторної діагностики	
Виступ доктора медичних наук, професора Андрія Миколайовича Кваченюка (ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ) під час засідання науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога» був присвячений гіперпластичним процесам наднирників. У доповіді надані підходи до регламентованої діагностики синдрому Кушинга та особливості використання результатів досліджень кортизолу в різних біологічних матеріалах.	29
ДИТЯЧА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ	
Цукровий діабет у дітей: виклики сьогодення і сучасний менеджмент, доступний в Україні	
На початку березня 2021 року, за підтримки компанії «Санофі», у форматі онлайн відбувся науковий симпозиум «Тожео СолоСтар – нові можливості в досягненні компенсації цукрового діабету в дітей». Із дуже цікавими доповідями перед учасниками заходу виступили провідні українські ендокринологи, а також експерти з Німеччини і Польщі.	
Н.А. Спринчук, С.І. Турчина, Т. Данн та ін.	24-25
РІДКІСНА ПАТОЛОГІЯ	
Місце пегвісоманту в лікуванні пацієнтів з акромегалією згідно з оновленими міжнародними рекомендаціями 2020 і 2021 рр.	
Акромегалія – хронічне агресивне прогресуюче потенційно летальне захворювання, яке спричинене аденомою гіпофіза, що секретує гормон росту (ГР), і характеризується підвищенням рівнів циркулюючого ГР та інсуліноподібного фактора росту. Деформації обличчя й кінцівок унаслідок надмірного росту м'яких тканин, а також системні ускладнення, що уражають кістки, суглоби, серцево-судинну і дихальну системи, у поєднанні з метаболічними й онкологічними ускладненнями, зумовлюють особливу тяжкість клінічного перебігу хвороби, зниження якості життя і показників виживання.	16-17
Хвороба Грейвса та її наслідки: сучасний стан проблеми	
Напередодні весни відбулась онлайн-конференція в рамках науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога». У заході взяли участь провідні вітчизняні фахівці, які у своїх доповідях розповіли про актуальні проблеми й основні сучасні тенденції лікування і діагностики в клінічній ендокринології, зокрема й про аутоімунну офтальмопатію за хвороби Грейвса та аспекти алгоритму ведення хворих.	
К.М. Тронько, О.Я. Самсон	18-19
МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ	
Стратегії запобігання кардіометаболічним ускладненням при предіабеті і цукровому діабеті 2 типу	
19-20 лютого 2021 року у Львові, за участю кафедри променевої діагностики Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) ім. Данила Галицького та ГО «Асоціація фахівців серцево-судинної патології України», відбулася міжнародна медична конференція «Від діагностики до клінічних стратегій». У робочу програму заходу увійшли, крім виступів, інтерактивний розгляд клінічних випадків, вебінари з іноземними спікерами, секція «Питання-Відповіді».	
Стаття знайомить читачів із доповіддю завідувача кафедри ендокринології ЛНМУ ім. Данила Галицького, доктора медичних наук, професора Аліни Мечиславівни Урбанович , яка розповіла про сучасні стратегії профілактики кардіометаболічних ускладнень у пацієнтів із предіабетом і ЦД 2 типу.	27-28
Стеатоз печінки і підшлункової залози: зв'язок та практичні аспекти замісної терапії	
18-19 лютого 2021 року, у рамках післядипломної тренінг-програми для професійного вдосконалення лікарів «Мистецтво лікування», спеціалісти зі сфери охорони здоров'я мали можливість поліпшити свої знання стосовно практичних моментів контролю симптомів захворювань внутрішніх органів. Одну з доповідей – про взаємозв'язок між стеатозом печінки та підшлункової залози – представила професор кафедри внутрішньої медицини № 2 та фтизіатрії Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Олександра Юрївна Філіппова .	31-32

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 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 Берлітiон® 300 капсули містить 300 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 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. Вист 1 або 2 ампули препарату Берлітiон®300 ОД розводити у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду та вводити внутрішньовенно, тривалість інфузії не становить не менше 30 хвилин. Для подальшої терапії застосовувати пероральні форми тіоктової кислоти у дозі 300-600 мг на добу. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів Берлітiон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Гінкер 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**

АНОНС



Науково-практична конференція

Актуальні питання сучасної діабетології

Одеса, 20-22 травня 2021 року

Основні теми:

- Успіхи і невирішені питання сучасної діабетології.
- Гострі і хронічні ускладнення цукрового діабету.
- Супутні захворювання у хворих на цукровий діабет.
- Клінічний досвід діагностики і лікування цукрового діабету.
- Сучасні можливості діагностики й лікування цукрового діабету і його ускладнень.

Також відбудуться майстер-класи різноманітної тематики з практичної клінічної діабетології.

Докладніше про захід, а також реєстрація на сайті <https://uda-congress.org/>



Клінічні особливості призначення і титрування інсуліну деглюдек/ліраглутид (ІДегЛіра) у хворих на цукровий діабет 2 типу

Терапевтична інертність – значуща перешкода для початку інсулінотерапії (ІТ) в осіб із неконтрольованим цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Цей факт деякою мірою посилюється підвищенням ризиком розвитку гіпоглікемії і збільшення маси тіла на тлі ІТ. Проблема може допомогти вирішити ефективний, простіший і менш обтяжливий режим терапії з нижчим ризиком збільшення маси тіла і розвитку гіпоглікемії (проти монотерапії інсуліном). У статті розглянуто доступні клінічні дані застосування ін'єкційного препарату ІДегЛіра (Ксалтофай, Novo Nordisk, Данія), який являє собою комбінацію інсуліну деглюдек і аналога глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1) – ліраглутиду – у фіксованому співвідношенні (FRC). Препарат вводять хворим на ЦД 2 типу 1 раз на добу. Результати великих порівняльних клінічних випробувань DUAL свідчать про переваги ІДегЛіра над традиційною ІТ за низкою клінічних показників, таких як досягнення цільового рівня глікемії, ризик розвитку гіпоглікемії і вплив на масу тіла.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, цільовий рівень глікемії, інсулін деглюдек, ліраглутид, фіксована комбінація ІДегЛіра, Ксалтофай

Основні терапевтичні підходи при ЦД 2 типу (залежно від тривалості і тяжкості захворювання) – це фізична активність і правильне харчування в поєднанні з прийомом метформіну; із часом для інтенсифікації терапії необхідне додавання інших пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП) і/або ін'єкційних засобів.

Агоністи рецепторів ГПП-1 (арГПП-1) імітують дію природного ГПП-1, гормону, який виділяється у відповідь на прийом їжі та який посилює вивільнення ендogenous інсуліну і пригнічує секрецію глюкагону глюкозозалежним чином. Як ГПП-1, так і базальний інсулін є рекомендованими варіантами лікування на різних стадіях ЦД 2 типу. АрГПП-1 і базальний інсулін мають комплементарні механізми дії оскільки впливають на різні ланки патогенезу ЦД. Базальний інсулін ефективний у зниженні рівнів глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) і глюкози в плазмі натще (ГПН), однак підвищує ризик розвитку гіпоглікемії і збільшення маси тіла. АрГПП-1 короткої дії (ексенатид, ліксенатид) знижують постпрандіальну глікемію (ППГ) безпосередньо після того прийому їжі, перед яким їх було введено, тоді як арГПП-1 тривалої дії (дулаглутид, ексенатид із тривалим вивільненням, ліраглутид і семаглутид) знижують як ГПН, так і ППГ після всіх прийомів їжі протягом доби. АрГПП-1 уповільнюють спорожнення шлунка і посилюють відчуття насичення, проте вони можуть спровокувати небажані явища з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (нудота, блювання тощо), особливо в перші тижні лікування. АрГПП-1 є вдалим доповненням до базального інсуліну – така комбінація сповільнює прибавку у вазі і знижує ризик розвитку гіпоглікемії, а також потребу в інсуліні. Отже, поєднання цих двох

підходів може бути ефективнішим і прийнятнішим, ніж монотерапія базальним інсуліном або арГПП-1.

Нещодавно було схвалено дві FRC базального інсуліну й арГПП-1:

- ІДегЛіра (схвалений в ЄС 2014 року, у США – 2016-го) – комбінований препарат, до складу якого входить інсулін деглюдек 100 Од і ліраглутид (аГПП-1), що застосовується 1 раз на добу.
- ІГларЛіксі (схвалений у США 2016 року, в ЄС – 2017-го) – FRC інсуліну гларгін 100 Од (ІГлар U100) і ліксенатиду (арГПП-1), що застосовують 1 раз на добу.

Обидва препарати продемонстрували схожі або кращі результати щодо зниження рівня HbA_{1c} проти їх окремих компонентів у монотерапії – базальним інсуліном і арГПП-1 – у дослідженнях DUAL I і LixiLan-O відповідно.

Комбіновані препарати для одноразового щоденного прийому дають можливість спростити терапію ЦД 2 типу завдяки скороченню кількості ін'єкцій вдвічі (якщо порівняти з прийомом окремих компонентів), зменшити ризик небажаних явищ з боку ШКТ і значуще знизити терапевтичне навантаження.

Нагальна клінічна потреба

Було показано, що досягнення й підтримання хворими на ЦД 2 типу індивідуальних цільових показників глікемії покращують результати лікування внаслідок зниження частоти мікро- і макросудинних ускладнень. Однак на практиці пацієнти з ЦД 2 типу часто не досягають цільових показників HbA_{1c} , а медичні працівники неохоче і несвоєчасно підсилюють терапію ЦД 2 типу відповідно до клінічних

рекомендацій. Це явище отримало назву «терапевтична інертність».

Терапевтична (клінічна) інертність може призвести до затримки початку ІТ в пацієнтів із ЦД 2 типу і підвищенням рівнем HbA_{1c} . Незважаючи на те що при ініціації ІТ спостерігали виражене поліпшення глікемічного контролю в осіб, які до цього лікувалися за допомогою монотерапії ПЦЗП, не досягаючи цільового рівня HbA_{1c} , більшість з них не вдалося досягти цільового рівня $HbA_{1c} < 7,0\%$ на тлі додавання до схеми лікування інсуліну.

У терапевтичній інертності є низка причин: побоювання медичних працівників негативного впливу складних схем лікування на якість життя хворих на ЦД 2 типу, а також ризиків розвитку гіпоглікемії і збільшення ваги в пацієнтів та ін. Важливо усвідомлювати й те, що терапевтична інертність часто продиктована спротивом самих пацієнтів, оскільки хворі на діабет зазвичай теж поділяють усі ці побоювання і неохоче погоджуються з необхідністю ускладнення схем лікування інсуліном.

Проста і менш обтяжлива ін'єкційна терапія з меншим ризиком збільшення маси тіла і розвитку гіпоглікемії, проти застосування різних режимів ІТ, полягає у введенні FCR 1 раз на день. Такий підхід допомагає мінімізувати побоювання як лікарів, так і пацієнтів і дає можливість підвищити шанси досягти цільових показників HbA_{1c} . До того ж комбіновані препарати з комплементарною фармакологічною дією забезпечують триваліший контроль глікемії. Таким чином, довгострокова терапія допомагає хворим на діабет тривалий час підтримувати цільовий рівень глікемії, що мінімізує необхідність в інтенсифікації лікування, якщо порівняти з іншими терапевтичними підходами.

Фармакокінетичні і фармакодинамічні властивості препарату ІДегЛіра

Один крок дози препарату ІДегЛіра містить 1 Од інсуліну деглюдек і 0,036 мг ліраглутиду. ІДегЛіра вводять щодня підшкірно в будь-який час доби, але краще в той самий час.

Фармакокінетичні властивості інсуліну деглюдек і ліраглутиду в разі їх спільного введення у вигляді препарату ІДегЛіра зберігаються – було показано еквівалентність їхніх властивостей у складі комбінованого засобу і окремим препаратам.

Максимальна добова доза препарату ІДегЛіра становить 50 кроків дози, що відповідає максимально допустимій дозі ліраглутиду для лікування діабету – 1,8 мг.

Клінічні дослідження препарату ІДегЛіра

ІІ фаза клінічних випробувань DUAL продемонструвала ефективність і безпеку препарату ІДегЛіра в пацієнтів із ЦД 2 типу незалежно від попередньої терапії, зокрема застосування арГПП-1 чи інсуліну.

Усього в рамках ІІ фази було проведено 9 подвійних рандомізованих відкритих і подвійних сліпих досліджень, в яких взяли участь 5864 пацієнти.

Ключові клінічні висновки всіх досліджень DUAL коротко викладені в панелі 1.

Панель 1. Ключові клінічні висновки дослідження DUAL

- ІДегЛіра забезпечує зниження рівня HbA_{1c} в усіх групах пацієнтів із ЦД 2 типу незалежно від їх попереднього лікування (DUAL I-VII і IX).
- Пацієнти, яким був призначений препарат ІДегЛіра, зазначали не лише його високу цукрознижувальну ефективність, а й зменшення епізодів гіпоглікемії проти учасників, які отримували базальний інсулін або базисно-болусну ІТ (DUAL I, II, V, VII і IX).
- В учасників дослідження, яких було переведено з базального інсуліну на препарат ІДегЛіра, зазначали зниження або стабілізацію маси тіла проти тих, хто отримував базальний інсулін або базисно-болусну ІТ (DUAL II, V і VII).
- Застосування ІДегЛіра асоціювалося з нижчою частотою небажаних явищ з боку ШКТ проти ліраглутиду або ексенатиду (розширене дослідження DUAL I і DUAL III).
- ІДегЛіра – ефективний засіб терапії хворих на ЦД, яким не вдається досягти адекватного глікемічного контролю за допомогою схем із додаванням препаратів сульфонілсечовини (ПСС) з/без метформіну або базального інсуліну з/без метформіну (DUAL IV, V і VII).
- У хворих на ЦД 2 типу, які раніше не отримували інсулін, був виявлений більш стійкий глікемічний контроль на тлі застосування препарату ІДегЛіра проти ІГлар 100 Од (DUAL VIII).
- ІДегЛіра забезпечує простий режим інтенсифікації терапії в пацієнтів із ЦД 2 типу, яким не вдається досягти цільових показників глікемії на тлі ін'єкційної терапії, оскільки ІДегЛіра дає можливість

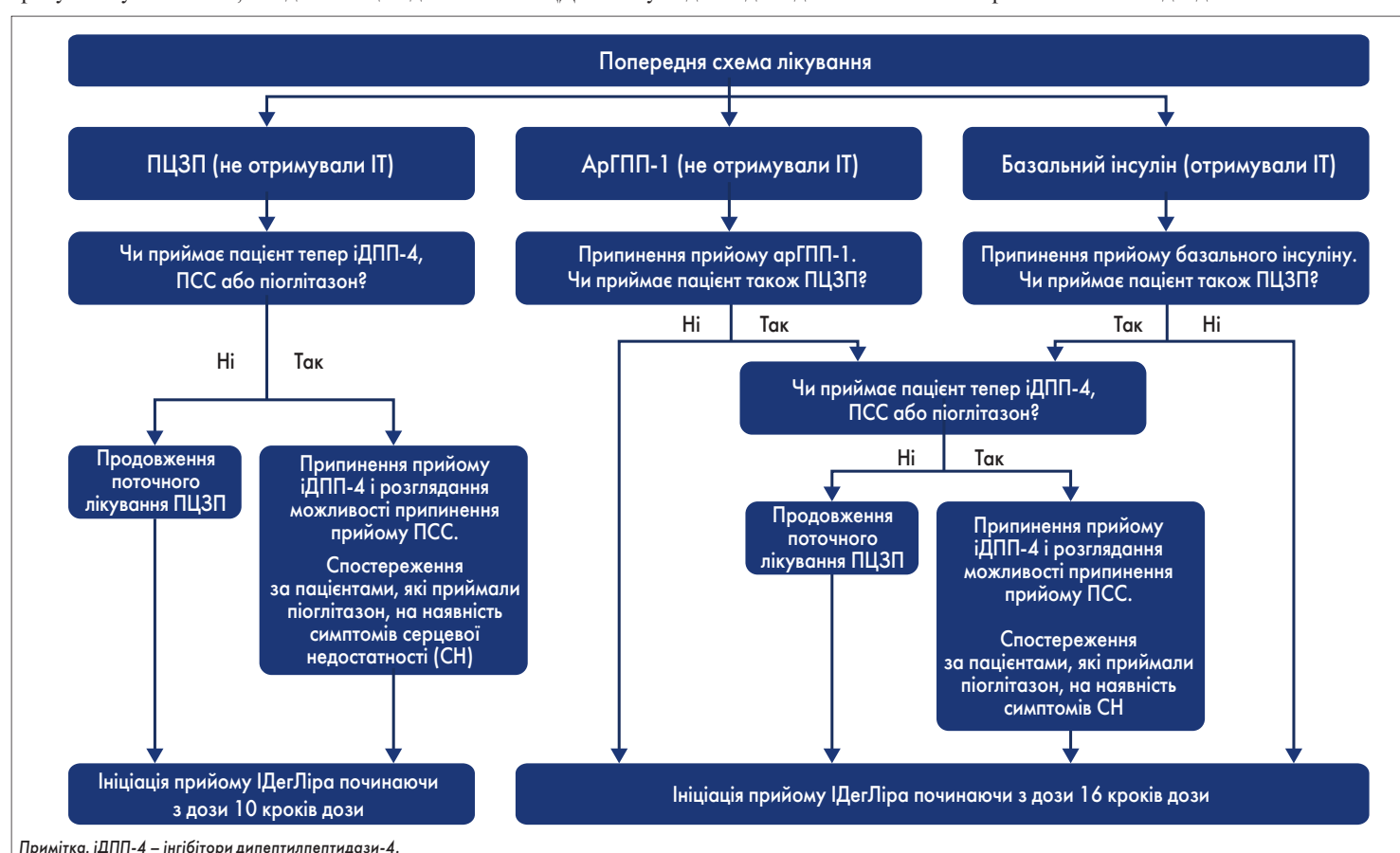


Рис. 1. Алгоритм ініціації застосування препарату ІДегЛіра пацієнтами з ЦД 2 типу залежно від попередньої терапії

інтенсифікувати лікування без додаткових щоденних ін'єкцій (DUAL II, III, V і VII).

- Пацієнти, яких переводять на препарат ІДегЛіра замість додавання болюсного інсуліну до базального, можуть уникнути незручностей, пов'язаних із багаторазовими щоденними ін'єкціями інсуліну, а також знизити добову дозу інсуліну, масу тіла і рівень HbA_{1c} (DUAL VII)

**Застосування препарату ІДегЛіра в клінічній практиці
Ініціювання терапії**

Режим прийому препарату ІДегЛіра полягає в підшкірному його введенні 1 раз на добу. Препарат можна вводити в будь-який час доби незалежно від прийому їжі, краще – приблизно в той самий час щодня. Згідно з дослідженнями DUAL пацієнти з незадовільним контролем глікемії на тлі прийому ПЦЗП, арГПП-1 чи базального інсуліну можуть перейти на терапію препаратом ІДегЛіра без жодних негативних наслідків.

Групи пацієнтів, яким, на думку експертів, може бути корисна терапія FRC арГПП-1 / базальний інсулін, описані в **панелі 2**. Інформація щодо оптимальної ініціації лікування за допомогою ІДегЛіра подана на рисунку 1.

Панель 2. Клінічний профіль пацієнтів із ЦД 2 типу і застосування FRC арГПП-1 / базальний інсулін

Ми рекомендуємо розглядати препарати FRC арГПП-1 / базальний інсулін, такі як ІДегЛіра, як засоби першої лінії ін'єкційної терапії у хворих на ЦД 2 типу.

Препарати FRC арГПП-1 / базальний інсулін також варто розглядати як альтернативу для лікування пацієнтів із ЦД 2 типу з незадовільним контролем глікемії на тлі застосування різних схем лікування:

- Монотерапія за допомогою арГПП-1.
- Базальний інсулін – тим пацієнтам, яким може знадобитися збільшення щоденної кількості ін'єкцій інсуліну.
- Базальний інсулін двічі на добу – для пацієнтів із рецидивуючою гіпоглікемією.
- Базисно-болюсна ІТ (підлягає подальшому вивченню в клінічних дослідженнях).

Додавання препарату ІДегЛіра до схем лікування пацієнтів у разі недосягнення належного глікемічного контролю при застосуванні ПЦЗП

ІДегЛіра – ліцензований в Європі і США препарат – показаний як додаткова терапія до схем лікування за допомогою ПЦЗП у пацієнтів із незадовільним контролем глікемії. Починати прийом ІДегЛіра рекомендується з дози 10 кроків дози.

У разі ініціювання застосування ІДегЛіра можна продовжувати приймати більшість ПЦЗП без будь-яких змін. Особам, які застосовують ІДПП-4, перед початком прийому ІДегЛіра рекомендується відмінити ІДПП-4.

Під час ініціації прийому ІДегЛіра можна також продовжувати лікування піоглітазоном. Однак повідомлялося про випадки розвитку СН на тлі комбінованої терапії піоглітазоном і препаратами інсуліну, особливо за наявності в пацієнтів факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Така комбінація лікарських засобів потребує ретельного контролю для своєчасного виявлення симптомів СН, збільшення маси тіла чи набряків. У разі появи будь-якого з цих симптомів прийом піоглітазону треба припинити.

Після ініціації прийому ІДегЛіра можна також продовжувати застосовувати ПСС (DUAL IV). Водночас рекомендується розглянути можливість зниження дози або припинення прийому в тих пацієнтів, які майже досягли індивідуального цільового рівня глікемії, для зниження ризику розвитку гіпоглікемії і збільшення маси тіла. Адже відомо, що цей ризик збільшується при застосуванні комбінації базального інсуліну / арГПП-1 із ПСС. Тому клініцисти завжди мають тримати на контролі питання щодо припинення такої комбінованої терапії, передусім у разі ініціювання прийому ІДегЛіра.

Ключові клінічні рекомендації щодо призначення ІДегЛіра пацієнтам на ПЦЗП

Більшість ПЦЗП можна продовжувати приймати при додаванні ІДегЛіра без змін; однак, ми рекомендуємо припинити застосування ІДПП-4 і зменшити дозу або відмінити ПСС. Пацієнтів, які отримують піоглітазон, потрібно ретельно контролювати на наявність набряків чи СН при застосуванні ІДегЛіра.

Перехід з арГПП-1 або базального інсуліну на ІДегЛіра

До початку прийому препарату ІДегЛіра необхідно припинити попередню терапію базальним інсуліном або арГПП-1. Рекомендована початкова доза ІДегЛіра становить 16 кроків дози (16 Од деглюдеку і 0,6 мг ліраглутиду). Така доза дасть можливість зменшити загальну добову дозу інсуліну при переході з базального інсуліну; глікемічний контроль може бути досягнутий за допомогою меншої дози інсуліну внаслідок взаємодоповнювальності дії обох компонентів. Крім того, титрування ІДегЛіра до необхідної дози – просте і не потребує особливих навичок.

Аналіз результатів дослідження DUAL V виявив, що незалежно від дози інсуліну, яку застосовували учасники до початку випробування (від 20 до <30, від 30 до <40 і від 40 до ≤50 Од/добу), ті, хто отримував ІДегЛіра, до кінця дослідження досягали значно більшого зниження рівня HbA_{1c} проти ІГлар 100 Од. При переході на ІДегЛіра також не було зазначено клінічно значущого збільшення кількості самоконтролю глікемії в жодній із груп чи гіперглікемії в перші 8 тиж після ініціації застосування ІДегЛіра. Додатково результати дослідження реальної клінічної практики за участю пацієнтів з ЦД 2 типу (92% з них попередньо отримували інсулін) показали, що перехід на ІДегЛіра сприяв поліпшенню контролю рівня глюкози і зменшенню маси тіла. Таким чином, результати і клінічних випробувань, і досліджень у реальних умовах показують, що ІДегЛіра може бути ефективною і часто навіть кращою заміною базального інсуліну в будь-якому дозуванні.

Крім того, результати DUAL VII демонструють, що в пацієнтів із погано контрольованим за допомогою базального інсуліну діабетом ІДегЛіра забезпечує зниження рівня HbA_{1c}, порівнянне з базально-болюсною ІТ, зі значуще нижчим ризиком розвитку гіпоглікемії, а також сприяє зниженню ваги. До того ж ін'єкційне лікування за допомогою препарату ІДегЛіра – простіше і менш обтяжливе для пацієнта.

Лікарів іноді бентежить максимальна доза ІДегЛіра – 50 кроків дози препаратами. Однак результати досліджень DUAL показують, що більшість учасників (≥60%), які отримували ІДегЛіра, для досягнення цільового рівня HbA_{1c} <7,0% (<53 ммоль/моль) було достатньо дози ≤50 кроків дози.

Ключові клінічні рекомендації в разі призначення ІДегЛіра пацієнтам, які отримують ГПП-1 або базальний інсулін

Необхідно припинити попередню терапію ГПП-1 або базальним інсуліном і розпочати прийом препарату ІДегЛіра з 16 кроків дози. Дослідження показали, що таке тимчасове зменшення дози інсуліну не супроводжується тривалою гіперглікемією.

Застосування препарату ІДегЛіра в пацієнтів із серцево-судинним ризиком

На сьогодні відсутні специфічні рекомендації щодо застосування ІДегЛіра в терапії хворих на ЦД 2 типу із серцево-судинним ризиком.

Результати декількох ранніх досліджень серцево-судинного ризику в пацієнтів із ЦД показали, що зниження рівня HbA_{1c} сприяло впливало на ризики розвитку мікросудинних ускладнень при діабеті, проте явного позитивного ефекту на макросудинні ризики не спостерігали. У дослідженні ACCORD повідомлялося про збільшення смертності від ССЗ в осіб із високим ризиком (за наявності

Рівень ГПН необхідно вимірювати впродовж 3 днів.
Крок 1. Розрахуйте середнє значення рівня ГПН, де середнє значення ГПН = (ГПН1 + ГПН2 + ГПН3)/3.

Крок 2. Порівняйте отриманий середній показник рівня ГПН з нижченаведеною таблицею і відрегулюйте дозу ІДегЛіра відповідно до рекомендацій.

Рівень ГПН, виміряний самостійно		Корегування дози
ммоль /л	мг/дл	
<4,0	<72	↓ Зменшити дозу на 2 кроки дози
4,0-5,0	72-90	Доза не змінюється
> 5,0	> 90	↑ Збільшити дозу на 2 кроки дози

Рис. 2. Рекомендації з титрування дози препарату ІДегЛіра двічі на тиждень

додаткових чинників ризику) на тлі інтенсивного контролю глікемії. Тому чинні керівництва рекомендують індивідуальний підхід до контролю глікемії відповідно до потреб кожного пацієнта з ЦД 2 типу і з притаманними саме цій особі чинниками ризику.

Американська діабетологічна асоціація (ADA) і Європейська асоціація з вивчення діабету (EASD) пропонують призначати арГПП-1 (ліраглутид) на ранньому етапі інтенсифікації терапії пацієнтів із ЦД 2 типу з підтвердженими захворюваннями атеросклеротичного генезу. Ця рекомендація заснована на результатах дослідження серцево-судинного ризику LEADER, в якому вивчали вплив ліраглутиду в дозі 1,8 мг 1 р./добу на серцево-судинні наслідки. Наразі невідомо, чи можуть забезпечити нижчі дози ліраглутиду такі самі переваги при ССЗ. Якщо пацієнту з ЦД 2 типу не вдається досягти індивідуального цільового рівня глікемії, ADA рекомендує таку інтенсифікацію лікування: призначення базального інсуліну деглюдек або ІГлар 100 Од.

Титрування

Необхідність титрування протидіабетичних препаратів є причиною терапевтичної інертності і, таким чином, перешкодою для досягнення хорошого глікемічного контролю. Титрування ІДегЛіра до терапевтичної дози досить просте і не потребує підрахунку вуглеводів. Згідно з інструкцією до препарату корегувати його дозу рекомендується двічі на тиждень із кроком 2 кроки дози на підставі трьох послідовних вимірювань ГПН (рис. 2). Проте дослідження DUAL VI показало, що титрування ІДегЛіра 1 р./тиж не поступається такому двічі на тиждень за глікемічним контролем. Обидва варіанти титрування є прийнятними.

У дослідженнях DUAL учасники починали прийом ІДегЛіра з низьких доз (10 або 16 кроків дози залежно від попередньої терапії), але впродовж 26- або 32-тижневого випробування дози збільшувалися в середньому до 40 кроків дози – для досягнення заявленого в результатах зниження рівня HbA_{1c}. Дослідження в реальних умовах EXTRA продемонструвало, що в клінічній практиці у хворих на ЦД 2 типу середня доза ІДегЛіра досягала 30 кроків дози через 6 міс лікування (лікарі здебільшого призначали більшу стартову дозу препарату ІДегЛіра і не так інтенсивно його титрували, якщо порівняти з клінічними рандомізованими дослідженнями), і на тлі цього лікування пацієнтам вдалося досягти середнього рівня HbA_{1c} 7,5% (59 ммоль/моль).

Початок прийому ІДегЛіра з низької дози з наступним титруванням знижує частоту небажаних явищ з боку ШКТ, які зазвичай спостерігають у разі прийому арГПП-1. Це було частою причиною відміни ліраглутиду в дослідженні DUAL I, тоді як учасники, яким був призначений препарат ІДегЛіра, з меншою ймовірністю припиняли лікування через побічні ефекти з боку ШКТ (5,8 проти 1,2% відповідно).

Через те що починати лікування препаратом ІДегЛіра необхідно з меншої дози і далі титрувати її до терапевтичної, пацієнтам із ЦД 2 типу може знадобитися кілька тижнів для досягнення цільових показників HbA_{1c}. Випробування DUAL продемонстрували, що цільового рівня HbA_{1c} <7,0% (<53 ммоль/моль) можна досягти приблизно за 8-16 тиж за умови прийому ІДегЛіра в дозі приблизно 40 кроків дози.

У пацієнтів із діабетичною ретинопатією і поганим довгостроковим глікемічним контролем інтенсифікація ІТ асоціювалась із погіршенням загального стану, що, імовірно, пов'язано з різким зниженням рівня глюкози в крові. Титрування ІДегЛіра в цій групі пацієнтів може бути менш агресивним.

Висновки

Терапевтична інертність – реальна проблема для початку й інтенсифікації ІТ в пацієнтів, які не досягають цільового рівня HbA_{1c} <7,0% (53 ммоль/моль). Частково вона може бути пов'язана з побоюваннями розвитку гіпоглікемії, збільшення маси тіла, а також через складність лікування і титрування препаратів. Такі комбіновані препарати, як ІДегЛіра, дають можливість поліпшити ефективність терапії та уникнути згаданих ризиків.

Починати прийом ін'єкційних комбінованих препаратів рекомендується:

- як першу лінію ін'єкційної терапії пацієнтам із рівнем HbA_{1c} >10,0% (>86 ммоль/моль) і/або на 2,0% (22 ммоль/моль) вище цільового значення;
- у разі якщо пацієнтам із ЦД 2 типу не вдається досягти цільового рівня HbA_{1c} на тлі застосування базального інсуліну.

Програма клінічних досліджень DUAL продемонструвала ефективність і безпеку ІДегЛіри проти монотерапії за допомогою арГПП-1 та переваги перед застосуванням базального інсуліну чи базисно-болюсної ІТ незалежно від попереднього режиму ІТ. Дослідження EXTRA в умовах реальної клінічної практики також показало, що у хворих, які отримували ІДегЛіра впродовж 6 міс, спостерігалось покращення клінічного стану.

Такі препарати з фіксованою комбінацією, як ІДегЛіра, рекомендують як першу ін'єкційну терапію у хворих на ЦД 2 типу і як кращу альтернативу традиційній базисно-болюсній ІТ для оптимізації глікемічного контролю в пацієнтів, яким не вдається досягти цільових показників HbA_{1c} за допомогою базального інсуліну. Застосування препарату ІДегЛіра треба починати з дози 10 або 16 кроків дози, якщо пацієнт вже отримує арГПП-1 чи базальний інсулін. Потім дозу титрують на 2 кроки дози двічі на тиждень до досягнення індивідуальних цільових рівнів глікемії.

ІДегЛіра може допомогти подолати терапевтичну інертність і підвищити прихильність до лікування, адже прийом препарату асоційований із довгостроковим контролем діабету, поліпшенням глікемічного контролю, меншою частотою небажаних явищ із боку ШКТ (якщо порівняти з монотерапією арГПП-1), гіпоглікемії і зниженням або нейтральним впливом на масу тіла (проти збільшення маси тіла в разі ІТ), до того ж препарат має просту схему призначення й титрування і забезпечує тривалий терапевтичний ефект. ІДегЛіра може бути кращим за монотерапію інсуліном варіантом лікування в пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку гіпоглікемії, а також в осіб, яких непокоїть ризик збільшення маси тіла на тлі ІТ (базальним інсуліном або базисно-болюсною).

Реферативний огляд статті Stewart Harris et al. Clinical Considerations When Initiating and Titrating Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) in People with Type 2 Diabetes, Drugs (2020) 80:147-165

Підготувала **Ірина Чумак**

Місце пегвісоманту в лікуванні пацієнтів з акромегалією згідно з оновленими міжнародними рекомендаціями 2020 і 2021 рр.

Акромегалія – хронічне агресивне прогресуюче потенційно летальне захворювання, спричинене аденомою гіпофіза, що секретує гормон росту (ГР), і характеризується підвищенням рівнів циркулюючого ГР і інсуліноподібного фактора росту (ІФР)-1 [1]. Деформації обличчя й кінцівок унаслідок надмірного росту м'яких тканин, а також системні ускладнення, що уражають кістки, суглоби [2], серцево-судинну і дихальну системи [3], у поєднанні з метаболічними й онкологічними ускладненнями, зумовлюють особливу тяжкість клінічного перебігу хвороби, зниження якості життя і показників виживання [4, 5].

Ключові слова: акромегалія, аденома гіпофіза, гормон росту, інсуліноподібний фактор росту -1, ІФР-1, антагоніст рецепторів гормону росту, пегвісомант

Мета і маркери ефективності лікування акромегалії

Мета терапії будь-якого захворювання, і акромегалії зокрема, полягає в повному вилікуванні пацієнта, а за неможливості досягнення цієї мети – у мінімізації клінічних проявів, ускладнень і покращенні якості життя. Ризик розвитку ускладнень і супутніх захворювань при акромегалії напряму пов'язаний із ретельним біохімічним контролем рівня ГР і його сигнальної молекули ІФР-1 [6]. Контроль рівня ІФР-1 залишається найважливішим предиктором результативності лікування, а також якості й тривалості життя пацієнта. У низці клінічних досліджень було показано, що адекватний контроль рівня ІФР-1 супроводжується покращенням метаболізму глюкози, зниженням частоти розвитку цукрового діабету (ЦД), обструктивного апное уві сні, серцево-судинних захворювань, частоти ураження суглобів і переломів хребта [7-15].

Результати інших досліджень підтвердили позитивний вплив біохімічного контролю вказаного маркера на якість життя. Так, у проспективному дослідженні Wolters та співавт. було встановлено, що в пацієнтів, які досягли контролю захворювання за допомогою хірургічного втручання і/або медикаментозної терапії, особливо в перший рік лікування, спостерігалось достовірне покращення якості життя [16]. Ці результати збігаються з даними поздовжнього обсерваційного дослідження ACROSTUDY, в якому біохімічний контроль супроводжувався покращенням якості життя, оціненою за опитувальниками AcroQoL (Acromegaly Quality of Life questionnaire; опитувальник якості життя хворих на акромегалію) і PASQ (Patient-Assessed Acromegaly Symptom Questionnaire – опитувальник пацієнта щодо симптомів акромегалії) [17].

За останнє десятиліття контроль захворювання покращився завдяки вдосконаленим терапевтичним стратегіям, що сприяло зменшенню смертності, традиційно пов'язаної з акромегалією [38-40]. Так, метааналіз 17 досліджень, опублікованих до 2008 року, виявив підвищену смертність у пацієнтів з акромегалією проти загальної популяції (стандартизований коефіцієнт смертності (СКС) 1,76; 95% ДІ 1,52-2,4; $p < 0,00001$). Водночас аналіз 9 досліджень, опублікованих після 2008 року, показав, що згаданий показник у порівнюваних групах

між загальною популяцією і пацієнтами, які перебували на терапії та мали контрольоване захворювання, практично не відрізнявся (СКС 1,35; 95% ДІ 0,99-1,85) [18].

Подібні результати були отримані і в ретроспективному шведському дослідженні за участю 1089 пацієнтів з акромегалією. Медичні дані учасників аналізували впродовж трьох періодів (1987-1995, 1996-2004 і 2005-2013 рр. залежно від дати встановлення діагнозу [19]. Середній СКС у пацієнтів з акромегалією становив 2,79 (95% ДІ 2,43-3,15) проти загальної популяції, однак згодом смертність зменшилась, зменшився і показник СКС – з 3,45 (95% ДІ 2,87-4,02) впродовж першого періоду лікування до 1,86 (95% ДІ 1,04-2,67) впродовж останнього ($p=0,015$).

Основні терапевтичні стратегії лікування відповідно до оновлених міжнародних рекомендацій із ведення пацієнтів з акромегалією

Поява новітніх методів терапії, ефективність і безпека яких були доведені в контрольованих клінічних дослідженнях і систематичних оглядах, стала причиною оновлення рекомендацій американського Товариства вивчення гіпофіза (Pituitary Society) (2021) та Італійської асоціації клінічних ендокринологів (AME) (2020) щодо лікування акромегалії [20, 21].

В обох рекомендаціях наголошується на тому, що метою лікування є досягнення нормальних вікових показників ІФР-1.

У більшості пацієнтів з акромегалією методом її лікування є трансфеноїдальне видалення пухлини. А втім, пацієнтам у тяжкому клінічному стані, зумовленому основним захворюванням і його наслідками, а також хворим, яким не можна або небажано проводити хірургічне лікування, доцільно запропонувати медикаментозну терапію.

Основними препаратами з доведеною ефективністю і вивченою безпекою для лікування акромегалії є [20, 21]:

- ін'єкційні аналоги соматостатину (АСС) I покоління: октреотид, ланреотид;
- пероральний октреотид;
- АСС II покоління: пасиреотид;
- пегвісомант;

- комбіноване лікування: АСС + пегвісомант або АСС + каберголін.

У разі дуже агресивного перебігу і недостатньої відповіді на медикаментозну терапію або якщо пацієнт рішуче налаштований на радикальні методи, незалежно від відповіді на медикаментозне лікування, варто розглянути можливість проведення радіотерапії (стереотаксичної фракційної променевої терапії і радіохірургічного видалення пухлини за допомогою гамма-ножа, кіберножа або протонного пучка) [21].

Механізм дії і фармакодинамічні ефекти антагоніста рецепторів ГР пегвісоманту в лікуванні пацієнтів з акромегалією

Пегвісомант – антагоніст рецепторів ГР – доволі швидко нормалізує рівні сироваткового ІФР-1 у більшості пацієнтів з акромегалією [22-31]. Зв'язуючися з рецепторами ГР, він нівелює клінічну симптоматику, спровоковану його підвищенням, зокрема збільшення розмірів носа, кінцівок, губ, язика і набряк тканин [32]. Крім того, перевагою пегвісоманту перед іншими препаратами для лікування цієї патології є достовірний позитивний вплив на толерантність до глюкози і чутливість до інсуліну. Таким чином, у пацієнтів без позитивної відповіді на терапію і супутньою гіперглікемією чи цукровим діабетом (ЦД) пегвісомант можна розглядати як оптимальний вибір [33, 34].

Прогноз у пацієнта з акромегалією напряму залежить від вчасно встановленого діагнозу і початку адекватної терапії, яка забезпечить нормалізацію біохімічних показників, зокрема одного з найважливіших – ІФР-1. Необхідно зазначити, що визначення рівня ІФР-1 виключно важливий і доступний, у тому числі й економічно, метод діагностики

акромегалії, а тому показаний усім пацієнтам навіть за мінімальної підозри на таку складну патологію. Так, кандидатами на визначення рівня ІФР-1 можуть бути молоді пацієнти з ЦД (у тому числі неконтрольованим), стійкою гіпертензією, із постійним головним болем і обмеженням рухливості суглобів, але в такому разі хвороба вже набирає оберти. Щодо ранньої діагностики акромегалії, то необхідно визначити ІФР-1 пацієнтам із загальними скаргами, як-от: стомлюваність, набряки і, знов-таки, – постійний головний біль. Крім даних про гіперсекрецію ГР концентрація ІФР-1 відображає тяжкість захворювання на момент первинної оцінки і динаміку стану у відповідь на будь-яке терапевтичне втручання [35].

З огляду на те що пегвісомант є таргетним препаратом, дія якого спрямована на ІФР-1, головним і прямим показанням для його призначення пацієнтам є підвищення рівня ІФР-1 незалежно від успішності попереднього лікування, чи було це хірургічне втручання, чи радіотерапія, а також пацієнтам, для яких указані види терапії або неприйнятні, або виявилися неефективними. Метою призначення пегвісоманту є нормалізація рівня ІФР-1 у сироватці крові.

Ефективність монотерапії пегвісомантом у пацієнтів з акромегалією

Ефективність і безпека застосування пегвісоманту у хворих на акромегалію були продемонстровані в низці клінічних досліджень. Перший звіт про ефективність пегвісоманту базувався на результатах 12-тижневого рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження ($n=112$). Пацієнтам з акромегалією вводили підшкірно 3 дозові дози пегвісоманту (10, 15 і 20 мг) або плацебо. У результаті концентрації ІФР-1 нормалізувалися в майже 89% пацієнтів, що отримували 20 мг пегвісоманту (рис.) [36].

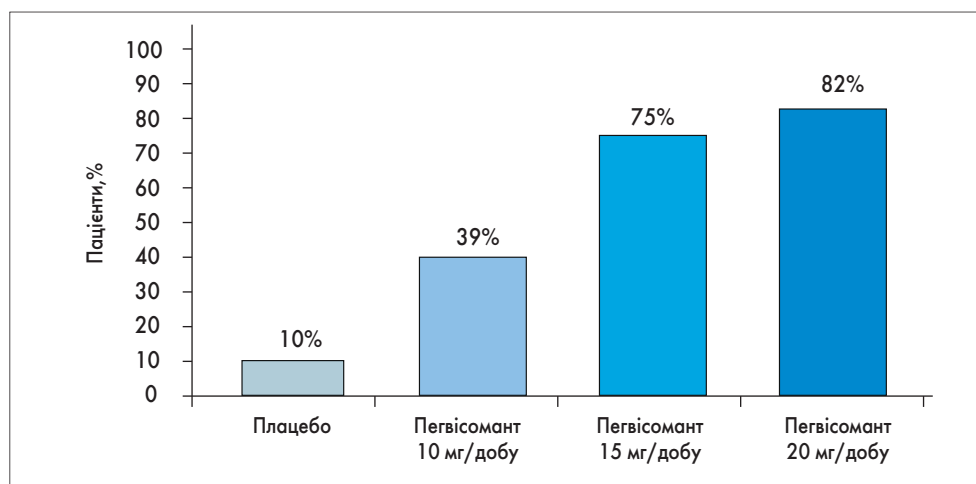


Рис. Дозозалежна ефективність пегвісоманту (Trainer P.J. et al., 2000)

Численні дані стосовно ефективності й безпеки пегвісоманту надходять зі звітів глобального неінтервенційного обсерваційного дослідження ACROSTUDY (2004-2017) [37, 38]. ACROSTUDY відкрите для всіх пацієнтів з акромегалією, які лікуються або планують лікуватися пегвісомантом, і містить великий обсяг даних про пацієнтів із цим рідкісним захворюванням. Значну частину даних для ACROSTUDY було отримано з німецького обсерваційного дослідження пегвісоманту, розпочатого в січні 2004 р., одразу після виходу препарату на ринок Німеччини [39].

Аналіз результатів ACROSTUDY спочатку показав, що частота досягнення цільового рівня ІФР-1 в реальній клінічній практиці була нижчою, ніж у клінічних дослідженнях. Так, 2009 року було виявлено, що ІФР-1 нормалізувався у менш ніж 70% пацієнтів із 792 учасників. Середня тривалість спостереження становила 1,7 року із середньою тривалістю терапії пегвісомантом 3,3 року (88% пацієнтів приймали пегвісомант до початку дослідження) [37]. Треба зазначити, що у 80% пацієнтів із підвищеним ІФР-1 добова доза пегвісоманту становила ≤20 мг.

Проміжний аналіз результатів ACROSTUDY 2012 року охопив уже 1288 осіб [38]. Середня тривалість спостереження становила 2,1 року із середньою тривалістю терапії пегвісомантом 3,7 року. Знову виявилось, що через 5 років лікування компенсації рівня ІФР-1 досягли 63,2% пацієнтів, які отримували пегвісомант у середній дозі 18 мг/добу [38]. Імовірно, нижча за очікувану ефективність терапії пов'язана з використанням неадекватних доз препарату (<20 г) і недостатньою прихильністю пацієнтів до лікування.

У дослідженні Ragonese та співавт. за участю 87 хворих на акромегалію автори намагалися визначити характеристики, які поліпшують довгострокову ефективність пегвісоманту. Його вводили впродовж 4 років, титруючи дозу до нормалізації ІФР-1, але не більше 30 мг/добу. Через рік спостереження рівень ІФР-1 нормалізувався в 75,9% учасників дослідження, а при останньому відвідуванні – у 89,6%. Таким чином, ефективність пегвісоманту в адекватній дозі в реальній клінічній практиці зіставна з такою в реєстраційних клінічних дослідженнях [40].

Крім забезпечення біохімічного контролю рівня ІФР-1 пегвісомант чинить позитивний вплив на перебіг коморбідної патології у хворих на акромегалію.

Auriemma та співавт. виявили, що довготривалий прийом пегвісоманту був пов'язаний із нормалізацією серцевого ритму, а також середнього, максимального і мінімального пульсу в 13 пацієнтів з аритмією до початку лікування [41]. У ще одному дослідженні довготривалий прийом пегвісоманту індукував помірне зменшення товщини стінки сонних артерій і достовірно поліпшував функцію плечової артерії у хворих на акромегалію, які не відпо-відають на терапію АСС [42].

Нарешті, Kuhn та співавт. виявили, що довготривалий прийом пегвісоманту не лише нормалізує рівень ІФР-1 у значної частки пацієнтів, а й покращує перебіг кардіальної і респіраторної коморбідних патологій [43].

Безпека довготривалого прийому пегвісоманту

Оскільки пегвісомант належить до препаратів, які не впливають безпосередньо на пухлину, є занепокоєння щодо можливого її росту в разі довготривалого використання препарату. Однак аналіз усіх доступних на сьогодні досліджень продемонстрував, що на тлі прийому пегвісоманту розмір пухлини здебільшого залишається стабільним. Так, розміри аденоми збільшувалися рідко (приблизно 3%), що, імовірно, було пов'язано з агресивним перебігом захворювання [29]. З іншого боку, у декількох випадках відбулося зменшення пухлини.

Стосовно інших побічних реакцій на тлі терапії пегвісомантом, повідомлялося про тимчасове підвищення рівня печінкових ферментів у менш ніж 3% пацієнтів, але більшість із них отримували супутнє лікування АСС [29].

Висновки

Таким чином, лікування акромегалії треба індивідуалізувати з урахуванням розміру пухлини, передусім її близькості до перехресту зорового нерва, супутніх захворювань, толерантності до глюкози і зручності для пацієнта, а крім цього – рівня ІФР-1, який є головним маркером успішності лікування.

Очевидно, що терапія пегвісомантом ефективна й особливо актуальна в пацієнтів із підвищеним рівнем ІФР-1.

Пегвісомант продемонстрував свою ефективність у монотерапії, в ад'ювантній монотерапії після операції, а також як частина комбінованої терапії [44]. Результати клінічних досліджень і постреєстраційного фармаконагляду показують – тривале лікування пегвісомантом не призводить до росту пухлини, що створює потенціал для використання пегвісоманту як препарату вибору.

На жаль, тривале лікування акромегалії часто не дає очікуваного ефекту. При цьому втрачається дорогоцінний час і розвиваються незворотні ускладнення. Для запобігання подібній ситуації необхідно постійно проводити біохімічний контроль рівня ІФР-1, а в разі його підвищення – застосовувати таргетний препарат пегвісомант, ефективність і безпека якого доведені результатами контрольованих і масштабних обсерваційних клінічних досліджень. Пегвісомант не лише зменшує клінічні прояви акромегалії, покращує процеси вуглеводного обміну і запобігає ускладненням, а й дарує людині можливість повернутися до нормального життя в соціумі.

Список літератури – у редакції.

Підготувала Ганна Кирпач



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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
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 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
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 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
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»
Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
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 фізіотрії 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 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
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 фізіотрії 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

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: березень 2021

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»
04053, Київ, Вознесенський узвіз, 14, офіс 16/50

Замовлення № 0313.
Наклад 15 000 прим.

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

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

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

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

Хвороба Грейвса та її наслідки: сучасний стан проблеми

Напередодні весни відбулась онлайн-конференція в рамках науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога». У заході взяли участь провідні вітчизняні фахівці, які у своїх доповідях розповіли про актуальні проблеми й основні сучасні тенденції лікування і діагностики в клінічній ендокринології. За традицією зі вступною промовою звернувся до учасників конференції науковий керівник науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога» – президент Української асоціації клінічних ендокринологів, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач кафедри ендокринології Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України ім. П.Л. Шупика МОЗ України (м. Київ), доктор медичних наук, професор Микола Дмитрович Тронько. Незмінним модератором заходу була керівник відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова.

Ключові слова: аутоімунна офтальмопатія, ендокринна тиреотоксична офтальмопатія, хвороба Грейвса, екзофтальм



Із доповіддю «Аутоімунна офтальмопатія за хвороби Грейвса. Погляд офтальмолога» виступила завідувач Науково-практичного центру офтальмологічних ускладнень у хворих з ендокринною патологією ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», кандидат медичних наук Катерина Миколаївна Тронько.

Аутоімунна офтальмопатія (АІО), асоційована із хворобою Грейвса (ХГ), – аутоімунне захворювання, патогенетично пов'язане з дифузним токсичним зобом (ДТЗ). Проявляється патологічними змінами в м'яких тканинах орбіти з вторинним залученням ока і характеризується вираженим екзофтальмом і обмеженням рухливості очних яблук.

Для визначення ступеня тяжкості ендокринної офтальмопатії лікарі застосовують класифікацію згідно з консенсусом Європейської групи з вивчення офтальмопатії Грейвса (EUGOGO):

- екзофтальмопатія (ЕОП), що загрожує втратою зору (оптична нейропатія і/або пошкодження рогівки), потребує екстреного лікування;
- ЕОП помірної тяжкості характеризується відсутністю ризику втрати зору. У пацієнтів із помірною ЕОП спостерігають ≥ 1 з таких ознак:
 - ретракція повіки ≥ 2 мм;
 - помірно виражені зміни м'яких тканин очниці;
 - екзофтальм ≥ 3 мм вище норми для відповідної статі й раси;
 - непостійна або постійна диплопія.
- легка ЕОП, яка супроводжується незначним погіршенням якості життя і має ≥ 1 з таких ознак:
 - ретракція повіки < 2 мм;
 - незначні зміни м'яких тканин очниці;
 - екзофтальм вище норми для відповідної статі й раси < 3 мм;
 - транзитрна диплопія або відсутність диплопії;
 - ураження рогівки з позитивною відповіддю на лікування очними мазями.

Розрізняють АІО в активній і пасивній фазі. В активній фазі оцінка активності ЕОП ґрунтується на класичних ознаках запалення: спонтанний ретробульбарний біль, біль при погляді вгору і вниз, почервоніння повік, ін'єкція кон'юнктиви, набряк повік, хемоз, запалення півмісяцевої складки і слізного м'ясяця. Наявність симптомів оцінюється в 1 бал, у разі ≥ 3 балів ЕОП вважається активною. (шкала клінічної активності – CAS). За підозри активної фази лікар має призначити додаткові обстеження:

- візометрію;
- тонометрію за Маклаковим;
- обстеження орбітального статусу (зокрема, екзофтальмометрію, визначення

обсягу рухів ока, ширини очної щілини та ін.);

- біомікроскопію;
- офтальмоскопію (обстеження очного дна);
- комп'ютерну периметрію (уточнення поля зору);
- дослідження колірного зору (за таблицями Рабіна);
- комп'ютерну томографію (КТ) орбіт в двох проєкціях з обов'язковою денситометрією м'яких тканин;
- ультразвукове В-сканування;
- у разі виявлення ознак оптичної нейропатії – оптичну когерентну томографію диска зорового нерва (ДЗН) і макулярної ділянки, а також імпульсну доплерографію для оцінки кровотоку в судинах ока й орбіти.

Клінічний випадок 13.02.2018.

Офтальмологічне обстеження хворої К., 73 роки:

Vis OD = 0,3 н/к (не коригує).

Vis OS = 0,1 н/к.

Внутрішньоочний тиск (ВОТ) OD = 17 мм рт. ст.

ВОТ OS = 19 мм рт. ст.

Екзофтальмометрія (ЕОМ) OD = 26 мм

ЕОМ OS = 24 мм

Хвора скаржиться на слюзотечу, світлобоязнь, різі, печіння в очах, відчуття «піску» та стороннього тіла, в них, тиск на очі, болі в очних яблуках та обмеження їх руху в усіх напрямках.

Результати попереднього огляду хворої офтальмологом за симптомами:

- Грефе – відставання верхньої повіки від краю райдужки при русі очного яблука вниз – «+».
- Кохера – відставання очного яблука від верхньої повіки при погляді вгору, через що між верхньою повікою і райдужкою спостерігається ділянка склери – «+».
- Краузе – посилений блиск очей – «+».
- Дальрімпля – широке розкриття очних щілин, «здивований погляд» – «+».
- Розенбаха – дрібне й швидке тремтіння опущених або злегка зімкнутих повік – «+».

• Штельвага – рідкісні й неповні мигальні рухи в поєднанні з ретракцією верхньої повіки – «+».

• Мебіуса – порушення конвергенції – «+».

Також під час огляду:

- Повіки набряклі, визначається гіперемія, набряк кон'юнктиви, ін'єкція судин склер.
- Рогівка ОУ: ознаки дегенерації епітелію, зниження рогівкових рефлексів.
- Кришталик: OD – інтраокулярна лінза, задня капсула кришталика частково мутна, OS – повне помутніння кришталика.

• Очне дно: OD під флером – ДЗН блідно-рожевий, межі чіткі, артерії і вени звужені, звивисті, OS – не офтальмоскопується.

Діагноз: Ендокринна тиреотоксична офтальмопатія тяжкого ступеня, активна фаза ОУ. Кератопатія ОУ. Артифакія OD. Вторинна катаракта OD. Зріла катаракта OS.

Пацієнтці рекомендовано:

1. Ультразвукове дослідження (УЗД) орбіт.
2. Пульс-терапія.
3. Солкосерил 20% (очний гель) – закладати за нижню повіку тричі на добу в обидва ока.
4. Окомістин – по 1 краплі 4 рази на добу.
5. Тіотриазолін 1% (очні краплі) – по 1 краплі 4 рази на добу.

Через 6 днів (19.02) стан хворої погіршився. Було встановлено діагноз: Ендокринна тиреотоксична офтальмопатія тяжкого ступеня, активна фаза ОУ. Кератопатія ОУ. Бактеріальний кератит ОУ. Артифакія OD. Вторинна катаракта OD. Зріла катаракта OS.

Рекомендовано:

1. Флоксал 0,3% (очна мазь) – закладати за нижню повіку тричі на добу в обидва ока.
2. Тобрекс 0,3% (очні краплі) – по 1 краплі 4 рази на добу.
3. Окомістин 0,01% (очні краплі) – по 1 краплі 4 рази на добу.
4. Солкосерил 20% (очний гель) – закладати за нижню повіку тричі на добу в обидва ока.

22.02.2018.

Діагноз не змінився, але після початку лікування ерозії рогівки зменшилися, і було рекомендовано зменшити антибактеріальну терапію:

1. Флоксал 0,3% (очна мазь) – закладати за нижню повіку двічі на добу в обидва ока.
2. Тобрекс 0,3% (очні краплі) – по 1 краплі тричі на добу.
3. Солкосерил 20% (очний гель) – закладати за нижню повіку тричі на добу в обидва ока.
4. Хіло-комод форте (очні краплі) – 5-6 разів на добу.

Хворим із пошкодженням рогівки рекомендовано часте використання очних мазей (без консервантів), зволожувачів та інші тимчасові заходи до загоєння рогівки (Солкосерил, Корнерегель, Тіотриазолін, Хілокомод форте). У разі перфорації/виразки рогівки і бактеріального кератиту до терапії додають антибактеріальні препарати і вирішують питання щодо екстреної кератопластики (тобраміцин, ципрофлоксацин, офлоксацин, моксифлоксацин). За умови стабілізації процесу необхідно продовжити лікування, спрямоване на поліпшення змикання повік, для запобігання пошкодженню рогівки.

Дуже важливе значення в лікуванні ЕОП має пульс-терапія. Відносні протипоказання до її призначення:

- задня субкапсулярна катаракта;
- підвищення внутрішньоочного тиску (глаукома);
- вторинна грибкова або вірусна очна інфекція, очні прояви простого герпесу;
- язва і перфорація рогівки;
- тромбоз центральної вени сітківки;
- проліферативна діабетична ретинопатія.

Перед пульс-терапією хворим необхідно призначити сльозозамінники (Хілокомод форте, Відісік, Корнерегель, Офтагель). При неповному змиканні повік доцільне застосування мазей на ніч для захисту рогівки, антисептиків (Окомістин, Офталмодек), для компенсації підвищення внутрішньоочного тиску (глаукома) – бета-адреноблокатори, інгібітори карбоангідрази.

Два місяці потому під час повторного огляду пацієнтки було виявлено:

- зменшення активності й тяжкості захворювання;
- зменшення екзофтальму на 2 мм;
- збільшення рухливості ока більш як на 8 градусів у будь-якому напрямку;
- збільшення гостроти зору більш як на 1/10.

При вираженому екзофтальмі для декомпресії орбіти, корекції косоокості рекомендують реконструктивну хірургію (кісткову чи жирову) – операцію на леваторі (при ретракції верхньої повіки) та блефаропластику. Реконструктивна хірургія косоокості й повік при неактивній ЕОП ефективніша. Реконструктивну депресію орбіти треба виконувати в пацієнтів з еутиреозом і неактивною (принаймі впродовж 6 міс) ЕОП.

Основні показання для декомпресії орбіти:

- підтверджена під час КТ або магнітно-резонансної томографії (МРТ) компресійна нейропатія зорового нерва, що проявляється вираженим погіршенням зору;
- компресійна нейропатія зорового нерва, яка зберігається після медикаментозного і променевого лікування;
- загроза підвику з орбіти очного яблука або значне пошкодження рогівки внаслідок надзвичайно вираженого екзофтальму;
- із косметичних міркувань – зокрема, для корекції екзофтальму і косоокості через фіброз окорухових м'язів.



Тему ХГ продовжила у своєму виступі старший науковий співробітник НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», кандидат медичних наук Оксана Ярославівна Самсон. Вона докладно освітила аспекти алгоритму ведення хворих на ХГ згідно з оновленими європейським протоколом 2018 року від Європейської тиреоїдної асоціації (European Thyroid Association – ETA) – Guidelines for the Management of Graves' hyperthyroidism (ETA 2018) і американським 2016 року від Американської

тиреоїдної асоціації (American Thyroid Association – ATA) – Guidelines for the Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis (ATA 2016).

ХГ – системне аутоімунне захворювання, яке розвивається в результаті продукції стимулюючих антитіл до рецепторів тиреотропного гормону (АТ до рТТГ) і клінічно проявляється ураженням щитоподібної залози (ЩЗ) з розвитком тиреотоксикозу в поєднанні з екстратиреоїдною патологією (ЕОП, претібіальна мікседема). За останніми епідеміологічними даними, ХГ є найпоширенішою причиною гіпертиреозу в йод-забезпечених географічних районах із частотою 20-30 випадків на 100 тис населення щороку. Поширеність ХГ в популяції становить 1-1,5%, частіше – у жінок. Приблизно в 3% жінок і в 0,5% чоловіків упродовж життя розвивається ХГ. Пік захворюваності припадає на пацієнтів віком 30-60 років, зі збільшенням захворюваності в афроамериканців.

Етіологія ХГ

Це мультифакторне захворювання, у разі якого генетичні особливості імунного реагування реалізуються під впливом факторів довкілля. В європейському протоколі подані основні чинники розвитку ХГ:

- асоціація з гаплотипами головного комплексу гістосумісності HLA-DR3 і HLA-DR4. Наявність Т-лімфоцитарного антигену-4; протеїн-тирозинфосфатази, безрецепторного типу 22; основного фактору транскрипції 2 з лейциновою застібкою та CD40. Приблизно в 30% пацієнтів із ХГ в сімейному анамнезі є родичі, які також страждають на ХГ або тиреоїдит Хашимото;
- погана екологія, куріння, надмірне споживання йоду з їжею, стрес, вагітність;
- застосування пероральної контрацепції (чоловіча стать запобігає розвитку ХГ).

Патогенез ХГ

Як було вже зазначено, причиною ХГ є циркулюючі аутоантитіла, які стимулюють рТТГ, що, своєю чергою, призводить до гіпертиреозу і зобу. АТ до рТТГ переважно є ізотипом IgG₁ і зв'язуються з розривним епітопом у багатому на лейцин позаклітинному домені ТТГ-рецептора за участю інсуліноподібного фактора росту, тип 1 (ІФР-1). Інфільтруючі імунні клітини – В- і Т-лімфоцити та антиген-презентуючі клітини – продукують інтерлейкіни (ІЛ) ІЛ-1, -6 та -12; інтерферон-γ (ІНФ-γ); фактор некрозу пухлини-α (ФНП-α); ліганд CD40 та інші цитокіни, які активують і підтримують запалення в тироцитах. Антитиреоїдні препарати (АТП) можуть послаблювати синтез гормонів ЩЗ та експресію внутрішньотиреоїдних цитокінів і таким чином модулювати аутоімунний процес.

Гормони ЩЗ впливають майже на кожну тканину і систему організму. Вони підвищують термогенез і швидкість базального метаболізму, знижують рівень холестерину в сироватці крові і системний судинний опір.

Найчастіше наслідки підвищення рівня гормонів ЩЗ проявляються в змінах з боку серцево-судинної і нервової систем. Нелікований або частково лікований тиреотоксикоз супроводжується втратою ваги, остеопорозом, фібриляцією передсердь (ФП), емболічними явищами, м'язовою слабкістю, тремором, нервово-психічними симптомами і, рідко, серцево-судинним

колапсом і смертю. Є лише помірна кореляція між ступенем підвищення рівня гормонів ЩЗ і клінічними ознаками й симптомами.

Для встановлення правильного діагнозу необхідно провести високочутливий метод визначення ТТГ (функціональна чутливість не менше 0,01 мОд/л). За умови зниженого рівня ТТГ визначають рівні вільних Т4 і Т3: якщо хоча б один із них підвищений, діагностують маніфестний тиреотоксикоз, якщо обидва в нормі – субклінічний тиреотоксикоз. Також рекомендується визначити АТ до рТТГ (стимулюючі; імуноаналіз ІІ, ІІІ генерації). На УЗД ЩЗ у 80% випадків виявляють дифузне збільшення ЩЗ, зниження ехогенності, посилення кровотоку. Провести скінтиграфію ЩЗ рекомендують за наявності вузлів у ЩЗ разом із гіпертиреозом і до терапії радіоактивним йодом (¹³¹I).

Лікування ХГ

Згідно з настановами ATA 2016 лікар у разі виявлення в пацієнта ХГ має рекомендувати якнайшвидше припинити курити і запропонувати долучитися до програми відмови від цієї шкідливої звички. Оскільки як активне, так і пасивне куріння збільшує ризик розвитку офтальмопатії, треба виявляти пацієнтів, які зазнають впливу пасивного куріння, та роз'яснювати його негативний вплив на здоров'я. Першою лінією лікування ХГ є АТП, передусім у популяції пацієнтів молодого

віку і для короткочасного лікування перед терапією ¹³¹I або тиреоїдектомією: тіонаміди – пропілтіоурацил, карбімазол і його активний метаболіт – метимазол. Усі вони пригнічують функцію тиреопероксидази, зменшуючи окислення й організацію йодиду, пригнічують зв'язування йодтиронінів, зменшують синтез тригліцеридів (ТГ).

Початкова доза метимазолу зазвичай становить 10-30 мг 1 раз на добу залежно від тяжкості гіпертиреозу (карбімазолу – у дозі 15-40 мг/добу). Пропілтіоурацил вводять у дозі 100 мг кожні 8 годин. Початкову дозу АТП поступово зменшують (режим титрування), відповідно до поліпшення стану хворого й зниження рівнів вільних Т4 і Т3, кожні 3-4 тижні. Рівень ТГ залишається пригніченим упродовж кількох місяців і тому не вважається чутливим показником ранньої відповіді на лікування.

Добові підтримувальні дози АТП у режимі титрування становлять: 2,5-10 мг – метимазол і 50-100 мг – пропілтіоурацил. Оптимальна тривалість терапії АТП для режиму титрування – 12-18 міс (максимальна ремісія 50-55%). Рекомендується визначати рівень АТ до рТТГ до припинення терапії, нормальні рівні вказують на більший шанс ремісії. Пацієнти з постійно високим рівнем АТ до рТТГ через 12-18 міс можуть продовжувати терапію метимазолом (контроль ще через 12 міс) або вибрати ¹³¹I чи тиреоїдектомію.

Згідно з рекомендаціями ATA 2016 у США на початку терапії тиреостатиками застосовують початкові дози 10-30 мг на добу до відновлення еутиреоїдного стану, підтримувальна доза зазвичай становить 5-10 мг на добу. Щодо початкової

дози метимазолу, ATA 2016 пропонує починати: з 5-10 мг, якщо рівень вільного Т4 вище верхньої межі норми в 1-1,5 раза; із 10-20 мг – якщо в 1,5-2 рази та з 30-40 мг – якщо у 2-3 рази.

Вищі дози АТП іноді вводять безперервно і поєднують із L-тироксином у дозах, які дають можливість підтримувати еутиреоїдний стан залози (схема «блокуй і замішай»). Однак цей підхід рекомендують як крайній захід.

Пропонують також використовувати йодид калію (КІ) як сприятливу допоміжну терапію. Рандомізоване контрольоване дослідження описувало введення 38 мг КІ разом із 15 мг метимазолу щодня, що сприяло кращому контролю гіпертиреозу та меншій кількості побічних реакцій проти 30 мг метимазолу.

На тлі терапії тиреостатиками можуть виникнути побічні ефекти.

- 1. Незначні:
 - шкірні висипання – 4-6%;
 - артралгії, міалгії – 1-5%;
 - гастроінтестинальні прояви – 1-5%.
- 2. Значні:
 - поліартрит – 1-2%;
 - системний васкуліт, артеріт – рідко;
 - агранулоцитоз – рідко;
 - гепатит – 0,1-0,2% (пропілтіоурацил);
 - холестаза – рідко (метимазол, карбімазол).

У разі появи серйозних побічних ефектів лікар має скасувати застосування АТП і якомога швидше компенсувати стан пацієнта такими препаратами, як бета-адреноблокатори, КІ, глюкокортикоїди, холестирамін.

Субклінічний гіпертиреоз Грейвса

Субклінічний гіпертиреоз асоціюється з підвищеним ризиком смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС), ФП, серцевої недостатності (СН), із переломами та надмірною смертністю в пацієнтів із рівнем ТТГ у сироватці крові <0,1 мОд/л. Наявність АТ до рТТГ вказує на субклінічний перебіг ХГ, і швидкість прогресування цього стану до явного гіпертиреозу становить 30% упродовж наступних 3 років. Для запобігання цьому необхідно вчасно розпочати застосовувати АТП (табл. 1), узгоджуючи вибір методів лікування з клінічним станом хворого (табл. 2).

Після тиреоїдектомії пацієнту скасовують прийом АТП і β-адреноблокаторів, а замість них призначають левотироксин (L-T4) у добовій дозі з урахуванням маси тіла пацієнта (1,6 мкг/кг). Літні пацієнти потребують меншої дози, а також визначення рівня ТТГ через 6-8 тиж після операції, рівня кальцію (переважно іонізованого) і паратгормону, а також, за необхідності, призначення препаратів кальцію і вітаміну D (ATA 2016).

Протипоказаннями до лікування пацієнта ¹³¹I є вагітність, лактація, планування вагітності впродовж 4-6 міс, рак ЩЗ чи підозра на нього, неможливість дотримання вказівок стосовно радіаційної безпеки.

Разова доза ¹³¹I зазвичай становить 10-15 мКи (370-55 МБк). Спостереження впродовж перших 1-2 міс після терапії ¹³¹I має охоплювати контроль рівнів вільного Т4, загального Т3 і ТТГ.

Гормональний моніторинг треба продовжувати з інтервалом 4-6 тиж впродовж 6 міс або доти, доки в пацієнта не виникне гіпотиреоз. Тоді призначають замісну терапію тиреоїдними гормонами.

Досьгодні більшість членів робочої групи використовують мінімальну початкову дозу преднізолону 30 мг на добу і зменшують її впродовж 6-8 тижнів для зниження ризику розвитку офтальмопатії.

Підготувала **Юлія Золотухіна**



ПЕРЕВІРЕНИЙ ЗАХИСТ ПРИ ЦД 2*



БІОЕКВІВАЛЕНТНИЙ
ОРИГІНАЛЬНОМУ
МЕТФОРМІНУ
BIOEQUIV

ЦД - цукровий діабет

* American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes, 2021

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

Реєстраційне свідоцтво МОЗ України №UA/18164/01/01, №UA/18164/01/02 та №UA/18164/01/03 від 26.06.2020.

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики

1. Daniel J. Sansome, Cong Xie, Simon Veedfeld, Michael Horowitz, Christopher K. Rayner, Tongzhi Wu. (2020) Mechanism of glucose-lowering by metformin in type 2 diabetes: Role of bile acids. Diabetes, Obesity and Metabolism 22:2, 141-148.
2. Noura T. Shurab, El-Shaimaa F. Arafa. (2020) Metformin: A review of its therapeutic efficacy and adverse effects. Obesity Medicine 17, 100186.
3. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу ГЛІМЕПІРИД-КВ (GLIMEPIRIDE-KV)



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Цукрознижувальна терапія — від глюкозоцентризму до життєзбереження: фокус на метформін



Вважається, що на сьогодні 462 млн людей в усьому світі хворіють на цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Лише у 2017 р. внаслідок ЦД 2 типу померло понад 1 млн осіб, що робить діабет дев'ятою за частотою причиною смерті серед світової популяції (Khan M.A.B. et al., 2020). Звісно, ця вкрай небезпечна патологія потребує від лікарів глибоких знань і чималого клінічного досвіду. Науково-освітній проєкт «Школа ендокринолога» покликаний саме для створення системи нових наукових знань з ендокринології, зокрема стосовно методів лікування ЦД. Кожне чергове засідання Школи присвячене якійсь одній темі. На одному з таких засідань, яке відбулося 26 грудня 2020 року, старший науковий співробітник відділу патології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (м. Київ), кандидат медичних наук Костянтин Олександрович Зуєв розповів про вплив діабету на прогноз життя та про можливості сучасної цукрознижувальної терапії (ЦЗТ) впливати на показники смертності.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, цукрознижувальна терапія, метформін, серцево-судинний ризик, смертність, вуглеводний обмін

— Останніми роками підходи до ЦЗТ принципово змінилися. Сьогодні ми лікуємо не тільки і не стільки для того, щоб знизити рівень цукру в крові. Метою лікування насамперед є збереження життя пацієнтів, і саме керуючися цими міркуваннями необхідно обирати цукрознижувальні препарати (ЦЗП).

Згідно з даними метааналізу, який охопив 102 дослідження (n=530083), ЦД 2 типу значуще збільшує серцево-судинний ризик. Так, на тлі ЦД 2 типу більш ніж удвічі зростає частота ішемічної хвороби серця (ІХС) та нефатального інфаркту міокарда (ІМ). Ризик ішемічного інсульту в пацієнтів із ЦД 2 типу більш як удвічі вищий, ніж у загальній популяції, а частота геморагічного інсульту зростає на 50% (Sarwar N., Gao P. et al., 2010).

Ці дані перегукуються з результатами спостереження за 963648 пацієнтами, зареєстрованими в Системі охорони здоров'я Міністерства у справах ветеранів США (US Veterans Affairs Healthcare System), що проводилось у 2002–2014 рр. (середня тривалість спостереження становила 8 років). 34% учасників обсерваційного дослідження страждали на ЦД 2 типу. Якщо порівняти з особами без діабету, у пацієнтів із ЦД смертність від усіх причин і серцево-судинна смертність були, відповідно, на 7,0 (95% ДІ 6,7–7,4) і на 3,5 (95% ДІ 3,3–3,7) смерті / 1000 пацієнто-років вище (рис. 1) (Raghavan S. et al., 2019).

Крім того, дослідники встановили, що рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) від 6 до 6,9% був пов'язаний із найнижчим ризиком смертності незалежно від віку або серцево-судинних захворювань (ССЗ) в анамнезі.

Інформація про те, що покращення глікемічного контролю знижує ризик розвитку ускладнень ЦД, не є новою. У 10-літньому обсерваційному дослідженні UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) за участю 5102 пацієнтів із ЦД 2 типу, результати якого були представлені медичному загалу ще в 1998 р., було виявлено, що зниження рівня HbA_{1c} на кожен 1% супроводжується зменшенням смертності від ускладнень діабету на 21%, зокрема ІМ — на 14%, мікросудинних ускладнень — на 37% і ризику ампутації чи смерті внаслідок хвороби периферичних судин — на 43% (King P. et al., 1999). Ще однією ключовою знахідкою UKPDS стали дані щодо зниження на тлі застосування метформіну смертності пацієнтів на відміну від терапії похідними сульфонілсечовини (ПСС) та інсуліном (табл.).

Описані впливи метформіну на показники смертності та інші жорсткі кінцеві точки спостерігали за умови досягнення HbA_{1c} рівня 7%. Найбільш ефективною виявилася доза метформіну 2000 мг/добу. Із часу проведення UKPDS минуло понад 20 років, утім жоден ЦЗП не перевершив метформін, зокрема за такою кінцевою точкою, як зниження смертності і частоти виникнення ІМ.

Результати UKPDS були настільки вагомими, що Американська діабетологічна асоціація (ADA) та Європейська асоціація з вивчення діабету (EASD) визнали метформін препаратом першої лінії для лікування ЦД 2 типу, що знайшло відображення в настановах зазначених асоціацій упродовж багатьох років: у 2006, 2009, 2012, 2015 та 2018-му.

Результати дослідження UKPDS настановили вчених на гіпотезу, згідно з якою зниження рівня HbA_{1c} прямо корелює з рівнями загальної та серцево-судинної смертності. Відповідно, цей показник почали використовувати в якості первинної кінцевої точки в низці випробувань з оцінки ефективності та безпеки ЦЗТ. Так, у дослідженні ADVANCE оцінювали ефективність впливу на рівень HbA_{1c} показники загальної та серцево-судинної смертності інтенсивної комбінованої ЦЗТ із включенням гліклазиду з модифікованим вивільненням (МВ), порівнюючи зі стандартною терапією (без включення гліклазиду МВ) (Heller S.R. et al., 2009).

Отримані дані повністю перевернули уявлення про цілі лікування ЦД, адже, незважаючи на ідеальний контроль HbA_{1c} на рівні 6,5%, що було нижче, ніж в UKPDS, показники серцево-судинної і загальної смертності виявилися зіставними для груп інтенсивної та стандартної ЦЗТ (рис. 2).

Ще більш значущими для діабетології стали результати дослідження ACCORD, в якому інтенсифікація ЦЗТ до досягнення

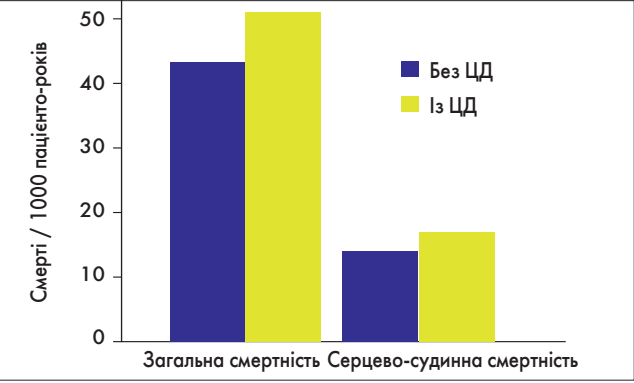


Рис. 1. Загальна та серцево-судинна смертність у пацієнтів із ЦД проти загальної популяції (Raghavan S. et al., 2019)

Таблиця. Переваги метформіну проти ПСС/інсуліну (за результатами дослідження UKPDS) (King P. et al., 1999)				
Кінцеві точки	Метформін		ПСС/інсулін	
	%	p	%	p
Будь-яка кінцева точка, пов'язана з діабетом	32	0,0023	7	0,46
Смертність, пов'язана з діабетом	42	0,017	20	0,19
Загальна смертність	36	0,011	8	0,49
Інфаркт міокарда	39	0,01	21	0,11
Інсульт	41	0,13	14	0,6

та утримання HbA_{1c} на рівні 6% супроводжувалася зростанням смертності пацієнтів із ЦД 2 типу. Це стало причиною передчасного завершення дослідження (Gerstein H.C. et al., 2008). У гонитві за потужним цукрознижувальним ефектом було втрачено найцінніше — людське життя. Однак саме результати ACCORD змусили науковців розробити індивідуальні цільові рівні HbA_{1c} для лікування кожного з пацієнтів. До того ж стало ясно, що ризик смерті пов'язаний не тільки з рівнем HbA_{1c}, але й із препаратами, які використовують для ЦЗТ.

На сьогодні добре відомо, що вибір засобів для ЦЗТ має базуватися не лише на короткострокових ефектах, зокрема на зниженні рівня HbA_{1c}, маси тіла, впливу на артеріальний тиск тощо. Важливішими є довготривалі серцево-судинні переваги, як-от: зниження ризику серцево-судинної смертності, смертності від усіх причин, ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН), а також уповільнення прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН).

Кращому розумінню механізмів регуляції вуглеводного обміну, а отже, і можливостей корекції його порушень, допомогло відкриття фізіології інкретинів, зокрема глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), який секретується у відповідь на поступлення їжі з тонкого кишечника (Dailey M.J. et al., 2013).

ГПП-1 забезпечує такі фізіологічні ефекти:

- посилює глюкозозалежну секрецію інсуліну β-клітинами підшлункової залози (ПЗ);
- знижує секрецію глюкагону α-клітинами ПЗ;
- зменшує глюконеогенез;
- зменшує швидкість евакуації вмісту шлунка;
- прискорює виникнення відчуття насичення.

Згодом виявилось, що саме вплив на рівень ГПП-1 є одним із механізмів забезпечення цукрознижувального ефекту метформіну. У низці досліджень продемонстровано, що метформін не лише знижує інсулінорезистентність, а й стимулює секрецію ендогенного інсуліну завдяки впливу на секрецію ГПП-1 (Bahne E. et al., 2018).

Ще однією групою ЦЗП, які оцінювали стосовно серцево-судинної безпеки, стали інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4). З одного боку, результати досліджень із вивчення саксагліптину, алогліптину, сітагліптину та лінагліптину дещо розчарували, адже їхній вплив на серцево-судинний ризик виявився нейтральним. Утім саме ці ЦЗП можуть безпечно використовуватися для інтенсифікації ЦЗТ в доповнення до метформіну. Застосування ДПП-4 дає можливість уникнути таких небажаних ефектів, як гіпоглікемія, підвищений ризик набору маси тіла, передчасне виснаження ПЗ з виникненням передчасної потреби в інсулінотерапії.

Наступною ланкою метаболізму вуглеводів, яка змусила науковців докорінно переглянути уявлення про діабет, стала поява препаратів, здатних знижувати рівень цукру крові інсулінонезалежним шляхом, а саме — пригнічуючи реабсорбцію глюкози в проксимальних ниркових каналцях унаслідок блокади натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2).

У 3-річному порівняльному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні EMPA-REG OUTCOME за участю 7020 пацієнтів із ЦД 2 типу було виявлено, що прийом інгібітора НЗКТГ-2

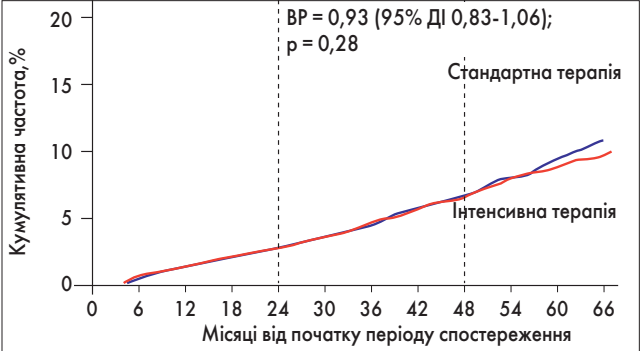
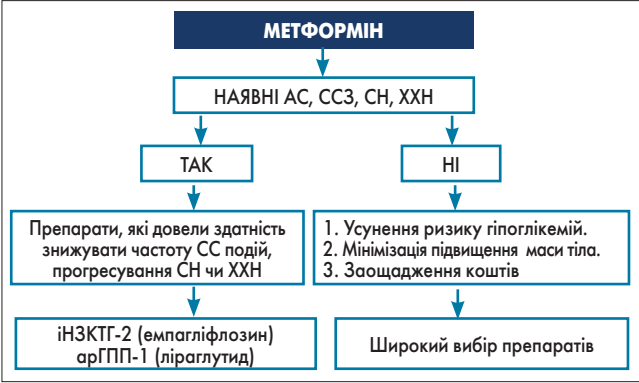


Рис. 2. Порівняння рівнів загальної смертності в пацієнтів, які отримували інтенсивну та стандартну ЦЗТ (за даними дослідження ADVANCE) (Heller S.R. et al.)



Примітки: СС події — серцево-судинні події; АС — атеросклероз.
Рис. 3. Підхід до ЦЗТ відповідно до алгоритму ADA/EASD 2018 (адаптовано К.О. Зуєвим)

(iN3KTT-2) емпагліфлозину супроводжувався зниженням рівня смертності від усіх причин на 32%, а серцево-судинної смертності — на 38%. Водночас варто наголосити, що 74% учасників дослідження EMPA-REG OUTCOME отримували метформін, що необхідно враховувати під час оцінки результатів (Zinman B. et al., 2015).

У більш пізніх дослідженнях оцінювали вплив на показники смертності інших iN3KTT-2, зокрема канагліфлозину. На жаль, його вплив на прогноз виявився не таким вираженим, як в емпагліфлозину. Водночас дапагліфлозін взагалі не знижував ризики ні загальної, ні серцево-судинної смертності.

Одним із ключових етапів у розвитку сучасного підходу до лікування ЦД 2 типу стало дослідження LEADER, де оцінювали вплив на показники смертності агоніста рецепторів ГПП-1 (арГПП-1) ліраглутиду. Було виявлено, що використання ліраглутиду, якщо порівняти з плацебо, супроводжувалося зниженням серцево-судинної смертності на 22%, смертності з будь-якої причини на 15% і частоти ІМ на 14% (p=0,046). З іншого боку, 75% учасників LEADER отримували метформін, що, імовірно, теж позначалося на показниках смертності (Zinman B. et al., 2018). Не всі представники групи арГПП-1 однаково впливають на цей показник. Наприклад, дулаглутид знижує серцево-судинну смертність, не впливаючи при цьому на загальну, утім загалом результати по групі є доволі обнадійливими щодо покращення прогнозу в пацієнтів із ЦД 2 типу.

Таким чином, результати проведених досліджень, найперше EMPA-REG OUTCOME з емпагліфлозином і LEADER з ліраглутидом, змінили підхід до лікування ЦД 2 типу і стали основою для створення рекомендацій ADA/EASD 2018, чий спрощений алгоритм відображено на рисунку 3. Згідно з цим алгоритмом метформін, як і раніше, залишається препаратом першої лінії, проте вибір наступного препарату для інтенсифікації ЦЗТ вже не базується виключно на рівні цукру. В останніх рекомендаціях на перший план вийшов сам пацієнт. Наразі обов'язковою умовою при виборі адекватної ЦЗТ стала оцінка наявності у хворого атеросклеротичного серцево-судинного захворювання і/або СН і/або ХХН.

Метформін упродовж десятиріч не здає свої позиції. Це єдиний препарат, який має докази ефективності як засіб монотерапії щодо профілактики макро- та мікроеваскулярних ускладнень ЦД 2 типу впродовж 20 років терапії в дослідженні UKPDS, тоді як вплив новітніх ЦЗП на ці кінцеві точки вивчався лише у складі комбінованої терапії. Проте і в умовах сучасного світу метформін також демонструє свою ефективність. Так, за даними реєстру REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry), у 2-річному спостереженні за 19691 пацієнтом із ЦД 2 типу та атеротромбозом метформін призвів до зниження смертності від усіх причин на 25%.

Таким чином, у найновіших алгоритмах із ведення пацієнтів із ЦД 2 типу від провідних світових медичних товариств метформін посідає чільне місце препарату першої або другої лінії, що робить його невід'ємною складовою сучасної комбінованої ЦЗТ.

Нещодавно арсенал генериків метформіну поповнився препаратом Метафора® виробництва АТ «Київський вітамінний завод». Біоеквівалентність генеричного метформіну — препарату Метафора® — та оригінального препарату метформіну була доведена результатами наукового дослідження, проведеного на базі ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України». Аналіз результатів свідчить про біоеквівалентність при однаковому прийомі дози Метафори та оригінального препарату метформіну.

Отже, можна стверджувати про доведену біоеквівалентність українського генеричного препарату Метафора®. Висока якість і прийнятна ціна препарату забезпечують йому належне місце в призначеннях українських лікарів. Варто також зазначити, що препарат Метафора® включено в державну програму «Доступні ліки», його внесено в реєстр реімбурсації, до того ж усі дозування — 500, 850 та 1000 мг відшкодовуються державою.

Список літератури — у редакції.

Підготувала Ганна Кирпач

Інтенсифікація терапії цукрового діабету 2 типу в розрізі сучасних рекомендацій



4-5 березня 2021 року відбулася (у форматі онлайн) науково-практична конференція «Досягнення і перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцяті Данилевські читання), організована ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (м. Харків). Робоча програма заходу складалася з доповідей, в яких було розглянуто актуальні питання клінічної ендокринології, наприклад проблема вдосконалення контролю цукрового діабету (ЦД), а також представлені результати наукових досліджень. Особливу увагу було приділено новітнім аспектам у лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу, зокрема інтенсифікації цукрознижувальної терапії (ЦЗТ) за допомогою агоніста рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1) і базального інсуліну.

Ключові слова: клінічна ендокринологія, цукровий діабет, цукрознижувальна терапія, глюкагоноподібний пептид, базальний інсулін, ліраглутид, Віктоза®



Саме проблемі ЦЗТ було присвячено доповідь «Інтенсифікація терапії цукрового діабету 2 типу: кому, коли і як» заступника директора з наукової роботи ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», доктора медичних наук, професора Мирослави Ростиславівни Микитюк.

— У січні 2021 року Американська діабетологічна асоціація (ADA) представила переглянуті цільові значення рівнів глікемії для дорослих пацієнтів із ЦД. Відтепер вони такі:

- Рівень глюкози в плазмі крові натще (ГПН) — 4,4–7,2 ммоль/л.
- Рівень глюкози через 2 год після їди — <10 ммоль/л.
- Рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) — ≤7%.
- Час у цільовому діапазоні (time in range — TIR) — >70%.
- Час нижче цільового діапазону (time below range — TBR) — <4%.

Відсутність належного контролю глікемії у хворих на ЦД 2 типу асоційована з високою смертністю і численними ускладненнями. Так, у разі підвищення рівня HbA_{1c} ≥7% частота всіх ускладнень діабету зростає більш ніж удвічі, а мікроангіопатій — більш як у 9 разів! При цьому лише 22% пацієнтів, які використовують базальний інсулін для інтенсифікації ЦЗТ, досягають цільових значень HbA_{1c} (<7%) і 15% — за умови використання базально-болюсного (ББ) режиму.

В Україні 87% хворих на ЦД 2 типу перебувають у стані декомпенсації. Третина з них не контролює свій рівень глікемії, а в 35% уміст HbA_{1c} становить >8%.

Однак, як показують результати клінічних досліджень, незважаючи на невисоку ефективність комбінованої пероральної ЦЗТ та інсуліну, старт інсулінотерапії у хворих на ЦД 2 типу на 27% знижує ризик розвитку всіх ускладнень. А недосагнення глікемічних цілей і контролю ЦД на тлі інтенсифікації терапії, імовірно, пов'язано

з певними особливостями як перебігу захворювання, так і самого пацієнта.

Патогенез ЦД 2 типу багатофакторний, і в його основі лежать:

- Інсулінорезистентність.
- Порушення секреції інсуліну.
- Підвищення продукції глюкози печінкою, що зумовлено гіперглюкагономією і дефіцитом інкретинів.

Сьогодні найпопулярнішими методами інтенсифікації ЦЗТ в пацієнтів із ЦД 2 типу є додавання базального інсуліну для контролю ГПН та аГПП-1 для контролю постпрандіальної глікемії. Популярність такої комбінації пояснюється кращим комплаєнсом завдяки мінімізації кількості ін'єкцій, а також нівелюванням ризиків гіпоглікемії і збільшення маси тіла на відміну від інсулінотерапії — доволі значущих чинників, які часто змушують пацієнта відмовитися від лікування.

Шляхи інтенсифікації ін'єкційної терапії ЦД 2 типу

1. Варто розглянути можливість застосування аГПП-1 перед призначенням інсуліну в разі, якщо рівень HbA_{1c} вище цільових значень, незважаючи на дво- або трикомпонентну терапію.

2. Якщо рівень HbA_{1c} вище цільових значень, додають базальний інсулін.

3. Якщо не вдалося досягти цільових значень HbA_{1c}, або додають болюсний інсулін чи аГПП-1, або призначають комбінований інсулін.

Водночас і введення болюсного інсуліну, і додавання різних комбінацій у схеми інтенсифікації ЦЗТ асоційовано з низкою проблем і питань з боку як лікаря, так і пацієнта. Це й патофізіологічність терапії, і необхідність підрахунку хлібних одиниць, і зручність застосування, і загальна вартість лікування, і ризик розвитку гіпоглікемії, і страх перед загрозою набору ваги тощо. Усі ці питання, побоювання, обмеження обов'язково мають враховуватися, тому що вони можуть завадити досягненню глікемічних цілей.

Сумарний вплив комбінації аГПП-1 і інсуліну забезпечує цільову дію на всі ланки патогенезу ЦД 2 типу.

Дія аГПП-1:

- Головний мозок: зменшення споживання калорій, підвищення відчуття насичення.
- Підшлункова залоза (ПЗ): глюкостатична секреція інсуліну й глюкагону, синтез інсуліну.
- Шлунково-кишковий тракт: уповільнення евакуації вмісту шлунка до дванадцятипалої кишки.
- Печінка: пригнічення глюкогенолізу і глюконеогенезу.

Дія базального інсуліну

- Печінка: пригнічення глюкогенолізу і глюконеогенезу.
- Жирова тканина: активація рецепторів інсуліну.
- Скелетні м'язи: підвищення утилізації глюкози.

Комбінація аГПП-1 і базального інсуліну забезпечує більшу ефективність лікування і меншу частоту побічних ефектів — це дає можливість досягти кращого контролю глікемії не лише впродовж доби, а і в довгостроковому аспекті; до того ж зменшується ризик гіпоглікемії та ймовірність набору маси тіла.

Ліраглутид — аГПП-1 людини, який використовують 1 раз на добу

Амінокислотний склад ліраглутиду на 97% гомологічний ГПП-1 людини. Дія ліраглутиду заснована на специфічному зв'язуванні з рецепторами ГПП-1. Тривалість дії ліраглутиду в разі підшкірного введення зумовлена трьома механізмами:

- самоасоціація, яка уповільнює всмоктування;
- зв'язування з альбуміном;
- стійкість до дії дипептидилпептидази-4 (ДПП-4).

Ці механізми забезпечують тривалий період напіврозпаду препарату в плазмі (13 год). Крім специфічної взаємодії з рецепторами ГПП-1 ліраглутид стимулює секрецію глюкагону й інсуліну, а також знижує надмірну секрецію глюкагону глюкостатичним шляхом. Тобто в пацієнта з гіперглікемією відбувається стимуляція секреції інсуліну з пригніченням вироблення глюкагону, а за наявності гіпоглікемії пригнічується секреція інсуліну без впливу на вироблення глюкагону.

Згідно з програмою клінічних досліджень LEAD, LEADER (фази IIIa і IIIb) ліраглутид забезпечує:

- ✓ зниження рівня HbA_{1c} (1,1–1,6%);
- ✓ зниження рівня ГПН і після їди впродовж доби;
- ✓ низьку частоту випадків гіпоглікемії;
- ✓ значуще зниження маси тіла;
- ✓ безпечність тривалого застосування.

Базальний інсулін деглюдек

Якщо порівняти з ефективністю інсуліну гларгін у пацієнтів із ЦД 2 типу, деглюдек показав удвічі триваліший період напіввиведення — 25,4 год проти 12,5 год у гларгін. При цьому варіативність дії впродовж доби в інсуліну деглюдек була в 4 рази нижча проти такої в гларгін. Треба зазначити, що в групі пацієнтів, які отримували гларгін, варіативність дії різко зростала через 8 год після ін'єкції.

Таким чином, базальний інсулін деглюдек після підшкірного введення безперервно і повільно всмоктується в кровотік, демонструє рівний і стабільний цукрознижувальний ефект із низькою добовою варіабельністю дії.

Комбінація ліраглутиду і деглюдеку забезпечує синергізм цукрознижувальної дії обох препаратів, має стабільний фармакодинамічний профіль із тривалою дією, що дає можливість застосовувати її 1 раз на добу в будь-який час незалежно від прийому їжі.

Клінічні аспекти: фіксована комбінація — альтернатива ББ терапії. Результати дослідження DUAL VII

У рамках цього багатоцентрового відкритого дослідження (n=506) порівнювали ефективність і безпечність двох ін'єкційних режимів терапії в пацієнтів із ЦД 2 типу: ББ інсулінотерапії і фіксованої комбінації базального інсуліну деглюдек з аГПП-1 ліраглутид, яку вводять 1 р./добу.

Учасників дослідження, яким не вдалося досягти повного контролю над захворюванням за допомогою

метформіну і базального інсуліну (HbA_{1c} 7-10%), було рандомізовано у дві групи: пацієнтам першої групи до інсуліну гларгін додавали до 4 ін'єкцій інсуліну аспарт перед їдою, учасникам другої — замінювали інсулін гларгін на фіксовану комбінацію інсулін деглюдек плюс ліраглутид.

Як показали результати дослідження, комбінація інсулін деглюдек плюс ліраглутид забезпечила таке саме зниження рівня HbA_{1c} , як і ББ інсуліно-терапія (1,48 проти 1,46% відповідно; $p < 0,0001$). Водночас у групі фіксованої комбінації частота гіпоглікемії була у 8 разів нижча проти групи порівняння ($p < 0,0001$). І нарешті, у пацієнтів, які отримували комбінацію інсулін деглюдек плюс ліраглутид, відбулося зниження маси тіла в середньому на 0,93 кг за 26 тиж, тоді як учасники групи порівняння набрали зайвих 2,64 кг ($p < 0,0001$).

Додатковою перевагою комбінації базального інсуліну і агоніста ГПП-1 стала більша зручність застосування, оскільки є можливість відмовитися від багаторазових ін'єкцій упродовж дня, частого самоконтролю рівня глюкози в крові, підрахунку хлібних одиниць і розрахунку дози болюсного інсуліну.

Підсумовуючи свою доповідь, **професор М.Р. Микитюк** зазначила переваги інтенсифікації ЦЗТ ЦД 2 типу шляхом призначення фіксованої комбінації інсулін деглюдек плюс аГПП-1 ліраглутид:

- Комплексно впливає на всі ланки патогенезу ЦД 2 типу.
- Простий режим терапії з меншим ризиком розвитку гіпоглікемії підвищує комплаєнс.
- Забезпечує, якщо порівнювати з ББ терапією, порівнянне або навіть більше зниження рівня HbA_{1c} з низьким ризиком розвитку гіпоглікемії і негативну динаміку зростання маси тіла.
- Застосування 1 раз на добу незалежно від прийому їжі спрощує лікування пацієнта, а значить — покращує якість його життя.
- Передбачає індивідуальний підхід залежно від потреб пацієнта завдяки інноваційним препаратам, які дають можливість досягти бажаних терапевтичних цілей.



Свого роду продовженням обговорення унікальних властивостей аГПП-1 у складі фіксованих комбінацій у терапії пацієнтів із ЦД 2 типу став виступ **професора кафедри ендокринології та дитячої ендокринології Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктора медичних наук Ольги Аркадіївни Гончарової** з доповіддю «Неглікемічні ефекти ліраглутиду як підстава для його використання при коморбідних станах на тлі цукрового діабету 2 типу».

— Незважаючи на широкий вибір цукрознижувальних засобів, остаточно компенсація ЦД залишається нелегким завданням. При цьому ефективність терапії зі збільшенням

тривалості ЦД знижується. Наприклад, упродовж 3 років цільового рівня $HbA_{1c} \leq 7\%$ вдається досягти приблизно 50% хворих; якщо ж ЦД триває 9 років — лише 25%.

Крім цього, інтенсивна терапія ЦД 2 типу із застосуванням великої кількості препаратів пов'язана з ризиком розвитку гіпоглікемії, збільшенням маси тіла та ін. Ось чому безумовний інтерес науковців привернув до себе синтетичний аГПП-1 людини ліраглутид, який є аналогом ендогенного ГПП-1 і на 97% гомологічний йому за амінокислотною послідовністю, проявляючи ідентичний глікемічний та інсуліноподібний ефекти.

Поряд із цим у нативного ГПП-1 дуже короткий період напіввиведення — у межах менше ніж 2 хв, що зумовлено його швидким руйнуванням ферментом DPP-4, тому терапевтичний потенціал аГПП-1 може бути використаний тільки в разі розробки аналога з властивостями ГПП-1, але резистентного до дії DPP-4. Саме цим вимогам відповідає ліраглутид.

Його було отримано шляхом заміни амінокислотного залишку Lys (лізину) в положенні 34 на Arg (аргінін) і прикріплення бічного ланцюжка C16 жирної кислоти за допомогою глютамінової кислоти. Така модифікація дала можливість отримати сполуку, стійку до дії DPP-4 зі збереженням високого потенціалу зв'язування з рецептором ГПП-1. Період напіввиведення ліраглутиду — 13 год, що дає можливість призначати його 1 раз на добу.

Глюкозозалежна дія ліраглутиду щодо стимуляції інсуліну

Підвищення секреції інсуліну після введення ліраглутиду зазначається при рівні глюкози $>4,3$ ммоль/л і повністю зникає при показниках глікемії 3,0 ммоль/л. У процесі великих довгострокових досліджень було доведено клінічну ефективність ліраглутиду щодо значного поліпшення глікемічного контролю, про що свідчить зниження глікемії натщесерце і після їди, а також рівня HbA_{1c} .

Дослідження впливу ліраглутиду на рівень HbA_{1c} в реальній клінічній практиці були ініційовані в багатьох країнах, і всі випробування показали достовірне зниження рівня HbA_{1c} у хворих на ЦД. Позитивні зміни відбувалися як у пацієнтів із нещодавно встановленим діагнозом, так і в пацієнтів із тривалим анамнезом захворювання, в яких не вдавалося досягти контролю глікемії двома пероральними цукрознижувальними препаратами.

Позитивна динаміка вуглеводного профілю супроводжувалася зниженням маси тіла і меншою частотою епізодів гіпоглікемії. Проте під час випробувань були виявлені деякі неглікемічні — плейотропні ефекти ліраглутиду.

Неглікемічні ефекти ліраглутиду

- Зниження маси тіла, зокрема жирової маси в підшкірному і вісцеральному депо, що супроводжувалося зниженням частки загального жиру й окружності талії. Це зумовлено зниженням швидкості евакуації вмісту

шлунка та ще недостатньо вивченими центральними механізмами дії ліраглутиду на апетит.

- Зниження систолічного артеріального тиску вже на першому тижні лікування. Припускають наявність самостійного механізму гіпотензивної дії. Також ефект може бути пов'язаний із судинорозширювальною дією внаслідок збільшення експресії ендотеліальної синтази NO. Крім того є гіпотеза натрійуретичної або діуретичної дії.

- Покращення показників ліпідного обміну. Механізм поки невідомий, проте є припущення, що ліраглутид може сприяти зниженню кількості хіломікронів, які містять апоB48, і таким чином зменшує абсорбцію тригліцеридів.

- Зниження гіпертригліцеридемії на 22% при введенні ліраглутиду в дозі 1,8 мг/добу.

- Зниження кількості маркерів кардіоваскулярного ризику завдяки зниженню вмісту інгібітора активатора плазміногену-1 і мозкового натрійуретичного пептиду. Крім цього — дозозалежне зниження рівня високочутливого С-реактивного білка (СРБ), що знижує ризик розвитку атеросклерозу.

- Покращення кардіальної функції після гострого інфаркту міокарда (ІМ) і коронарної ангіопластики. Механізм не уточнений. Експериментально ліраглутид зменшує зону некрозу, якщо порівняти з групою контролю. Вважається, що він пригнічує каспазний шлях, який спричинює апоптоз.

- Експериментально ліраглутид виявляє захисну дію на сітківку ока, цей механізм пов'язаний з активацією антиоксидантних білків hErk1/2 і Trx і пригніченням білка ASK1, асоційованого з апоптозом.

Останнім часом зазначено впевнений поступ у зниженні серцево-судинного й ниркового ризику у хворих на ЦД, зокрема й за допомогою аГПП-1, який сприяє зниженню рівня глюкози крові і маси тіла, оптимізує стан серцево-судинної системи та уповільнює зниження функції нирок. Це було показано і в дослідженні LEADER:

- Композитний показник серцево-судинної захворюваності (серцево-судинна смерть, нефатальний ІМ і нефатальний інсульт) знизився на 13% проти групи плацебо.
- Ризик серцево-судинної смерті знизився на 22%.
- Ризик смерті від усіх причин знизився на 15%.

З огляду на отримані результати багатьох досліджень, 2018 року консенсус ADA/EASD додав ліраглутид до переліку препаратів, призначених для контролю гіперглікемії в пацієнтів із ЦД 2 типу. 2019 року ліраглутид було внесено в рекомендації Європейського товариства кардіологів, 2020-го — у рекомендації ADA. Також ADA рекомендувала включити ліраглутид у схеми лікування пацієнтів із підвищеним серцево-судинним ризиком навіть за відсутності необхідності в додатковому зниженні рівня глюкози.

Ефективність ліраглутиду в терапії ЦД 2 типу, доведена в процесі численних досліджень і підтверджена досвідом

його застосування в клінічній практиці, високо оцінена на міжнародному рівні.

Виявлено плейотропні властивості препарату в пацієнтів старшого віку із супутньою патологією. Усе це дає підстави внести ліраглутид в перелік засобів, які рекомендуються пацієнтам із коморбідними захворюваннями.

Результати власного дослідження застосування ліраглутиду в складі препарату Віктоза® (Novo Nordisk, Данія)

- Проаналізовано частоту і спектр коморбідної патології у 85 пацієнтів із ЦД.

- Усіх пацієнтів було обстежено мультидисциплінарною командою фахівців.

- В усіх пацієнтів була виявлена супутня патологія, при цьому кількість коморбідних станів коливалася від 4 до 14. Міокардіопатія та енцефалопатія виявлені практично в 90% пацієнтів; понад 70% страждали на артеріальну гіпертензію, дисліпідемію, серцеву недостатність; тиреопатологію діагностовано майже в 78%; ожиріння й невропатія зазначені в 55%, неалкогольна жирова хвороба печінки і хронічна ниркова недостатність — у 35%. Усі учасники дослідження потребували додаткової терапії супутньої патології. Для компенсації основного захворювання, а також згаданих станів пацієнтам може бути призначений ліраглутид.

До того ж були виявлені порушення репродуктивної системи, хронічна ЛОР-патологія і злоякісні утворення. Дані щодо користі ліраглутиду в терапії цих патологій поки відсутні, але вже є заявки на публікації, і в недалекому майбутньому буде можливість ознайомитися з ними.

Отже, зазначила **О.А. Гончарова**, зважаючи на всі відомі на сьогодні доведені ефекти ліраглутиду, можна зробити деякі **висновки**:

- ✓ Антидіабетичний засіб ліраглутид, безумовно, вартий уваги не лише як препарат, який значуще збільшив можливості ЦЗТ.
- ✓ Дуже важливою є особливість ліраглутиду позитивно впливати на коморбідні стани, знижуючи ризик смерті та підвищуючи якість життя.
- ✓ На ЦД 2 типу частіше страждають пацієнти старшої вікової групи, в яких зазвичай є ціла низка супутніх захворювань. Отже, наявність неглікемічних ефектів ліраглутиду становить чималий інтерес саме для цієї популяції хворих.

Прогрес у виявленні нових засобів і методів ЦЗТ пацієнтів із ЦД 2 типу надає сьогодні можливість застосовувати лікування, яке характеризується високим комплаєнсом, низьким ризиком небажаних явищ і додатковими плейотропними ефектами.

Підготувала **Ірина Чумак**

Цукровий діабет у дітей: виклики створення і сучасний менеджмент, доступний в Україні

2 березня 2021 року, за підтримки компанії «Санофі», у форматі онлайн відбувся науковий симпозиум «Тожео СолоСтар – нові можливості в досягненні компенсації цукрового діабету (ЦД) в дітей». Із оригінальними доповідями перед учасниками заходу виступили провідні українські ендокринологи та експерти з Німеччини і Польщі.

Ключові слова: цукровий діабет у дітей, глікемія у дітей, глікемічний контроль, діабетичний кетоацидоз, інсулін, Тожео СолоСтар



Проблема компенсації ЦД, насамперед у дітей і підлітків, у світі і в Україні стала темою доповіді професора кафедри ендокринології Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), завідувача відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктора медичних наук Наталі Андріївни Спринчук.

— Сьогодні у світі співіснують дві пандемії: пандемія коронавірусу і пандемія ЦД, хоча масштаби й значення останньої на перший погляд можна недооцінити. Захворюваність на ЦД 1 і 2 типу продовжує стрімко зростати як у дитячій, так і в дорослій популяції.

У період пандемії COVID-19 лікарі мають усвідомлювати необхідність компенсації ЦД в пацієнтів, адже відомо, що це захворювання є фактором ризику тяжкого перебігу коронавірусної інфекції. Декомпенсація ЦД підвищує ймовірність захворіти на COVID-19, а також важче перенести постковідний синдром. На сьогодні є достатній вибір інсулінів і засобів їх введення, є й новітні технології, які сприяють кращому контролю і, відповідно, компенсації ЦД.

2018 року оновилися рекомендації ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes – Міжнародне товариство з діабету в дітей і підлітків), і нині лікарі в усьому світі орієнтуються на цільовий рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) 7% для більшості дітей із ЦД. Важливим аспектом є також варіабельність глікемії впродовж доби. Досягнення цільового рівня HbA_{1c} і низької варіабельності глікемії протягом доби допоможе зменшити виникнення ранніх та пізніх ускладнень діабету і покращити якість життя пацієнтів. Це дуже важливо, адже здорова дитина — це в майбутньому здорові чоловік або жінка, щасливі в особистому житті й успішні в роботі та навчанні. На жаль, сьогодні в Україні лише у 28% дітей із діабетом вдається досягти ідеального або оптимального глікемічного контролю. Глікемічний контроль у майже 40% української педіатричної популяції — понад 9% — асоційований із високим ризиком для життя. Отже, ми маємо докласти зусиль для покращення ситуації. Минулого місяця в Україні був зареєстрований інноваційний препарат Тожео СолоСтар (компанія «Санофі») для застосування в дітей і підлітків із ЦД 1 типу.



Особливостям ведення дітей із ЦД в Україні присвятила свій виступ завідувач відділення дитячої ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» (м. Харків), доктор медичних наук, професор Світлана Ігорівна Турчина.

— Наразі в усьому світі налічується приблизно 600 900 дітей із ЦД 1 типу, а впродовж наступних 20 років прогнозується зростання їх кількості до більш як 1 млн осіб. В Україні за останні 5 років поширеність ЦД в осіб віком до 18 років збільшилася на 21,1%. 2019 року в нашій країні було зареєстровано 9962 хворих цієї вікової групи.

Результати дослідження, проведеного в США [1], свідчать:

1. Зменшилася кількість пацієнтів, яким вдається досягти рекомендованих ADA (American Diabetes Association – Американська діабетологічна асоціація) цільових показників рівня HbA_{1c} , який є особливо високим у підлітків і в осіб молодого віку [2].

2. У підлітків і дорослих спостерігається зростання середнього рівня HbA_{1c} .

3. Широке використання інсулінових pomp і CGM не сприяло зменшенню рівня HbA_{1c} у популяції.

4. Ризик розвитку діабетичного кетоацидозу (ДКА) пов'язаний із рівнем HbA_{1c} і зростає, якщо значення глікованого гемоглобіну сягнуло $>9,0\%$.

Згідно з даними всеукраїнського реєстру, 2018 року середній рівень HbA_{1c} у дітей із ЦД 1 типу був незадовільним і становив $8,80 \pm 2,01\%$. Рівень $<7,5\%$ мали 28,15%, 7,6–9,0% — 34,5%, $>9,1\%$ — 37,35% осіб, що свідчить про надзвичайно малу кількість дітей, яким вдалося досягти цільових показників HbA_{1c} [3].

У дітей, які перебувають на амбулаторному лікуванні, показники компенсації ЦД гірші за такі в тих пацієнтів, які хоч

раз на рік лікуються та обстежуються в умовах стаціонару. У дітей із ЦД 1 типу, які отримували медичну допомогу лише в амбулаторно-поліклінічних умовах, частіше виявляли глікемічний контроль із високим ризиком для життя (72,7%; $p < 0,05$). Лише 9% амбулаторних пацієнтів мають оптимальний контроль глікемії.

У дітей із ЦД 1 типу, які лікувалися в амбулаторно-поліклінічних умовах, частіше визначалися висока варіабельність глікемії, епізоди гіпо- та гіперглікемії, а тривалість глікемії в цільовому діапазоні була меншою [4].

ЦД — це хронічне захворювання, і ключове місце в його терапії належить навіть не лікарським засобам, а самоконтролю. Для дотримання режиму інсулінотерапії (ІТ) потрібні знання й мотивація. Серед пацієнтів, яких спостерігали переважно амбулаторно, щоденник самоконтролю вели 28%, дотримувалися техніки ін'єкції 24%, дієти — 19%, мали достатні знання щодо особливостей корекції дози інсуліну — 10%. Серед пацієнтів, яких періодично госпіталізували до ендокринологічного відділення та які проходили навчання в школі діабету, вели щоденник 78%, дотримувалися правил техніки ін'єкції інсуліну 39% і дієти — 45% [5].

Найбільші виклики, з якими доводиться стикатися під час лікування ЦД 1 типу:

- Глікемічний контроль і наявність гіпоглікемії.
- Варіабельність глікемії.
- Низька прихильність до терапії.

У лікуванні дітей, підлітків і дорослих із ЦД 1 типу ми дотримуємося настанов консенсусу з клінічної практики ISPAD (Clinical Practice Consensus Guidelines, 2018). Рекомендації наголошують на необхідності індивідуального визначення цільового рівня глюкози в крові, застосування систем постійного моніторингу глюкози (CGM) та періодично сканованого CGM (isCGM). Для дітей, підлітків і молодих людей, які мають доступ до комплексної допомоги, встановлено цільовий рівень $HbA_{1c} < 7\%$.

Настанови консенсусу ISPAD:

1. Глікемічний контроль у дітей і підлітків має оцінюватися за допомогою шоквартального визначення HbA_{1c} та звичайного самостійного моніторингу глюкози, що забезпечує:

- ретельне й точне визначення індивідуальних показників контролю глікемії, зокрема оцінка індивідуальних параметрів глікемії (А);
- зменшення ризику виникнення гострих і хронічних ускладнень захворювання (А);
- мінімізацію наслідків гіпоглікемії (А) та гіперглікемії (В) на розвиток мозку, когнітивну функцію, настрої;
- оптимізацію якості життя (Е).

2. Важливе значення в лікуванні ЦД має регулярне визначення глюкози (за допомогою глюкометра), CGM та isCGM. У разі використання глюкометра оптимальним є визначення глюкози 6–10 разів на день, що необхідно для корегування медикаментозної та дієтотерапії. Застосування CGM у реальному часі передусім корисне в дітей, які не можуть повідомити про симптоми гіпоглікемії чи гіперглікемії, а також у разі складнощів у розпізнаванні гіпоглікемії.

3. У дітей, підлітків і в осіб віком ≤ 25 років, що мають доступ до комплексної допомоги, рекомендований цільовий рівень HbA_{1c} 7,0% (Е).

Вищий цільовий рівень HbA_{1c} ($<7,5\%$) доцільно застосовувати, якщо:

- немає можливості описати/повідомити про симптоми гіпоглікемії;
- є складнощі розпізнавання гіпоглікемії або наявність тяжкої гіпоглікемії в анамнезі;
- відсутній доступ до аналогів інсуліну, сучасних технологій введення інсуліну та немає можливості регулярно визначати рівень глікемії (Е).

Нижчий цільовий рівень HbA_{1c} (6,5%) може бути доречним:

- якщо його можна досягти без гіпоглікемії і погіршення якості життя пацієнтів і якщо такий рівень не обтяжує догляд за ними (Е);
- під час «медового місяця» (Е).

4. Цільові рівні глікемії в дітей і підлітків із ЦД 1 типу мають бути такими:

- $HbA_{1c} \leq 7,0\%$;
- натще/перед їдою — 4,0–7,0 ммоль/л;

- після їди — 5–10 ммоль/л;
- перед сном — 4,4–7,8 ммоль/л.

Зміни в рекомендаціях ISPAD 2018 (розділ 9) щодо ІТ:

1. В усіх вікових групах режим ІТ має бути максимально наближеним до фізіологічного, що забезпечується використанням місцево доступних базальних і прандіальних інсулінів (А).

2. Дозу інсуліну визначають з урахуванням потреби в базальному інсуліні впродовж 24 год, а дозу прандіального інсуліну розраховують відповідно до харчування (Е).

3. Потреба в інсуліні є різною в окремих осіб і змінюється з часом, тому її потрібно регулярно переглядати (Е).

4. У разі дії контринсулярних гормонів, за наявності відносної інсулінорезистентності чи зниження фізичної активності потреба в екзогенному інсуліні може збільшуватися до 1,5–2,0 Од/кг, що є фізіологічним і необхідним для нормального росту і розвитку.

5. У підлітковому віці показана інтенсивна ІТ з переходом на аналоги короткої та тривалої дії.

6. Перевага надається максимально адаптованому до особливостей життя і потреб підлітка чи пацієнта молодого віку режиму ІТ.

Рекомендації ISPAD 2018 щодо інтенсивного режиму ІТ з диференційованим заміщенням потреби як у базальному, так і в прандіальному інсуліні:

• Людські генно-інженерні інсуліни не мають переваг перед сучасними аналогами інсуліну ультракороткої, тривалої та ультратривалої дії. У дітей із ЦД під час вибору інсулінів для лікування потрібно враховувати індивідуальні потреби пацієнта: брати до уваги вік, особливості харчування, фізичну активність, режим дня, перебіг захворювання і наявність супутніх хвороб. Значна варіативність глікемії натще, наявність нічних гіпоглікемії або ризику їх виникнення є показаннями до застосування аналогів інсуліну тривалої/ультратривалої дії. В Україні аналоги інсуліну дозволені до застосування в дітей без будь-яких обмежень. Усі зареєстровані в нашій країні інсуліни підлягають реімбурсації [6].

• Аналіз ІТ в педіатричній популяції в Україні показав, що людський інсулін короткої дії (актрапід, хумулін регуляр) застосовували в 4939 (53,2%) дітей, аналоги інсуліну короткої дії (аспарт, глюлізин, лізпро) — у 3776 (40,7%), НПХ-інсуліни (протафан, хумулін НПХ) — у 4892 (52,7%), аналоги інсуліну тривалої дії (лантус, левемір, тресіба) — у 3083 (33,2%), комбіновані інсуліни — у 430 (4,6%), що свідчить про частіше використання людських, ніж аналогових інсулінів [7].

Встановлено, що в більшості хворих, які лікуються амбулаторно (без періодичного стаціонарного обстеження і лікування), добова доза інсуліну не відповідає потребам хворої дитини. Ці пацієнти також рідше отримують аналоги інсулінів. Іноді батьки хворої дитини самостійно зменшують дозу інсуліну, без узгодження з ендокринологом. Ті ж діти, які перебувають під постійним наглядом ендокринолога, частіше отримують аналоги інсуліну і мають кращі показники глікемічного контролю [8].

Рекомендації щодо спостереження за гітьми і підлітками з ЦД 1 типу

Для ефективного лікування дітей із ЦД та запобігання виникненню гострих і хронічних ускладнень необхідно:

• Проводити регулярні огляди дитини дитячим ендокринологом (упродовж першого року після маніфестації захворювання чи протягом року після завершення «медового місяця» діабету — не рідше ніж 1 раз на місяць, надалі — (до виповнення 18 років) — не рідше ніж кожні 2–3 міс).

• У поліклініці використовувати «Листи медичного супроводу», які дають можливість об'єктивно оцінити стан глікемічного контролю, наявність ускладнень і рівень самоконтролю в амбулаторних умовах.

• Амбулаторно проводити корекцію лікування і комплексне обстеження.

• Мультидисциплінарна команда спеціалістів має проводити огляд дитини, хворої на ЦД, 1 раз на рік.

• На вторинному і третинному рівнях медичної допомоги необхідно створити мультидисциплінарні групи для надання спеціалізованої медичної допомоги з обов'язковим залученням психолога.

Треба зазначити, що ускладнення в пацієнтів із ЦД 1 типу під час обстеження в стаціонарі діагностують значно частіше, ніж в амбулаторно-поліклінічних умовах, що зумовлено недостатнім виявленням цих ускладнень первинною ланкою медичної допомоги. Цей факт є підставою для обов'язкового комплексного обстеження пацієнтів із залученням мультидисциплінарної команди фахівців, обізнаних у питаннях дитячої ендокринології [9].

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

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



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж®, Глюкофаж® XR
Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж®: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж® XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози в плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж®, Глюкофаж® XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих із надлишковою масою тіла. Глюкофаж®: для зменшення ускладнень діабету в дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж® XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу в дорослих пацієнтів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок, такі як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби); декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність,

гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. Інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом. **Р.п. МОЗ України.** Глюкофаж®: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. Глюкофаж® XR: № UA/3994/02/01, № UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція / Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія / Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт». Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до Групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики. ХСН – хронічна серцева недостатність, ХХН – хронічна хвороба нирок, ЦД – цукровий діабет.

1. Garber A. et al. Am J Med 1997; 103 (6): 6491-6497. 2. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb; 25 (2): 515-529. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж®. Р. п. МОЗ України: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж® XR: № UA/3994/02/01, № UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346: 393-403.

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

MERCK **acino**

Стратегії запобігання кардіометаболічним ускладненням при предіабеті і цукровому діабеті 2 типу

19-20 лютого 2021 року у Львові, за участю кафедри променевої діагностики Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) ім. Данила Галицького та ГО «Асоціація фахівців серцево-судинної патології України», відбулася міжнародна медична конференція «Від діагностики до клінічних стратегій». Ключовою темою заходу було значення інструментальних методів обстеження для діагностики та формування стратегії ведення пацієнтів. У робочу програму увійшли, крім виступів, інтерактивний розгляд клінічних випадків, вебінари з іноземними спікерами, секція «Питання-Відповіді».

Пропонуємо увазі читачів доповідь завідувача кафедри ендокринології ЛНМУ ім. Данила Галицького, доктора медичних наук, професора Аліни Мечиславівни Урбанович, яка розповіла про сучасні стратегії профілактики кардіометаболічних ускладнень у пацієнтів із предіабетом і цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Ключові слова: предіабет, цукровий діабет, діабетична полінейропатія, кардіометаболічні ускладнення, ожиріння, метформін, тіоктова кислота

На початку свого виступу Аліна Мечиславівна нагадала про надзвичайну поширеність ЦД у світовій популяції та стрімке зростання кількості захворілих. На сьогодні у світі налічують 463 млн хворих на ЦД. В Україні, за офіційними даними, діабет діагностовано приблизно в мільйона осіб, але, згідно з розрахунками експертів Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF), кількість хворих на ЦД у нашій країні сягнула майже 2,5 млн і ще 1,5 млн осіб станом на минулий рік мають предіабет. Імовірність розвитку в таких осіб явного діабету впродовж 10 років становить понад 50%. У країнах із високим рівнем доходу, зокрема в США, особливу увагу приділяють профілактичним заходам, покликаним запобігти захворюванню на діабет. Для цього розроблено і впроваджено в медицину безліч спеціальних національних програм, які передусім спрямовані на популяризацію здорового способу життя і раннє виявлення груп ризику.

До основних факторів ризику належать:

- Наявність ЦД в сімейному анамнезі.
- Надмірна вага або ожиріння.
- Серцево-судинні захворювання.
- Малорухливий спосіб життя.
- Порушення толерантності до глюкози (ПТГ), порушення глікемії натще (ПГН) і/або метаболічний синдром (МС).
- Артеріальна гіпертензія.
- Підвищений рівень тригліцеридів (ТГ), низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) або обох показників.
- Гестаційний діабет в анамнезі.
- Народження дитини вагою >4 кг.
- Синдром полікістозних яєчників.
- Прийом антипсихотичних препаратів для лікування шизофренії і/або тяжкі біполярні захворювання.
- Вік >40 років.
- Перебування в стані хронічного стресу.

Наявність цих чинників свідчить про необхідність більш детального обстеження таких осіб сімейним лікарем під час рутинного огляду. Виділяють також фактори, на які можна вплинути чи модифікувати їх повністю або частково.

Повністю:

- Надмірна вага / ожиріння.
- Абдомінальне ожиріння.
- Низька фізична активність.
- Куріння.
- Нераціональне харчування.

Частково:

- Порушення сну.
- Стрес і депресія.
- Мікробіота.
- Стійкі органічні забруднювачі (розчинники, пестициди тощо).

У більшості європейських країн розроблені тести для визначення ризику розвитку ЦД; в Україні рекомендують тест «Findrisk» (Фінляндія) для визначення ризику розвитку ЦД 2 типу. Тест доволі легкий, питання в ньому чітко сформульовані та зрозумілі, так що пацієнт може самостійно на них відповісти. Допомога лікаря може знадобитися лише для визначення індексу маси тіла (ІМТ). За результатами тесту вираховують суму балів, за якою оцінюють ризик розвитку ЦД. Якщо сума балів перевищує 12, ризик дуже високий і пацієнт має перебувати на обліку в сімейного лікаря.

В усіх осіб із групи ризику лікарі мають проводити скринінг предіабету та діабету і досліджувати:

- рівень глюкози в плазмі крові натще (ГПН) після не менше ніж 8-годинного голодування;
- толерантність до глюкози за допомогою глюкозотолерантного тесту (ГТТ), що полягає у визначенні рівня ГПН та глюкози в крові через 2 год після прийому розчину 75-100 г глюкози;
- рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) — демонструє середній рівень глюкози в крові за останні 2,5-3 місяці.

Якщо результати ГТТ задовільні, обстеження повторюють не пізніше ніж через 3 роки, оскільки

це основний тест для виявлення предіабету. Але за наявності вже встановленого діагнозу предіабету пацієнт має перебувати під наглядом сімейного лікаря і щороку проходити обстеження. Головні критерії встановлення діагнозу предіабету та діабету наведені в таблиці.

Усі профілактичні заходи зазвичай здійснює сімейний лікар, адже він знає сімейний анамнез, харчові звички і спосіб життя своїх пацієнтів, а також має інформацію про стан їхнього здоров'я. Лікар веде активний діагностичний пошук ЦД 2 типу серед пацієнтів із факторами ризику цього захворювання. Саме тому на сімейного лікаря покладено виявлення осіб із предіабетом і формування групи ризику.

На жаль, ще за 10 років до формування явного ЦД у пацієнтів із предіабетом розвиваються серйозні макроваскулярні, а згодом — і мікрроваскулярні ускладнення. На момент діагностики ЦД у більш як 50% (а згідно з епідеміологічними дослідженнями, проведеними в Україні, понад 70%) пацієнтів наявні серйозні ускладнення діабету. Дуже часто лікарі запитують: лікувати чи не лікувати предіабет? Є чимала доказова база, сформована за результатами рандомізованих клінічних досліджень, щодо користі активної зміни способу життя для лікування предіабету. І лише в певних випадках рекомендовано застосовувати медикаментозну терапію.

У документі IDF чітко прописані рекомендації, які стосуються харчування і фізичної активності пацієнтів із предіабетом.

Рекомендації IDF щодо харчування

- Віддати перевагу воді, каві та чаю перед пакетованими фруктовими соками, солодкими газованими напоями.



А.М. Урбанович

- Уживати не менше трьох порцій овочів, у тому числі зелених листових, щодня.

- Уживати не менше трьох порцій фруктів і ягід щодня, за винятком плодів із дуже високим глікемічним індексом.

- Для перекусів рекомендують горіхи, один свіжий фрукт або натуральний йогурт без цукру.

- Скоротити вживання алкоголю.

- Віддати перевагу:

- пісному білому мясу, птиці та морській рибі;
- арахісовому маслу перед шоколадною пастою і джемом;
- цілнотзерновому хлібу і неочищеному рису перед макаронними виробами, білим хлібом;
- ненасиченим жирам (оливковій, каноловій, кукурудзяній, соняшникової олії) перед вершковим маслом, тваринними жирами, кокосовою та пальмовою олією.

Рекомендації IDF щодо фізичної активності

- Дітям і підліткам віком від 5 до 17 років рекомендовані щоденні тренування середньої та високої інтенсивності принаймні впродовж 60 хвилин.

- Дорослим віком від 18 до 64 років рекомендовано не менше 150 хв на тиждень аеробної ходи середньої інтенсивності (наприклад, біг підтюпцем), швидка хода, робота на присадібній ділянці або 75 хв на тиждень аеробного навантаження високої інтенсивності.

- Особам похилого віку рекомендовані аналогічні згаданим вище обсяги фізичного навантаження, а також помірні вправи на рівновагу та для укріплення м'язів з урахуванням можливостей.

Щодо застосування медикаментозної терапії, то згідно з результатами численних досліджень і рекомендаціями таких авторитетних організацій, як Європейська асоціація з вивчення діабету (EASD), ADA, Американська асоціація клінічних ендокринологів (AACE), препаратом першого ряду в лікуванні як предіабету, так і діабету є метформін.

Ці зміни в рекомендаціях були внесені одразу після опублікування результатів дослідження DPP (Програма профілактики діабету — Diabetes Prevention Program), в якому порівнювали ефективність профілактики розвитку ЦД 2 типу за допомогою модифікації способу життя або призначення

Продовження на стор. 28.

Таблиця. Критерії діагностики порушень вуглеводного обміну (за стандартами ADA 2021, Американської діабетологічної асоціації — American Diabetes Association, ADA)			
Параметри	Норма	Предіабет	ЦД 2 типу
ГПН, ммоль/л	<5,6	≥5,6 але <6,9	≥7,0
Пероральний ГТТ, ммоль/л	<7,8	≥7,8 але <11,0	≥11,1
HbA _{1c} , %	<5,7	≥5,7 але <6,4	≥6,5

Стратегії запобігання кардіометаболічним ускладненням при предіабеті і цукровому діабеті 2 типу

Продовження. Початок на стор. 27.

метформіну (Глюкофаж®) в осіб із предіабетом (ПТГ і ПГН) (DPP 2002).

Спостереження, до якого було залучено понад 3 тис пацієнтів, тривало в середньому 3 роки. Учасників було рандомізовано на 3 групи: 1-ша група отримувала плацебо і стандартні рекомендації щодо способу життя; 2-га — Глюкофаж® (оригінальний препарат метформіну) в дозі 850 мг 2 рази на добу і стандартні рекомендації щодо способу життя; 3-тя — консультації стосовно інтенсивної зміни способу життя (у програму входили 150 хв на тиждень помірного фізичного навантаження і поради персональних тренерів, із запланованою втратою ваги 7%).

Після аналізу зібраної впродовж 3 років інформації дослідники отримали такі результати:

- В учасників 1-ї групи маса тіла за 4 роки знизилася в середньому на 0,1 кг. Частота розвитку ЦД становила 11 випадків на 100 пацієнто-років.
- Учасники 2-ї групи, які приймали метформін у дозі 850 мг 2 рази на добу та самостійно модифікували свій спосіб життя, схудли на 2 кг, розвиток діабету в них становив 7,8 випадку на 100 пацієнто-років.
- Учасники 3-ї групи схудли на 5,6 кг, і розвиток діабету на момент завершення дослідження становив у них 4,8 випадку на 100 пацієнто-років.

Застосування метформіну виявилося ефективним (як і зміна способу життя) у більш молодих пацієнтів віком від 25 до 44 років і в учасників із вираженим ожирінням (ІМТ 35 кг/м²). У цих двох когортах ефективність метформіну не поступалася зміні способу життя і ризик розвитку ЦД 2 типу знижувався на 44 і 53% відповідно.

Згідно з даними DPP, метформін виявився менш ефективним у запобіганні розвитку ЦД, ніж інтенсивна зміна способу життя. Позитивних результатів пацієнти досягали переважно завдяки зниженню маси тіла на 7%, жорсткій низькокалорійній дієті з обмеженням жирів і помірним фізичним навантаженням упродовж 150 хв на тиждень. Прихильність пацієнтів до заходів з інтенсивними змінами способу життя була низькою, саме тому ефективнішим виявився прийом метформіну. Хоча змінювати спосіб життя все одно необхідно.

Після завершення дослідження за учасниками проводилося спостереження впродовж 10 років. Було зазначено, що в групі метформіну (2-га група) зниження маси тіла утримувалось і частота розвитку ЦД 2 типу в наступні роки була меншою проти двох інших груп: у 1-й групі — 5,9 випадку на 100 пацієнто-років (5,1-6,8), у 2-й — 4,9 (4,2-5,7), у 3-й — 5,6 (4,8-6,5), і водночас у них покращувалась функція β-клітин і чутливість тканин до інсуліну, що асоціювалося

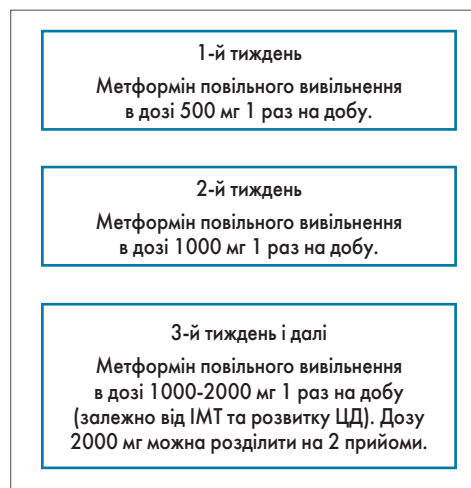
з нормалізацією показників толерантності до глюкози ($p=0,0001$) впродовж наступного прийому препарату.

Було доведено безпечність і ефективність препарату Глюкофаж® в дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу, в яких зміна способу життя не забезпечувала достатнього антигіперглікемічного ефекту при предіабеті. Автори також дійшли висновку, що застосування метформіну на стадії предіабету сприяє зниженню кардіоваскулярного ризику та ризику розвитку мікросудинних ускладнень. Що вираженіша інсулінорезистентність і/або дисфункція β-клітин, то вища ймовірність розвитку ЦД 2 типу. Але метформін, власне, і застосовується для зниження інсулінорезистентності та нормалізації рівня глікемії.

На основі цих результатів метформін було внесено до міжнародних рекомендацій як засіб для лікування предіабету. Експерти ADA 2021 рекомендують терапію метформіном у пацієнтів із предіабетом, найперше в осіб з ІМТ ≥ 35 кг/м², у пацієнтів молодших за 60 років і в жінок із гестаційним ЦД в анамнезі.

В інструкції до оригінального метформіну, яка юридично підтверджена в Україні, одним із показань до застосування є профілактика розвитку ЦД 2 типу в пацієнтів із предіабетом і додатковими факторами ризику розвитку ЦД 2 типу, яким зміни способу життя не допомогли досягти адекватного глікемічного контролю. Доза становить 1000-1700 мг/добу після або під час їжі, розділена на 2 прийоми. (Згідно з інструкцією від 19.01.19 розширені можливості призначення препарату Глюкофаж® в пацієнтів із хронічною хворобою нирок 3б стадії з кліренсом креатиніну 30-44 мл/хв.)

Алгоритм терапії метформіном повільного вивільнення в разі предіабету



Перед призначенням метформіну треба переконатися у відсутності протипоказань до його прийому.

Основне завдання призначення метформіну — профілактика погіршення вуглеводного обміну й розвитку ЦД 2 типу. ГТТ у таких пацієнтів необхідно проводити 1 раз на 6 міс на тлі

скасування метформіну або визначати рівень HbA_{1c} без відміни препарату.

Якщо в пацієнта вже розвинувся ЦД, то, за рекомендаціями ADA 2021, першою лінією терапії є метформін і зміна способу життя (зокрема, корекція ваги та фізична активність). Але когорті осіб із високим або дуже високим кардіоваскулярним ризиком до наступної лінії терапії необхідно додати аналоги глюкагоноподібного пептиду 1 чи інгібітор натрійзалежного ко-транспортера глюкози-2.

На момент встановлення діагнозу ЦД 2 типу майже в 50% пацієнтів уже наявні макросудинні (ішемічна хвороба серця, інсульт, атеросклероз, облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок) та мікросудинні (ретинопатія, нейропатія, нефропатія) ускладнення. Саме тому основна ціль лікування ЦД 2 типу — ефективне зниження глікемії до цільового рівня без ризику розвитку гіпоглікемії та зниження ризику розвитку мікро- та макросудинних ускладнень. Цільовими рівнями глікемії в пацієнтів із діабетом є $HbA_{1c} < 7,0\%$, ГПН — 4,4-7,2 ммоль/л, глюкоза після їжі — $< 10,0$ ммоль/л.

Ще один важливий аспект досягнення основних цілей — лікування дисліпідемій у хворих на ЦД. Відповідно до рекомендацій ESC 2019 пацієнтам із порушенням ліпідного обміну лікар має призначити статини для досягнення цільових рівнів ЛП низької щільності (ЛПНЩ): $< 2,5$ ммоль/л у разі помірного ризику, $< 1,8$ ммоль/л — у разі високого ризику та $< 1,4$ ммоль/л або $\downarrow > 50\%$ — у разі дуже високого ризику.

Не менш актуальним питанням є лікування артеріальної гіпертензії. Згідно з останніми настановами цільовим систолічним артеріальним тиском (САТ) вважають ≤ 130 мм рт. ст. за умови хорошої переносимості лікування, але не менше 120 мм рт. ст., в осіб віком > 65 років цільовим САТ є 130-139 мм рт. ст.

На сьогодні, наголосила професор А.М. Урбанович, є велика проблема у виявленні осіб із предіабетом. Пацієнти звертаються до лікаря на пізніх стадіях, коли захворювання значно прогресувало і швидко формуються ускладнення. Для лікування і профілактики діабетичних мікроангіопатій обов'язковою умовою є успішна компенсація ЦД, нормалізація показників вуглеводного, ліпідного, білкового обміну, усунення полівітамінної недостатності. Крім цього курсове лікування антиоксидантами, вітамінними препаратами, амінокислотами, мікроелементами забезпечує стійку нормалізацію обмінних процесів.

З метою профілактики ускладнень діабетологи найчастіше використовують тіоктову кислоту, яку офіційно внесено в протоколи лікування діабетичної полінейропатії завдяки вагомім доказовій базі ефективності. Максимальне дозування тіоктової кислоти становить 800 мг у формі контрольованого вивільнення. Препарат Тіокт Q10® все частіше є препаратом вибору у вітчизняних лікарів. До його

складу входять такі антиоксиданти, як Ацетил-L-карнітин у дозі 500 мг, тіоктова кислота в дозі 800 мг і коензим Q10 у дозі 25 мг. Особливість цього препарату полягає в контрольованому вивільненні впродовж 8 год, завдяки чому він стабільно проникає в нервові волокна і забезпечує виражений антиоксидантний ефект.

Основні властивості компонентів препарату Тіокт Q10

- Ацетил-L-карнітин 500 мг:
 - стимулює синтез нейромедіаторів;
 - активує використання жирів для утворення енергії;
 - підвищує життєву енергію і тонус;
 - покращує роботу імунної системи;
 - активує виведення токсинів з організму.
- Тіоктова кислота 800 мг:
 - зменшує перекисне окислення ліпідів у периферичних нервах;
 - покращує ендоневральний кровотік;
 - збільшує швидкість проведення нервового імпульсу;
 - сприяє утилізації глюкози в м'язах;
 - відновлює температурну, вібраційну, больову чутливість;
 - знижує вираженість больового синдрому.
- Коензим Q10 25 мг:
 - підвищує функціональну активність β-клітин;
 - покращує ендотеліальну функцію артерій;
 - покращує периферичну циркуляцію.

Наприкінці свого виступу Аліна Мечиславівна підсумувала сказане у вигляді свого роду тез. Отже:

- Предіабет є клінічним станом, який підвищує ризик розвитку ЦД 2 типу та кардіоваскулярних захворювань. Його висока поширеність зумовлює необхідність своєчасної діагностики та лікування.

- Скринінг на предіабет мають регулярно проходити пацієнти за наявності факторів ризику розвитку порушень вуглеводного обміну та/або якщо вони мають ≥ 12 балів за шкалою «Findrisk».

- Первинна стратегія профілактики ЦД — корекція способу життя з переходом на низькокалорійне харчування, фізичні навантаження не менше 150 хв на тиждень і зниження маси тіла на 5-7%.

- Зміна способу життя зі зниженням маси тіла — найпопулярніші методи профілактики і зазвичай важко даються пацієнтам.

- Медикаментозне лікування є обґрунтованим вибором як доповнення до дієти та фізичних навантажень у пацієнтів без достатнього ефекту від зміни способу життя.

- Важливий індивідуальний підхід і вчасна інтенсифікація терапії ЦД 2 типу до досягнення оптимального глікемічного контролю, цільових рівнів АТ і показників ліпідограми.

- Бажано запобігати розвитку діабетичних ускладнень за допомогою препаратів із доведеною ефективністю.

- Користь від терапії має бути порівнянною з безпечністю і переносимістю лікарського засобу.

Підготувала **Юлія Золотухіна**

UA-GLUC-PUB-032021-074

Глюкофаж® XR — єдиний метформін в Україні, дозволений для профілактики розвитку ЦД 2 типу в разі неефективності дієтотерапії й активної зміни способу життя.

Гіперплазія наднирників: практичні аспекти лабораторної діагностики



Виступ доктора медичних наук, професора Андрія Миколайовича Кваченюка (ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ) під час засідання науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога» був присвячений гіперпластичним процесам наднирників. У доповіді надані підходи до регламентованої діагностики синдрому Кушинга та особливості використання результатів досліджень кортизолу в різних біологічних матеріалах. Також висвітлені аспекти діагностики первинного гіперальдостеронізму, синдрому Карні, нейроендокринних пухлин і карциноїдів. Для скринінгу цих синдромів сьогодні застосовують сучасні маркери карциноїдів і нейроендокринних пухлин, як-от: Хромогранін А, серотонін, 5-індолацетова кислота.

Ключові слова: гіперкортицизм, синдром Кушинга, комплекс Карні, рівень кортизолу в слині, лабораторна діагностика, Діла

— Усі причини гіперплазії наднирників можна поділити на 3 основні групи:

1. Ендогенний гіперкортицизм, зумовлений:

- гіперстимуляцією кори наднирників адренокортикотропним гормоном (АКТГ): хвороба Кушинга (мікроаденома гіпофіза), ектопічний АКТГ-синдром (дрібноклітинна карцинома легень, нейроендокринні пухлини бронхів, тимуса та іншої локалізації);
- карциномою, аденомою, мікро- чи макро- нодулярною гіперплазією наднирників.

2. Порушення рецепторного сприйняття: макронодулярна гіперплазія наднирників.

3. Дисферментативні розлади: вроджена дисфункція кори наднирників, яка в 90% випадків представлена різними формами дефіциту 21-гідроксилази.

За даними епідеміологічних досліджень, поширеність підтвердженого синдрому Кушинга становить 39,1 випадку на мільйон, а рівень захворюваності — 2-3 випадки на мільйон населення (Steffensen C. et al., 2010; Feelders R.A. et al., 2012). В етіопатогенетичній структурі синдрому Кушинга 85% випадків зумовлені АКТГ-продукувальними пухлинами. Так, захворюваність на хворобу Кушинга становить 1,2-2,4 випадку на мільйон населення, тоді як рівень захворюваності на аденому наднирників удвічі нижчий і дорівнює 0,6 випадку на мільйон (Steffensen C. et al., 2010).

Варто розуміти, що в багатьох пацієнтів синдром Кушинга не супроводжується класичною клінічною картиною, з диспластичним ожирінням, стріями та гірсутизмом, а має субклінічний перебіг, тому залишається невиявленим. Зокрема, синдром Кушинга виникає:

- у 2-5% пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) на тлі ожиріння або неадекватного контролю глікемії;
- 4,8% хворих на ідіопатичний остеопороз;
- 4% пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ);
- в 0,4% жінок із гірсутизмом, тобто в 1 з 250 жінок.

Ці дані підтверджуються результатами аутопсій гіпофіза, під час яких аденоми були виявлені в 344 випадках із 3048, що свідчить на користь гіподіагностики цього стану в загальній популяції.

Клінічні прояви гіперкортицизму можуть спостерігатися і за відсутності синдрому Кушинга. При цьому диференціальна діагностика має охоплювати неконтрольований ЦД, алкогольну залежність, ожиріння, вагітність, резистентність до глюкокортикоїдів, депресію та інші психічні розлади. Треба пам'ятати, що прийом антидепресантів сам по собі може підвищувати рівень кортизолу в крові.

Первинне діагностичне обстеження в разі підозри на синдром Кушинга полягає у визначенні рівня кортизолу за допомогою:

- визначення вільного кортизолу в сечі — щонайменше 2 вимірювання;
- нічного тесту з пригніченням секреції дексаметазоном у дозі 1 мг. При цьому діагностично значущим вважають рівень кортизолу сироватки >1,8 мкг/дл;
- більш тривалого тесту з низькими дозами дексаметазону (2 мг/добу впродовж 48 год) — малий тест Лідла;
- визначення кортизолу в слині (проводять 2 виміри, один з яких — пізно увечері). Діагностично значущим є підвищення рівня кортизолу до значення >145 нг/дл (4 нмоль/л). Цей тест є неінвазивним і надзвичайно зручним для пацієнта.

Сьогодні визначити рівень кортизолу в слині, використовуючи біотин-незалежну методику, можна в мережі медичних лабораторій ДІЛА. На відміну від інших лабораторій у МЛ ДІЛА використовують спеціалізований під згадане дослідження контейнер Sarstedt Cortisol-Salivette. Матеріали контейнера не руйнують і не абсорбують на стінки кортизол навіть у малому об'ємі (достатньо 0,8 мл слини) або низьких

концентраціях, що забезпечує збереження біоматеріалу. Крім того, синтетичний тампон із поліпропілену, на відміну від інших матеріалів, є оптимальним для просочування слиною та практично 100-відсотково відділяє її під час центрифугування. Це мінімізує необхідність «перезаїття» слини або помилкового зниження результату.

Ще однією перевагою визначення кортизолу в слині в МЛ ДІЛА є наявність погодинних референсів. Це особливо важливо в разі призначення замісної гормональної терапії, наприклад після тотальної білатеральної адреналектомії. У подібних клінічних ситуаціях якість життя пацієнтів напряму залежить від адекватного режиму замісної терапії. Інколи гормони необхідно приймати не один, а кілька разів на добу, а погодинні референси дають можливість найбільш фізіологічного дозування, яке мінімізує прояви гіпокортицизму впродовж дня.

Визначення АКТГ і кортизолу сироватки проводиться в МЛ ДІЛА за допомогою біотин-незалежної методики, що на 20% зменшує вірогідність хибних результатів.

Другий біохімічний крок у разі підтвердженого гіперкортицизму полягає у визначенні рівня АКТГ в плазмі крові (Nieman L.K. et al., 2008). Концентрація АКТГ >10 пг/мл вказує на хворобу Кушинга або ектопічний синдром Кушинга, а рівні <10 пг/мл, в поєднанні з негативною маюлою дексаметазоновою пробою, — на аденому або карциному наднирників або синдром Карні.

Синдром Карні (комплекс Карні, синдром Карнея) — рідкісне спадкове захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування, описане вперше в 1985 році як комбінація міксоми серця, плямистої пігментації та підвищеної активності ендокринних органів. Мутація локалізується в локусах 17q22-24, 2p16 гена PRKARIA. У 25% пацієнтів розвивається рак щитоподібної залози (ЩЗ), тому їм показане щорічне ультразвукове дослідження зазначеного органа (Carney A.J., 1985).

Основні клінічні ознаки синдрому Карні та їх частота відображені в таблиці.

Для встановлення діагнозу потрібно (Stratakis, Carney, 2001):

- ≥2 головні ознаки;
- 1 головна ознака та 1 додатковий критерій (хворий родич 1-го ступеня спорідненості або + PRKARIA).

Синдром Карні, так само як інші пухлини нейроендокринного походження, у більшості випадків генетично зумовлені, їх важко діагностувати. Це пов'язано насамперед із широким спектром можливих локалізацій, починаючи від ший і закінчуючи сечовим міхуром, і неспецифічністю клінічних проявів. **Часто єдиним проявом нейроендокринних пухлин є судинні кризи і пароксизми, які виникають унаслідок продукції пухлинними клітинами низької вазоактивних речовин. У подібних випадках у діагностичному пошуку може допомогти визначення рівня онкомаркерів нейроендокринних пухлин, які виділяють клітини APUD-системи.**

Таблиця. Головні клінічні ознаки комплексу Карні (Stratakis, Carney, 2001)	
Клінічна ознака	Частота виявлення, %
Первинна пігментна вузлова хвороба кори наднирників (PPNAD)	25-60
Міксома серця	30-60
Міксома шкіри	20-63
Генералізований лентикулярний меланоз	60-70
Множинні блакитні невуси	
Аденома проток молочних залоз	25
Пухлини яєчок	33-56
Кісти яєчників	20-67
Акромегалія	10
Пухлина ЩЗ	10-25
Меланотична шванома	8-18
Остеохондроміксома	<10

Одним із таких маркерів є Хромогранін А. Переваги його визначення в МЛ ДІЛА:

- використання біотин-незалежної методики імуноаналізу (ELIA, DEMEDITEC DEE900 Germany);
- аналітична чутливість 5 нг/мл;
- широкий діапазон вимірювань від 8 до 700 нг/мл.

Що ж до діагностики карциноїдних пухлин, які можуть бути як джерелом ектопічної продукції АКТГ, так і вражати наднирники та виділяти надмірну кількість кортизолу, необхідно користуватися такими онкомаркерами, як серотонін і 5-гідроксиіндолацетова кислота (5-ГІОК). У МЛ ДІЛА концентрацію серотоніну в цільній крові та 5-ГІОК у добовій сечі визначають за допомогою рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією. **Подібна методика забезпечує максимальну точність вимірювання та може використовуватися не лише для діагностики, а й для післяопераційного моніторингу ефективності лікування карциноїдних пухлин.**

Результати епідеміологічних досліджень показали, що за відсутності належного лікування розраховане 5-річне виживання при гіперкортицизмі становить 50%, тобто воно порівнянне з життєвим прогнозом у разі раку прямої кишки (Plotz C.M. et al., 1952). Більшість пацієнтів із гіперкортицизмом помирає від серцево-судинних і цереброваскулярних ускладнень, зумовлених метаболічними порушеннями. Водночас досягнення нормальних рівнів кортизолу після двосторонньої адреналектомії забезпечило подовження 5-річного виживання до 86% (O'Riordan D.S. et al., 1994).

Ще однією патологією, яка супроводжується гіперплазією наднирників, є первинний

гіперальдостеронізм. Підозра на такий діагноз обґрунтована за наявності:

- АГ в поєднанні з гіпокаліємією;
- резистентної АГ;
- дебюту АГ в молодому віці (до 20 років);
- інциденталомі наднирника та АГ;
- тяжкої АГ;
- вторинної АГ.

У будь-якому з цих клінічних випадків необхідно визначити альдостерон-ренінове співвідношення (АРС). Умовою належного визначення АРС є фізична активність за 2 год до процедури, що не завжди можливо, зокрема в лежачих хворих. У подібних ситуаціях збір проби здійснюють у лабораторіях, де враховують положення хворого. Така опція доступна в МЛ ДІЛА, де передбачені референтні значення як для вертикального, так і для горизонтального положення пацієнта.

Первинна діагностика, так само як і контроль терапії пацієнтів із гіперплазією наднирників, неможливі без проведення цілої низки лабораторних обстежень, зокрема визначення рівня кортизолу, АКТГ, біомаркерів нейроендокринних і карциноїдних пухлин та АРС. Завдяки використанню сучасних біоконтейнерів і новітніх біотин-незалежних методик визначення згаданих показників МЛ ДІЛА гарантує достовірність результатів, а наявність референтних показників, що їх враховують час забору матеріалу і навіть положення тіла, дають можливість мінімізувати похибку навіть у нестандартних клінічних випадках.

Список літератури — у редакції.

Підготувала **Ганна Кирпач**

3v

ПЕРЕВАГИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ДІЛА В ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

B₇
ДІЛА виконує дослідження біотин-незалежними методами імуноаналізу, що гарантує точність результатів і виключає вплив біотину

ISO
ДІЛА - єдина лабораторія з ДСТУ EN ISO 15189, яка акредитувала BCI свої дослідження*

Експерти ДІЛА надають Вам готові діагностичні рішення на основі актуальних медичних нерівностей

ДІЛА виконує ексклюзивні дослідження в ендокринології, що дозволяє ставити правильний діагноз в складних клінічних випадках

Перелік досліджень ДІЛА дозволяє вирішити всі КЗ на прийомі ендокринолога відповідно до медичних протоколів

ДІЛА забезпечує професійну підтримку лікарів (клінічний консалтинг) в складних клінічних випадках 12/7

ДІЛА забезпечує персональний супровід лікарів, що забезпечує швидке та професійне вирішення всіх питань

ДІЛА зберігає резерв БМ протягом 30 днів і у лікаря є можливість дозаводити дослідження без повторного забору БМ

ДІЛА - єдина лабораторія з ДСТУ EN ISO 15189, яка акредитувала BCI свої дослідження, і продовжує щорічно акредитовувати нові дослідження, які надає споживачам лабораторних послуг*

Гаряча лінія для лікарів:
0 800 219 696

www.dila.ua dila.ua

*Станом на грудень 2020 <https://naau.org.ua/reystir-akreditovanix-ov>
Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2015 № UA228577 від 15.09.2017. Аттестат про акредитацію відповідно до ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189:2012, IDT) № 30001 від 04.09.2020. Акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ МЗ № 014792 від 27.05.2020. Ліцензія на медичну практику МОЗУ АД № 071280 від 22.11.2012



Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметионін

Швидкий результат при
лікуванні захворювань печінки^{2,3}

Швидкий результат, який можна побачити і відчути!

Гептрал® доведено швидко
та надовго** знижує рівень
печінкових проб та усуває втому
при захворюваннях печінки
з внутрішньопечінковим холестазом¹⁻⁴



КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ГЕПТРАЛ®

Реєстраційні посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02 дійсне до 18.05.2021; № UA/6993/02/02 дійсне до 21.06.2021. **Склад:** 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізованим містить 949 мг адеметионіну 1,4-бутандисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A16A A02. **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. **Проти-показання.** 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). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметионін на тлі прийому кломіпраміну. Слід з обережністю застосовувати адеметионін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (C13C), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, які містять триптофан. **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 ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час ліку-

вання з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. 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. **Ниркова недостатність.** Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметионіну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметионін слід застосовувати з обережністю. **Печінкова недостатність.** Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. **Пацієнти літнього віку.** Не виявлено відмінностей у реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. **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. **Підтримуюча терапія.** Застосовувати перорально (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 далі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. 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. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігались біль у животі, астения, тривожність, безсоння, свербіж. 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 можна застосовувати 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 15.10.2020 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 17.02.2020.

Інформація призначена для медичних і фармацевтичних працівників, для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, для публікації в спеціалізованій медичній пресі.

** швидко — протягом 7 днів, надовго — ефект зберігається протягом 3 місяців.

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-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. J. Gastroenterol. 1990; 99: 211-215. 4. Подымова С. Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата // Человек и Лекарство. — 2010. — С. 70.

Стеатоз печінки і підшлункової залози: зв'язок і практичні аспекти замісної терапії



18-19 лютого 2021 року, у рамках післядипломної тренінг-програми для професійного вдосконалення лікарів «Мистецтво лікування», спеціалісти зі сфери охорони здоров'я мали можливість поліпшити свої знання стосовно практичних моментів контролю симптомів захворювань внутрішніх органів. На цьому заході було заслухано багато цікавих доповідей, одну з них – про взаємозв'язок між стеатозом печінки та підшлункової залози (ПЗ) – представила професор кафедри внутрішньої медицини № 2 та фтизіатрії Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Олександра Юріївна Філіппова.

Ключові слова: стеатоз, стеатоз печінки, стеатоз підшлункової залози, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), стеатогепатоз, лікування стеатозу, адеметонін



О.Ю. Філіппова

— Зміна способу життя населення, зокрема більш калорійне харчування на тлі зменшення фізичного навантаження, безумовно, згодом може призвести до розвитку метаболічного синдрому (МС), передусім у пацієнтів із політа коморбідною патологією.

Накопичені за останні роки клінічні та експериментальні дані дають можливість встановити зв'язок між МС та хворобами органів травлення. При цьому останні не лише беруть участь у патогенезі МС, а й самі стають органами-мішенями. Особливо такий взаємозв'язок і коморбідність перебігу прослідковуються між неалкогольною жирною хворобою печінки (НАЖХП) і стеатозом печінки та ПЗ (Boga et al., 2020). Згадані патологічні зміни закономірно призводять до погіршення якості життя хворих, а також до підвищення рівня смертності пацієнтів із МС (Polukhina A.V. et al., 2018).

Патогенез і механізми розвитку

Тривалий час ураженню ПЗ у пацієнтів із МС не приділяли достатньої уваги. Однак проведені дослідження виявили, що поєднаний стеатоз печінки та ПЗ спостерігається у 2/3 пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) і може використовуватися як ранній маркер МС в цій категорії хворих. Частота стеатозу ПЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу, за результатами різних досліджень, становить до 40%, тоді як стеатогепатоз печінки розвивається в майже 80% хворих на ЦД 2 типу.

Клініко-функціональним станом ПЗ в разі МС є дисметаболическа панкреатопатія (Mathur A. et al., 2007; Patel N.S. et al., 2013). F.G. Toledo та співавт. встановили, що пацієнти з ЦД 2 типу та стеатозом ПЗ і НАЖХП мають вираженіші метаболічні порушення, важчу дисліпідемію і вищий рівень маркерів запалення: інтерлейкіну (ІЛ)-6 і фактора некрозу пухлин (ФНП)-α, ніж пацієнти

без стеатозу (Toledo F.G. et al., 2006). 2010 року в ще одному дослідженні був встановлений прямий зв'язок між НАЖХП і жирною хворобою ПЗ та показано, що внутрішньолобулярне й тотальне ожиріння ПЗ (стеатоз) достовірно залежить від активності стеатогепатиту ($p=0,02$ і $p=0,03$) (Van Geenen E.J. et al., 2010). Нарешті Lee та Wu у своїх дослідженнях виявили, що стеатоз ПЗ в пацієнтів із ЦД 2 типу проявляється надмірною жирною інфільтрацією органа, НАЖХП та ожирінням на тлі відсутності зловживання алкоголем (Lee J.S. et al., 2009; Wu W.C., 2013).

Численні дослідження свідчать про асоціацію стеатозу ПЗ та печінки. Порушення процесів елімінації вільних жирних кислот та їх накопичення в органі призводять до розвитку ліпотоксичності. Згодом виникає інсулінорезистентність, запускаються процеси перекисного окислення ліпідів та оксидативного стресу, які підтримують запалення і спричиняють загибель клітин унаслідок апоптозу та некрозу (Lingvay I. et al., 2009).

Епідеміологічні та проспективні дослідження описують поширеність стеатозу ПЗ на рівні 16-35%. Накопичення ектопічного жиру в ПЗ може спровокувати хронічне запалення через дисбаланс адипоцитокінів, в яке залучаються ацинарні та β-клітини ПЗ. Цей механізм може призвести до ендокринної та екзокринної дисфункції ПЗ та ініціювати канцерогенез (Ramkissoon R. et al., 2019).

Клінічні прояви

Клінічні прояви стеатозу печінки та ПЗ доволі неспецифічні. Найчастішими симптомами хронічних захворювань гепатобіліарної системи є втома, розлади настрою, когнітивна дисфункція та порушення сну. В основі цих скарг лежать зміни печінково-мозкових

комунікацій, зумовлені запальним процесом у печінці. У результаті змінюється активність центральної нервової системи, що й зумовлює поведінкові розлади.

Проявами стеатозу ПЗ в пацієнтів із ЦД 2 типу і/або порушенням толерантності до глюкози можуть бути (Gullo L. et al., 2006; Mathur A. et al., 2007):

- **Больовий синдром** — виникає у 18,6-24,3% пацієнтів і за характеристиками нагадує хронічний панкреатит, однак є менш виразним.
- **Диспепсичні явища** — виникають у 45-46% хворих і можуть свідчити про розвиток екзокринної недостатності ПЗ (ЕНПЗ).
- **Метаболічні зміни** — індекс маси тіла ≥ 30 кг/м², дисліпідемія, гіперглікемія, зниження рівнів ліпази у крові, підвищення концентрації гамма-глутаміл-транспептидази (ГГТП) та зменшення вмісту фекальної еластази.

Діагностика

Зміни під час лабораторно-інструментальної діагностики НАЖХП добре відомі клініцистам, серед них:

1. Підвищення рівнів маркерів цитолізу аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ) на тлі співвідношення АСТ/АЛТ < 1 (спостерігається не завжди).
2. Підвищення рівня ГГТП в разі приєднання холестазу.
3. Підвищення рівня білірубіну (рідко).
4. Гіперліпідемія, переважно через підвищення рівня тригліцеридів, ніж загального холестерину.
5. Гіперглікемія.
6. Помірна гепатомегалія, ознаки жирової дистрофії та підвищення ехогенності печінкової тканини за даними ультразвукового дослідження (УЗД) та комп'ютерної томографії (КТ).
7. Ознаки стеатозу та фіброзу під час стеатометрії та/або еластографії.
8. Стеатоз за даними гістологічного дослідження біоптату печінки.

У разі захворювань печінки, депресії та запалення виявляють зменшення рівня S-аденозилметіоніну (SAdMe) та індексу метилювання (ІМ), що відображено на рисунку 1.

Таким чином, визначення рівня SAdMe в крові може служити потенційним біомаркером хвороб печінки, а препарати з цією амінокислотою (Гептрал®) — потенційними засобами для лікування гепатобіліарних хвороб.

Діагностичний алгоритм за підозри на стеатоз ПЗ має охоплювати оцінку екзокринної функції ПЗ та інструментальні дослідження для виявлення структурних змін паренхіми.

Якщо в пацієнта наявні симптоми порушення травлення або мальабсорбції поживних речовин, треба розглянути такі діагностичні опції:

1. Оцінка нутритивного статусу.
2. Тест на фекальну еластазу (¹³C-тригліцеридний дихальний тест або коефіцієнт поглинання жиру).
3. УЗД ПЗ, на стеатоз якої може вказувати нерівномірне підвищення ехогенності залози, що поєднується з невідповідністю внутрішньої структури органа (зменшення внутрішньої зернистості) і розмиттям контурів (Glaser J. et al., 2000).
4. КТ ПЗ, яке дає можливість виявити жирові прошарки в структурі органа. Частіше спостерігають поширений характер стеатозу у вигляді ослаблення сигналу і, рідше, — «локальні форми», які потребують диференційної діагностики з вогнищевим ураженням ПЗ.
5. Магнітно-резонансна томографія ПЗ може виявити збільшення розмірів та гомогенні зміни структури органа.
6. Пункційна біопсія ПЗ.

Лікування

Лікування ПЗ полягає в призначенні замісної терапії. Згідно із заснованими на доказах рекомендаціями Об'єднаної європейської гастроентерологічної асоціації з діагностики і лікування хронічного панкреатиту, препаратом вибору для корекції ЕНПЗ є ферментні лікарські засоби у вигляді мінімікросфер розміром ≤ 2 мм.

Було показано, що мінімікросфери діаметром 1,0-1,2 мм евакуюються зі шлунку одночасно з їжею, тому й мають вищу терапевтичну ефективність проти мікросфер розміром 1,8-2,0 мм. Єдиним на сьогодні препаратом, що містить мінімікросфери розміром 1,0-1,2 мм, є Креон®. Препарат випускається у 2 зручних дозуваннях: 25 000 Од (300 мг панкреатину) та 10 000 Од (150 мг панкреатину), які забезпечують зручність підбору ефективної дози в кожному окремому клінічному випадку.

У дослідженні P. Kühnelt та співавт. порівнювали ефективність лікування ферментним препаратом із розміром частинок 1,0-1,2 мм (Креон®) і 1,8-2,0 мм (Kühnelt P., Mundlos S. et al., 1991). Було встановлено, що ефективність панкреатину з розміром частинок 1,0-1,2 мм, оцінена за допомогою кумулятивної екскреції ¹⁴CO₂ у пацієнтів з екзокринною недостатністю ПЗ, на 25% перевищувала таку препарату з розміром частинок 1,8-2,0 мм. Це насамперед зумовлено швидкістю настання терапевтичного ефекту дії препарату Креон® (Löhr J.M. et al.,

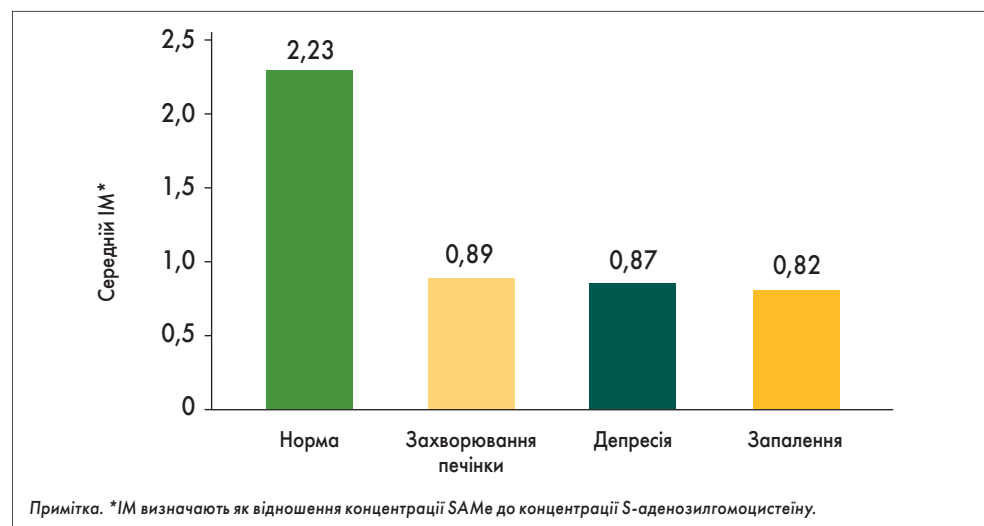


Рис. 1. Зміна ІМ при різноманітних патологічних процесах

Продовження на стор. 32.

Стеатоз печінки і підшлункової залози: зв'язок і практичні аспекти замісної терапії

Продовження. Початок на стор. 31.

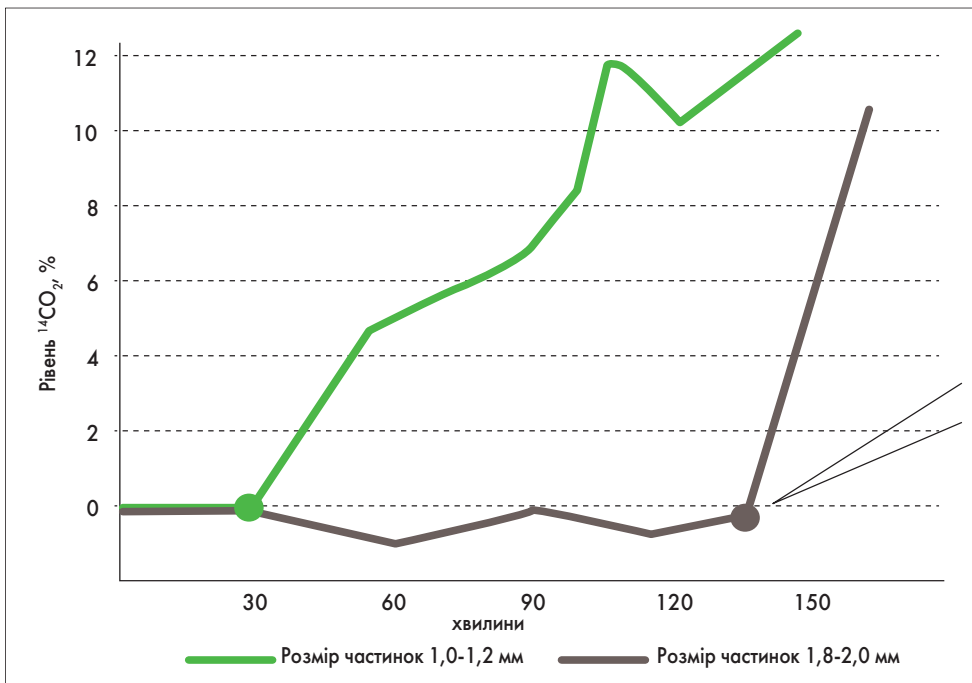


Рис. 2. Криві екскреції $^{14}\text{CO}_2$ пацієнта, який приймав препарат А (1,0-1,2 мм) і препарат В (1,8-2,0 мм). Зображені дані після віднімання значень, отриманих під час тесту без ферментної терапії (адаптовано з Kühnelt P., Mundlos S. та співавт., 1991)

2017). На рисунку 2 показано, як відбувався процес екскреції $^{14}\text{CO}_2$ пацієнта на тлі прийому препарату А (1,0-1,2 мм) і препарату В (1,8-2,0 мм).

Таким чином, старт перетравлення ліпідів ферментним препаратом А (1,0-1,2 мм) настає вже через 30 хв після прийому, тобто на 90 хв раніше, ніж у разі прийому препарату з розміром частинок 1,8-2,0 мм, що й забезпечує на 25% вищу клінічну ефективність препарату Креон®, якщо порівняти з іншими засобами для замісної ферментної терапії.

Для максимального нівелювання симптоматики і швидкої нормалізації нутритивного статусу пацієнта важливо призначати адекватні дози ферментних препаратів. Так, у разі призначення капсул Креон® 25000 треба приймати по 2 капсули під час кожного основного прийому їжі (сніданок, обід і вечеря) та по 1 капсулі на кожен перекус.

Інші терапевтичні опції полягають у корекції дієти (прийом їжі малими порціями) та усуненні дефіциту мікроелементів. Жири в разі ЕНПЗ обмежувати зазвичай не рекомендують, за винятком тяжких стадій і за неефективності попереднього лікування.

Замісна терапія при НАЖХП спрямована на відновлення достатнього рівня адеметіоніну, дефіцит якого призводить

до патологічних змін структури печінки та симптомів втоми.

Патогенетичну основу наслідків дефіциту адеметіоніну відображено на рисунку 3.

Таким чином, дефіцит адеметіоніну зрештою призводить до прогресування хронічних дифузних захворювань печінки.

Дія адеметіоніну при НАЖХП і хворобах метаболізму зумовлена (Mato J.M. et al., 2007; Lieber C.S. et al., 2002) такими ефектами:

- **антиоксидантним** – за рахунок збільшення рівня глутатіону;
- **протизапальним** – шляхом супресії ФНП- α та індукції синтезу ІЛ-10;
- **антиатерогенним** – зумовлений регуляцією метаболізму ліпідів;
- **захисним** – у його основі лежить пригнічення апоптозу;
- **антифібротичним**.

Варто зазначити, що курс прийому препарату Гептрал® може забезпечити довготривалий антиатерогенний, захисний та антифібротичний впливи.

Описані механізми дії адеметіоніну впливають на перебіг метаболічно-асоційованих захворювань печінки та супроводжуються:

1. Поліпшенням клінічної картини: усуненням втоми, депресії, стабілізацією настрою.



Рис. 3. Наслідки дефіциту адеметіоніну (Anstee, 2012; Губергриц Н.Б., 2014)

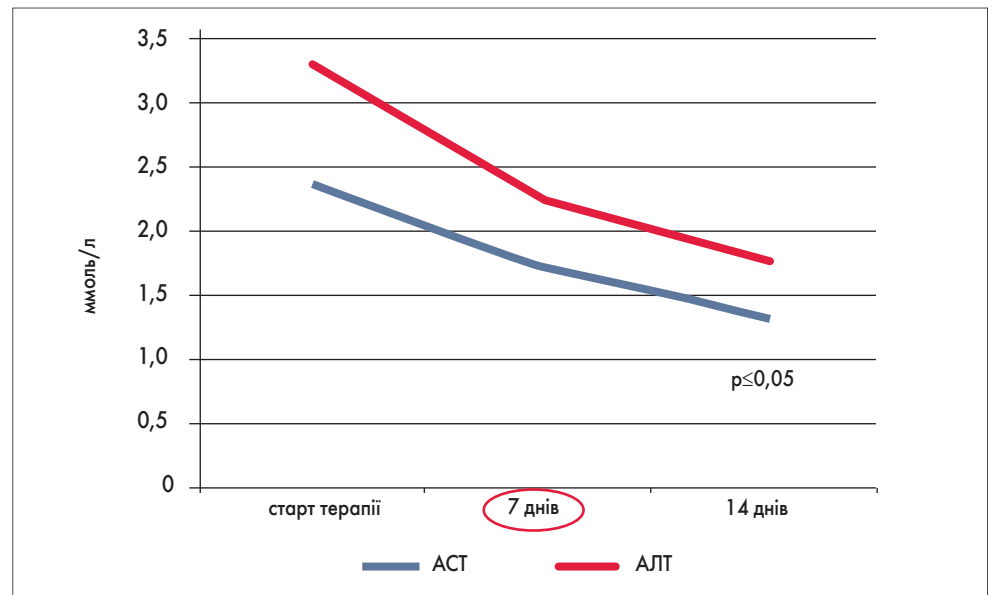


Рис. 4. Динаміка АЛТ і АСТ на 7-й і 14-й день терапії адеметіоніном (Frezza et al., 1990)

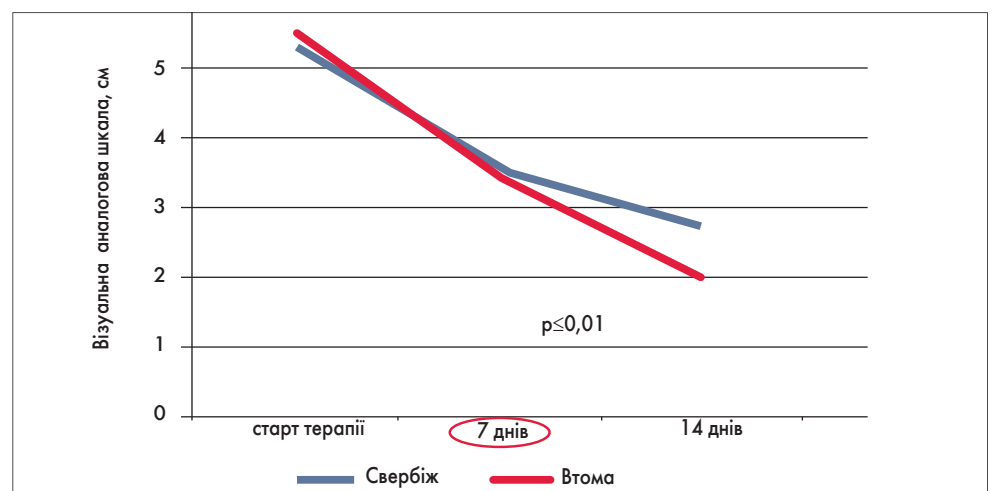


Рис. 5. Динаміка симптомів внутрішньопечінкового холестазу (свербіж і втома) на 7-й і 14-й день терапії адеметіоніном (Frezza et al., 1990)

2. Нормалізацією або поліпшенням біохімічних показників: ГГТП, АЛТ, АСТ, ТГ, ліпопротеїнів низької щільності.

2. Поліпшенням ультразвукових і гістологічних критеріїв: зменшенням ступеня стеатозу, запальної активності, фіброзу.

Ефективність адеметіоніну, і зокрема препарату Гептрал®, вивчалася в низці клінічних досліджень. Так, у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 220 пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки та внутрішньопечінковим холестазом оцінювали вплив адеметіоніну на прояви втоми та біохімічні показники цитолізу. У результаті було виявлено, що пероральний прийом адеметіоніну в дозі 1600 мг 1 р./добу супроводжувався зниженням втоми, оціненою за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) в 1,6 раза вже на 7-й день лікування. Крім того, спостерігалася позитивна динаміка показників цитолізу та втоми, що відображено на рисунках 4 і 5 (Frezza et al., 1990).

У ще одному проспективному дослідженні ефективності адеметіоніну в пацієнтів із внутрішньопечінковим холестазом на тлі НАЖХП оцінювали вплив препарату Гептрал® на показники АЛТ та АСТ (Барановський та співавт., 2010). Було продемонстровано, що рівні АЛТ і АСТ в сироватці крові нормалізувалися у 86,2% пацієнтів 1-ї групи через 10 днів лікування (Гептрал® 1200 мг/добу) і у 81,5% пацієнтів 2-ї групи через місяць лікування (Гептрал® 800 мг/добу). Отриманий ефект зберігався впродовж 2 міс після закінчення лікування.

Систематичний огляд, здійснений К.Л. Райхельсон та співавт., охопив 16 робіт (n=3238), присвячених застосуванню адеметіоніну при захворюваннях печінки та його впливу на динаміку слабкості. У результаті було встановлено, що адеметіонін, незалежно від шляху введення, є ефективним у лікуванні патологічної втоми у пацієнтів із внутрішньопечінковим холестазом (ВПХ) при різних захворюваннях печінки за умови як короткострокового, так і тривалого застосування. Крім того, автори припустили, що адеметіонін має дозозалежний ефект, який здатний зберігатися навіть після закінчення курсу терапії.

Отже, Гептрал® можна застосовувати як препарат вибору для корекції порушень функції печінки при МС в пацієнтів із ВПХ на тлі ЦД 2 типу, оскільки ефективність цього препарату підтверджена експериментальними та клінічними дослідженнями. Гептрал® 500 мг доступний у двох лікарських формах, тому його можна успішно використовувати у вигляді степ-терапії: спочатку внутрішньовенно крапельно або внутрішньом'язево в дозі 500-1000 мг (1-2 флакони) на добу протягом 14 днів із наступним переходом на пероральну форму в дозі 1000-1500 мг (2-3 таблетки) на добу впродовж ≥ 8 тижнів. Це може забезпечити ефективність терапії та належний комплаєнс. Довгостроковий ефект і оптимальний профіль безпеки дають можливість використовувати Гептрал® таблетки, ін'єкції 500 мг у складі комплексної терапії, що особливо важливо для пацієнтів із поліморбідною патологією.

Список літератури – у редакції.

Підготувала Ганна Кирпач

Роль оксидативного стресу в розвитку ускладнень цукрового діабету і практичні аспекти його корекції

Діабетична нейропатія (ДН) – це мікросудинне ускладнення цукрового діабету (ЦД), яке супроводжується масивним пошкодженням усіх компонентів периферичної нервової системи, зокрема нейронів дорсальних корінцевих гангліїв (ДКГ) [1]. Це найпоширеніше ускладнення діабету виникає приблизно в половини пацієнтів із ЦД і асоційоване з високим рівнем захворюваності, передчасної смерті й зниженням якості життя [2]. За оцінками, до 2035 року ЦД вразить 592 млн людей в усьому світі, відповідно, із них у 296 млн може розвинути ДН [3]. Це одним тяжким ускладненням ЦД, яке виникає приблизно у 21% хворих на ЦД, є діабетична ретинопатія (ДР) – провідна причина сліпоті при вперше встановленому діагнозі [4].

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нейропатія, оксидативний стрес, діабетична ретинопатія, тіоктова кислота, L-карнітин, коензим Q10, Тіокт Q10

З огляду на зростання кількості доказів ролі окисидативного стресу, дисфункції мітохондрій і апоптозу в патогенезі ДН і ДР, а також на відсутність ефективних засобів для лікування цих ускладнень ЦД або їх запобігання [5-7], важливо знайти такі терапевтичні опції, які б комплексно впливали на кожну з описаних патогенетичних ланок. На сьогодні проведено вже чимало досліджень, які свідчать про ефективність застосування таких речовин, як тіоктова кислота (ТК), кофермент Q10 (КоQ10) і L-карнітин.

Біологічне значення й функції ТК, КоQ10 і L-карнітину

Тіоктова кислота – це природна сполука, яка діє як кофактор для низки мітохондріальних ферментів [8]. Вона також є кофактором у циклі Кребса. На відміну від інших нейтральних антиоксидантів, які окислена, так і відновлена форми ТК має потужні антиоксидантні властивості, що забезпечують такі функції [9]:

- захоплення активних форм кисню;
- регенерація ендогенних і екзогенних антиоксидантів, таких як глутатіон і вітаміни С та Е;
- відновлення окислених білків;
- хелатування іонів металів;
- інгібування ядерного фактора κВ;
- регуляція транскрипції генів.

КоQ10 (або убіхінон) — ендогенний синтезований ліпід і вітаміноподібна речовина, яка міститься в майже всіх живих клітинах, насамперед у мітохондріях [10]. КоQ10 забезпечує транспорт електронів у мітохондріальному дихальному ланцюгу і сприяє аеробному клітинному диханню, збільшує продукцію енергії у формі АТФ і посилює антиоксидантну активність мітохондрій [10, 11]. На додаток до своєї унікальної ролі в мітохондріях КоQ10 слугує потужним ліпофільним антиоксидантом, який забезпечує знешкодження вільних радикалів і запобігає перекисному окисленню ліпідів (ПОЛ) [11, 12]. КоQ10 здатний відновлювати і повторно використовувати інші антиоксиданти, такі як вітамін Е та аскорбат [17], а також стимулює ріст клітин і запобігає їх загибелі [13].

L-карнітин — амінокислота, яка синтезується переважно в печінці і нирках із L-лізину і L-метіоніну. Головними функціями L-карнітину є перенесення довголанцюгових жирних кислот крізь мітохондріальний бар'єр, захист мембранної структури і зменшення вироблення лактату [14]. Порушення метаболізму ліпідів при ішемії та анемії може призвести до накопичення ацил-CoA, а той, своєю чергою, — до пошкодження мембранної структури і смерті клітин [15, 16]. Дослідження *in vitro* показали, що ефективність L-карнітину як антиоксиданту забезпечується завдяки його здатності поглинати вільні радикали [17, 18].

Роль ТК, КоQ10 і L-карнітину в профілактиці і лікуванні ускладнень ЦД: дані досліджень

Численні експериментальні і клінічні дослідження показали сприятливий ефект ТК на моделях захворювань, що супроводжуються підвищеним оксидативним стресом, зокрема при нейродегенеративних захворюваннях, ЦД і його ускладненнях [9]. Згідно з наявною інформацією ТК на тваринних моделях запобігає розвитку мікро- і макросудинних ускладнень ЦД або зменшує їх прояви [10], а також значно зменшує прояви полінейропатії у хворих на ЦД [9, 20, 21] і покращує симптоми ДН [8, 22].

З огляду на здатність КоQ10 інгібувати оксидативний стрес і посилювати роботу мітохондрій, ця речовина має значний потенціал як новий метод лікування ДН. Про користь КоQ10 у лікуванні ДН повідомлялося в експериментальних і клінічних дослідженнях [23-25].

У разі ДН нейрони ДКГ є тканиноно-мішенню. Вони чутливіші до окисдативного стресу через наявність великих мітохондрій із високим рівнем окислювального метаболізму [26]. До того ж кровотік у нейронах ДКГ вищий, ніж у навколишніх тканинах, що вказує на вищий обмін речовин і потребу в кисні. Також було помічено, що ефекти

ПОЛ вираженіші в нейронах ДКГ внаслідок порушення нейротрофічної підтримки і більшої проникності кров'яно-ганглієвого бар'єра [27]. Тому нейрони ДКГ обґрунтовано можуть бути використані в дослідженнях як патогенезу, так і профілактики й лікування нейропатії при ЦД.

Так, у дослідженні Galeshkalami та співавт. нейрони ДКГ використовували для оцінки ефектів KoQ10 (10 мкг/кг, перорально, упродовж 5 тиж) і/або ТК (100 мкг/кг, перорально, упродовж 5 тиж) на стрептоцид-індуковану ДН в шурів. Після проведеного лікування за допомогою огляду тварин на «відкритому майданчику», біохімічного дослідження, твердофазного імуноферментного аналізу і вестерн-блоту оцінювали рухову функцію, рівні біомаркерів оксидативного стресу, рівні АТФ та експресії білків каспази-3 та UCP2. ДКГ досліджували гістологічно за допомогою фарбування гематоксилін-еозином [28].

У результаті було встановлено, що лікування за допомогою ТК і/або КоQ10 достовірно ($p < 0,05$) послаблює індуковане ДН порушення рухової функції внаслідок модуляції амплітуди і швидкості рухів, швидко пригнічує оксидативний стрес, що пов'язано зі зменшенням ПОЛ і вмісту активних форм кисню (АФК) і збільшенням рівнів глутатіону й загальної антиоксидантної здатності в нейронах ДКГ. Було доведено, що ТК і/або КоQ10 запобігають апоптозу й дегенерації нейронів ДРГ, що, імовірно, опосередковується регулюванням експресії білків каспази-3 і UCP2, індукцією синтезу АТФ і поліпшенням змін у нейронах ДРГ, індукованих ДН. Максимальна ефективність зазначалася саме в разі використання комбінації ТК і КоQ10, що підтверджує синергічну (підсилюють один одного) дію ТК та коензиму [28].

Діабетична ретинопатія

Основною ДР є дегенерація гангліозних клітин сітківки (ГКС) [29,30]. У дослідженні Yu Сао та співавт. оцінювали захисні ефекти L-карнітину на ГКС, які зазнавали оксидативного стресу, індукованого гіперглікемією.

Для оцінки загибелі клітин використовували фарбування Hoechst 33258. Функцію мітохондрій визначали за допомогою вимірювання їх мембранного потенціалу ($\Delta\psi_m$). Експресію білка апоптозу вимірювали за допомогою вестерн-блоту. Для пояснення антиоксидантних властивостей L-карнітину були проведені тести з оцінки акумуляції АФК, ПОЛ, загальної антиоксидантної здатності і ферментів антиоксидантного захисту.

Було встановлено, що L-карнітин інгібує опосередковану гіперглікемією загибель клітин і відновлює функцію мітохондрій, що включає реверсію втрати $\Delta\Psi$ і виділення цитохрому С. Крім того, L-карнітин пригнічує спричинений гіперглікемією апоптоз клітин, на що вказує пригнічення каспази-9, каспази-3 і Bax/Bcl-2. L-карнітин знижував індуковану гіперглікемією продукцію АФК і ПОЛ та, залежно від концентрації, сприяв активації ендогенних антиоксидантних захисних компонентів, у тому числі супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, каталази, покращував загальну антиоксидантну здатність [31].

Ще одне дослідження мало на меті вивчити вплив L-карнітину на інсулінорезистентність, запалення, окисдаивний стрес, антиоксидантний статус і ліпідний обмін у самців шурів, в яких індукували інсулінорезистентність дієтою з високим умістом фруктози (60 г/100 г). Шістдесят самців шурів-альбіносів розділили на 4 групи по 15 шурів у кожній. Група I (група контролю) отримувала звичайну дієту; II група (шурів, яких годували фруктозою) – збагачений фруктозою корм (60 г/100 г); III група (група фруктоза + L-карнітин) – корм із високим умістом фруктози і L-карнітин (300 мг/кг⁻¹ маси тіла на день⁻¹ перорально); IV група (група контролю + L-карнітин) – контрольну дієту і L-карнітин.

На 45-му й 60-му днях лікування були зібрані зразки крові й тканини печінки для визначення рівня глюкози в сироватці крові, інсуліну, резистентності до інсуліну, пірувату, лактату, лептину, загального холестерину, триацилгліцеринів,

фосфоліпідів, вільних жирних кислот, сілової кислоти, фактору некрозу пухлини- α (ФНП- α), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), оксиду азоту та L-малонного діальдегіду (L-МДА). Крім того, визначали вміст антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази) у тканинах печінки.

Отримані результати показали, що дієта з високим вмістом фруктози призводить до значного підвищення концентрації глюкози в сироватці крові, інсуліну, резистентності до інсуліну, ліпідних профілів, пірувату, лактату, лептину, ФНП- α , ІЛ-6, сіалової кислоти, МДА та оксиду азоту і знижує концентрацію сироваткових фосфоліпідів із помітним зниженням активності супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази у тканинах печінки проти звичайної дієти. Лікування L-карнітином шурів, які перебували на раціоні з великим вмістом фруктози, зменшувало прояви негативного впливу фруктози і супроводжувалося значною нормалізацією всіх показників сироватки крові, а також позитивно впливало на дисліпідемію, запалення і резистентність до інсуліну, зменшувало рівень МДА і посилювало антиоксидантний статус тканин печінки.

Ці результати свідчать на користь того, що L-карнітин ефективно зменшує наслідки оксидативного стресу, запалення, резистентність до інсуліну та асоційовані із цим ускладнення (гіперглікемію, гіперінсулінемію і дисліпідемію) [32].

Практичні аспекти застосування ТК, КоQ10 і L-карнітину для профілактики та лікування ускладнень ЦД

Завдяки позитивному впливу ТК, КоQ10 і L-карнітину на процеси оксидативного стресу,

дисфункції мітохондрій і апоптозу, підтвердженого результатами як експериментальних, так і клінічних досліджень, застосування цієї комбінації для профілактики і лікування мікросудинних ускладнень ЦД є патогенетично обґрунтованим. Засіб, який об'єднує у собі всі ці речовини, представлений на фармринку України компанією «АСІНО в Україні» під торговою назвою Тіокт Q10®. Засіб не містить глютену, глюкози і лактози, тому його можуть безпечно використовувати особи з підвищеною чутливістю до цих речовин або їх непереносимістю.

Синергічний вплив складових Тіокту Q10 сприяє підтриманню нормального енергетичного метаболізму, обміну глюкози й ліпідів, забезпечує цитопротекторний вплив і підтримує нормальну дезінтоксикаційну функцію печінки [33-37]. Активні компоненти засобу покращують функціональний стан нервових волокон, зупиняють процес їх ураження, а також сприяють відновленню нервових волокон, які цьому підлягають. А завдяки технології M.A.T.R.I.S.[®] (United States Patent; Pasotti et al.; Patent No.: US 9,333,170, B2; Date of Patent: May 10, 2016) необхідна концентрація ТК в крові підтримується протягом 8 год, тоді як без зазначеної технології цей час набагато менший – лише 20-40 хвилин.

Тіокт Q10® випускають у формі саше, зручних у використанні, що покращує комплаєнс. Засіб можна розчинити в будь-якій рідині (сік, вода, теплий чай) і використовувати навіть пацієнтам, яким важко ковтати таблетки чи капсули. Властивості засобу Тіокт Q10® та єдина в Україні форма контрольованого вивільнення M.A.T.R.I.S.® дають підстави розглядати його як важливе доповнення до раціону пацієнтів із ЦД для уповільнення прогресування діабетичних ускладнень і покращення якості й тривалості життя в цій популяції хворих.

Список літератури – у редакції.

Підготувала **Ганна Кирпач**

UA-TIOK-PUB-042021-032



Тіокт Q10®

Максимальне дозування
тіоктової кислоти **800 мг¹**

**Ацетил-
L-карнітину**
500 мг

**Коензим
Q10**
25 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 pharmupfore.com, 10.2019.
2. United States Patent, Pissotti et al, Patent No. US 9,333,170B2; Date of Patent: May 10.2016.
3. Тонішвілі М. М., Антонова К. В., Вісиріаєва А. А., Дабідегітескіска полімеропатія: патогенез, клініка, підходи к персоналізованої корекції // Медичний совет. — 2017. — № 17. — С. 72–80.
4. Листок-вкладки.

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

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозіумах.
Тіокт Q10®. Дієтична добавка. Склад: ліпосомна форма дозі містить: альфа-тіоктової кислоти — 800 мг (mg), ацетил-карнітину — 500 мг (mg), коензіму Q10 — 25 мг (mg), допоміжні речовини: наповнювач — мальтодекстрин, загущувач: ксиланова какао; підсолоджувач: ксиліт, стійкої глюкозида, сахароза; ароматизатор: натуральні ароматичні речовини, мальтодекстрин, унікальний ароматизатор; кремію діоксид; емульгатор: ефір сорбітату та жирних кислот; без глютену, без лактози. Не містить лактози. Згідно розповсюдження. Не є лікарським засобом. Спосіб споживання та рекомендація дозування: дорослим по 1 саше на роботу їдять. Висхід саше розчинити у склянці води, ретельно перемішати до утворення однорідної суспензії. Тримати в сухому місці, захищеному від світла. Альфа-тіоктова кислота приймає участь в окислювальному декарбоксилюванні піринових, о-кетоглутових та інших амінокислот, приймає участь в утворенні ацетилювальної групи А. Тіоктова кислота широко розповсюджена в природі.

але в основному в зв'язній формі. L-карнітин — амінокислота, є необхідним для перенесення жирних кислот в мітохондрії, де відбувається вивільнення і них енергії. Карнітин є необхідним для нормального функціонування підтримки оптимального фізіологічного стану. За нестачі карнітину неможливо жити: жирні кислоти накопичуються в цитоплазмі і викликають дефіцит енергії, який найбільш є відчутним для м'язів серця та скелетної мускулатури. В організмі не синтезується. Коензіму Q10 збудована вітаміноподібна сполука, вивільняє в більшості рослин і тваринних клітин. Тіокт Q10® може бути рекомендованою в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додатковий джерело альфа-тіоктової кислоти, L-карнітину та коензіму Q10. Компоненти, що входять до складу Тіокт Q10®, сприяють підтримці нормального енергетичного метаболізму, обміну речовин і сприяють збільшенню кількості міофібрил і збільшенню нормального енергетичного обміну, що покращує енергетичний статус клітин; мають цитопротекторні властивості: підтримують нормальну дієтико-окислювальну функцію печінки. Не використовувати розчин в їжовій уловлювач. Не вживати після тривалої суцільності, зазначеної на упаковці. Перед застосуванням обов'язково консультуватися лікарем. Не є лікарським засобом. Найменування виробника: BIOBETA S.P.A., Strada delle Selve 414/3, Loc. Galvotto — 47894 Salsomaggiore (SM), Республіка Сан Маріно на замовлення ТОВ «Асіно Україна», компанія Acino Group, бул. Л. Плєхє, 8, м. Київ, 03124, Україна. Найменування та місцезнаходження Імпортера (привласнює протекції від скопіювання): ТОВ «Асіно Україна», компанія Acino Group, бул. Л. Плєхє, 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281-23-33. Інформація в листку-вкладці дієтичної добавки Тіокт Q10®. UA-TIOCT-Q10-2020-004

ВИСОКА ЕФЕКТИВНІСТЬ

Дбайливий вплив на β-клітини



ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ АМАРИЛ®

Склад*. Діюча речовина: гліметірид; 1 таблетка містить гліметіриду 2 мг або 3 мг, або 4 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТС A10B B12. **Фармакологічні властивості*.** Гліметірид — гіпоглікемічний (цукрознижувальний) препарат для перорального застосування — похідне сульфонілсечовини. Гліметірид діє переважно шляхом стимуляції вивільнення інсуліну із бета-клітин підшлункової залози. Крім того, гліметірид чинить виражену позаканкреатичну дію. **Показання.** Цукровий діабет 2-го типу у дорослих, якщо рівень цукру в крові не можна підтримувати лише дієтою, фізичними вправами та зниженням маси тіла. **Протипоказання.** Амарил® не призначений для інсулінозалежного цукрового діабету 1-го типу, діабетичного кетоацидозу, діабетичної коми. Застосування препарату протипоказане хворим з тяжкими порушеннями функції нирок або печінки. У випадку тяжких порушень функції нирок або печінки потрібно перевести пацієнта на інсулін. Амарил® не можна застосовувати хворим із підвищеною чутливістю до гліметіриду або до будь-якого допоміжного інгредієнта, що входить до складу препарату, до похідних сульфонілсечовини або інших сульфаніламідних препаратів (ризик розвитку реакцій підвищеної чутливості). Період вагітності або годування груддю. **Спосіб застосування та дози*.** Початкова доза становить 1 мг (1/2 таблетки по 2 мг) гліметіриду на добу. Якщо така доза дозволяє досягти контролю захворювання, її слід застосовувати для підтримувальної терапії. Якщо гілікемічний контроль не є оптимальним, дозу потрібно збільшувати до 2, 3 чи 4 мг гліметіриду на добу поетапно (з інтервалом в 1-2 тижні). Максимальна рекомендована доза — 6 мг препарату Амарил® на добу. **Побічні реакції*.** Метаболічні та аліментарні розлади. Рідко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$): гіпоглікемія. З боку крові та лімфатичної системи. Рідко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$): тромбоцитопенія, лейкопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, еритропенія, гемолітична анемія та панцитопенія, які, як правило, є зворотними після відміни препарату. **Упаковка.** № 30 (15 x 2): по 15 таблеток у блістері, по два блістери в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату Амарил® таблетки по 2 мг, затвердженій наказом МОЗ України №213 від 07.02.2018. Реєстраційне посвідчення №UA/7389/01/01, інструкції для медичного застосування препарату Амарил® таблетки по 3 мг, затвердженій наказом МОЗ України №213 від 07.02.2018. Реєстраційне посвідчення №UA/7389/01/02, інструкції для медичного застосування препарату Амарил® таблетки по 4 мг, затвердженій наказом МОЗ України №213 від 07.02.2018. Реєстраційне посвідчення №UA/7389/01/03, ЗМІНИ ВНЕСЕНО. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 04.02.2020 №236.

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

1. Hwang YC. Et al. Int J Clin Pract. 2013 Mar; 67 (3): 236-43. 2. Charpentier G. et al. Diabet Med. 2001 Oct; 18 (10):828-34. 3. Gonzalez-Ortiz M. et al. J Diabetes Complications. 2009 Nov-Dec; 23 (6): 376-9. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Амарил®, 1 таблетка містить гліметіриду 2, 3 або 4 мг. РП № UA/7389/01/01, UA/7389/01/02, UA/7389/01/03, Наказ МОЗ України №213 від 07.02.2018. 5. Інструкція для медичного застосування препарату Амарил® М, 2 мг/ 500 мг (1 таблетка містить гліметіриду мікронізованого 2,0 мг та метформіну гідрохлориду 500,0 мг). РП UA/9859/01/02, Наказ МОЗ України №2283 від 14.11.2019. 6. Полозова Л. Г. МЗЖ. 2013; 4 (52): 36-41. 6. Muller G. et al. Diabetes Res Clin Pract. 1995 Aug; 28 Suppl: S115-37.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилинська, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01. www.sanofi.ua. MAT-UA-2100383

Кардіоваскулярна безпека при застосуванні гліметіриду: непряме порівняння результатів досліджень CAROLINA і CARMELINA

Традиційно, препарати сульфонілсечовини (ПСС) як пероральні цукрознижувальні засоби (ЦЗЗ) посідали друге місце після метформіну в алгоритмах лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу. ПСС дійсно ефективно знижують рівень глюкози в крові. Однак ризики розвитку гіпоглікемії та збільшення маси тіла обмежували їх широке використання. Крім того, з моменту публікації дослідження UGDP (University Group Diabetes Program) предметом занепокоєння стала й серцево-судинна безпека (ССБ) ПСС [1]. А після оприлюднення результатів кількох метааналізів і даних, отриманих в умовах реальної клінічної практики, виявилось, що висновки різні та суперечать один одному [2, 3].

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, сульфонілсечовина, гліметірид, CAROLINA, CARMELINA, метформін, серцево-судинна безпека

Варто усвідомити, що всі небажані ефекти ПСС, зокрема ризик розвитку гіпоглікемії, збільшення ваги або ССБ, можуть бути різними в різних ПСС.

Для оцінки ССБ розиглітазону Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) встановило обов'язковість проведення досліджень з оцінки серцево-судинних наслідків (ДОСЧН) для всіх нових антигіперглікемічних засобів. Результати ДОСЧН для інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2) та аналогів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) призвели до змін у лікувальній парадигмі. Рекомендації Американської діабетологічної асоціації і Європейської асоціації з вивчення діабету (ADA-EASD) обмежили застосування ПСС для лікування ЦД 2 типу [5]. Фактично, вони запропонували віддавати перевагу ПСС лише тоді, коли головним питанням є вартість терапії [5]. Основною причиною такого ставлення до препаратів цієї групи з боку авторитетних настановчих органів є невизначеність впливу ПСС, зокрема гліметіриду, на серцево-судинну систему.

Відповідно до вимог FDA на етикетках ПСС, схвалених до застосування в США, зазначається, що їх використання пов'язане зі збільшенням смертності від серцево-судинних захворювань. Для реєстрації більш ранніх антигіперглікемічних засобів, у тому числі ПСС, не потребувалося проведення ДОСЧН, а оскільки ці препарати недорогі і не є об'єктами патенту, малоімовірно, що в майбутньому проводитимуть будь-які плацебо-контрольовані ДОСЧН, аби спростувати проблеми ССБ.

Утім, під час метааналізу, проведеного Simpson та співавт., було виявлено, що застосування ПСС гліметіриду супроводжувалося зниженням кардіоваскулярного ризику, якщо порівняти з іншими ПСС [11]. Результати вказаного метааналізу змусили лікарів переглянути своє ставлення до добре відомого ЦЗЗ.

Нещодавно були опубліковані результати двох великих надійних ДОСЧН з оцінки ССБ лінагліптину. У дослідженні CARMELINA було підтверджено, що лінагліптин не поступається плацебо щодо комбінованої кінцевої точки смерті від серцево-судинних подій (ССП), нефатального інфаркту міокарда або нефатального інсульту (3-точкова серйозна небажана ССП [MACE]) в пацієнтів із ЦД 2 типу і високим серцево-судинним і нирковим ризиком [6]. Медіана спостереження становила 2,2 року (коефіцієнт ризику [КР] становив 1,02; 95% ДІ 0,89-1,169), що узгоджується з іншими інгібіторами дипептидилпептидази-4 (ДПП-4). Дослідження CAROLINA продемонструвало: стосовно MACE лінагліптин не поступається активному препарату порівняння гліметіриду (КР 0,98; 95,47% ДІ 0,84-1,14) в осіб похилого віку з високим серцево-судинним ризиком після медіани спостереження 6,3 року [7]. Раніше ніколи не проводили дослідження за участю такої великої кількості пацієнтів, які приймали гліметірид.

На основі опублікованих даних цих двох ДОСЧН було проведено непряме порівняння методів лікування (НПМЛ) за допомогою гліметіриду і плацебо за часом до виникнення першої ССП.

Підсумковим показником було співвідношення КР для часу до першого виникнення 3-точкової MACE, смерті від усіх причин, смерті від серцево-судинних захворювань та не-серцево-судинної смерті. НПМЛ проводили за допомогою пакету netmeta (версія 1.1-0) у R-3.6.1. Цей пакет використовує для аналізу графо-теоретичний метод, рівнозначний частотному підходу до мережевого метааналізу [8-10]. Для об'єднання ефектів лікування було застосовано метод зворотної дисперсії, який охоплював логарифми КР та їхніх стандартних відхилень (СВ); у моделі використовували як фіксовані, так і рандомізовані ефекти. Оскільки в логарифмічному масштабі КР та їхні ДІ наближені до нормального розподілу, було використано наступне співвідношення для обчислення СВ ДІ КР ($\ln(DI) = \ln(KR) \pm Z1 - \alpha/2 \times \text{СВ } \ln(KR)$) [11].

Результати цього НПМЛ показують, що використання гліметіриду супроводжується зіставними з плацебо часом до виникнення першої 3-точкової MACE (КР 1,04; 95% ДІ 0,850-1,274), смертністю від усіх причин (КР 1,08; 95% ДІ 0,880-1,317), серцево-судинною смертністю (КР 0,96; 95% ДІ 0,732-1,259) і не-серцево-судинною смертністю (КР 1,24; 95% ДІ 0,893-1,733), що відображено в таблиці.

Оскільки були об'єднані результати лише двох досліджень, значущої неоднорідності і невідповідності статистичних даних не спостерігалось ($Q=0$; $\tau^2=0$), отже, результати моделей як із фіксованим, так і з випадковим ефектами були ідентичними. Крім того, значення КР і їхніх ДІ обмежувалися лише двома знаками після коми, відповідно, оцінювані їх СВ визначали наближено. Нарешті, оскільки відсутні прямі порівняльні дослідження гліметіриду і плацебо, у використаній моделі не було можливості перевірити результати на узгодженість. Водночас величина вибірки й однорідність досліджуваної популяції, імовірно, перевершують вищезазначені обмеження.

Отримані висновки підтверджують результати метааналізу Simpson та співавт., а доведена ССБ гліметіриду дає можливість розширити показання для його призначення і допомогти пацієнтам із ЦД 2 типу скористатися перевагами цього ефективного і доступного препарату [12].

Ефективність і безпека гліметіриду були неодноразово підтверджені даними контрольованих клінічних досліджень, систематичних оглядів, метааналізів і реальним клінічним досвідом його застосування [13-15].

Так, у рандомізованому відкритому паралельному 16-тижневому дослідженні ($n=97$) оцінювали ефективність і безпечність комбінації метформіну і гліметіриду в пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримують базальний інсулін.

Учасників було рандомізовано в дві групи. Перша група отримувала інсулін гларгін плюс комбіновану фіксовану дозу гліметіриду 1 мг і метформіну 500 мг двічі на день (група G/M). Друга – інсулін гларгін плюс гліметірид 4 мг 1 раз на день (група G). Первинною кінцевою точкою була зміна рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}). Вторинними кінцевими точками – зміни рівня глюкози

в плазмі натще (ГПН), постпрандальний рівень глюкози (ППГ) через 2 год після їжі, рівні інсуліну і С-пептиду.

У результаті в обох групах зазначали достовірне зниження рівня HbA_{1c} , ГПН і ППГ, проте в 1-й групі воно було вираженішим. Частота виникнення небажаних реакцій була порівнянною в обох групах. Таким чином, було показано, що обидві форми терапії є доволі безпечними, але перша ефективніше знижувала рівень глюкози в крові [13].

На користь хорошого профілю безпеки гліметіриду в складі комбінованої терапії ЦД 2 типу свідчать результати систематичного огляду літератури з метааналізом клінічних випробувань, проведеного J.M. Amate та співавт. [14].

Метою аналізу стало порівняння ефективності й безпеки гліметіриду з будь-яким інгібітором ДПП-4, обидва використовували в комбінації з метформіном як другу лінію терапії ЦД 2 типу.

Для оцінки ефективності застосовували такі критерії: % варіації HbA_{1c} ; варіація ГПН; % пацієнтів, які досягли терапевтичних цілей $HbA_{1c} < 7\%$; частота відмови від лікування через відсутність ефективності і необхідність призначення невідкладної терапії. Для оцінки безпеки використовували такі параметри: варіація ваги в кінці лікування; кількість побічних явищ будь-якого типу; кількість серйозних побічних явищ; кількість пацієнтів, які перенесли будь-який тип гіпоглікемії; кількість пацієнтів, які перенесли тяжку гіпоглікемію; частота припинення лікування через побічні явища; рівень смертності з будь-яких причин.

Чотири дослідження відповідали критеріям включення. Група, яка отримувала гліметірид, показала кращі результати за всіма критеріями ефективності. Щодо параметрів безпеки, то основні відмінності полягали в більшій кількості випадків гіпоглікемії в групі гліметіриду. Серйозні побічні явища або припинення внаслідок цього лікування в групі гліметіриду виникали в більш як 2% випадків проти таких у групі інгібіторів ДПП-4. Решта побічних явищ, зокрема рівень смертності, не супроводжувалися жодними відмінностями між групами. Різниця в зміні ваги між групами (2,1 кг) не була клінічно значущою.

Таким чином, комбінація гліметіриду/метформіну виявилася ефективнішою за інгібітор ДПП-4/метформін. Доведена користь перевищує ризики щодо гіпоглікемії, адже під час лікування тяжка гіпоглікемія не виникала в понад 98% пацієнтів.

Продовження на стор. 36.

Таблиця. Підсумки ефективності лікування ПСС і плацебо за 3-точковою MACE		
Гліметірид (КР; 95% ДІ)	Лінагліптин (КР; 95% ДІ)	Плацебо (КР; 95% ДІ)
–	1,02 (0,880-1,183)	1,04 (0,850-1,274)
0,98 (0,845-1,136)	–	1,02 (0,889-1,170)
0,96 (0,785-1,176)	0,98 (0,855-1,125)	–

Кардіоваскулярна безпека при застосуванні гліметіпіриду: непряме порівняння результатів досліджень CAROLINA і CARMELINA

Продовження. Початок на стор. 35.

Отже, комбінація гліметіпіриду/метформіну і за своєю економічною вигодою, і завдяки ефективності та безпечності застосування може розглядатися як терапія вибору в більшості хворих на ЦД 2 типу, із потенційною перевагою в популяції пацієнтів із гіперглікемією, рефрактерною до лікування [14].

2020 року R.K. Saha та співавт. опублікували результати оцінки ефективності застосування гліметіпіриду в умовах реальної клінічної практики. Це означає, що аналіз охопив усі дані, зібрані поза рандомізованими клінічними дослідженнями, і відобразив рутинний досвід застосування препарату в терапії госпіталізованих і амбулаторних пацієнтів, а отже — максимально наближений до реальності. Метою дослідження була оцінка ефективності і безпеки гліметіпіриду і метформіну в лікуванні хворих на ЦД 2 типу, обтяжених супутніми захворюваннями та ускладненнями.

Ретроспективне нерандомізоване непорівняльне багатоцентрове дослідження реальної клінічної практики проводилося за участю пацієнтів із ЦД 2 типу віком від 18 років, які приймали комбінації фіксованих доз гліметіпіриду і метформіну. Інформацію про вік, тривалість ЦД, ускладнення, супутні захворювання (гіпертонію і дисліпідемію), дозування й супутні ліки було взято з медичних карт.

Критеріям включення відповідало 4858 хворих на ЦД 2 типу (середній вік становив 52,67 року). У досліджуваній популяції переважали чоловіки (60,85%). Лабораторні дослідження показали середній рівень HbA_{1c} 7,5, холестерину ліпопротеїнів низької щільності $104,81 \pm 38,19$ мг/дл і креатиніну сироватки $0,88 \pm 0,26$ мг/дл. Приблизно 2055 (42,30%) учасників були гіпертоніками, для лікування артеріальної гіпертензії вони використовували лише телмісартан і комбінацію на основі телмісартану. 1073 (22,08%) учасники дослідження страждали на дисліпідемію, із них 664 (62%) лікувалися розувастатином і його комбінаціями. Макросудинні ускладнення спостерігалися в 339 (6,97%) хворих, найпоширенішою — у 273 (5,61%) — була ішемічна хвороба серця. В 1010 (20,79%) хворих спостерігалися мікровазкулярні ускладнення, серед яких найпоширенішими були нейропатія (686 (14,12%) пацієнтів), ретинопатія (2,34%) і нефропатія (1,81%).

З 11 схем лікування найчастіше (1297 (26,69%) учасників) призначали комбінацію гліметіпіриду 2 мг і метформіну 500 мг; далі слідував гліметіпірид 1 мг і метформін 500 мг (1193 (24,57%) пацієнти). Указані комбінації використовували двічі на добу 2665 (54,85%) пацієнтів.

Аналіз призначень за віком показав, що комбінації гліметіпіриду і метформіну були найкращим вибором для лікування хворих на ЦД 2 типу із супутніми захворюваннями (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія та ускладнення діабету) в усіх вікових групах. Згадана комбінація ефективна

в терапії діабету як на ранніх етапах захворювання, так і в разі тривалого стажу ЦД.

Гліметіпірид високої якості, який уже встиг завоювати прихильність і в лікарів, і в пацієнтів, представлений на фармацевтичному ринку України під торговою назвою Амарил® від ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».

Препарат Амарил® випускається у формі таблеток для перорального прийому. Доступні форми випуску (1 таблетка містить гліметіпіриду 2 мг, 3 мг або 4 мг) дають можливість пацієнту приймати 1 таблетку Амарил® 1 раз на добу, що підвищує комплаєнс. Крім того, кожену таблетку препарату Амарил® можна поділити по лінії розлому на рівні дози, що забезпечує зручність і поступовість підбору ефективної дози і зменшує ризик виникнення гіпоглікемії.

Амарил® рекомендується приймати незадовго до чи під час ситного сніданку або — якщо сніданку немає — незадовго перед або під час першого основного прийому їжі. Помилки в застосуванні препарату, наприклад пропуск прийому чергової дози, ніколи не можна виправляти шляхом наступного прийому вищої дози. Таблетку треба проковтнути не розжовуючи, запиваючи рідиною.

Початкова доза становить 1 мг (1/2 таблетки по 2 мг) гліметіпіриду на добу. Якщо така доза забезпечує контроль захворювання, її необхідно застосовувати для підтримувальної терапії.

У разі неоптимального глікемічного контролю дозу потрібно збільшувати до 2, 3 чи 4 мг гліметіпіриду на добу поетапно (з інтервалами в 1-2 тиж). Доза понад 4 мг на добу дає кращі результати лише в окремих випадках. Максимальна рекомендована доза препарату Амарил® — 6 мг на добу.

У разі використання препарату Амарил® у складі комплексної терапії з іншими пероральними ЦЗЗ або інсуліном дозу препарату потрібно скорегувати. Необхідність перегляду дозування також може виникнути в разі зміни у хворого маси тіла чи способу життя або дії інших чинників, які підвищують ризик розвитку гіпо- чи гіперглікемії.

Результати останніх контрольованих клінічних досліджень і метааналізів, а також дані щодо застосування гліметіпіриду в умовах реальної клінічної практики свідчать про високу ефективність і задовільний профіль ССБ препарату Амарил® і розширюють показання до застосування цього доступного і водночас ефективного цукрознижувального засобу в складі комплексної терапії пацієнтів із ЦД 2 типу.

Список літератури — у редакції.

Підготувала Ганна Кирпач

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» або в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28**; поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123, електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс — **35272**

Періодичність виходу — 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць — 150 грн
- на 3 місяці — 450 грн
- на 6 місяців — 900 грн
- на 12 місяців — 1800 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

e-mail: **podpiska@health-ua.com**

ЄДРПОУ 38419790, UA633510050000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс — **89326**

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 420 грн, на півріччя — 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс — **37635**

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 420 грн, на півріччя — 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс — **37634**

Періодичність виходу — 5 разів на рік

Вартість передплати на рік — 525 грн, на півріччя — 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс — **37638**

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 420 грн, на півріччя — 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс — **37632**

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 420 грн, на півріччя — 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс — **49561**

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 420 грн, на півріччя — 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс — **86683**

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 420 грн, на півріччя — 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс — **37639**

Періодичність виходу — 6 разів на рік

Вартість передплати на рік — 630 грн, на півріччя — 315 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс — **37633**

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 420 грн, на півріччя — 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс — **37631**

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 420 грн, на півріччя — 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс — **37631**

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 420 грн, на півріччя — 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс — **37631**

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 420 грн, на півріччя — 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс — **37631**

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 420 грн, на півріччя — 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс — **37631**

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 420 грн, на півріччя — 210 грн

НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім «Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

Телефон відділу передплати

+38(044) 364-40-28,

e-mail: **podpiska@health-ua.com,**

www.health-ua.com

www.health-ua.com

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



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)



VICTOZA®

ВІКТОЗА® ліраглутид

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



Істотне зниження
маси тіла²



Глюкозозалежне
зниження HbA1c²



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

✓ Для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу
2018 ADA^{***} /EASD консенсус рекомендує арГПП-1
з доведеною профілактикою серцево-судинних ускладнень³

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). **Лікарська форма.** Розчин 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, підлітків та дітей віком від 10 років 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.** Дозування. 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. Добова доза вище 1,8 мг не рекомендується. 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. **Побічні реакції.** 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. 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. Порушення метаболізму і живлення. Розлади нервової системи. Розлади травної системи. Розлади серцево-судинної системи. Розлади імунної системи. Інфекції та інвазії. Загальні розлади та стан місця введення. Розлади функції нирок та сечовивідних шляхів. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин. **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. **Категорія відпуску.** За рецептом. Виробник. А/Т Ново Нордиск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. Дата останнього перегляду. 20.01.2021.

Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією перш ніж застосовувати або призначити препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики.

Література

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Віктоза® (Victoza®).

3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018;41(12):2669-2701.

* У хворих на цукровий діабет 2 типу. ** Ново Нордиск. *** Віктоза® – ліраглутид – аналог людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)

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

