



## Діабетологія

## Тиреоїдологія

## Метаболічні розлади



№ 3 (55) 2021 р.

15 000 примірників\*  
Передплатний індекс 37632



Доктор медичних наук,  
професор  
**Аліна Урбанович**

**Цукровий діабет 2 типу  
і серцево-судинна  
патологія**

Читайте на сторінці **33**



Доктор медичних наук  
**Любов Соколова**

**Хвороби порушення  
вуглеводного обміну:  
новітні дані**

Читайте на сторінці **17**



Доктор медичних наук  
**Валерія Орленко**

**COVID-19  
і ендокринологічні  
порушення**

Читайте на сторінці **23**



### Інновації

**Про зміну  
системи забезпечення  
інсулінами  
пацієнтів  
із цукровим діабетом**

Читайте на сторінці **16**

# Saxenda<sup>®</sup>

Ліраглутид ін'єкція

**Інноваційна терапія  
ожиріння, яка знижує масу тіла  
у 9 з 10 людей<sup>1, 2, 4</sup>**



**9 з 10 пацієнтів досягли  
достовірного зменшення маси тіла<sup>2</sup>**



**У 1 з 3 пацієнтів зниження ваги більше 10%<sup>3</sup>**



**Утримання результату протягом 3 років<sup>1, 3</sup>**

Список літератури:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу САКСЕНДА<sup>®</sup> (ліраглутид), розчин для ін'єкцій, 6 мг/мл, РП UA/18651/01/01, Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.21.  
2. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group; A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med 2015; 373:11-22. 3. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al; for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017;389(10077):1399-1409. 4. <https://www.novonordisk.com/about/who-we-are.html> доступно станом на 9.09.21

**Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу САКСЕНДА<sup>®</sup> (SAXENDA<sup>®</sup>)**

**Реєстраційне посвідчення № UA/18651/01/01, Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.2021. Склад: діюча речовина:** ліраглутид; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду – аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виготовленого за технологією рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*; одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл; **допоміжні речовини:** натрію гідрофосфат, дигідрат; пропіленгліколь; фенол; кислота хлористоводнева (для корекції pH); натрію гідроксид (для корекції pH); вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10B J02. **Показання.** Лікарський засіб Саксенда<sup>®</sup> застосовують для зменшення маси тіла як доповнення до дієти зі зниженою калорійністю та збільшеною фізичною активністю у дорослих пацієнтів з початковим індексом маси тіла (ІМТ) більше 30 кг/м<sup>2</sup> (ожиріння) або від 27 до 30 кг/м<sup>2</sup> (надмірна маса тіла) за наявності хоча б одного супутнього захворювання, пов'язаного з масою тіла, такого як дислікемія (переддіабет або цукровий діабет 2 типу), гіпертензія, дисліпідемія або обструктивне апное сну. Якщо через 12 тижнів після прийому добової дози 3,0 мг хворий не втратив щонайменше 5 % від початкової маси тіла, застосування лікарського засобу Саксенда<sup>®</sup> слід припинити. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза становить 0,6 мг на добу. Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту дозу слід збільшувати щотижня на 0,6 мг до досягнення добової дози 3,0 мг. **Спосіб введення.** Лікарський засіб Саксенда<sup>®</sup> призначений тільки для підшкірного введення. Його не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат вводять підшкірно 1 раз на добу у будь-який час незалежно від вживання їжі. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями були розлади травної системи (67,9 %). **Список побічних реакцій з боку імунної системи; порушення метаболізму і харчування; психічні розлади; з боку нервової системи; з боку серцево-судинної системи; з боку травної системи; з боку печінки та жовчних шляхів; з боку шкіри та підшкірних тканин; з боку нирок та сечовивідних шляхів; загальні розлади та реакції в місці ін'єкції; лабораторні дослідження. Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування – 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2–8 °C) подалі від морозильної камери. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник/Виробник.** А/Т Ново Нордиск. **Дата останнього перегляду.**

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



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](http://www.novonordisk.ua), [www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com)

UA21SX00009

# L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ  
лактози<sup>1-4</sup>

## Стабільність дози без лактози<sup>5</sup>

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 панкардит. 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.

### Показання.

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

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

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 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.

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

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

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

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



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**





# Питання стабільності лікарських препаратів: фокус на таблетовану форму левотироксину

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначила забезпечення якості як широку концепцію, що охоплює всі питання, які окремо або разом впливають на якість продукту. Його стабільність під час дистрибуції до моменту, коли він потрапить до користувача, є одним із параметрів якості. Фармакопея США (United States Pharmacopeia, USP) стабільність лікарських засобів (ЛЗ) визначає як здатність продукту зберігатися у встановлених межах і впродовж усього періоду зберігання і використання (тобто терміну придатності) ті самі властивості і характеристики, які він мав на момент виробництва.

**Ключові слова:** левотироксин; стабільність; фотостабільність; ефективність і безпека; фармакопея; USP.

### Стабільність ЛЗ

Стабільність продукту пов'язана з його стійкістю до різних хімічних, фізичних і мікробіологічних реакцій, які можуть змінити вихідні властивості препарату під час транспортування, зберігання й використання. Іншими критеріями стабільності є вплив згаданих змін на придатність продукту до використання як ЛЗ. Стабільність часто виражається кількісно у вигляді терміну придатності, тобто часу, протягом якого ЛЗ, як передбачається, залишається придатним для використання за призначенням за певних умов зберігання.

### Термін придатності

Термін придатності ЛЗ, які зберігаються в закритій тарі відповідно до зазначених умов, зазвичай визначають від дати виробництва або приготування до моменту, коли первинна активність або вміст активного фармацевтичного інгредієнта зменшується на 10%. Цей показник відомий як  $t_{10}\%$  або  $(t_{90}\%)$ . Хоч визначати термін придатності виключно з точки зору хімічної стабільності активної складової видається доцільним, важливо, щоб під час зберігання продукту не порушувалися й інші бажані властивості ЛЗ.

### Фактори, що впливають на стабільність продукту

Кожен інгредієнт, як терапевтично активний, так і фармацевтично необхідний, може впливати на стабільність лікарської субстанції та лікарських форм. Розглянемо, які саме чинники впливають на стабільність ЛЗ:

- фактори довкілля, які можуть зменшувати стабільність ЛЗ: несприятливі для зберігання температура, світло, вологість, вміст кисню і вуглекислого газу;
- фактори, пов'язані з лікарською формою: у лікарських формах реакції призводять до нестабільності ЛЗ і зменшення вмісту активного фармацевтичного інгредієнта. Зазвичай це відбувається без явних змін зовнішнього вигляду чи запаху продукту.

### Хімічні властивості левотироксину натрію

Левотироксин натрію (раніше у Великій Британії називався тироксин натрію) — це натрію (2S)-2-аміно-3-[4-(4-гідрокси-3,5-дйодфенокси)-3,5-дйодфеніл] пропаноат. Діапазон оптичного обертання левотироксину натрію становить +16-20.

### Стабільність левотироксину натрію

Тироксин стабільний при сухому повітрі, але руйнується під впливом світла, тепла й вологості. У деяких країнах траплялися випадки, коли таблетки тироксину виявлялися нестабільними навіть за кімнатної температури і для збереження питомої активності потрібна була температура зберігання 8-15 °C. У США FDA виявило проблему, пов'язану зі стабільністю і терапевтичною активністю тироксину для перорального застосування. Тому дуже важливо, щоб таблетки тироксину зберігалися в оригінальній упаковці та в сухому прохолодному місці.

Термін придатності таблеток тироксину, наприклад, австралійського виробництва становить 1 рік із дати виробництва. З огляду на те що флакон містить 200 таблеток, цілком можливо, що термін

придатності може закінчитися до завершення курсу лікування. Незабаром стане доступною нова упаковка з терміном зберігання 18 міс; ця форма випуску потребує постійного зберігання в холодильнику.

### Цілі дослідження

Левотироксин натрію має вузький терапевтичний індекс. Тому особливо важливо, щоб кількість активного фармацевтичного інгредієнта в таблетованій формі відповідала вказаній, оскільки необхідно ретельно титрувати дозу. Завданнями наведеного дослідження є вивчення таблетованої форми левотироксину натрію, а саме:

- Оцінка стабільності в реальному часі.
- Вивчення фотостабільності.

### Матеріали і методи

У дослідженні порівнювали стабільність лікарських форм левотироксину натрію різних виробників між собою та зі стандартними зразками.

### Стандартні зразки

- Стандартний зразок левотироксину натрію; партія № A010445003, питома активність становила 99,99%, виготовлено Acros Organic (Бельгія).
- Стандартний зразок ліотироніну; партія № A010434001, питома активність становила 99,95%, виготовлено Acros Organic (Бельгія).

### Калібрувальна крива

Концентрації 10-100 мкг/мл отримували зі свіжоприготованого розчину (А) шляхом серійного розведення, використовуючи як розчинник розчин метанол:вода (1:1). Кількісний аналіз цих розчинів проводили за допомогою ВЕРХ, описаної раніше. Кожен зразок вводили двічі та отримували площу під піком, що відповідала кожному введенню для кожної концентрації. Процедуру повторювали тричі.

Було проведено аналіз та оцінку однорідності вмісту таблеток левотироксину натрію з використанням методу ВЕРХ, описаного в Британській фармакопеї (BP).

Дослідження стабільності — було здійснено два типи досліджень стабільності таблетованої форми левотироксину натрію:

- фотостабільність таблеток левотироксину натрію оцінювали за допомогою таблеток L-тироксин натрію. Таблетки зберігали в закритому скляному посуді на прямому сонячному світлі протягом 10 днів. Після цього проводили аналіз: виміряли точну вагу і подрібнили 10 таблеток (використовуючи ступку і товчак). Масу порошку, еквівалентну приблизно 100 мкг левотироксину натрію, перенесли в кількісному співвідношенні в колбу об'ємом 10 мл зі скляного бурштину, за допомогою ультразвуку розчинили в розчиннику, що містить метанол і 0,1 М гідроксиду натрію (1:1), а потім струшували протягом 15 хвилин. Об'єм довели до необхідного за допомогою того самого розчинника, що й контрольний розчин, так само приготували розчин, використовуючи 10 таблеток із тієї самої партії, що зберігалися за кімнатної температури; потім провели порівняльний аналіз зі стандартним розчином левотироксину натрію.

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз і визначення однорідності вмісту таблеток левотироксину натрію. Було проведено аналіз трьох лікарських засобів і визначення однорідності їхнього вмісту за допомогою методу ВЕРХ BP; кількісне визначення проводили тричі в різні дні, відносне стандартне відхилення (CV) для всіх результатів становило <2%.

Фотостабільність таблеток левотироксину натрію. Аналіз таблеток левотироксину натрію, які зберігали в закритому скляному посуді під прямими сонячними променями впродовж 10 днів, виявив значущий вплив сонця на стабільність левотироксину навіть у твердій лікарській формі (рис.); результати, отримані методом ВЕРХ, наведені в таблиці.

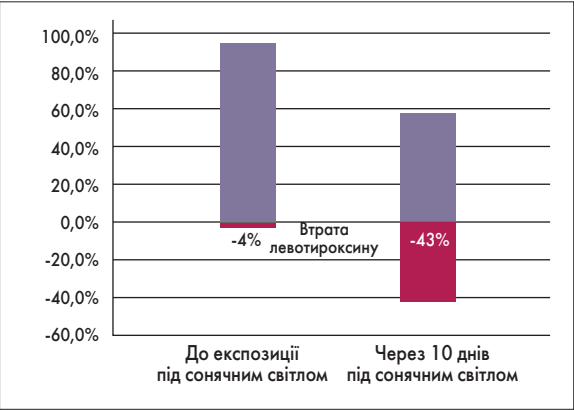


Рис. Аналіз таблеток левотироксину при зберіганні під прямим сонячним світлом протягом 10 днів, отриманий методом ВЕРХ

| Таблиця. Результати впливу сонячних променів на таблетки левотироксину натрію |                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Масова частка (%) перед початком впливу сонячного випромінювання ± CV         | Масова частка (%) через 10 днів впливу сонячного випромінювання ± CV |
| 96,0±0,91                                                                     | 56,9±0,71                                                            |

Ці результати підтверджують рекомендації BP і USP щодо зберігання таблеток левотироксину натрію в щільному контейнері, захищеному від світла. Тироксин натрію залишається стабільним в умовах сухого повітря, але під впливом світла він може набувати рожевого кольору. Світлове і гамма-опромінення тироксину, розведеного у водному розчині, спричинює його дейодування і перетворення на інші йодовані органічні молекули.

Результати, отримані після екстракції тироксину з натрію (під час аналізу стабільності за допомогою ВЕРХ), показали, що рожеві таблетки в дозі 200 мкг одного виробника містять допоміжну речовину або допоміжні речовини, які прискорюють розпад тироксину. Цей каталітичний ефект, імовірно, відбувається за наявності світла.

### Висновки

Левотироксин натрію не рекомендується поставляти у великих упаковках. Також необхідно обирати тип контейнера, аби забезпечити захист від сонячного світла, що має виражений вплив на стабільність навіть твердих лікарських форм левотироксину натрію.

На сьогодні в Україні єдиним препаратом левотироксину, що має захищене від світла пакування, є L-Тироксин від компанії «Берлін-Хемі». Завдяки світлозахисному блистеру фотодеградація не призводить до зменшення вмісту діючої речовини в таблетках, а це — гарантія стабільності дози L-Тироксину, яку отримує пацієнт. Таким чином, стабільність дозування дає можливість досягнути кращого контролю гіпотиреозу.

Реферативний огляд статті Ishraqa Mohamed et al. Stability of Levothyroxine Sodium Tablets Marketed in Sudan, J Pharm Biomed Sci, Vol. 06, № 05.

Підготувала Ганна Кирпач

Повну версію див.: <http://lawrencepress.com/>

# КСАЛТОФАЙ — нова ера в лікуванні цукрового діабету 2 типу

Вперше



Вихідний рівень 8,2 %

-1,5 %

HbA<sub>1c</sub>

1 ін'єкція на добу<sup>1, 2</sup>



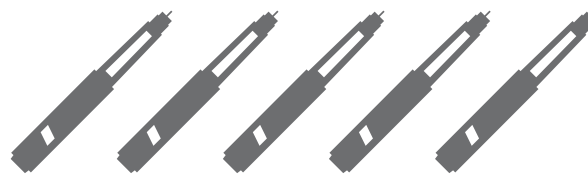
Базал + Болюс

Вихідний рівень 8,2 %

-1,5 %

HbA<sub>1c</sub>

до 5 ін'єкцій на добу<sup>2</sup>



## СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КСАЛТОФАЙ (ХУЛТОРНУ)\*\*\*

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17.08.2020 № 1896. Реєстраційне посвідчення № UA/18253/01/01. **Склад:** діючі речовини: інсулін деглюдек, ліраглутид; допоміжні речовини: гліцерин, фенол, цинку ацетат, кислота хлористоводнева (для корекції pH), натрію гідроксид (для корекції pH), вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби, що застосовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ A10A E56. **Показання.** Лікарський засіб Ксалтофай застосовують при недостатньо контрольованому цукровому діабеті II типу у дорослих з метою покращення глікемічного контролю як доповнення до дієти, фізичних вправ та інших пероральних лікарських засобів для лікування цукрового діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до інших компонентів, які вказані у списку допоміжних речовин. **Дозування.** Лікарський засіб Ксалтофай вводиться підшкірно один раз на добу. Лікарський засіб Ксалтофай можна вводити у будь-який час протягом дня, бажано в один той же самий час. Доза лікарського засобу Ксалтофай підбирається із врахуванням індивідуальних потреб пацієнта. **Побічні реакції.** Найчастішими зареєстрованими побічними реакціями при лікуванні лікарським засобом Ксалтофай були гіпоглікемія і побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту. **Порушення з боку імунної системи.** Порушення з боку обміну речовин та харчування. **Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.** Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів. **Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин.** Загальні розлади і порушення у місці введення. **Показники лабораторних досліджень.** **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** До першого використання: зберігати у холодильнику (при температурі 2–8°C). Зберігати не надто близько від морозильної камери. Не заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігати шприц-ручку з надітим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Дата останнього перегляду.** 10.12.2020.

### Посилання:

1. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Ксалтофай (Xultophy).

2. Billings L et al. Diabetes care. 2018; 41(5): 1009-1016.

\* Ново Нордиск®.

\*\* Ксалтофай — інсулін деглюдек/ліраглутид (технологія рДНК) для підшкірного введення.

\*\*\* Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат.

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](http://www.novonordisk.ua), [www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com), [www.diabet.org.ua](http://www.diabet.org.ua)



**Xultophy®**  
insulin degludec/liraglutide  
[rDNA origin] injection

UA21XUM00011



# Ефективність фіксованої комбінації інсуліну деглюдек і ліраглутиду в різних груп пацієнтів та її місце в клінічній практиці

**ІДегЛіра (Ксалтофай) – це нова фіксована комбінація базального інсуліну деглюдек і агоніста рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) ліраглутиду [1].\* Переваги комбінованої терапії базальним інсуліном і арГПП-1 добре відомі [2]. Важливо, що препарати цих двох класів виявляють взаємодоповнювальний вплив на глікемічний контроль: деглюдек знижує рівень глюкози в плазмі крові натще (ГПН), тоді як ліраглутид знижує рівень ГПН і постпрандіальну гіперглікемію (ППГ) [3-5]. Крім того, дослідження показали, що ліраглутид має кардіопротекторні властивості [6], покращує функцію β-клітин і відновлює фізіологічну секрецію інсуліну у відповідь на прийом їжі [7, 8], є також докази того, що ліраглутид може зберегти функцію β-клітин на початкових етапах цукрового діабету (ЦД) 2 типу [9].**

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, ІДегЛіра, інсулін, деглюдек, ліраглутид, HbA<sub>1c</sub>, гіпоглікемія, реальна клінічна практика, США.

Ефективність і безпеку ІДегЛіра (Ксалтофай) в пацієнтів із ЦД 2 типу досліджували в рамках програми клінічних досліджень DUAL, у ході якої застосування препарату забезпечувало крайній або такий самий контроль глікемії, що і препарати порівняння, із додатковими перевагами у вигляді меншого ризику виникнення гіпоглікемії та збільшення маси тіла проти інших схем інсулінотерапії [10-16]. Результатом, який довів успішність цієї клінічної програми серед широкого кола пацієнтів, став той факт, що з 2014 року препарат Ксалтофай був схвалений до застосування в 55 країнах світу. Станом на лютий 2019 року в Європі і Сполучених Штатах він рекомендований для покращення глікемічного контролю дорослим із недостатньо контрольованим ЦД 2 типу додатково до дієти, фізичних вправ і пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП) [1, 17].

Сучасні настанови Американської діабетологічної асоціації і Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету рекомендують інтенсифікувати терапію ЦД 2 типу ін'єкціями, коли не вдається досягти глікемічного контролю за допомогою ПЦЗП, при цьому арГПП-1 у більшості випадків рекомендовані як препарати першого вибору [18, 19]. У пацієнтів із рівнем глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) >10% або на 2% вище їхнього індивідуального цільового рівня фіксовану комбінацію ІДегЛіра (Ксалтофай) можна розглядати як перший ін'єкційний засіб [19].

Хоча результати застосування даної фіксованої комбінації в умовах реальної клінічної практики в американських пацієнтів ще не опубліковані, результати європейського дослідження показали, що лікування комбінованим препаратом ІДегЛіра (Ксалтофай) сприяло значущому зниженню рівня HbA<sub>1c</sub>, не супроводжувалося збільшенням маси тіла і знижувало ризик гіпоглікемії після 6 міс лікування проти базових схем [20]. Це підтверджується й результатами опитування лікарів первинної ланки та ендокринологів. Більшість лікарів повідомили, що призначення препарату забезпечує більшу задоволеність пацієнтів лікуванням за кількома параметрами, у тому числі кількістю ін'єкцій і відсутністю збільшення ваги проти базально-болюсної (ББ) терапії, що вказує на потенціал застосування ІДегЛіра (Ксалтофай) для подолання клінічної інертності [21].

У статті наведено клінічні випадки ефективного застосування комбінації ІДегЛіра (Ксалтофай) в умовах реальної клінічної практики в США, а також розглянуто її ефективність в популяціях, досліджених в DUAL, у розрізі представлених клінічних випадків.

### Методи

Було проведено прицільний огляд літератури, доповнений відомими авторам дослідженнями, а також двома клінічними випадками, які демонструють клінічний досвід застосування ІДегЛіра (Ксалтофай).

### Переваги комбінації базального інсуліну і арГПП-1

ІДегЛіра (Ксалтофай) поєднує в одній ін'єкції два препарати з взаємодоповнювальними механізмами дії, застосовується 1 раз на добу.

Деглюдек, період напіввиведення якого становить приблизно 25 год, знижує рівень ГПН, тоді як ліраглутид, із періодом напіввиведення приблизно 13 год, зменшує коливання рівня ГПН і ППГ [3, 4, 22].

Механізми, які відповідають за їхню стабільність і тривалість дії, зокрема утворення

мультигексамерних ланцюгів деглюдеку [23] і уповільнене вивільнення ліраглутиду з місця ін'єкції, разом зі зниженою швидкістю виведення [24], дають можливість застосовувати їх 1 раз на добу. Ліраглутид імітує дію природного ГПП-1, посилюючи секрецію інсуліну та пригнічуючи глюкозозалежну секрецію глюкагону [25]. Оскільки механізм дії арГПП-1 є глюкозозалежним, їх комбінація з деглюдеком допомагає досягти глікемічного контролю з меншим ризиком розвитку гіпоглікемії, ніж лікування лише базальним інсуліном [11].

Комбінація деглюдеку і ліраглутиду також є підходящою схемою лікування для пацієнтів із нирковою недостатністю, оскільки деглюдек має низьку фармакодинамічну варіабельність [26], а ліраглутид, на відміну від інших арГПП-1, таких як ексенатид, виводиться переважно не нирками, а шляхом повного розпаду, який, імовірно, відбувається під впливом ендопептидаз, дипептидилпептидази-4 і нейтральної ендопептидази [27, 28].

Крім того, завдяки здатності ліраглутиду знижувати масу тіла використання ІДегЛіра (Ксалтофай) асоціюється зі втратою ваги або відсутністю впливу на неї на відміну від збільшення ваги на тлі використанні лише базального інсуліну [10, 14, 15].

Для оцінки серцево-судинної безпеки компонентів ІДегЛіра (Ксалтофай) були проведені дослідження серцево-судинних наслідків (ДССН). Результати дослідження LEADER продемонстрували, що частота виникнення перших серйозних серцево-судинних подій (МАСЕ), визначених як смерть від серцево-судинних причин, нефатальний інфаркт міокарда або нефатальний

інсульт, у пацієнтів із ЦД 2 типу і високим серцево-судинним ризиком була нижчою в разі використання ліраглутиду в добовій дозі 1,8 мг проти плацебо [6]. Лише в пацієнтів, які отримують максимальну дозу ІДегЛіра (Ксалтофай), можна очікувати переваг від кардіопротекторних властивостей ліраглутиду, але ДССН іншого арГПП-1, семаглутиду, показало, що зниження серцево-судинного ризику при використанні доз 0,5 або 1,0 мг 1 раз на тиждень було порівняним [29].

У дослідженні ORIGIN прийом інсуліну гларгін у дозі 100 Од/мл (IGlar U100) супроводжувався такою самою частотою серцево-судинних наслідків, як і стандартне лікування [30]. У DEVOTE деглюдек у дозі 100 Од/мл 1 раз на добу за частотою МАСЕ не поступався інсуліну гларгін в аналогічній дозі [31]. Хоча ДССН для ІДегЛіра (Ксалтофай) не проводилися, результати програми клінічних випробувань DUAL показали, що лікування даною фіксованою комбінацією пов'язане з низьким ризиком збільшення ваги й розвитку гіпоглікемії [1, 10-12, 14-17, 32, 33] і покращенням інших серцево-судинних факторів ризику, таких як ліпідний профіль [34]. Крім того, субаналіз дослідження DEVOTE продемонстрував, що одночасне застосування ліраглутиду в дозі 1,8 мг із базальним інсуліном (деглюдек або IGlar U100) характеризувалося значно нижчим ризиком МАСЕ і смерті в пацієнтів із ЦД 2 типу і високим серцево-судинним ризиком, ніж застосування лише базального інсуліну [35]. Знову ж таки, важливо зазначити, що середня доза препарату ІДегЛіра (Ксалтофай) в клінічній практиці, імовірно, буде нижчою за еквівалентні дози компонентів у цьому субаналізі.

### Огляд програми клінічних випробувань DUAL

До програми клінічних випробувань DUAL увійшло 9 досліджень, під час яких ІДегЛіра (Ксалтофай) досліджували на великій популяції пацієнтів із ЦД 2 типу. Було продемонстровано вищу ефективність препарату проти інших.

Цей огляд зосереджується на 6 дослідженнях, що стосуються наведених клінічних випадків (табл.). У DUAL I [10] досліджували ефективність і безпеку ІДегЛіра (Ксалтофай), порівнюючи її з монокомпонентами, у пацієнтів із ЦД 2 типу, який раніше не контролювався метформіном із піоглітазоном або без нього. У DUAL III [12] порівнювали ефективність і безпеку ІДегЛіра (Ксалтофай) і арГПП-1. У DUAL V (вища ефективність) [14] і DUAL VII (порівняння ефективності) [15] порівнювали ефективність і безпеку ІДегЛіра (Ксалтофай) з продовженням титрування IGlar U100 і ББ терапією відповідно в пацієнтів із ЦД 2 типу, який не контролювався за допомогою застосування 20-50 Од IGlar U100 і метформіну. У DUAL VIII [36] досліджували тривалість дії ІДегЛіра (Ксалтофай) проти такої IGlar U100. У DUAL IX [32] оцінювали безпеку й ефективність ІДегЛіра (Ксалтофай) як доповнення до терапії інгібіторами натрій-залежного котранспортера глюкози-2 (iN3KTT-2).

Усі згадані дослідження мали 26-тижневий період лікування; стійкість результатів, отриманих в основному дослідженні DUAL I, вивчали протягом додаткової 26-тижневої фази [37]. У дослідженні DUAL VIII тривалістю 104 тиж (також мало визначені кінцеві точки на 26-му тижні) графік відвідувань відображав рутинну клінічну практику [36, 38].

У програмі клінічних досліджень DUAL початкова доза ІДегЛіра (Ксалтофай) становила 10 кроків дози на добу (10 Од інсуліну деглюдек / 0,36 мг ліраглутиду) у пацієнтів, які попередньо не отримували базальний інсулін або арГПП-1, і 16 кроків дози на добу (16 Од інсуліну деглюдек / 0,58 мг ліраглутиду) у пацієнтів із ЦД, який

Продовження на стор. 6.

| Таблиця. Огляд клінічних випробувань DUAL I, II, III, V, VII, VIII та IX ІДегЛіра (Ксалтофай) в пацієнтів із ЦД 2 типу                                                                                                                                                                                                                                |                              |                                                                                   |                                                           |                                                                                    |                                                                          |                                                                      |                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Дослідження                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Тривалість лікування (тижні) | Пацієнти                                                                          | Препарат порівняння                                       | Зміна рівня HbA <sub>1c</sub> , %: РРГЛ ІДегЛіра – препарат порівняння (95% ДІ), р | Підтверджена гіпоглікемія: KB ІДегЛіра / препарат порівняння (95% ДІ), р | Зміни маси тіла, кг: РРГЛ ІДегЛіра – препарат порівняння (95% ДІ), р | Доза інсуліну на МЗД: РРГЛ ІДегЛіра – препарат порівняння (95% ДІ), р |
| DUAL I [10]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 26                           | Не досягли контролю на метформіні ± піоглітазон (n=1,663)                         | Інсулін деглюдек (дозування необмежене) Ліраглутид 1,8 мг | -0,47 (от -0,58 до -0,36), <0,0001*<br>-0,64 (от -0,75 до -0,53), <0,0001†         | 0,68 (0,53-0,87), 0,0023 7,61 (5,17-11,21), <0,0001                      | -2,2 (от -2,64 до -1,80), <0,0001<br>2,4 (2,02-2,86), <0,0001        | -14,9 (от -17,14 до -12,66), <0,0001 НЗ                               |
| DUAL I (продовження) [37]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 52                           | Не досягли контролю на метформіні ± піоглітазон (n=1,311)                         | Інсулін деглюдек (дозування необмежене) Ліраглутид 1,8 мг | -0,46 (от -0,57 до -0,34), <0,0001<br>-0,65 (от -0,76 до -0,53), <0,0001           | 0,63 (0,50-0,79), <0,0001 8,52 (6,09-11,93), <0,0001                     | -2,8 (НП), <0,0001<br>2,7 (НП), <0,0001                              | -23,4 (от -26,4 до -20,3), <0,0001 НЗ                                 |
| DUAL III [12]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 26                           | Не досягли контролю на арГПП-1 + метформін ± СС ± піоглітазон (n=438)             | АрГПП-1                                                   | -0,94 (от -1,11 до -0,78), <0,0001†                                                | 25,36 (10,6-60,5), <0,001                                                | 2,9 (2,17-3,62), <0,001                                              | НЗ                                                                    |
| DUAL V [14]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 26                           | Не досягли контролю на метформіні + IGlar U100 20-50 Од (n=557)                   | IGlar U100                                                | -0,59 (от -0,74 до -0,45), <0,0001†                                                | 0,43 (0,30-0,61), <0,001                                                 | -3,2 (-3,77 до 2,64), <0,001                                         | -25,5 (-28,90 до -22,05), <0,001                                      |
| DUAL VII [15]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 26                           | Не досягли контролю на метформіні + IGlar U100 20-50 Од (n=506)                   | IGlar U100 + інсулін аспарт                               | -0,02 (от -0,16 до -0,12), <0,0001†                                                | 0,39 (0,29-0,51), <0,0001                                                | -3,6 (от -4,2 до -2,9), <0,0001                                      | -44,5 (от -48,3 до -40,7), <0,0001                                    |
| DUAL VIII [36]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 104                          | Не досягли на метформіні, СС, глініді, піоглітазоні або контролю іДПП-4 (n=1,012) | IGlar U100                                                | НЗ‡                                                                                | 0,44 (0,33-0,60), <0,0001                                                | -1,7 (-2,47 до -0,93), <0,0001                                       | -14,9 (от -17,41 до -12,47), <0,0001                                  |
| DUAL VIII, попередній 26-тижневий аналіз [38]                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 26                           | Не досягли контролю на метформіні, СС, глініді, піоглітазоні або іДПП-4 (n=1,012) | IGlar U100                                                | -0,47 (от -0,58 до -0,36), <0,0001                                                 | 0,56 (0,39-0,82), 0,0023                                                 | -1,6 (от -2,00 до -1,13), <0,0001                                    | -13,0 (от -15,3 до -10,99), <0,0001                                   |
| DUAL IX [32]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 26                           | Не досягли контролю на iN3KTT-2 (n=420)                                           | IGlar U100                                                | -0,36 (от -0,50 до -0,21), <0,0001†                                                | 0,42 (0,23-0,75), 0,0035                                                 | -1,9 (от -2,64 до -1,19), <0,0001                                    | -15,4 (от -19,60 до -11,13), <0,0001                                  |
| Примітки: * – підтверджена не менша ефективність ІДегЛіра; † – підтверджена вища ефективність ІДегЛіра; ‡ – кінцева точка не аналізувалася на 104-му тиж у DUAL VIII; KB – коефіцієнт вірогідності; РРГЛ – розрахована різниця між групами лікування; НЗ – не застосовується; НП – не повідомляється; ВШ – відношення шансів; СС – сульфонілсечовина. |                              |                                                                                   |                                                           |                                                                                    |                                                                          |                                                                      |                                                                       |

\* Зазначена комбінація зареєстрована в 2020 р. в Україні під торговою назвою **Ксалтофай** (компанія «Ново Нордск») і показана при недостатньо контрольованому цукровому діабеті (ЦД) 2 типу в дорослих пацієнтів для покращення глікемічного контролю як доповнення до дієти, фізичних вправ та інших пероральних лікарських засобів для лікування ЦД



# Ефективність фіксованої комбінації інсуліну деглюдек і ліраглутиду в різних груп пацієнтів та її місце в клінічній практиці

Продовження. Початок на стор. 5.

не контролювався за допомогою базального інсуліну або арГПП-1. Максимальна доза становила 50 кроків дози на добу (50 Од інсуліну деглюдек / 1,8 мг ліраглутиду) незалежно від попередньої терапії [1]. У цих 6 дослідженнях дози ІДегЛіра (Ксалтофай) корегували двічі на тиждень, щоб досягти цільового значення ГПН 4,0–5,0 ммоль/л (72–90 мг/дл).

Первинною кінцевою точкою в більшості з цих досліджень була зміна рівня  $HbA_{1c}$  від вихідного після 26 тиж лікування. У DUAL VIII первинною кінцевою точкою був час від рандомізації до неадекватного контролю глікемії та потреби в інтенсифікації лікування, що визначався як рівень  $HbA_{1c} \geq 7,0\%$  під час двох послідовних відвідувань починаючи з 26-го тиж, у тому числі 26-й тиж, якщо рівень  $HbA_{1c}$  становив  $\geq 7,0\%$  на 12-му тиж.

Зниження рівня  $HbA_{1c}$  після 26 тиж лікування при застосуванні ІДегЛіра (Ксалтофай) було достовірно вищим, ніж у разі використання препаратів порівняння в дослідженнях DUAL III, V, VIII і IX, і не поступалося зниженню рівня  $HbA_{1c}$ , яке спостерігали при ББ терапії в DUAL VII.

У DUAL I комбінований препарат ІДегЛіра (Ксалтофай) більш значуще знижував рівень  $HbA_{1c}$ , ніж деглюдек або ліраглутид, відповідаючи критеріям не меншої ефективності, ніж інсулін деглюдек, і більшої ефективності, ніж ліраглутид [10].

Достовірно вираженіше зниження рівня  $HbA_{1c}$  на тлі терапії комбінацією ІДегЛіра (Ксалтофай) зберігалось протягом 52 тиж [37]. У DUAL VIII медіана часу до інтенсифікації лікування була достовірно більшою в пацієнтів, які отримували препарат ІДегЛіра (Ксалтофай), проти тих, кому був призначений ІГлар U100 (>2 років проти 1 року відповідно). Крім того, у групі ІДегЛіра (Ксалтофай) значно більша частка пацієнтів досягла рівня  $HbA_{1c}$  7,0% проти групи ІГлар U100 (63 і 34% відповідно) [36].

У DUAL I, V, VII і VIII зниження рівня  $HbA_{1c}$  на тлі застосування ІДегЛіра (Ксалтофай) супроводжувалося додатковими перевагами у вигляді зниження ваги і меншої частоти гіпоглікемії, тоді як використання лише базального інсуліну або ББ терапії було пов'язано зі збільшенням ваги і вищою частотою гіпоглікемії відповідно (табл.). Ці клінічні переваги були досягнуті на нижчих добових дозах інсуліну. Дози інсуліну на момент завершення дослідження (МЗД) у DUAL I (основне дослідження), V, VII, VIII і IX становили 38; 41; 40; 37 і 36 Од відповідно для ІДегЛіра (Ксалтофай) проти 53; 66; 84; 52 і 54 Од відповідно в разі інсулінотерапії [10, 14, 15, 32, 36].

## Ретроспективні аналізи

Низка ретроспективних аналізів DUAL I, III, V і VII продемонструвала, що клінічні переваги, досягнуті в разі застосування ІДегЛіра (Ксалтофай), зберігаються в усій досліджуваній популяції пацієнтів. Ретроспективний аналіз DUAL I, III і V показав, що медіана зниження рівня  $HbA_{1c}$  була достовірно вищою при застосуванні ІДегЛіра (Ксалтофай) проти такої в препаратів порівняння для всіх вихідних категорій пацієнтів за ІМТ (<30,  $\geq 30$ –35 і  $> 35$  кг/м<sup>2</sup>), в яких ЦД не контролювався арГПП-1 або базальним інсуліном [39, 40].

Відмінності в результатах лікування між категоріями пацієнтів із різним вихідним ІМТ були подібними, що свідчить про те, що ефективність комбінованого препарату ІДегЛіра (Ксалтофай) не залежить від ІМТ пацієнтів.

У ретроспективних аналізах DUAL I, III і V, де пацієнти були згруповані за вихідним рівнем  $HbA_{1c}$  ( $\leq 7,5$ ,  $> 7,5$  до  $\leq 8,5\%$  і  $> 8,5\%$ ), достовірно вираженіше зниження рівня  $HbA_{1c}$  в разі застосування препарату ІДегЛіра (Ксалтофай), на відміну від препаратів порівняння, спостерігали за будь-якого вихідного рівня  $HbA_{1c}$ . Крім того, ІДегЛіра (Ксалтофай) на МЗД забезпечувала зниження середнього рівня  $HbA_{1c}$  до  $< 7,0\%$  для всіх груп за вихідним рівнем  $HbA_{1c}$ . На МЗД середні рівні  $HbA_{1c}$  у DUAL I становили 6,4; 6,4 і 6,6% у разі застосування фіксованої комбінації ІДегЛіра (Ксалтофай) проти 6,9 і 7,1% при використанні деглюдеку і ліраглутиду відповідно; У DUAL III – 7,4% на тлі застосування лише арГПП-1

і 7,1% – у разі продовження титрування ІГлар U100 в DUAL V [33, 39]. Такий результат спостерігався навіть у DUAL V, в якому брали участь пацієнти з вихідним рівнем  $HbA_{1c}$  9% (середнє значення 9,6%) [33, 39].

У DUAL V на МЗД також спостерігали достовірно вираженіше зниження рівня  $HbA_{1c}$  при застосуванні ІДегЛіра (Ксалтофай), якщо порівняти з базальним інсуліном, незалежно від дози інсуліну до початку дослідження. Такий результат супроводжувався значнішим зниженням маси тіла і нижчою частотою розвитку гіпоглікемії проти пацієнтів, які отримували базальний інсулін [41].

Важливо, що ІДегЛіра (Ксалтофай) покращувала глікемічний контроль навіть у пацієнтів, які перед залученням у дослідження отримували 40–50 Од базального інсуліну, незважаючи на зниження дози інсуліну до 16 Од на початку застосування ІДегЛіра (Ксалтофай). Таких результатів на нижчій дозі вдалося досягти завдяки взаємодоповнювальній дії компонентів препарату [42, 43].

Наприклад, у DUAL V і VII ефективна доза інсуліну в ІДегЛірі була нижчою за таку інсулінів порівняння; доза ІДегЛіра (Ксалтофай) і зміни рівня  $HbA_{1c}$  у разі застосування препарату залишалися стабільними з 12-го тиж до МЗД, тоді як доза ІГлар U100 і доза інсуліну при ББ режимі інсулінотерапії продовжували зростати з обмеженим зниженням рівня  $HbA_{1c}$  після 16-го тиж терапії [44].

Фіксована комбінація ІДегЛіра (Ксалтофай) у дослідженнях DUAL I–V також була ефективною у пацієнтів із різним ступенем ниркової недостатності (здорові пацієнти, хворі з легкою або помірною нирковою недостатністю з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ  $\geq 90$ , від  $\geq 60$  до  $< 90$  і від  $\geq 30$  до  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> відповідно). На МЗД зниження рівня  $HbA_{1c}$  від вихідного при застосуванні комбінованого препарату ІДегЛіра (Ксалтофай) було достовірно вищим проти такого в разі використання препаратів порівняння в усіх вихідних групах пацієнтів, із різною функцією нирок [45].

Крім того, ретроспективний аналіз DUAL VII підтвердив, що застосування ІДегЛіра (Ксалтофай) забезпечувало зниження рівня  $HbA_{1c}$  незалежно від вихідних показників (рівня  $HbA_{1c}$ , ІМТ, віку, тривалості діабету, загальної добової дози інсуліну і рівня ГПН), порівняння з тим, яке спостерігали на ББ інсулінотерапії [46].

## Від клінічних випробувань до клінічної практики: клінічні випадки

Переваги застосування фіксованої комбінації ІДегЛіра (Ксалтофай), які спостерігали в учасників клінічних досліджень, були виявлені в пацієнтів в умовах реальної клінічної практики.

## Клінічний випадок 1: Застосування ІДегЛіра (Ксалтофай) в пацієнта з ЦД, що не контролювався за допомогою базального інсуліну

Для контрольного огляду в клініку звернувся 80-річний пацієнт, який не звертався по медичну допомогу впродовж 10 місяців. Чоловік вийшов на пенсію у віці 80 років через прогресуючий спінальний стеноз. Крім ЦД 2 типу, ускладненого периферичною нейропатією, у віці 60 років у пацієнта були діагновані артеріальна гіпертензія і хронічна хвороба нирок (ХХН). Збільшення кількості перекусів між основними прийомами їжі після виходу на пенсію дало можливість запідозрити неадекватний контроль рівня глікемії. Вага на момент звернення становила 183 фунти (близько 83 кг), ІМТ – 30,5 кг/м<sup>2</sup> (при нормі 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>).

Пацієнт отримував 22 Од ІГлар U100 та інгібітор дипептидилпептидази 4 (іДПП-4) лінагліптин. ШКФ зберігалася на рівні приблизно 40 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (коливалася від 32 до 47 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> протягом останніх 2 років на тлі зміни діуретиків). Від терапії метформіном відмовлявся. Також щодня приймав низьку дозу аспірину, статини та інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) для контролю гіперліпідемії та гіпертонії. Регулярно перевіряв рівень глюкози натще, який у середньому становив 7,8 ммоль/л. Вимірювання рівня  $HbA_{1c}$  у пункті надання медичної допомоги показало результат 9,6%, що вказувало на неадекватний глікемічний контроль поточною схемою лікування.

Обговорювалися різні варіанти інтенсифікації терапії ЦД для усунення стрибків рівня ППГ, у тому числі використання ББ режиму інсулінотерапії. Пацієнт не був прихильним до такого варіанту інтенсифікації, бо, за його словами, не хотів витрачати весь свій вільний час на діабет. Він також усвідомлював підвищений ризик виникнення гіпоглікемії, пов'язаний із прийомом прандіального інсуліну та наявною в нього нирковою недостатністю [47].

Обговорювалося використання арГПП-1, а також занепокоєння пацієнта з приводу ризиків розвитку раку підшлункової залози та панкреатиту. Було обрано арГПП-1, який можна використовувати в пацієнтів із нирковою недостатністю. Були переглянуті результати дослідження DUAL VII, які продемонстрували, що ефективність зниження рівня  $HbA_{1c}$  при застосуванні ІДегЛіра (Ксалтофай) була зіставна з інтенсифікацією інсулінотерапії за допомогою використання трьох ін'єкцій прандіального інсуліну, доданого до базального інсуліну. Пацієнт вирішив, що можливість отримання лише однієї ін'єкції на добу є привабливішою.

Він припинив лікування лінагліптином і розпочав прийом препарату ІДегЛіра (Ксалтофай) з 16 кроків дози на добу (16 Од інсуліну деглюдек, 0,58 мг ліраглутиду). Пацієнта попередили, що на початку лікування може виникати нудота. Був встановлений цільовий рівень ГПН – 7,2 ммоль/л. Пацієнта попросили збільшувати дозу ІДегЛіра (Ксалтофай) на 2 крока дози кожні 3 дні, поки не буде досягнуто цільового рівня. Під час зміни препарату спостерігали збільшення рівня ГПН, але воно не було клінічно значущим, і з титруванням дози ІДегЛіра (Ксалтофай) рівень глюкози в крові достовірно знизився. Пацієнт зазначив легку, терпиму нудоту.

Після 3 міс лікування фіксованою комбінацією ІДегЛіра (Ксалтофай) рівень  $HbA_{1c}$  знизився до 7,1%, а рівень ГПН становив приблизно 7,2 ммоль/л. Доза ІДегЛіра була дотитрована до 22 кроків дози на добу. Епізодів гіпоглікемії не було, легка нудота зменшилася.

## Клінічний випадок 2: Використання ІДегЛіра (Ксалтофай) для подолання страху пацієнта перед гіпоглікемією

До клініки звернувся 70-річний пацієнт, юрист, із 8-річним стажем ЦД 2 типу. Чоловік не обстежувався протягом останніх 6 місяців і був стурбований, зауваживши, що його рівень ГПН підвищився майже до 9,4 ммоль/л.

Мав ретельно підбрану схему терапії, оскільки намагався уникнути розвитку гіпоглікемії на роботі, особливо якщо обід відкладався через зустріч. Отримував ліраглутид у дозі 1,8 мг/добу та ІНЗКТГ-2 у повній дозі. У пацієнта спостерігалася непереносимість метформіну. Його ЦД був ускладнений периферичною нейропатією. Крім того, чоловік переніс аортокоронарне шунтування і стентування коронарних артерій, мав супутню артеріальну гіпертензію, гіперліпідемію і доброякісну гіперплазію передміхурової залози. Супутніми препаратами були інгібітор ангіотензинперетворювального фермента (іАПФ), β-блокатор, клопидогрель, статин, секвестрант жовчних кислот і тамсулозин.

Вимірювання рівня  $HbA_{1c}$  у пункті надання медичної допомоги виявило рівень 8,8%. Були розглянуті такі варіанти інтенсифікації, як додавання сульфонілсечовини (СС) або інсуліну. Пацієнт висловив занепокоєння щодо ризику розвитку гіпоглікемії при застосуванні препаратів СС або базального інсуліну. Було обговорено можливість використання аналога інсуліну II покоління деглюдеку з урахуванням результатів дослідження DEVOTE, яке чітко продемонструвало зниження ризику виникнення гіпоглікемії при застосуванні деглюдеку проти ІГлар U100, що супроводжувалося низьким ризиком розвитку тяжкої гіпоглікемії. Оскільки пацієнт виявив бажання спробувати деглюдек, вирішили, що підходящим препаратом буде ІДегЛіра (Ксалтофай), оскільки її використання потребує всього однієї ін'єкції на добу.

Було припинено прийом ліраглутиду (1,8 мг/добу), використання ІДегЛіра (Ксалтофай) розпочали з 16 кроків дози 1 раз на добу. Прийом ІНЗКТГ-2 було продовжено.

Цільове значення рівня ГПН становило 7,2 ммоль/л; пацієнта попросили титрувати ІДегЛіра (Ксалтофай) на 2 кроки дози кожні 3 дні до досягнення цього рівня. Коли чоловік знову звернувся до лікаря через 3 міс, він отримував уже 34 кроки дози на добу ІДегЛіра (Ксалтофай) і зазначив, що рівень ГПН перебував у бажаному діапазоні. Він також був задоволений відсутністю епізодів гіпоглікемії, які б заважали виконувати його робочі обов'язки, і що рівень  $HbA_{1c}$  становив 7,1%.

## Обговорення клінічних випадків

В описаних клінічних випадках перехід на комбінований препарат ІДегЛіра (Ксалтофай) з попереднього режиму терапії супроводжувався перевагами для пацієнтів у вигляді зниження рівня  $HbA_{1c}$  на тлі низької частоти розвитку гіпоглікемії; зручність застосування стала ще однією перевагою препарату, що допомогло враховувати фактори способу життя пацієнтів і уникнути клінічної інерції.

Перший клінічний випадок підкреслює цільність використання зазначеної фіксованої комбінації в пацієнтів із ЦД, ускладненим хронічним захворюванням нирок, оскільки ефективність ліраглутиду не залежить від функції нирок. Для пацієнта можливість вводити ІДегЛіра (Ксалтофай) лише раз на добу зробила цей варіант терапії привабливим, з огляду на бажання чоловіка мати такий лікувальний режим, який давав би йому змогу насолоджуватися пенсією, не обтяжуючи себе багаторазовими ін'єкціями.

У другому клінічному випадку показано, що ІДегЛіра (Ксалтофай) можна використовувати для подолання страху пацієнта перед гіпоглікемією, що особливо важливо для активних пацієнтів, робочий графік яких не може гарантувати регулярного харчування.

## Висновок

ІДегЛіра (препарат Ксалтофай виробництва компанії «Ново Нордіск») є ефективним варіантом інтенсифікації лікування для пацієнтів із ЦД 2 типу, в яких рівень глюкози не контролюється за допомогою ПЦЗП, базального інсуліну або арГПП-1. Програма клінічних випробувань DUAL і подальший ретроспективний аналіз продемонстрували, що препарат Ксалтофай із фіксованою комбінацією ІДегЛіра є ефективним незалежно від вихідних характеристик пацієнтів, таких як ІМТ, рівень  $HbA_{1c}$  і функція нирок. Завдяки взаємодоповнювальній дії його компонентів, спрямованих на різні ланки патогенезу ЦД 2 типу, препарат допомагає пацієнтам досягати глікемічного контролю і забезпечує додаткові переваги у вигляді зниження ваги або відсутності впливу на неї, а також низької частоти розвитку гіпоглікемії. Ретроспективний аналіз даних DUAL V і VII продемонстрував, що застосування ІДегЛіра (Ксалтофай) пов'язане із загальним покращенням маркерів серцево-судинного ризику проти порівнюваних препаратів інсуліну, що, імовірно, пояснюється сприятливим впливом ліраглутиду [34, 35].

Переваги від застосування ІДегЛіра (Ксалтофай), виявлені програмою клінічних досліджень DUAL, також спостерігають в умовах реальної клінічної практики. У лікарів, особливо тих, хто надає первинну медичну допомогу, часто немає достатньо часу для прийняття комплексних рішень щодо лікування.

Цей огляд ілюструє, як призначення ІДегЛіра (Ксалтофай), а не складнішої ін'єкційної терапії на початку інтенсифікації лікування може бути корисним для медичних працівників з точки зору часу і ресурсів, а також висвітлює деякі клінічні ситуації, в яких можна ефективно використовувати препарат.

Зокрема, в огляді пацієнти з нирковою недостатністю, для яких можливості терапії обмежені через наявність протипоказань до таких видів терапії, як комбінація інсуліну латгіну/ліксисенатиду і ІНЗКТГ-2, були визначені як кандидати для призначення ІДегЛіра (Ксалтофай) [5, 48].

У разі належного застосування й титрування препарату Ксалтофай (ІДегЛіра) можна забезпечити подолання клінічної інертності і покращити прогноз у пацієнтів із ЦД 2 типу, в яких за інших умов міг би спостерігатися поганий контроль глікемії на тлі використання базального інсуліну або арГПП-1.

Реферативний огляд J. Tibaldi et al. How Effective Is the Fixed-Ratio Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (IDegLira) in Different Patient Populations, and When Should It Be Used in Clinical Practice?, Clinical Diabetes 2020 Oct; 38(4).

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»
- 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 фізіотерії 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 фізіотерії 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](mailto:zu@health-ua.com); [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Контактні телефони:

Редакція ..... (044) 364-40-11  
Відділ маркетингу ..... (044) 364-40-17  
Відділ передплати та розповсюдження ..... (044) 364-40-28  
Підписано до друку: листопад 2021

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

Замовлення № 140122021.  
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.

Здоров'я України  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com) або за телефоном (044) 364-40-28
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

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](mailto: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 – 201,19 грн
- на 3 місяці – 601,07 грн
- на 6 місяців – 1196,14 грн
- на 12 місяців – 2387,28 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»  
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)  
ЄДРПОУ 39530644, 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 – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».  
Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»  
Передплатний індекс – **37635**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».  
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»  
Передплатний індекс – **37634**  
Періодичність виходу – 6 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 733,90 грн, на півріччя – 369,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України».  
Тематичний номер «Педіатрія»  
Передплатний індекс – **37638**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 500,16 грн, на півріччя – 252,58 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 – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».  
Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»  
Передплатний індекс – **37639**  
Періодичність виходу – 6 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 739,00 грн, на півріччя – 372,50 грн

«Медична газета «Здоров'я України».  
Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»  
Передплатний індекс – **37633**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 501,00 грн, на півріччя – 253,00 грн

«Медична газета «Здоров'я України».  
Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»  
Передплатний індекс – **37631**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 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 – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».  
Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»  
Передплатний індекс – **86683**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 495,88 грн, на півріччя – 250,44 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](mailto:podpiska@health-ua.com),  
[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)



[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)





# КОНТРОЛЬ ІФР -1 СВІДЧИТЬ ПРО КОНТРОЛЬ АКРОМЕГАЛІЇ<sup>1,2</sup>

«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<sup>\*3</sup>

ГАРАНТОВАНО ПОКРАЩУЄ  
ПЕРЕБІГ ЗАХВОРЮВАННЯ<sup>3,4,5</sup>

## 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 І (ІФР-I) в сироватці крові. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована навантажувальна доза препарату Сомаверт становить 80 мг підшкірно під наглядом лікаря. З наступного дня після введення навантажувальної дози пацієнт повинен отримувати підшкірні ін'єкції препарату Сомаверт по 10 мг щоденно. Потім дозу титрують до нормалізації концентрації ІФР-I у сироватці крові (концентрацію ІФР-I у сироватці слід вимірювати кожні 4–6 тижнів). Рекомендований діапазон дозування – від 10 до 30 мг підшкірно 1 раз на добу, а максимальна добова доза становить 30 мг підшкірно 1 раз на добу. Більш детально – див. інстр. **Протипоказання.** Не можна застосовувати препарат Сомаверт, якщо у пацієнта є алергія на діючу речовину або будь-які інші інгредієнти препарату. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, асоційована зі зниженням рівня гормону росту, в пацієнтів з цукровим діабетом, підвищення рівня біохімічних показників функції печінки, перехресна реактивність із кількісним визначенням гормону росту, ліпогіпертрофія, системні реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції, ларингоспазм, ангіоневротичний набряк, генералізовані шкірні реакції (висипання, еритема, свербіж, кропив'янка). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Після початку терапії препаратом Сомаверт пацієнтам з акромегалією та цукровим діабетом, які отримують інсулін та/або пероральні гіпоглікемічні засоби, може бути потрібне зменшення дози інсуліну та/або пероральних гіпоглікемічних засобів. У ході клінічних досліджень пацієнтам, які отримували опіати, часто були необхідні вищі дози препарату Сомаверт для нормалізації концентрації ІФР-I, ніж пацієнтам, які не отримували опіатів. Механізм цієї взаємодії невідомий. **Особливості застосування.** У деяких пацієнтів, які застосовують Сомаверт, може покращитися переносимість глюкози. Перед початком терапії препаратом Сомаверт необхідно виконати оцінку вихідного рівня АЛТ, АСТ, загального білірубіну та лужної фосфатази. Спостерігалися випадки ліпогіпертрофії. Більш детально – див. інструкцію. **Фармакологічні властивості.** Сомаверт містить пегвісомант, аналог людського гормону росту, який був структурно змінений, щоб діяти як антагоніст рецепторів гормону росту. Зв'язування препарату Сомаверт з рецептором гормону росту призводить до порушення належного зв'язування з другим рецептором гормону росту з інгибуванням 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 МОЗ України №2249. Зміни внесені Наказом МОЗ України від 25.05.2021 р. №1032.

\* 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 Наказом 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 внесені Наказом МОЗ України від 25.05.2021 р. №1032. 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.



## 3 M I C T

## ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

## Ефективність фіксованої комбінації інсуліну деглюдек і ліраглутиду в різних груп пацієнтів та її місце в клінічній практиці

ІдегЛіра (Ксалтофай) – це нова фіксована комбінація базального інсуліну дегludeк і агоніста рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 ліраглутиду. Препарати цих двох класів виявляють взаємодоповнювальний вплив на глікемічний контроль: дегludeк знижує рівень глюкози в плазмі крові натще, тоді як ліраглутид знижує рівень ГПН і постпрандіальну глікемію. Крім того, результати деяких випробувань виявили кардіопротекторні властивості ліраглутиду і його здатність відновлювати фізіологічну секрецію інсуліну у відповідь на прийом їжі. .... 5-6

## Хвороби порушення вуглеводного обміну: новітні дані

Науково-практичний освітній проєкт «Школа ендокринолога». Одними з тем чергового засідання стали зміни поглядів на компенсацію цукрового діабету з акцентом на таке серйозне ускладнення, як гіпоглікемія, на проблему ожиріння у світі сучасних міжнародних рекомендацій, а також роль мікробіоти в розвитку ожиріння і цукрового діабету і можливості лікування цих патологій.

Л.К. Соколова, А.М. Урбанович, В.Л. Орленко ..... 17-19

## COVID-19 і ендокринологічні порушення

Науково-практичний освітній проєкт «Школа ендокринолога». Формування постковідного синдрому часто асоційоване з маніфестацією вже наявних захворювань, які перебували в організмі в стадії ремісії. Вплив коронавірусу на ендокринну систему спричинює значні порушення в організмі.

В.Л. Орленко ..... 23-24

## ДІАБЕТОЛОГІЯ

### Оптимізація лікування цукрового діабету 2 типу:

**безпека, зниження смертності, покращання якості життя**

Метформін (Метфогам) майже всіма світовими рекомендаціями з лікування ЦД 2 типу визнано сучасним фармакологічним засобом першої лінії терапії. Цей пероральний цукрознижувальний препарат належить до класу бігуанідів. Дуже часто метформін призначають у комбінації з альфа-ліпоєвою кислотою (Тіогам), чиї потужні антиоксидантні властивості дають можливість запобігти прогресуванню хронічних ускладнень ЦД. .... 11-13

## Цукровий діабет 2 типу і серцево-судинна патологія

Науково-практичний освітній проєкт «Школа ендокринолога». Про зміни в парадигмі лікування ЦД 2 типу, а також про його вплив на ризик виникнення серцево-судинної патології.

А. М. Урбанович ..... 33-34

## Нейропротекторні властивості тіоктової кислоти у хворих на діабет

Діабет є одним із системних захворювань із великою кількістю ускладнень, які впливають на різні системи організму, у тому числі на серцево-судинну й нервову. Зростання частки в загальній популяції літніх людей призводить до проблем, пов'язаних зі зниженням когнітивних здібностей. Відомо також, що в осіб із діабетом деменція спостерігається у 2-3 рази частіше.

Л.К. Соколова, В.М. Пушкар'ов, М.Д. Тронько ..... 37-39

## Рекомендації щодо застосування інгібіторів альфа-глюкозидази в терапії цукрового діабету 2 типу

На сьогодні відомі 12 класів лікарських засобів, схвалених FDA для лікування гіперглікемії, спричиненої ЦД 2 типу. Кожен клас має свій унікальний цукрознижувальний механізм дії. У статті описані особливості використання інгібіторів альфа-глюкозидази у пацієнтів із ЦД 2 типу. . . . . 41

## ПРАКТИЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

## Діагностична роль мелатоніну в покращенні ведення хворих з інсулінорезистентністю

Науково-практичний освітній проєкт «Школа ендокринолога». Останнім часом з'явилися наукові дані, що пов'язують синдром ІР з дефіцитом мелатоніну, який можна визначити лабораторно під час піку його секреції вночі. Вчені шукають сьогодні нові можливості зменшити ІР, а отже, запобігти розвитку ЦД, атеросклеротичним змінам судин, ожирінню.

М. І. Бобрик ..... 22

# Йодомарин®

калію йодид

## ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності <sup>1,2</sup>
- у період годування груддю <sup>1,2</sup>
- у дорослих та дітей <sup>1,2</sup>

Інформація про безрецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження на конференціях та спеціалізованих прес-а для медичних та фармацевтичних працівників.

**Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Йодомарин® 100 (ЙОДОМАРИН® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (ЙОДОМАРИН® 200)**

**Склад:** 1 таблетка 100 міг калію йоду 131 міг, що відповідає йоду 100 міг або 1 таблетка 200 міг калію йоду 262 міг, що відповідає 200 міг йоду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний, желатин, натрію крохмальфосфат (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

**Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ H03C A. Показання. Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика розвитку йододефіцитної хвороби після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодшого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражений гіпертиреоз. У разі вагітності протипоказано застосування лікарського засобу у дозах, що перевищують 150 міг йоду на добу. У разі вагітності, вагітності, а також. Формальна та дифузна автономна гіперфункція щитоподібної залози протипоказано застосовувати. Лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 міг йоду на добу (за винятком передопераційної підготовки з метою блокування щитоподібної залози за Пальмером). Туберкульоз легень. Геморойдальні діатези. Герпетичний дерматит Дорига (симптом Дорига-Брока). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йоду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажані ефекти, як правило, не спостерігаються. Проте при наявності великих вогнищ автономної щитоподібної залози і при призначенні йоду у дозах, що перевищують 150 міг, наявність вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, як набряк, свербіж, свербіжний висип, бульоза або туберозна йододерма, екзfolіативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і примульція слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин® 100, Йодомарин® 200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймають після їди та запивають достатньою кількістю рідини, наприклад, склянкою води. Немовлятам та дітям до 3-х років лікарський засіб можна давати у розбавленому вигляді. **Категорія вірусної.** Без рецепта.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2232, РП №1/UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 №450, РД №1/UA/0156/01/02. Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Геймкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

**\*\* Згідно даних розробного аудиту Системи дослідження ринку «Фармак-пловор» з продажів усіх препаратів групи АТХ код H03C за період січень-листопад 2020 р.**

UA\_Iod\_04-2021\_V1\_Press. Матеріал затверджено 12.02.2021.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2232, РП №1/UA/0156/01/01;

2. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 №450, РД №1/UA/0156/01/02.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРИНІ УКРАЇНА Гнб»  
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29; тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389.

Українська  
Асоціація  
клінічних  
ендокринологів

www.iem.net.ua  
www.lavconsult.com.ua  
www.facebook.com/EndoSchool  
www.youtube.com/c/EndoTime

Науково-освітній Проект

# Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

## НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів  
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка  
НАМН України» (м. Київ)  
Кафедра ендокринології НУОЗ 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, хірурги,  
лікарі загальної практики

## Календар\*

**ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2022:**

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| – 23-26 лютого  | м. Київ      |
| – 13-16 квітня  | м. Ужгород   |
| – 08-11 червня  | м.Трускавець |
| – 07-10 вересня | м.Львів      |
| – 26-29 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](http://www.endotime.com.ua)) - дати можуть бути відкореговані

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

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів



# Метфогама®

Метформін 850, 1000 мг

ВХОДИТЬ ДО ПРОГРАМИ  
РЕІМБУРСАЦІЇ

ДОСТУПНІ ЛІКИ

Национальная служба  
здоров'я України  
nszu.gov.ua info@nszu.gov.ua  
YouTube NSZU.Ukraine  
nszu.ukr nszu.care  
NSZU.gov  
nszu.gov

## ПЕРЕМОГА НАД ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ\*

120  
таблеток

Метфогама® 1000  
Metfogamma® 1000

30 таблеток, вертikalьне плівкове об'омовання по 1000 мг (mg)  
Метфогама® 1000  
Metfogamma® 1000  
1 таблетка містить 1000 мг (mg) метформіну гідрохлориду

120  
таблеток

Метфогама® 850  
Metfogamma® 850

30 таблеток, вертikalьне плівкове об'омовання по 850 мг (mg)  
Метфогама® 850  
Metfogamma® 850  
1 таблетка містить 850 мг (mg) метформіну гідрохлориду

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Метфогама® 850 мг, 1000 мг

**Склад:** діюча речовина: метформін; 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 850 мг, 1000 мг; 1000 мг; допоміжні речовини: гіпромеллоза, повідон (К 25), магнію стеарат, мікропол 6000, титану діоксид (Е 171). **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Бигуаніди. Код АТХ А10В А02. **Побічні реакції.** Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно. Для попередження виникнення зазначених побічних явищ рекомендується повільне збільшення дозування та застосування добової дози препарату у 2-3 прийоми. Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями: дуже часто (> 1/10), часто (> 1/100 і < 1/10), нечасто (> 1/1000 і < 1/100), рідко (> 1/10000 і < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000). У кожному системно-органному класі побічні реакції зазначені у порядку зменшення їх клінічного значення. **Порушення обміну речовин.** Дуже рідко: лактоацидоз (див. розділ «Особливості застосування»). При тривалому застосуванні препарату може зникати всмоктування вітаміну В<sub>12</sub>, що супроводжується зниканням його рівня у сироватці крові. Рекомендується враховувати таку можливу причину гіповітамінозу В<sub>12</sub>, якщо у пацієнта наявна мегалобластна анемія. **З боку нервової системи.** Часто: порушення смаку. **З боку травної системи.** Дуже часто: розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Найчастіше ці побічні явища виникають на початку лікування і у більшості випадків спонтанно зникають. Для попередження виникнення побічних явищ з боку травної системи рекомендується повільне збільшення дозування та застосування добової дози препарату у 2-3 прийоми під час або після прийому їжі. **З боку печінки та жовчовивідних шляхів.** Дуже рідко: порушення показників функції печінки або гепатити, що повністю зникають після відміни метформіну. **З боку шкіри та підшкірних тканин.** Дуже рідко: шкірні реакції, що включають еритему, свербіж, кропив'янку. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.П.: №UA/5247/01/01, №UA/5247/01/03. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.

wörwag  
PHARMA

\* І.В. Кононенко, О.М. Смирнова «Інсулінорезистентність і пути ее коррекции при сахарном диабете 2 типа». Лечащий врач, №02/06.

Представительство компании «Вюрваг Фарма ГмбХ & Ко.КГ», Німеччина: 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62.  
E-mail: info@woerwagpharma.ua | www.woerwagpharma.ua



Тіогама®

## МАЛЕНЬКИЙ КРОК ДЛЯ ВАС, ВЕЛИКИЙ — ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ

Тіогама®. Піклується про нерви, пошкоджені діабетом!

Оптимальна доза альфа-ліпоєвої кислоти, що забезпечує патогенетичне лікування сенсорних порушень при діабетичній полінейропатії<sup>1</sup>



**Скорочена інформація про лікарський засіб ТІОГАМА®.** Реєстраційне посвідчення № UA/1523/02/01. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Кислота тіолова. Код АТХ А16А Х01. **Діюча речовина:** α-ліпоєва кислота; склад: 1 таблетка містить α-ліпоєвої кислоти 600 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вертikalьне плівкове об'омовання. **Фармакологічні властивості.** Після перорального прийому α-ліпоєва кислота швидко і майже повністю абсорбується з травного тракту. Виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення бифенольного ланцюга та кон'югування. Період напіввиведення Тіогама® з сироватки крові становить 10–20 год. **Показання.** Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають дорослим. Таблетки приймають перорально, ковтаючи цілими та запиваючи кількістю води. Добова доза — 1 таблетка Тіогама® (що відповідає 600 мг α-ліпоєвої кислоти), яку потрібно приймати як разову дозу приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування — 4 тижні. У випадку тяжкої прояви захворювання лікування бажано розпочинати з парентерального введення Тіогама® Турбо для інфузій. Надалі слід продовжити прийом Тіогама® у таблетках у дозі 600 мг на добу. Одночасний прийом їжі може пошкодити всмоктуванню препарату. Діти. Ефективність та безпека застосування препарату дітям не встановлені, тому його не слід призначати цій віковій категорії пацієнтів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. Не має значення дозоду застосування лікарського засобу дітям та підліткам. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: дуже рідко: зміна або порушення смакових відчуттів. З боку травного тракту: дуже рідко: нудота, блювання, біль у животі та гастроінтестинальний біль, діарея. **Метаболічні порушення:** оскільки поліпшується утилізація глюкози, зникається рівень цукру в крові. Були повідомлення про випадки гіпоглікемічних станів, а саме: запаморочення, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору. З боку імунної системи: дуже рідко: алергичні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'янка (уртикарія), висипання. Частота невідомо: аутоімунний інсуліновий синдром. **Категорія відпуску.** За рецептом. Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання. **Скорочена інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® Турбо.** Реєстраційне посвідчення № UA/1555/01/01. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х01. **Діюча речовина:** α-ліпоєва кислота; 50 мл розчину містить 1,2% мегаломову сіль α-ліпоєвої кислоти 1161,7 мг (що відповідає 600 мг α-ліпоєвої кислоти). **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Фармакологічні властивості.** α-ліпоєва кислота зазвичай зменшує зміни при паранейрому прохідності через нервові волокна. Остерігаються зменшення окислювального колювання у системній доступності α-ліпоєвої кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається у результаті окиснення бокового ланцюга та кон'югації. Період напіввиведення Тіогама® Турбо із сироватки крові становить 10–20 хвилин. **Показання.** Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять безпосередньо з флакона (тобто без розчинника) у вигляді внутрішньовенної краплинної інфузії дорослим у дозі 600 мг на добу (вміст 1 флакона) протягом лікування 30 хв. У зв'язку з тим, що α-ліпоєва кислота чутлива до дії світла, флакон слід зберігати у картонній упаковці до безпосереднього їх застосування. На початку курсу лікування препарат Тіогама® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування — 2–4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препарату тіолової кислоти у дозі 300–600 мг на добу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. **Категорія відпуску.** За рецептом.

1. M. Relanovic et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): A two-year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Free Radic. Res. 31, 171–179, 1999. Ziegler D, Amato A, Barlow A, Dyck PJ, Gahrton I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Bax J, Novakovic M, Maus J, Sainigullin R. Oral Treatment With α-Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy: The SYDNEY 2 trial. Diabetes Care, 2006 Nov; 29(11):2265–2270.

Представительство компании «Вюрваг Фарма ГмбХ & Ко.КГ», Німеччина. 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.ua. www.woerwagpharma.ua

wörwag  
PHARMA

## З М І С Т

### МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

#### Ефективність терапії піоглітазоном неалкогольного стеатогепатиту в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і без нього

Оскільки досі неясно, як наявність ЦД 2 типу впливає на ефективність піоглітазону, було проведено проспективне порівняльне дослідження з вивчення метаболічних і гістологічних відповідей на піоглітазон у пацієнтів із НАСГ і предіабетом і у хворих на НАСГ і ЦД 2 типу. Проте є необхідні подальші дослідження для визначення механізмів, за допомогою яких піоглітазон ефективніший у лікуванні захворювань печінки саме в пацієнтів із ЦД 2 типу. .... 21

#### Когнітивні порушення на тлі метаболічного синдрому

##### і можливості їх медикаментозної профілактики і корекції

Науково-практична конференція «НЕПіКа: неврологія, ендокринологія, психіатрія і кардіологія».

Ключовим завданням лікаря-ендокринолога є раннє виявлення перших ознак когнітивної дисфункції та вчасне пригальмування її подальшого прогресування.

Л.К. Соколова ..... 42-43

### МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ

#### Ліраглутид у фармакотерапії ожиріння: нові можливості в досягненні мети

Реальність сьогодення змушує лікарів, і пацієнтів докласти значних зусиль задля швидкого

й безпечного нормалізування маси тіла не тільки для запобігання розвитку відомих «старих»

ускладнень ожиріння, а й для мінімізації вірогідності несприятливого перебігу COVID-19

і передчасної смерті від цієї патології. .... 14-15

#### Ожиріння – конституційна особливість чи хвороба?

Нещодавно проведене перше загальнонаціональне дослідження STEPS вказує на ожиріння кожної

3-ї жінки і кожного 5-го чоловіка в Україні. Щодо дитячої популяції, то надмірною масу тіла вважають,

якщо відношення маси до зросту дитини перевищує два стандартні відхилення від медіани вікових

стандартів росту Всесвітньої організації охорони здоров'я. В Україні поширеність ожиріння

(на 1 тис населення) серед дітей віком до 14 років становить 9,7, а серед підлітків – 15,6 випадку.

Зважаючи на це, можна очікувати значного збільшення кількості осіб з ожирінням у найближчій перспективі. .... 29-31

### РІДКІСНА ПАТОЛОГІЯ

#### ACROSTUDY: понад 10 років досвіду використання пегвісоманту

##### в лікуванні акромегалії

За відсутності належного лікування акромегалія може призвести до серйозних супутніх захворювань

і становити загрозу життю. Причинами підвищеної смертності при акромегалії часто є супутні

серцево-судинні, метаболічні і респіраторні захворювання. .... 25-27

#### Сучасні можливості фармакотерапії хвороби Гоше

Хвороба Гоше – рідкісне захворювання, на яке страждає приблизно 20 тис осіб в усьому світі.

На жаль, настороженість лікарів щодо цієї нозології є вкрай низькою, тому з моменту появи перших

симптомів до встановлення діагнозу минає в середньому від 4 до 10 років. Сьогодні лікування ХГ

полягає в пожиттєвій ферментній замісній терапії та спрямованій на зменшення субстрату

субстрат-редукційній терапії. .... 35-36

### ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

#### Питання стабільності лікарських препаратів:

##### фокус на таблетовану форму левотироксину

Всесвітня організація охорони здоров'я визначила забезпечення якості як широку концепцію,

що охоплює всі питання, які окремо або разом впливають на якість продукту. Його стабільність

під час дистрибуції до моменту, коли він потрапить до користувача, є одним із параметрів якості.

Фармакопея США стабільність лікарських засобів визначає як здатність продукту зберігати

у встановлених межах і впродовж усього періоду зберігання і використання (тобто терміну

придатності) ті самі властивості і характеристики, які він мав на момент виробництва. .... 3

#### Про зміну системи забезпечення інсулінами пацієнтів із цукровим діабетом

З 1 жовтня в Україні змінилася система забезпечення пацієнтів із ЦД препаратами інсуліну.

Відтепер єдиним платником за препарати інсуліну буде Національна служба здоров'я України.

Свою думку про зміни в системі забезпечення пацієнтів із ЦД препаратами інсуліну висловили

представники пацієнтських організацій осіб із ЦД, органів державної влади і лікарі-ендокринологи.

Л. Петренко, Н. Власенко, В. Очеретенко та ін. .... 16



# Оптимізація лікування цукрового діабету 2 типу: безпека, зниження смертності, покращання якості життя

Поширеність цукрового діабету (ЦД) неухильно зростає протягом останніх кількох десятиліть. Глобальна поширеність захворювання серед дорослого населення зроста майже вдвічі: із 4,7% у 1980 р. до 8,5% у 2014-му [1]. Метою лікування ЦД, з одного боку, є досягнення цілей глікемічного контролю, а з іншого – запобігання розвитку хронічних ускладнень і забезпечення належної якості життя. Метформін (Метфогам) майже в усіх світових рекомендаціях із лікування ЦД 2 типу визнано сучасним фармакологічним засобом першої лінії терапії. Цей пероральний цукрознижувальний препарат (ПЦЗП) належить до класу бігуанідів [2]. Він зменшує глюконеогенез у печінці і всмоктування глюкози в кишечнику, а також підвищує чутливість до інсуліну, тим самим знижуючи рівень глюкози в крові. Метформін знижує як базальний, так і постпрандіальний рівень глюкози в крові [3]. Дуже часто метформін призначають у комбінації з альфа-ліпоєвою кислотою (АЛК) (Тіогама), чиї потужні антиоксидантні властивості дають можливість запобігти прогресуванню хронічних ускладнень ЦД. У нещодавно опублікованих результатах кількох систематичних оглядів і досліджень були підтверджені нові переваги згаданих препаратів у пацієнтів із ЦД.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, метформін, альфа-ліпоєва кислота, хронічна хвороба нирок, вітаміни групи В, серцево-судинний ризик, смертність, швидкість клубочкової фільтрації, лактоацидоз, інсулінорезистентність, HOMA-IR.

## ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК

Хронічна хвороба нирок (ХХН) – термін, який вказує на порушення функції і/або структури нирок. Тяжкість ХХН визначають за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) та наявністю таких маркерів ураження нирок, як альбумінурія, аномалії осадку сечі, електролітні порушення, аномалії, спричинені тубулопатіями, структурні аномалії та аномалії, виявлені за допомогою гістологічного дослідження [4]. Стадії ХХН наведені в таблиці 1.

Однією з причин ХХН є погано контрольований ЦД. Зростання захворюваності на діабетичну нефропатію є ключовим фактором тягаря ХХН, її поширеність із 2005 по 2015 рік зроста на 39,5% в усьому світі. Таким чином, хворі на ЦД 2 типу із супутньою ХХН – саме та категорія, підходить до лікування якої відрізняються від загальної популяції пацієнтів.

Для уповільнення прогресування діабетичної нефропатії необхідний постійний контроль глікемії. Цього можна досягти за допомогою зміни

| Таблиця 1. Стадії ХХН [4] |                                            |
|---------------------------|--------------------------------------------|
| Стадія                    | ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>             |
| 1                         | ≥90 з іншими маркерами пошкодження нирок   |
| 2                         | 60-89 з іншими маркерами пошкодження нирок |
| 3a                        | 45-59                                      |
| 3b                        | 30-44                                      |
| 4                         | 15-29                                      |
| 5                         | <15                                        |

способу життя і застосування медикаментів, у тому числі ПЦЗП та інсуліну. Чинні настанови рекомендують або використовувати меншу дозу, або не використовувати зовсім ПЦЗП першої лінії метформін у пацієнтів із нирковою недостатністю через відсутність доказів безпеки і ризику, пов'язані з лактоацидозом. Національний інститут охорони здоров'я і вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) рекомендує зменшити дозу метформіну, коли розрахункова ШКФ (рШКФ) падає нижче 45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, і повністю припинити прийом метформіну, якщо рШКФ становить <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Ці рекомендації розроблені з огляду на відсутність доказів безпеки метформіну в пацієнтів із ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> [4]. Водночас нещодавно були отримані нові докази щодо переваг (таких як зниження смертності і серцево-судинних подій) і безпеки метформіну в дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу і ХХН.

### Метформін зменшує смертність і не впливає на ризик виникнення лактоацидозу в пацієнтів із ЦД і ХХН

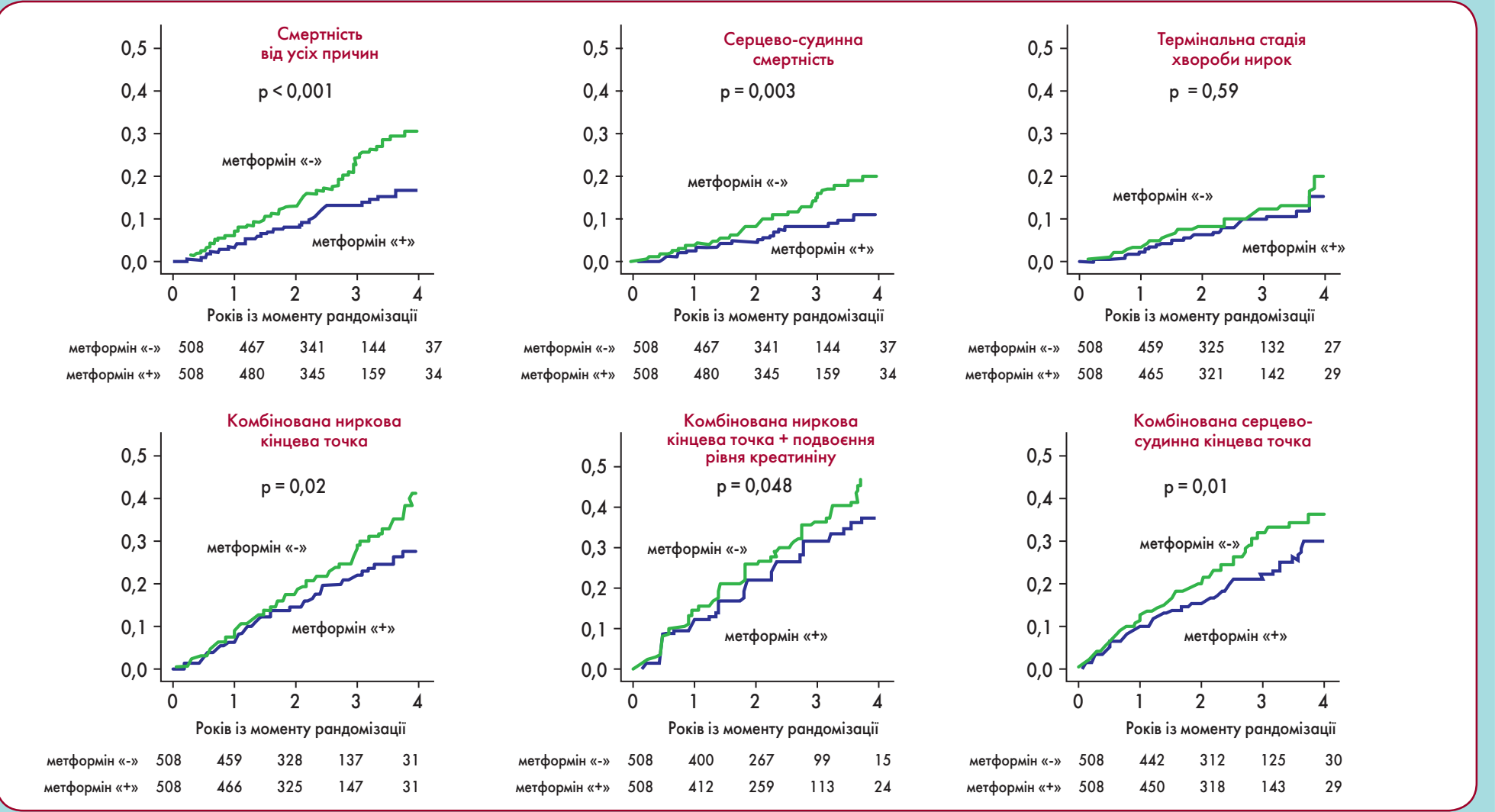


Рис. 1. Вживаність без подій при використанні метформіну у відповідній когорті пацієнтів

Тап і спіавт. (2021) провели огляд досліджень із метою оцінки якості наявних доказів щодо переваг і безпеки застосування метформіну в дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу і ХХН. В аналіз було включено 14 статей, опублікованих до 5 листопада 2020 року. Представляємо деякі з них. Так, Charatan та спіавт. (2019) у ретроспективному когортному дослідженні за участю 4038 дорослих пацієнтів із діабетом і ХХН (рШКФ 20-60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) оцінювали вплив метформіну на такі кінцеві точки, як смертність від усіх причин, серцево-судинна смертність, серцево-судинні події (смерть, госпіталізація через серцеву недостатність (СН), інфаркт міокарда (ІМ), інсульт або ішемію міокарда), розвиток термінальної стадії ХН (ТСХН) і комбінована кінцева точка (ТСХН або смерть). 591 учасник випробування приймав метформін (метформін «+»), а 3447 учасників – не приймали (метформін «-») [5]. Результати дослідження відображені на рисунку 1.

Таким чином, було встановлено, що застосування метформіну супроводжувалося зниженням ризику смертності від усіх причин (відношення ризиків (ВР) 0,49; 95% ДІ 0,36-0,69), серцево-судинної смертності (ВР 0,49; 95% ДІ 0,32-0,74), комбінованої кінцевої серцево-судинної точки (тобто госпіталізації з приводу СН, інфаркту міокарда, інсульту, ІМ, або смерті) (ВР 0,67; 95% ДІ 0,51-0,88) і комбінованої кінцевої точки ХХН (ВР 0,77; 95% ДІ 0,61-0,98). Зв'язок між прийомом метформіну і розвитком ТСХН (ВР 1,01; 95% ДІ 0,65-1,55) виявився недостовірним.

Продовження на стор. 12.



# Оптимізація лікування цукрового діабету 2 типу:

Продовження. Початок на стор. 11.

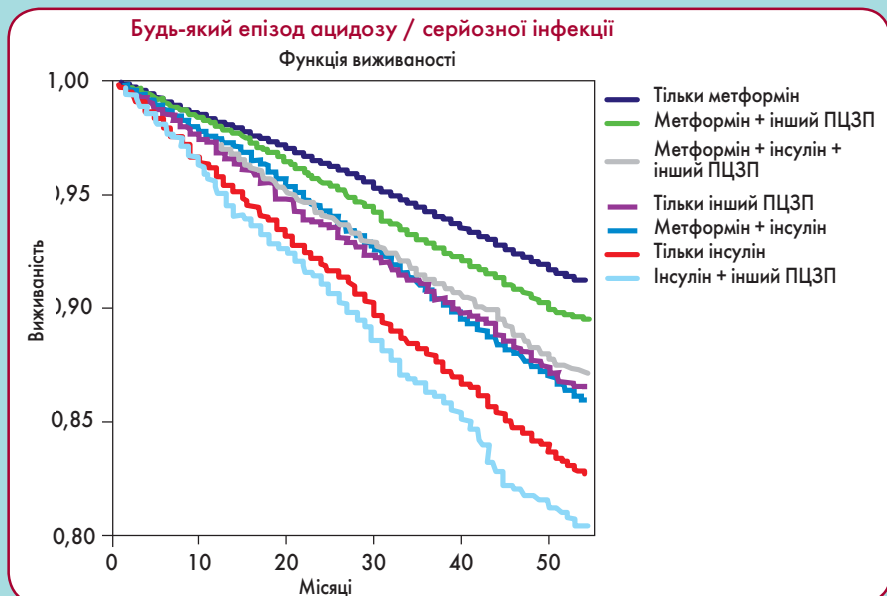


Рис. 2. Час (міс) до виникнення будь-якого епізоду ацидозу / серйозної інфекції в кожній групі лікування, некорегований

Безпека метформіну в пацієнтів із ХХН оцінювалася в ще одному ретроспективному когортному дослідженні — Ekström та співавт. [6]. Було оцінено дані 51 675 пацієнтів із ЦД 2 типу, із них 32 848 — приймали метформін, а в групу порівняння увійшли хворі, які приймали інші ПЦЗП або інсулін. Учасників розподілили на групи залежно від рівнів рШКФ: <45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, 45–60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, >60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Кінцевими точками були смертність від усіх причин і частота ацидозу та серйозних інфекцій.

У результаті було виявлено, що в пацієнтів із рШКФ 45–60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> застосування метформіну асоціювалося зі зниженням серцево-судинного ризику, ацидозу або серйозної інфекції та смертності від усіх причин, якщо порівняти з прийомом інсуліну. Також у згаданій когорті пацієнтів спостерігалася зниження ризику смертності від усіх причин проти такого у хворих із такою самою рШКФ, які отримували інші ПЦЗП. Застосування метформіну не супроводжувалося підвищенням ризику розвитку ацидозу або серйозної інфекції навіть у пацієнтів зі значно зниженою функцією нирок (ШКФ 30–45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (рис. 2).

## Зниження загальної смертності та кардіоваскулярних подій у пацієнтів із діабетичною нефропатією на тлі застосування метформіну

Вплив метформіну на показники смертності від усіх причин був кінцевою точкою систематичного огляду Ну та співавт. (2020) [7]. Автори оцінювали дані 13 досліджень: 9 когортних випробувань, 3 ретроспективних аналізів рандомізованих клінічних досліджень (РКД), 1 дослідження «випадок-контроль». Загалом були проаналізовані дані 303 540 хворих на ЦД 2 типу і з ХХН. У результаті встановлено, що прийом метформіну супроводжувався достовірним зниженням рівня смертності від усіх причин (об'єднане ВР 0,71; 95% ДІ 0,61–0,84;  $p < 0,001$ ) і серцево-судинної смертності (об'єднане ВР 0,76; 95% ДІ 0,60–0,97;  $p = 0,024$ ) на стадіях 1–3 ХХН.

## Метформін не підвищує ризик лактоацидозу

У ще одному когортному дослідженні Lazarus та співавт. (2018) оцінювався вплив метформіну на частоту госпіталізації з приводу ацидозу пацієнтів із ЦД 2 типу і ХХН [8]. Загалом у дослідженні взяло участь 75 413 пацієнтів, із яких 47 876 отримували метформін. 14 662 пацієнти мали ХХН 3 стадії, 1765 — ≥4 стадії. Було встановлено, що застосування метформіну не підвищує ризик виникнення ацидозу в пацієнтів із ХХН стадії 3а (ШКФ 45–59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (скореговане ВР 0,75; 95% ДІ 0,58–0,97) і ХХН стадії 3б (ШКФ 30–44 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (скореговане ВР 0,83; 95% ДІ 0,42–1,62).

## Висновки

Таким чином, результати проведеного огляду свідчать: застосування метформіну в пацієнтів із ЦД 2 типу і ХХН супроводжувалося зменшенням смертності від усіх причин і зниженням ризику серцево-судинних подій. При цьому ризик лактоацидозу, пов'язаний із застосуванням метформіну при ХХН, дуже низький. Схоже, цей ризик переоцінений, отже, застосування метформіну при ХХН може бути безпечнішим, ніж вважалося раніше. Велика кількість пацієнтів із ХХН застосовують метформін, проте лактоацидоз у них виникає рідко [9]. Згаданий стан зазвичай асоціюється з гострими тяжкими захворюваннями, які супроводжуються надмірним виробленням і зниженою здатністю окислення лактату (наприклад, при ішемії або гіпоксії) [10]. Лактоацидоз при ХХН без інших гострих метаболічних порушень пов'язаний, найімовірніше, із цими гострими станами, ніж із застосуванням метформіну.

Досі до кінця не ясно, при якій рШКФ варто зменшити дозу метформіну, а при якій — зовсім припинити. Сучасні рекомендації радять зменшити дозу метформіну за рШКФ <45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і припинити його прийом, якщо рШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Однак, оскільки є дані про покращення показників щодо смертності і серцево-судинних наслідків навіть у популяції пацієнтів із рШКФ 20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> [11], доцільно розглянути можливість застосування метформіну в пацієнтів із нижчими рівнями ШКФ. Імовірно, у такому разі потрібно буде проводити моніторинг рівня рШКФ, для того щоб гарантувати припинення прийому метформіну при її зниженні. Сьогодні рекомендації NICE і Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Ініціатива з покращення глобальних наслідків хвороб нирок) (KDIGO) пропонують проводити моніторинг функції нирок 3–4 рази на рік або більше на стадіях 4 і 5 ниркової недостатності [4]. Проте, схоже, бракує даних щодо частоти моніторингу прогресування ХХН у пацієнтів із ХХН 4 стадії, які приймають метформін.

## ВПЛИВ АЛК НА НАСЛІДКИ ПОРУШЕННЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

### Інсулінорезистентність, глікемічні маркери та їх прогностичне значення

Інсулінорезистентність (ІР) — це стан, за який нормальної кількості інсуліну недостатньо для виникнення очікуваної біологічної реакції в тканинах-мішенях: жировій тканині, м'язах і печінці. ІР асоційована з цілою низкою захворювань, як-от: ЦД 2 типу, гіпертонія, серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання, патологія периферичних судин, застійна СН, неалкогольна жирова хвороба печінки, дисліпідемія і різноманітні злоякісні новоутворення. Крім того, ІР встановлена за допомогою гомеостатичної моделі оцінки ІР (НОМА-ІР, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Індекс НОМА-ІР — це дослідження, яке визначає резистентність до інсуліну шляхом оцінювання вмісту глюкози та інсуліну натще в сироватці крові і розрахунок індексу ІР. Його проводять за такою формулою:  $\text{НОМА-ІР} = \frac{\text{інсулін натще (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)}}{22,5}$ . Підвищення індексу ІР достовірно підвищує загальну і серцево-судинну смертність, що відображено в таблиці 2 і на рисунку 3 [14,15].

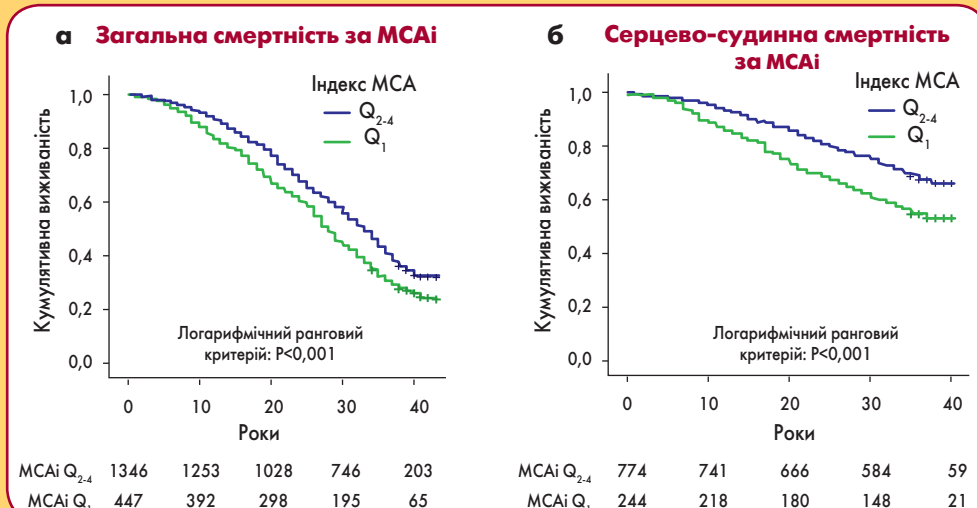


Рис. 3. ІР за індексом Маколі та загальна і серцево-судинна смертність: а – ІР за індексом Маколі (MCAi) (1 кuartиль vs 2-4 квартали) і загальна смертність; б – ІР за індексом MCAi (1 кuartиль vs 2-4 квартали) і серцево-судинна смертність [15]

Таблиця 2. Взаємозв'язок між сироватковим рівнем інсуліну натще і загальною смертністю [14]

|                                                                                       | ВР, скореговане на вік і стать (95% ДІ) | Мультипараметрично скореговане ВР (95% ДІ)* | Мультипараметрично скореговане ВР (95% ДІ)† |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Глюкоза плазми натще (ГПН):                                                           |                                         |                                             |                                             |
| ≤89                                                                                   | 1                                       | 1                                           | 1                                           |
| >89-94                                                                                | 0,77 (0,5-1,1)                          | 0,78 (0,5-1,2)                              | 0,76 (0,5-1,2)                              |
| >94-100                                                                               | 0,65 (0,4-1,0)                          | 0,66 (0,5-1,0)                              | 0,66 (0,4-1,0)                              |
| >100                                                                                  | 0,94 (0,6-1,4)                          | 0,96 (0,6-1,4)                              | 0,95 (0,6-1,5)                              |
| ГПН: порівняння послідовних кuartilів                                                 | 1,0 (0,9-1,2)                           | 1,0 (0,9-1,2)                               | 1,0 (0,9-1,2)                               |
| Лінійний рівень ГПН: порівняння суб'єктів із різницею рівня ГПН 1                     | 1,0 (0,99-1,01)                         | 1,0 (0,99-1,01)                             | 1,0 (0,99-1,01)                             |
| Інсулін плазми натще:                                                                 |                                         |                                             |                                             |
| ≤6,15                                                                                 | 1                                       | 1                                           | 1                                           |
| >6,15-8,35                                                                            | 1,01 (0,7-1,4)                          | 1,08 (0,8-1,5)                              | 1,16 (0,8-1,6)                              |
| >8,35-11,5                                                                            | 1,19 (0,9-1,6)                          | 1,34 (0,9-2,0)                              | 1,40 (0,9-2,1)                              |
| >11,5                                                                                 | 1,23 (0,9-1,7)                          | 1,43 (1,0-1,3)                              | 1,48 (0,9-2,2)                              |
| Інсулін плазми натще: порівняння послідовних кuartilів                                | 1,08 (0,98-1,2)                         | 1,14 (1,0-1,3)                              | 1,14 (0,99-1,31)                            |
| Лінійний рівень інсуліну в плазмі натще: порівняння суб'єктів із різницею рівня ГПН 1 | 1,01 (0,99-1,03)                        | 1,02 (1,0-1,03)                             | 1,02 (1,0-1,03)                             |

Примітки: \* – скореговано на вік, стать, індекс маси тіла (ІМТ) і співвідношення талії до стегон; † – скореговано на вік, стать, ІМТ, співвідношення талії до стегон, расу / етнічну приналежність, куріння, споживання алкоголю, фізичну активність, освіту, систолічний артеріальний тиск (АТ), діастолічний АТ, загальний холестерин сироватки, холестерин ліпопротеїнів високої щільності, тригліцериди сироватки і С-реактивний білок.



# безпека, зниження смертності, покращання якості життя

## Інструменти зменшення ІР

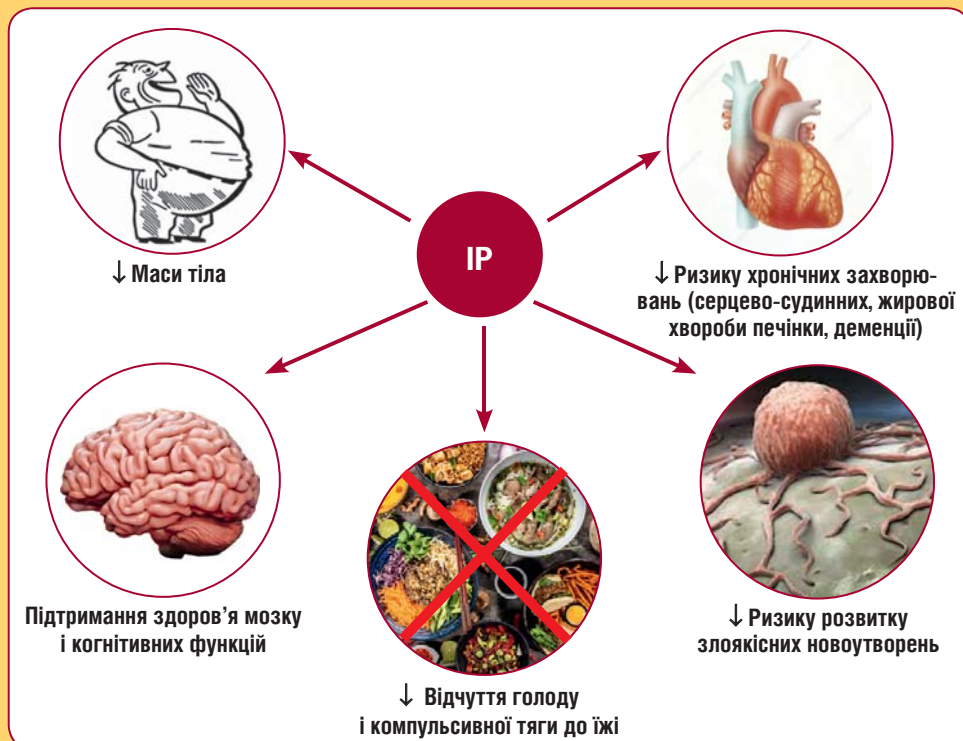


Рис. 4. Переваги, пов'язані зі зниженням рівня ІР

Своєю чергою, зниження рівня ІР супроводжується низкою переваг (рис. 4).

Модифікація способу життя, зокрема дієта, може відігравати вирішальну роль у довготривалій терапії цього порушення. Водночас більшість пацієнтів стикаються зі складнощами в дотриманні рекомендацій. Для нівелювання пов'язаних із цим негативних наслідків і досягнення короткострокових результатів харчування пацієнтів доповнюють мікронутрієнтами з антиоксидантними і протизапальними властивостями, зокрема вітамінами і АЛК [16,17].

АЛК, відома також як тіоктова кислота і 1,2-дитіолан 3-пентанова кислота, – коротколанцюгова жирна кислота з амфіпатичними властивостями [17-19]. Антиоксидантні властивості АЛК пояснюються її здатністю захоплювати вільні радикали, хелатувати іони металів (Fe, Cu), підвищувати вміст глутатіону і вітаміну С у цитозолі, нейтралізувати активні форми кисню та активувати ендogenous антиоксидантні шляхи [20,21]. Крім того, було показано, що АЛК може пригнічувати адипогенез і регулювати секрецію адипокінів (наприклад, адипонектину, ептину і резистину), які сприяють кращому функціонуванню жирової тканини [17, 22, 23]. Аналогічно, протизапальні властивості АЛК реалізуються завдяки сприятливому впливу на окислювально-відновний стан плазми, зниженню запальної відповіді, індукованої ліпополісахаридами, інгібуванню експресії гена ядерного фактора каппа (NFκ)-В, активації шляхів мітоген-активованої протеїнкінази і кінази, регульованої позаклітинними сигналами, і впливу на індукційну синтазу оксиду азоту і циклооксигеназу-2 [21, 23].

Більшість учених визнають наявність в АЛК антиліпідемічних ефектів і позитивного впливу на ожиріння, які, як передбачається, реалізуються шляхом активації протеїнкінази, активованої аденозинмонофосфатом (ПКАМ), інгібування активності білків, що зв'язують стеролрегулювальні елементи, і зниження синтезу триацилгліцеролу і секреції ліпопротеїнів дуже низької щільності, підвищення метаболізму і контролю ферментів, які беруть участь у метаболізмі ліпідів, таких як ГМГ-КоА-редуктаза [20,24]. Також АЛК сприятливо впливає на контроль ЦД і метаболічні фактори шляхом покращення функції ендотелію, гомеостазу глюкози і чутливості до інсуліну [21, 24].

З огляду на вищезазначене та обмежені дані РКД щодо застосування АЛК та її впливу на глікемічні фактори без консенсусного заключення про наслідки, Mahmoudi-Nezhad та співавт. (2020) провели систематичний огляд і метааналіз досліджень, опублікованих до лютого 2020 року, із метою оцінки впливу АЛК на такі глікемічні біомаркери, як глюкоза, глікований гемоглобін (HbA<sub>1c</sub>), інсулін, НОМА-ІР, НОМА-β і кількісний індекс перевірки чутливості до інсуліну (QUICKI) залежно від дози [25].

Для написання поточного систематичного огляду і метааналізу було використано настанову PRISMA.

У результаті авторами було виявлено, що прийом АЛК достовірно знижував рівень інсуліну і НОМА-ІР у сироватці крові. Крім того, тривалість прийому добавок АЛК дозозалежно впливала на зміну рівня інсуліну (нелінійність  $p=0,04$ ). Зниження НОМА-ІР спостерігали при застосуванні АЛК у дозі >600 мг/добу протягом ≤10 тижнів. У більшості включених досліджень виявлено достовірне зниження концентрації інсуліну і НОМА-ІР на тлі прийому АЛК проти таких у групі плацебо [18, 19, 22, 26, 28-30]. Було також встановлено, що застосування АЛК у дозі >600 мг/добу протягом ≤10 тиж ефективніше знижує рівні НОМА-ІР, що підтверджує доцільність тривалого застосування високих доз АЛК для зниження глікемічних маркерів.

Крім того, зважаючи на ключову роль оксидативного стресу в розвитку ІР, АЛК може сприятливо впливати на оксидативний статус завдяки своїм антиоксидантним властивостям [17, 24, 33, 34].

Прийом АЛК може підвищити рівень адипонектину, який активує термогенез і подальшу втрату ваги через невідомі механізми. Цей адипокін має протизапальні та інсуліносенситивізуючі властивості [22]. Доступні дані також вказують на те, що АЛК знижує вагу та ІМТ [35]. Схоже, що це реалізується шляхом впливу на регуляторні шляхи енергетичного гомеостазу та окислення ліпідів ПКМ, які відіграють ключову роль у харчовій поведінці і забезпеченні аноректичного ефекту [17, 22, 28]. АЛК контролює активність ферментів, що беруть участь у ліполізі і синтезі тригліцеридів, підвищує активність ліпопротеїнази і лецитин-холестерин-ацилтрансферази та проявляє ліпомодулювальну дію [24, 36-38].

В аналізі «доза-відповідь» зниження концентрації інсуліну після прийому АЛК було дозозалежним. При цьому різке зниження спостерігалось до 17-го тиж прийому АЛК. Це ще раз доводить важливість тривалого прийому для реалізації корисних ефектів АЛК і вирішує суперечності у висновках попередніх звітів; наприклад, у дослідженні Atmaca та співавт. [28] було встановлено, що прийом АЛК пацієнтами з ЦД 2 типу протягом 6 тиж сприяв достовірному зниженню рівня інсуліну.

Таким чином, результати першого дослідження з оцінки дозозалежного впливу АЛК на глікемічні маркери (глюкозу, HbA<sub>1c</sub>, НОМА-ІР та інсулін) показали, що прийом АЛК достовірно знижує рівень інсуліну в сироватці крові і НОМА-ІР без значущого впливу на рівні глюкози в сироватці крові або HbA<sub>1c</sub>. Крім того, спостерігалася нелінійна залежність між тривалістю прийому АЛК і рівнем інсуліну.

## ЦД, ХХН І ДЕФІЦИТ ВІТАМІНІВ

Встановлено, що при ЦД в організмі розвивається нестача вітамінів і мінеральних речовин, зумовлена обмеженням раціону, порушенням обмінних процесів і зниженням засвоєння корисних речовин [40, 41]. ХХН іще більше поглиблює цей дефіцит. Саме тому для максимально ефективної реалізації описаних властивостей метформіну та АЛК їх краще реалізувати в присутності вітамінів групи В. Призначення комплексу вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> (Мільгама) забезпечує:

- ✓ поповнення дефіциту вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, з яким асоціюється ЦД і ХХН [40-43];
- ✓ корекцію і/або профілактику дефіциту вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, який може виникнути на тлі прийому метформіну [44];
- ✓ зменшення симптоматики і запобігання прогресуванню діабетичної нейропатії та ІР завдяки синергізму з АЛК і підвищенню чутливості до інсуліну [45, 46].



## ВИСНОВКИ

Отже, нові дані підкріплюють доцільність застосування метформіну (Метфогама) у пацієнтів із ЦД 2 типу і супутньою ХХН 1-4 стадій. Це супроводжується зменшенням смертності від усіх причин і зниженням ризику серцево-судинних подій на тлі низького ризику розвитку лактоацидозу. Сучасні настанови рекомендують зменшити дозу метформіну за рівня рШКФ <45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (стадія 3b) і припинити прийом метформіну за рівня рШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (стадія 4). Однак, оскільки є дані про покращення показників смертності і серцево-судинних наслідків навіть у популяції з рШКФ 20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, варто розглянути можливість застосування метформіну в пацієнтів із нижчими рівнями ШКФ. Імовірно, при цьому потрібно проводити моніторинг рівня рШКФ, оптимальну частоту якого необхідно буде встановити в подальших дослідженнях.

Супутнє призначення АЛК (Тіогама) дає можливість покращити прогноз за рахунок зменшення сироваткового рівня інсуліну та ІР. Максимальний ефект спостерігається при застосуванні доз АЛК >600 мг/добу протягом ≤10 тижнів. Доповнення комплексної терапії вітамінами групи В (Мільгама) допоможе ліквідувати дефіцит останніх і/або запобігти йому і посилити дію АЛК шляхом підвищення чутливості до інсуліну. Усе вищезазначене наголошує на доцільності застосування комбінації Метфогама + Тіогама + Мільгама в комплексній терапії ЦД 2 типу, особливо в пацієнтів із супутньою ХХН.

Література – у редакції.

Підготувала Ганна Кирпач



# Ліраглутид у фармакотерапії ожиріння: нові можливості в досягненні мети

Ожиріння світова медицина визнає складним хронічним рецидивним захворюванням із прогресивним перебігом, а його поширеність у світі давно порівнюють із пандемією (Durrer Schutz D. et al., 2019). Доведено, що накопичення надлишкової або патологічної кількості жирової тканини незмінно асоціюється з розвитком серйозних ускладнень з боку серцево-судинної та нервової систем, органів травлення, порушенням метаболічних процесів і статеві функції, зниженням фертильності (Piliński E. et al., 2019; Kim B. et al., 2020). В умовах пандемії COVID-19 наявність ожиріння визнано несприятливим фактором, який збільшує вірогідність інфікування коронавірусом, госпіталізації, тяжкого перебігу хвороби, проведення штучної вентиляції легень, потрапляння у відділення реанімації та смерті (Cai Z. et al., 2021). Реальність сьогодення змушує лікарів, і пацієнтів докласти значних зусиль задля швидкого й безпечного нормалізування маси тіла не тільки для запобігання розвитку відомих «старих» ускладнень ожиріння, а й для мінімізації вірогідності несприятливого перебігу COVID-19 і передчасної смерті від цієї патології.

**Ключові слова:** ожиріння, індекс маси тіла, кардіоваскулярний ризик, предіабет, цукровий діабет 2 типу, SCALE, ліраглутид.

Дотримання суворої дієти і збільшення фізичної активності не завжди допомагає знизити масу тіла та не є запорукою її тривалого утримання. Наступним кроком у лікуванні ожиріння, згідно з рекомендаціями сучасних європейських, американських і вітчизняних керівництв, є проведення фармакотерапії. У цьому матеріалі буде проаналізовано, як за останні 5-7 років змінювалися погляди провідних міжнародних баріатричних спеціалістів на медикаментозне лікування надлишкової ваги.

Починаючи з 2014 року американські експерти з метою нормалізації маси тіла застосовували орлістат, фентермін/топірамат, налтрексон/бупропіон, лоркасерин і ліраглутид. Із лютого 2020 року цей перелік змінився на один препарат через відкликання FDA лоркасерину з фармацевтичного ринку у зв'язку з появою даних щодо зростання вірогідності розвитку онкологічних захворювань на тлі застосування цього препарату (Tak Y. et al., 2021).

Фармакотерапевтичні можливості європейських лікарів обмежені трьома препаратами, які схвалені EMA (European Medicines Agency – Європейське агентство лікарських засобів) для лікування ожиріння: це ліраглутид, орлістат і бупропіон/налтрексон; необхідно зазначити, що цей перелік залишається незмінним із 2015 р. (Yumuk V. et al., 2015) і донині (Durrer Schutz D. et al., 2019).

Спираючися на дані доказової медицини найвищого рівня, спробуємо розібратись, який із цих препаратів є найефективнішим і найбезпечнішим для застосування в реальній клінічній практиці.

## Рандомізовані контрольовані дослідження: серія досліджень SCALE і дослідження XENSOR

Наведемо наявні літературні дані в хронологічному порядку. 2013 року побачили світ результати рандомізованого плацебо-контрольованого подвійного сліпого дослідження SCALE Maintenance, яке дало початок серії досліджень SCALE і значуще вплинуло на формування сучасних уявлень про фармакотерапію ожиріння. У серії зазначених рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) були проаналізовані

ефективність і безпека застосування 3 мг ліраглутиду для лікування ожиріння в пацієнтів із різноманітною супутньою патологією. Хворих на ожиріння, які беруть участь у дослідженнях SCALE, зазвичай рандомізують для підшкірного введення зазначеного агоніста рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) або плацебо. У першому дослідженні із серії SCALE, в якому аналізували вплив ліраглутиду на відчуття насиченості та клінічні прояви ожиріння, брали участь хворі без супутнього цукрового діабету (ЦД). Наступні дослідження серії отримували назву залежно від додаткових характеристик хворих або мети дослідження: до SCALE Diabetes було залучено пацієнтів із ЦД, у SCALE Maintenance оцінювали утримання маси тіла після початкового її зниження, у SCALE Obesity and Prediabetes вивчали ефективність ліраглутиду у хворих на ожиріння і предіабет (Pi-Sunyer X. et al., 2015). Останнє РКД, опубліковане 2015 року, стало найвідомішим завдяки отриманим результатам, масштабності (n=3731) і тривалості (56 тиж) (Pi-Sunyer X. et al., 2015). Учасників з індексом маси тіла (ІМТ)  $\geq 30$  або  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>, без супутнього ЦД, із артеріальною гіпертензією та дисліпідемією рандомізували для введення 3 мг ліраглутиду або плацебо. Призначення ліраглутиду сприяло зниженню середньої маси тіла на 8,4 кг, тоді як прийом плацебо – на 2,8 кг (міжгрупові різниці (МР) -5,6 кг; 95% ДІ від -6,0 до -5,1; p<0,001). Знизити масу тіла більш як на >10% проти початкових значень вдалося 33,1% пацієнтів із групи ліраглутиду і лише 10,6% учасників із групи плацебо (Pi-Sunyer X. et al., 2015).

Наступного року були опубліковані результати широкомасштабного (n=29018) систематичного огляду і метааналізу, заснованого на обробці даних 28 РКД, в яких аналізували ефективність 52-тижневої фармакотерапії ожиріння із застосуванням ліраглутиду, фентерміну/топірамату, налтрексону/бупропіону, лоркасерину, орлістату (Khera R. et al., 2016). Найбільш позитивну динаміку середньої маси тіла спостерігали на тлі прийому фентерміну/топірамату (8,8 кг, 95% ДІ Байєса від -10,20 до -7,42) і ліраглутиду (5,3 кг; 95% ДІ Байєса від -6,06 до -4,52) (Khera R. et al., 2016).

Трохи згодом був опублікований ретроспективний аналіз результатів РКД SCALE, присвячений вивченню кардіоваскулярного

ризика при застосуванні ліраглутиду (Davies M. et al., 2018). Первинними точками в цьому дослідженні обрали такий комбінований показник, як час до серцево-судинної смерті, першого випадку нефатального інфаркту міокарда (ІМ), нефатального інсульту. У групі ліраглутиду первинної кінцевої точки досягли 8 учасників (1,54 випадку / 1000 людино-років), у групі плацебо – 10 пацієнтів (3,65 випадку / 1000 людино-років; відношення шансів (ВШ) 0,42; 95% ДІ 0,17-1,08). Тобто фармакотерапія ліраглутидом не тільки не супроводжується зростанням кардіоваскулярного ризику, а навіть може сприяти його зниженню (Davies M. et al., 2018).

Такі переконливі дані стали причиною стрімкого зростання уваги до ліраглутиду. Незабаром були опубліковані результати РКД XENSOR, в якому порівнювали ефективність двох препаратів – лідерів у лікуванні ожиріння: орлістату (120 мг 3 р./добу; n=400) і ліраглутиду (3 мг/добу; n=100). Препарати призначали дорослим з ІМТ  $\geq 30$  або  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> (за наявності принаймні одного ускладнення, асоційованого з ожирінням) протягом 6 міс на додаток до модифікації способу життя (Gorgojo-Martinez J. et al., 2019). Доведено, що обидва препарати сприяли вірогідному зменшенню маси тіла, глікемії натще, систолічного артеріального тиску (САТ), рівня ліпопротеїнів низької щільності, аланінамінотрансферази.

Важливо, що позитивна динаміка маси тіла при застосуванні ліраглутиду (-7,7 кг) вірогідно перевищувала таку на тлі використання орлістату (-3,3 кг), при цьому в групі ліраглутиду маса тіла зменшилася щонайменше на 5% від початкової в більшості пацієнтів на відміну від групи орлістату (64,7 проти 27,4% відповідно) (Gorgojo-Martinez J. et al., 2019). Автори дослідження XENSOR, проведеного в умовах реальної клінічної практики, підкреслили статистичне значуще зменшення числа хворих на предіабет, які отримували ліраглутид, якщо порівняти з групою орлістату (Gorgojo-Martinez J., Davies M. et al., 2019).

У 2020 р. серія SCALE отримала важливе продовження у вигляді дослідження SCALE Intensive Behavioral Therapy (інтенсивна біхевіоральна терапія, ІБТ). Цього

разу в дослідженні взяли участь дорослі особи з ожирінням, яким крім ІБТ призначали 3 мг ліраглутиду (n=142) або плацебо (n=142). Відмінною рисою зазначеного РКД став той факт, що воно проводилося в умовах первинної ланки медичної допомоги, а саме в Центрах обслуговування програм медичної допомоги для літніх пацієнтів, інвалідів, незможних осіб (Wadden T. et al., 2020). Після закінчення 56-тижневого курсу лікування вчені встановили, що введення 3 мг ліраглутиду сприяло зменшенню середньої маси тіла на 7,5%, а плацебо – на 4,0% (розрахована міжгрупові різниця (РМР) -3,4%; 95% ДІ від -5,3 до -1,6; p=0,0003) (рис. 1). У групі ліраглутиду у вірогідно більшої кількості пацієнтів маса тіла знизилася на  $\geq 5\%$  проти групи плацебо (61,5 проти 38,8% відповідно; ВШ 2,5%; 95% ДІ 1,5-4,1; p=0,003). Така сама тенденція спостерігалась і в значнішому зменшенні маси тіла: на більш як 10% (перевага ліраглутиду над плацебо, у 30,5 проти 19,8% пацієнтів відповідно; ВШ 1,8%; 95% ДІ 1,5-4,1; p=0,003) та на більш як 15% (у 18,1 і 8,9% відповідно; ВШ 2,3%; 95% ДІ 1,1-4,7; p=0,031) (рис. 2; Wadden T. et al., 2020). Автори зазначили хорошу переносимість ліраглутиду і відсутність у нього будь-яких значних побічних дій.

Наводимо також результати нового дослідження SCALE Insulin. За його протоколом хворим на ЦД 2 типу з надлишковою масою тіла / ожирінням, які отримували базальний інсулін і  $\leq 2$  пероральних гіпоглікемічних препарати, призначали 3 мг ліраглутиду (n=198) або плацебо (n=198) в комбінації з ІБТ впродовж 56 тиж (Garvey W. et al., 2020). Ліраглутид сприяв зменшенню маси тіла на 5,8%, плацебо – на 1,5% (РМР -4,3%; 95% ДІ від -5,5 до -3,2; p<0,0001). Терапія ліраглутидом забезпечила зменшення маси тіла на  $\geq 5\%$  у 51,8% пацієнтів, тоді як у групі плацебо цього результату досягли лише 24,0% хворих (ВШ 3,41; 95% ДІ 2,19-5,31; p<0,0001) (Garvey W. et al., 2020).

Крім цього ліраглутид в дозі 3 мг на добу сприяв вірогідному зниженню середнього рівня глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), глікемії протягом доби і зменшенню потреби в інсуліні, при цьому кількість епізодів гіпоглікемії в групі плацебо значно перевищувала цей показник у групі ліраглутиду.

## Систематичні огляди та метааналізи: вагомий голос ЗА призначення ліраглутиду

Декілька масштабних систематичних оглядів і метааналіз продемонстрували ефективність і безпеку ліраглутиду проти інших препаратів. P. Zhang та співавт. (2019) вивчали ефективність і безпеку застосування ліраглутиду в осіб з ожирінням без супутнього ЦД 2 типу за даними 5 РКД (n=4754). Автори підтвердили значну ефективність цього арГПП-1 у зниженні маси

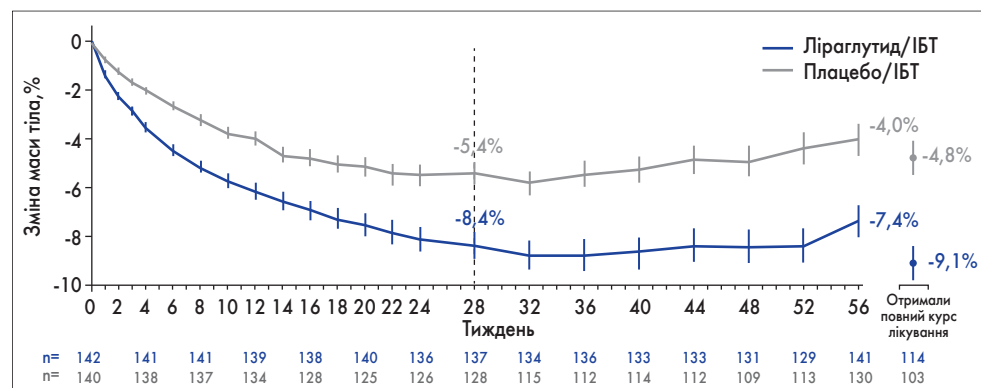


Рис. 1. Динаміка маси тіла в процесі дослідження (середнє значення ± стандартна похибка середнього значення; внесені дані пацієнтів, які достроково припинили лікування і на 56-му тиж повернулися для обстеження; n – кількість пацієнтів, дослідження SCALE Intensive Behavioral Therapy)

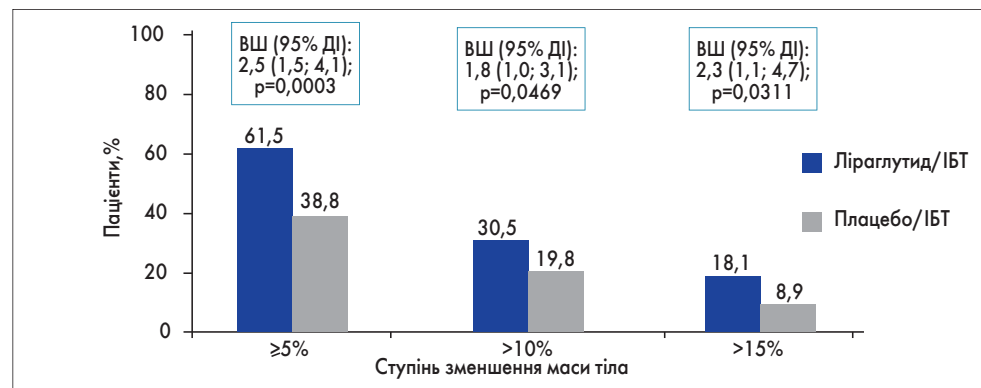


Рис. 2. Втрата маси тіла на  $\geq 5\%$ ,  $\geq 10\%$  або  $\geq 15\%$  від початкової на 56-му тиж (дані для первинної оцінки показників тактики лікування, логістичної регресії, переходу на множинне відновлення вихідних даних, дослідження SCALE Intensive Behavioral Therapy)



тіла: доведено, що середня втрата ваги при застосуванні ліраглутиду становить -5,52 кг (95% ДІ від -5,93 до -5,11;  $p<0,00001$ ), а вірогідність зменшення маси на більш як 5% є статистично достовірною (ВШ 5,46; 95% ДІ 3,57-8,34;  $p<0,00001$ ) (Zhang P. et al., 2019). Введення ліраглутиду асоційоване зі зниженням САТ (середня різниця (СР) -2,56; 95% ДІ від -3,28 до -1,84;  $p<0,00001$ ). Аналіз безпеки, в який було залучено дані пацієнтів, що передчасно завершили лікування через появу побічних явищ, підтвердив хорошу переносимість ліраглутиду (Zhang P. et al., 2019).

A. Singh та співавт. (2020) аналізували інтенсивність втрати маси тіла при застосуванні 5 різних препаратів для лікування ожиріння (Singh A. et al., 2019). Встановлено, що в разі прийому орлістату і лоркасерину можна очікувати на мінімальну втрату маси тіла: СР -3,07 кг (95% ДІ від -3,76 до -2,37;  $n=10435$ ) і СР -3,08 кг (95% ДІ від -3,49 до -2,66;  $n=16856$ ) відповідно. Найбільшу позитивну динаміку в зменшенні маси тіла спостерігали при використанні фентерміну/топірамату (СР -9,77 кг; 95% ДІ від -11,73 до -7,81;  $n=2985$ ) і ліраглутиду (СР -5,25 кг; 95% ДІ від -6,17 до -4,32;  $n=4978$ ). Прийом налтрексону/бупропіону асоційований із помірним зниженням маси тіла (СР -4,39 кг; 95% ДІ від -5,05 до -3,72;  $n=3239$ ). В усіх випадках отримані статистично вірогідні дані, якщо порівнювати з плацебо ( $p<0,00001$ ) (Singh A. et al., 2019).

Результати ще одного метааналізу, опублікованого цьогогоріч, демонструють здатність ліраглутиду ефективно й безпечно знижувати масу тіла у хворих на ЦД 1 типу (дані 33 РКД;  $n=9344$ ) (Tandon S. et al., 2021). Зафіксовано прогресивне зниження маси тіла при збільшенні дозування зазначеного арГПП-1: введення 0,6 мг ліраглутиду асоційоване з мінімальними змінами ваги (СР -2,22 кг; 95% ДІ від -2,55 до -1,90), при збільшенні добової дози до 1,2 мг і 1,8 мг можна очікувати на значніші результати (СР -3,74 кг; 95% ДІ від -4,16 до -3,33 проти СР -4,85 кг; 95% ДІ від -5,29 до -4,41 відповідно) (Tandon S. et al., 2021).

Практичні керівництва: від Канади, Великої Британії та країн Європи

Поява значної доказової бази, безумовно, позначилася на практичних керівництвах із лікування ожиріння. У 2019-2020 рр. в Канаді і Європі опубліковано оновлені рекомендації з ведення і фармакотерапії ожиріння, які передбачають застосування лише трьох препаратів: ліраглутиду, налтрексону/бупропіону та орлістату (Pedersen S. et al., 2020, Durrer Schutz D. et al., 2019). Доведено, що вони є ефективними в зниженні ваги проти плацебо в разі тривалості лікування не менше року (Pedersen S. et al., 2020). Наводимо положення Канадської асоціації бариатричних лікарів і хірургів (збережено авторський порядок наведення лікарських засобів) (Панель 1).

Представники Канадської асоціації бариатричних лікарів і хірургів (2020) рекомендують обирати препарати з найбільшою доказовою базою, зважаючи на їхній механізм дії, потенційні побічні явища / переносимість, протипоказання, взаємодію з іншими лікарськими засобами, способи введення і вартість (Pedersen S. et al., 2020).

На відміну від канадських і європейських експертів представники Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) своє останнє практичне керівництво присвятили лікуванню ожиріння, зосередившись на певному препараті: «Ліраглутид у лікуванні надлишкової ваги та ожиріння» (2020). Англійські спеціалісти сформулювали певні рекомендації (Панель 2).

Незважаючи на те що представники NICE пропонують розпочинати терапію ліраглутидом при ожирінні II ступеня, не передбачаючи застосування цього препарату за наявності надлишкової ваги / ожирінні I ступеня, англійські експерти наполягають на призначенні ліраглутиду в добовій дозі 3 мг упродовж двох років. Спеціалісти NICE

Панель 1. Положення Канадського керівництва щодо фармакотерапії ожиріння в дорослих (2020) (Pedersen S. et al., 2020)

- Фармакотерапію ожиріння призначають пацієнтам з  $IMT \geq 30$  або  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> (за наявності ускладнень, асоційованих з ожирінням) у комбінації з раціональною дієтою, фізичною активністю та психологічною підтримкою (ліраглутид у дозі 3 мг (2а, В), комбінація налтрексон/бупропіон (2а, В), орлістат (2а, В)).
- Фармакотерапія може бути використана для утримання маси тіла, якої вдалося досягти за допомогою модифікації способу життя, а також для профілактики повторного збільшення маси тіла (ліраглутид у дозі 3 мг, орлістат) (2а, В).
- Пацієнтам із ЦД 2 типу й  $IMT \geq 27$  кг/м<sup>2</sup> фармакотерапію можна призначати одночасно з раціональною зміною способу життя і поліпшенням глікемічного контролю: ліраглутид у дозі 3 мг (1а, А), комбінація налтрексон/бупропіон (2а, В), орлістат (2а, В).
- Пацієнтам із предіабетом і надлишковою масою тіла / ожирінням ( $IMT > 27$  кг/м<sup>2</sup>) рекомендуємо призначати фармакотерапію одночасно з раціональною зміною способу життя для затримки/запобігання розвитку ЦД 2 типу: ліраглутид у дозі 3 мг (2а, В), орлістат (2а, В).
- Рекомендуємо призначати лише препарати, схвалені для терапії ожиріння, і відмовитися від використання ліків, що призначають за рецептом / відпускають без нього, але які не отримали необхідного схвалення (4, D, консенсусна згода).
- Пацієнтам із надлишковою масою тіла / ожирінням, які потребують ліків через наявність інших проблем зі здоров'ям, пропонуємо призначати медикаменти, що не провокують збільшення маси тіла (4, D, консенсусна згода).

припускають наявність у ліраглутиду довготривалих кардіоваскулярних переваг завдяки його здатності знижувати масу тіла, САТ і вміст ліпопротеїнів високої щільності, поліпшувати показники глікемії; вони вважають можливим появу в майбутньому даних щодо зниження довготривалого ризику ІМ, стенокардії та інсульту (транзиторної ішемічної атаки) на тлі прийому ліраглутиду. На думку англійських експертів, інкрементальний коефіцієнт ефективності затрат (який вимірюють у вартості кожного додаткового року життя з поправкою на його якість за умови використання досліджуваного лікарського засобу) при застосуванні ліраглутиду становитиме 20 тис фунтів стерлінгів QALY (рік життя з поправкою на його якість).

Таким чином, усі сучасні практичні рекомендації з лікування ожиріння в дорослих передбачають застосування ліраглутиду як одного з найбільш ефективних, безпечних препаратів із додатковими перевагами.

Замовчувати не можна, треба казати!

Наводимо додаткові дані, які наголошують на безпеці застосування та ефективності ліраглутиду в окремих популяціях. Результати невеликого РКД, в якому взяли участь діти віком 7-11 років ( $n=24$ ) з ожирінням, довели можливість і доцільність застосування ліраглутиду для зменшення маси тіла в педіатричній популяції: значення ІМТ в маленьких пацієнтів вірогідно зменшувалося (RMP -0,28;  $p=0,0062$ ) проти плацебо (Mastrandrea L. et al., 2019). Автори дослідження зазначили задовільний профіль безпеки препарату і відсутність значущих побічних явищ.

В іншому РКД, дизайн якого передбачав 56 тиж лікування і 26-тижневий період спостереження за підлітками (12-18 років) з ожирінням і поганого відповідно на корекцію способу життя, учасників випадковим чином поділили на дві групи у співвідношенні 1:1: для підшкірного введення 3 мг ліраглутиду ( $n=125$ ) або плацебо ( $n=126$ ) 1 р./добу на додаток до модифікації способу життя (Kelly A. et al., 2020). Основною кінцевою точкою була зміна ІМТ в динаміці лікування. У дослідженні констатована перевага ліраглутиду над плацебо у зменшенні ІМТ через 56 тиж лікування (RMP -0,22; 95% ДІ від -0,37 до -0,08;  $p=0,002$ ). Зниження ІМТ щонайменше на 5% спостерігали в 43%

пацієнтів із групи ліраглутиду і у 18,7% – із групи плацебо; зменшення ІМТ принаймні на 10% відбулося у 26,1 і 8,1% пацієнтів відповідно. Прийом ліраглутиду асоціювався зі значнішим зниженням ІМТ (RMP -4,64%) і маси тіла (RMP для абсолютних змін: -4,50 кг, RMP для відносних змін: -5,01%) (Kelly A. et al., 2020). Кількість серйозних побічних явищ у групі плацебо значуще перевищувала таку в групі ліраглутиду (4,0 проти 2,4% відповідно). Таким чином, ліраглутид може застосовуватись у дітей і підлітків, що, безумовно, свідчить про його високу ефективність і безпеку.

Дуже переконливими виявилися результати ще одного РКД, нещодавно опубліковані в такому поважному медичному виданні, як The Lancet Diabetes & Endocrinology (Neeland I. et al., 2020). Дизайн дослідження був подібним до такого серії SCALE: осіб з  $IMT \geq 30$  або  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> і супутнім метаболічним синдромом рандомізували для прийому 3 мг ліраглутиду ( $n=92$ ) або плацебо ( $n=93$ ) у співвідношенні 1:1 протягом 40 тиж одночасно з підтриманням раціональної дієти, виконанням помірної фізичної активності. На відміну від інших РКД у цьому дослідженні вперше аналізували об'єм вісцеральної жирової тканини (ВЖТ) в динаміці лікування за допомогою магнітно-резонансної томографії. Доведено, що прийом ліраглутиду вірогідно сприяє зменшенню середніх значень ВЖТ проти плацебо (-12,49 проти -1,63% відповідно; RMP -10,86%; 95% ДІ від -6,97 до 14,75;  $p<0,0001$ ) (Neeland I. et al., 2020). Зазначений ефект спостерігався незалежно від статі, віку, расової приналежності, значення ІМТ, наявності предіабету.

Дослідники вважають, що зменшення ВЖТ може бути одним із провідних механізмів для пояснення позитивного кардіоваскулярного профілю ліраглутиду, зафіксованого в раніше проведених РКД за участю пацієнтів із ЦД 2 типу (Neeland I. et al., 2020).

Варто додати, що С. Whicher та співавт. (2021) довели можливість застосування ліраглутиду для лікування ожиріння у хворих із супутньою шизофренією, шизоафективними порушеннями і першим епізодом психозу,

Панель 2. Рекомендації NICE «Ліраглутид у лікуванні надлишкової ваги та ожиріння» (2020)

Ліраглутид рекомендується як лікарський засіб для лікування надмірної ваги й ожиріння разом із дієтою, яка передбачає обмеження калорійності, і збільшенням фізичної активності в дорослих, якщо вони мають:

- ІМТ щонайменше 35 кг/м<sup>2</sup> (або принаймні 32,5 кг/м<sup>2</sup> – для представників етнічних меншин, які, як відомо, мають еквівалентний ризик ускладнень ожиріння навіть при нижчому ІМТ, ніж представники білої популяції)
- недіабетичну гіперглікемію (яка визначається як рівень  $HbA_{1c}$  у межах 42-47 ммоль/моль (6,0-6,4%) або рівень глюкози плазми натще 5,5-6,9 ммоль/л)
- високий кардіоваскулярний ризик через наявність гіпертонії та дисліпідемії
- якщо їм рекомендований динамічний догляд представниками мультидисциплінарної команди в умовах закладів третинного рівня медичної допомоги

а Х. Нап та співавт. (2020) продемонстрували здатність ліраглутиду поліпшувати перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки в лабораторних тварин, а також наявність у нього антиоксидантних і протизапальних властивостей.

Ліраглутид = Саксенда®

На вітчизняному фармацевтичному ринку єдиний арГПП-1 є ліраглутид, від датської компанії Novo Nordisk під торговою назвою Саксенда®.

Саксенда® (ліраглутид)\* схвалений для застосування з метою зниження ваги як доповнення до дієти і фізичних навантажень у дорослих пацієнтів із початковим ІМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup> (ожиріння) або  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> (надмірна маса тіла) за наявності хоча б одного супутнього захворювання, пов'язаного з надлишковою масою тіла, наприклад предіабет / ЦД 2 типу, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія або обструктивне апное сну. Окрім значного зниження маси тіла й утримання досягненого результату впродовж тривалого часу терапія препаратом Саксенда® супроводжується позитивним впливом на серцево-судинну систему завдяки покращенню метаболічних показників, поліпшенню глікемічного контролю, зменшенню потреби в інсуліні без збільшення частоти розвитку епізодів гіпоглікемії, зниженню об'єму ВЖТ, кардіоваскулярного ризику й вірогідності розвитку ЦД 2 типу.

Форма випуску препарату Саксенда® – розчин для ін'єкцій, в 1 мл якого міститься 6 мг ліраглутиду, а в одній попередньо заповненій ручці – 3 мл розчину або 18 мг ліраглутиду. Препарат має зручну схему застосування – підшкірні ін'єкції проводять усього 1 р./добу.

Фармакотерапія з використанням ліраглутиду є ефективним і безпечним способом лікування ожиріння / надлишкової маси тіла, який повністю відповідає міжнародним рекомендаціям. Є підстави припустити, що нормалізація маси тіла за допомогою ліраглутиду в умовах пандемії COVID-19 може бути додатковим гарантом низької вірогідності тяжкого перебігу хвороби в осіб із початково високим ІМТ (за умов вчасно проведеної вакцинації). Таким чином, таке хронічне захворювання, як ожиріння, необхідно лікувати, а препаратом вибору може бути ліраглутид (Саксенда®).

Література

1. Cai Z., Yang Y., Zhang J. Obesity is associated with severe disease and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. BMC Public Health. 2021 Aug 4;21(1):1505. doi: 10.1186/s12889-021-11546-6.
2. Davies M.J., Aronne L.J., Caterson I.D. et al.; Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence in individuals with and without diabetes (SCALE) study groups. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: A post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2018 Mar;20(3):734-739. doi: 10.1111/dom.13125.
3. Durrer Schutz D., Busetto L., Dicker D. et al.: European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. Obes Facts 2019;12:40-66. doi: 10.1159/000496183.
4. Garvey W.T., Birkenfeld A.L., Dicker D., Mingrone G. et al. Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: The SCALE Insulin Randomized Controlled Trial. Diabetes Care. 2020 May 14;43(5):1085-1093. doi: 10.2337/dc19-1745.
5. Gorgojo-Martinez J.J., Basagoiti-Carreno B., Sanz-Velasco A., Serrano-Moreno C., Almodovar-Ruiz F. Effectiveness and tolerability of orlistat and liraglutide in patients with obesity in a real-world setting: The XENSOR Study. Int J Clin Pract. 2019 Nov;73(11): e13399. doi: 10.1111/ijcp.13399.
6. Han X., Ding C., Zhang G., Pan R. et al. Liraglutide ameliorates obesity-related nonalcoholic fatty liver disease by regulating Sestrin2-mediated Nrf2/HO-1 pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2020 May 14;525(4):895-901. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.032.
7. Kelly A.S., Auerbach P., Barrientos-Perez M. et al. NN8022-4180 Trial Investigators. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. N Engl J Med. 2020 May 28;382(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1916038.
- ....
22. Zhang P., Liu Y., Ren Y. et al. The efficacy and safety of liraglutide in the obese, non-diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis. Afr Health Sci. 2019 Sep;19(3):2591-2599. doi: 10.4314/ahs.v19i3.35.

Повний список літератури – у редакції.

Підготувала Анна Артюх

За підтримки компанії «Ново Нордиск».



\*Інструкція для медичного застосування лікарського засобу САКСЕНДА® (ліраглутид), розчин для ін'єкцій, 6 мг/мл. РП УА/18651/01/01, Наказ МОЗ України від 23.03.2021 № 548.



# Про зміну системи забезпечення інсулінами пацієнтів із цукровим діабетом



З 1 жовтня в Україні змінилася система забезпечення пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) препаратами інсуліну. Відтепер єдиним платником за препарати інсуліну буде Національна служба здоров'я України (НСЗУ).

Раніше за ліки сплачувала держава шляхом розподілу субвенцій до місцевих бюджетів у регіонах. За новою програмою реімбурсації інсулінів пацієнт має отримати від свого сімейного лікаря направлення до лікаря-ендокринолога. Той, своєю чергою, складає індивідуальний план лікування пацієнта в електронній системі охорони здоров'я і виписує електронний рецепт на інсулін. За цим електронним рецептом пацієнти можуть отримати інсуліни в аптеках, які уклали договір із НСЗУ.

Наприкінці вересня поточного року свою думку про зміни в системі забезпечення пацієнтів із ЦД препаратами інсуліну висловили представники пацієнтських організацій осіб із ЦД, органів державної влади і лікарі-ендокринологи.

**Людмила Петренко,**  
президент Міжнародної діабетичної асоціації України

«Наша пацієнтська спільнота вбачає багато ризиків для хворих на діабет через впровадження нової системи забезпечення інсулінами. По-перше, це пов'язано з гострою нестачею лікарів-ендокринологів у регіонах. Тоді виникає запитання: яким чином пацієнт, який живе в населеному пункті, де такого лікаря немає, зможе отримати план лікування, рецепт на інсулін? Тобто хворий не отримає життєво важливих препаратів! По-друге, протоколи лікування не поновлені, і до початку 2022 року вони не будуть розроблені і затверджені. Це заважає лікарям-ендокринологам скласти план лікування. По-третє, електронний реєстр пацієнтів, що потребують інсулінотерапії, був єдиним для всіх лікарів. З 1 жовтня почнуть працювати більш як 12 електронних систем, і це ризик для захисту персональних даних пацієнтів та ефективної роботи лікарів».



**Наталія Власенко,**  
голова благодійного фонду «Діабетик»



«Сьогодні в Києві налічується понад 15 тисяч пацієнтів, які потребують інсулінотерапії, і є лише приблизно 3 тисячі заповнених планів лікування, а це лише 20%. До 1 жовтня лишилося кілька днів, тобто лікарі просто не встигнуть заповнити всі плани лікування. А це означає, що значна частина пацієнтів не зможе отримати інсулін. Якщо запуск механізму реімбурсації не перенесуть принаймні на місяць, він буде запущений умовно. Попри те що лікарі пройшли необхідне навчання за новою системою ще влітку, у Києві електронну систему охорони здоров'я під'єднали тільки після 15 вересня, тож лікарі-ендокринологи не мали можливості вчасно заповнити плани лікування для всіх пацієнтів».

**Валентина Очеретенко,**  
голова Ради Української діабетичної федерації

«Передусім варто усвідомити, що будь-які зміни у цьому питанні мають покращити становище хворого на діабет або принаймні гарантувати людині право на доступ до інсуліну та мінімізувати ризики для життя. Це не перебільшення, адже відомо: без інсуліну хвора на діабет людина може загинути.

До того ж маємо нагадати, що нині по областях замало аптек уклали договори з НСЗУ на підключення до системи забезпечення інсулінами. Найменшу кількість пропозицій щодо укладання договору подали аптеки таких областей: Кіровоградська — 8, Волинська — 9, Луганська, Чернігівська — 11.

І нарешті, вражає низький рівень поінформованості саме пацієнтів із ЦД. Більшість із тих, хто потребує інсулінотерапії, навіть не знають, як отримати електронний рецепт. Зокрема, що для цього потрібно підписати декларацію із сімейним лікарем, взяти направлення до ендокринолога, відвідати саме того ендокринолога, який має внести план лікування до системи e-health, і отримати електронний рецепт. У березні разом із НСЗУ ми розробили плакати з новим маршрутом отримання інсулінів для інформування пацієнтів. Та жодного плакату в поліклініці я так і не побачила.



На мою думку, сьогодні головним питанням має стати прийняття Національної програми з ЦД. У країнах, де такі програми діють (а це понад 150 країн світу), ефективність використання бюджетних коштів вища, а результати лікування ЦД кращі».

**Дмитро Самофалов,**  
т.в.о. голови НСЗУ

«Проблеми, які зараз підіймають пацієнти з ЦД, — підґрунтя, що створило необхідність передачі плати за інсуліни від субвенції органам місцевої влади до системи реімбурсації та її адміністрування НСЗУ.

За всі роки існування системи субвенцій ми стикалися з проблемою нестачі коштів для закупівлі інсулінів. Система, за якою пацієнт залежить від рішення місцевої влади і фінансової спроможності кожної області, — несправедлива. Сьогодні система охорони здоров'я вже готова до впровадження нового механізму реімбурсації інсулінів. Щодо обліку хворих на ЦД, то нова електронна система охорони здоров'я не потребує жодних реєстрів, оскільки будь-який епізод звернення до медичного закладу вноситься до електронної системи охорони здоров'я».



**Жанна Співак,**

к. мед. н., завідувач ендокринологічного відділення Сумської обласної клінічної лікарні, голова групи експертів з ендокринології управління охорони здоров'я Сумської обласної державної адміністрації



«Нова модель забезпечення інсулінами хворих на діабет у майбутньому має спростити шлях пацієнта в отриманні інсуліну. Але в нашій області електронна система почала працювати лише з 13 вересня поточного року. Тож на сьогодні створено лише 20% лікувальних планів. Також не в усіх медичних закладах нашої області є ендокринолог. Деяким пацієнтам до найближчого спеціаліста — 150 кілометрів, тому є очевидний ризик, що пацієнти не зможуть вчасно відвідати ендокринолога та отримати електронний рецепт на інсулін.

У перспективі ми розраховуємо, що за період від 1 до 3 місяців усі пацієнти будуть внесені в електронну систему охорони здоров'я та отримають електронні рецепти на інсулін».

\*\*\*

В Україні понад 200 тисяч пацієнтів із ЦД потребують інсулінотерапії. Щоб тримати рівень глюкози крові на нормальному рівні, пацієнти з інсулінозалежним діабетом мають пожиттєво робити ін'єкції інсуліну: від 2 до 5 разів на день. Якщо не прийняти препарат вчасно, цукор у крові підвищиться до небезпечного рівня. У довгостроковій перспективі це призводить до тяжких ускладнень серцево-судинної системи, нирок і зору.

Експерти радять пацієнтам із ЦД, які потребують інсулінотерапії, звертатися за направленням до сімейного лікаря і лікаря-ендокринолога вже зараз, щоб отримати необхідний електронний рецепт на препарати інсуліну.

Матеріали надано Be-it Health.  
Докладніше на [www.beithealth.com](http://www.beithealth.com)



# Хвороби порушення вуглеводного обміну: новітні дані

У ході чергового засідання науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога», яке відбулося у вересні 2021 року, багато часу було присвячено захворюванням, зумовленим порушенням вуглеводного обміну. Спікери сфокусували увагу на декількох темах. Зокрема, на змінах поглядів на компенсацію цукрового діабету (ЦД), з акцентом на таке серйозне ускладнення, як гіпоглікемія, на проблемі ожиріння у світі сучасних міжнародних рекомендацій, а також на ролі мікробіоти в розвитку ожиріння і ЦД і можливостях лікування цих патологій.

**Ключові слова:** метаболічні розлади, ожиріння, лікування ожиріння, цукровий діабет, глікемічний контроль, гіпоглікемія, мікробіота.



Темою доповіді незмінного тьютора «Школи ендокринолога», керівника відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктора медичних наук Любові Костянтинівни Соколової стала компенсація ЦД і зміни в погляді на цю проблему.

У рекомендаціях ADA (Американська діабетологічна асоціація) від 2021 року відбулися певні зміни щодо цілей глікемічного контролю для більшості пацієнтів із ЦД (табл. 1).

| Таблиця 1. Цілі глікемічного контролю пацієнтів із ЦД згідно з рекомендаціями ADA 2021 |                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Параметр                                                                               | Ціль терапії    |
| Рівень глюкози в плазмі крові натще                                                    | 4,4-7,2 ммоль/л |
| Рівень глюкози в плазмі крові через 2 год після їди                                    | <10 ммоль/л     |
| Рівень глікованого гемоглобіну (HbA <sub>1c</sub> )                                    | ≤7%             |
| Час у цільовому діапазоні (TIR)                                                        | >70%            |
| Час нижче цільового діапазону (TBR)                                                    | <4%             |

Лікар-ендокринолог має прагнути підтримувати рівень глюкози в плазмі крові натще (ГПН) у межах 4,4-7,2 ммоль/л і рівень глюкози в плазмі крові через 2 год після їди <10 ммоль/л.

Таких значень показників достатньо, щоб рівень глікованого гемоглобіну перебував у цільових межах. Негативні наслідки декомпенсованого внаслідок гіпоглікемії ЦД добре відомі.

Компенсований ЦД – це стан рівноваги між гіперглікемією і ризиком розвитку або розвитком гіпоглікемічних станів. В останніх рекомендаціях додано два дуже важливі параметри: час у цільовому діапазоні (time in range, TIR) і час нижче цільового діапазону (time below range, TBR). Цільовий діапазон для більшості пацієнтів – 3,9-10 ммоль/л. TBR має бути дуже коротким – менш ніж 4%, тобто рівень глюкози в плазмі крові >10 ммоль/л – це краще для контролю ЦД, ніж тривалі затяжні гіпоглікемії.

Минулого року відбулася Рада експертів із проблем гіпоглікемії і шляхів допомоги пацієнтам. Експерти визнали гіпоглікемію поширеною проблемою, з якою стикаються лікарі різних спеціальностей, якщо мають справу з хворими на ЦД.

Отже, група найбільшого ризику розвитку гіпоглікемії – це пацієнти:

- які застосовують похідні сульфонілсечовини (ПСС) та інсулін (особливо НПХ-інсулін);
- із тривалим стажем ЦД, в яких важче розпізнається гіпоглікемія;
- молодшого віку (діти), а також вагітні в першому триместрі вагітності;
- похилого віку з ускладненнями діабету чи супутніми захворюваннями (ниркова, печінкова і серцева недостатність, деменція);
- із високою варіативністю глікемії протягом доби.

**Фактори ризику розвитку гіпоглікемії при ЦД:**

- молодший вік хворих на ЦД 1 типу;
- перший триместр вагітності;
- похилий вік;

- наявність ниркової, печінкової або серцевої недостатності;
- тяжка гіпоглікемія в анамнезі, порушення розпізнавання гіпоглікемії;
- інтенсивний контроль глікемії, якщо пацієнт приймає ПСС та інсулін;
- висока варіативність глікемії.

Висока варіативність глікемії – це прогностичний фактор розвитку гіпоглікемії. Кожен лікар має пам'ятати, що рівень HbA<sub>1c</sub> не завжди може відображати реальну картину компенсації ЦД. Що вища варіативність, то вищий ризик розвитку тяжкої гіпоглікемії. Коли пацієнт не усвідомлює, що входить у гіпоглікемічний стан, і не встигає відреагувати на це, у нього розвивається тяжка гіпоглікемія, яка потребує сторонньої допомоги.

Варіативність глікемії натще є предиктором частоті гіпоглікемії. Що вища варіативність глікемії, то вищий ризик розвитку гіпоглікемії в пацієнтів із ЦД 1 і 2 типу.

Наприклад, якщо в пацієнта одного ранку рівень глюкози в крові становить 5,0 ммоль/л, а наступного ранку – уже 17,0 ммоль/л, без суттєвих порушень дієти, це свідчить про те, що у хворого відбулося дуже різке зниження глікемії вночі. Як результат – організм починає боротися з наслідками різкого зниження рівня глюкози, тому зранку спостерігається високий її рівень.

Рівень HbA<sub>1c</sub> не надає повної інформації про якість контролю ЦД. Оскільки при середньому рівні глюкози (8,6 ммоль/л) або середньому рівні HbA<sub>1c</sub> (7,0%) хворі начебто компенсовані, але варіативність глікемії в таких пацієнтах може бути абсолютно різною (рис.).

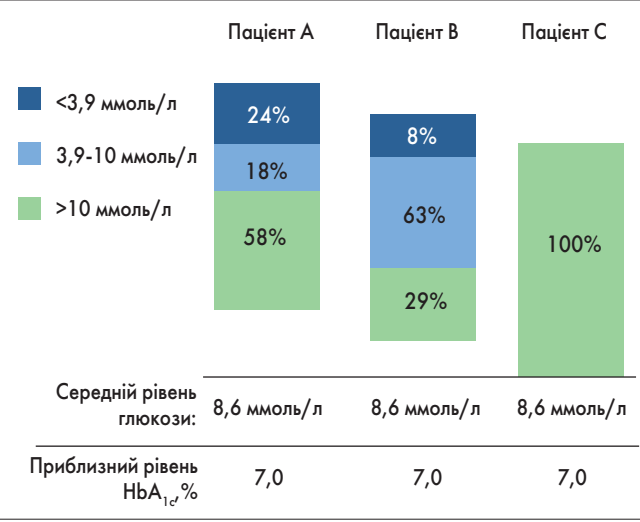


Рис. Порівняння пацієнтів з однаковими середнім рівнем глюкози і рівнем HbA<sub>1c</sub>

Як можна побачити на рисунку, пацієнт А 24% часу перебуває в стані гіпоглікемії, тому для нього прогностично перебіг ЦД буде найгіршим, із розвитком і швидким прогресуванням когнітивної дисфункції у разі COVID-19.

Отже вищезгаданою Народою експертів із метою зменшення ризику розвитку гіпоглікемії було рекомендовано:

- застосовувати в лікуванні ЦД сучасні ЦЗП, що асоціюються з нижчим ризиком розвитку гіпоглікемії: агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1, інгібітори натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2 типу, аналоги інсуліну швидкої (апарт, глюлізин, лізпро) і тривалої дії;
- сприяти ширшому залученню новітніх технологій (безперервний моніторинг рівня глюкози) для діагностики безсимптомних гіпоглікемії;
- під час аналізу даних безперервного моніторингу рівня глюкози приділяти більше уваги TBR.

Сьогодні вже неправильно вважати рівень HbA<sub>1c</sub> єдиним показником контролю ЦД, адже в майже 51% пацієнтів рівень HbA<sub>1c</sub> >7%. HbA<sub>1c</sub> не відображає перенесені епізоди гіпоглікемії або високу варіативність глікемії. Тобто ЦД у пацієнта з рівнем HbA<sub>1c</sub> 7% може бути некомпенсованим через гіпоглікемічні стани. Висока варіативність ГПН значно підвищує ризик розвитку гіпоглікемії, серцево-судинних катастроф і загальної смертності.

Саме тому в міжнародні консенсуси з контролю ЦД було додано показники TIR, відсотка часу, який пацієнт перебуває в межах цільової глікемії 3,9-10 ммоль/л. Наявні дані свідчать, що TIR обернено пропорційно корелює з ризиком розвитку судинних уражень у хворих на діабет. TIR можна використовувати як цільову точку в клінічних дослідженнях ЦД і як показник контролю глікемії в умовах рутинної клінічної практики. Перебування поза межами TIR супроводжується гіпо- або гіперглікемією (табл. 2).

TIR є інформативнішим показником, але його визначення потребує застосування прогресивніших методів визначення рівня глюкози в крові. Кореляція між TIR і CC та загальною смертністю, за даними CGM (Безперервного моніторингу глюкози – Continuous Glucose Monitoring, CGM): що кращий показник TIR, то нижчий рівень смертності. Якщо пацієнт із ЦД 70% часу перебуває в TIR і 10-20% – у стані гіпоглікемії, такий стан вважають задовільним. Дуже важливо звертати увагу на TIR у вагітних, у жінок із гестаційним діабетом для покращення перебігу вагітності і зменшення ускладнень.

Підсумовуючи вищесказане, спікер сформулювала декілька висновків. А саме, що:

- HbA<sub>1c</sub> є золотим стандартом контролю ЦД, а також показником його компенсації, прогнозу перебігу, виникнення мікро- і макроангіопатій, а також інших ускладнень, але він має певні обмеження.
- TIR забезпечує точнішими даними про глікемічний статус пацієнта і допомагає кращому контролю ЦД.
- Збільшення TIR сприяє зниженню ризику судинних ускладнень ЦД.

Продовження на стор. 18.

| Таблиця 2. Відмінності між TIR і рівнем HbA <sub>1c</sub>                              |                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HbA <sub>1c</sub>                                                                      | TIR                                                                                                                                  |
| Оцінюється тільки рівень HbA <sub>1c</sub>                                             | Безперервно оцінюється рівень глюкози в крові                                                                                        |
| 1 раз на 3 міс                                                                         | Оцінюються будь-які періоди часу                                                                                                     |
| Не реєструється варіативність глікемії/гіпо-/гіперглікемії                             | Інформативніший за показник рівня HbA <sub>1c</sub> щодо коливання рівня глюкози в крові, визначає час перебування в безпечних межах |
| Не дає можливості оцінити стан пацієнта безпосередньо після зміни терапії              | Дає можливість оцінити стан пацієнта безпосередньо після зміни терапії                                                               |
| Не завжди характеризує стан, про який повідомляє пацієнт                               | Добре корелює зі станом, про який повідомляє пацієнт                                                                                 |
| Недостатня точність (різні лабораторії, анемія, вік тощо)                              | Достатня точність                                                                                                                    |
| Добре корелює з клінічними наслідками, є результати численних довготривалих досліджень | Кореляція з клінічними наслідками ще не з'ясована, відсутні довготривалі дослідження                                                 |



## Хвороби порушення вуглеводного обміну: новітні дані

Продовження. Початок на стор. 17.

- Оновлені міжнародні керівництва з надання допомоги при діабеті і стандартизований рапорт CGM.
- Відтепер для оптимального контролю ЦД крім рівня HbA<sub>1c</sub> лікарі мають урахувати і TIR.



Лікуванню ожиріння у світі сучасних міжнародних рекомендацій присвятила свій виступ **завідувач кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Аліна Мечиславівна Урбанович**.

На жаль, у світі кількість людей з ожирінням стрімко зростає, не стали виключенням Україна та інші європейські країни. Останніми роками все більш актуальною визначається проблема ожиріння у дітей і підлітків, і ми розуміємо, що згодом вони звернуться до лікаря з низкою захворювань. У переважній більшості випадків ключовою причиною розвитку ожиріння є неправильний спосіб життя. За допомогою опитувальника STEPS, розробленого для Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), було визначено, що в нашій країні в середньому на ожиріння страждає більше жінок, ніж чоловіків; приблизно 34,3% дорослого населення України мають надмірну вагу (ІМТ  $\geq 25$ – $<30$  кг/м<sup>2</sup>) і приблизно 24,8% – ожиріння (ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), із них 30% жінок і 20% чоловіків. У нашій країні ожиріння недостатньо діагностується, багатьма людьми і деякими лікарями не сприймається як хвороба.

Насправді ж із роками ожиріння стає серйозною недугою, і ми не можемо не звертати уваги на цю проблему. Фактично, лише приблизно в 40% осіб з ожирінням воно діагностовано, і менш ніж 20% отримують лікування.

В усьому світі ожиріння вважається хворобою і серйозною проблемою здоров'я, яку недооцінюють у молодому віці, але з кожним роком життя кожний зайвий кілограм загрожує проблемами зі здоров'ям.

Ожиріння аж ніяк не вкладається в поняття здоров'я, адже здоров'я – це стан повного фізичного, психічного і соціального благополуччя. При ожирінні спостерігають порушення регуляції апетиту, аномальний енергетичний баланс, який призводить до розвитку ендокринних порушень, безпліддя, швидкого прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), дисліпідемії. У таких пацієнтів із роками значно зростає ризик розвитку ЦД 2 типу, серцево-судинних захворювань (ССЗ), онкопатології, швидко прогресує остеопороз і значно вища частота синдрому полікістозних яєчників. У багатьох пацієнтів розвиваються виражені депресивні стани. Майже в кожного 2-го хворого виявляють серйозні порушення функції суглобів, адже надлишкова вага – це додаткове навантаження, найперше на колінні суглоби.

Ожиріння – це медичний стан, описаний як надмір маси тіла у формі відкладеного жиру, що може призвести до значного порушення здоров'я. На сьогодні ІМТ, який розраховують за формулою: маса тіла (кг) / зріст<sup>2</sup> (м<sup>2</sup>), є найзручнішим показником надмірної ваги й ожиріння на рівні популяції (табл. 3).

| Таблиця 3. Класифікація ожиріння |                                        |                              |                                  |
|----------------------------------|----------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Класифікація                     | ІМТ, кг/м <sup>2</sup>                 |                              |                                  |
|                                  | Відповідно до міжнародної класифікації | Населення Азійського регіону | Відповідно до японських настанов |
| Недостатня маса тіла             | <18,5                                  |                              | <18,5                            |
| Межі норми                       | $\geq 18,5$ – $<25$                    | $\geq 18,5$ – $<23$          | $\geq 18,5$ – $<25$              |
| Преожиріння                      | $\geq 25$ – $<30$                      | $\geq 23$ – $<25$            |                                  |
| Ожиріння                         | $\geq 30$                              | $>25$                        |                                  |
| I клас                           | $\geq 30$ – $<35$                      |                              | $\geq 25$ – $<30$                |
| II клас                          | $\geq 35$ – $<40$                      |                              | $\geq 30$ – $<35$                |
| III клас                         | $\geq 40$                              |                              | $\geq 35$ – $<40$                |
| IV клас                          |                                        |                              | $\geq 40$                        |

За останнє десятиріччя змінилися підходи лікарів і пацієнтів до цієї дуже серйозної проблеми. За результатами дослідження ACTION IO, проведеного у США, 68% осіб з ожирінням визнають, що це хвороба, і 88% лікарів згодні з цим.

Крім усвідомлення, що ожиріння є захворюванням, відбулися суттєві зміни в його діагностиці, лікуванні й веденні пацієнтів. До 2014 року всі авторитетні міжнародні клінічні настанови були орієнтовані на ІМТ, а з 2014 року всі сучасні рекомендації щодо лікування ожиріння орієнтовані на його ускладнення.

Отже, лікар, до якого звертається по допомогу пацієнт з ожирінням, має провести діагностику всіх супутніх патологій, які могли вже розвинутися. Згідно з результатами обстеження необхідно призначити відповідне комплексне лікування наявних патологічних станів, а також рекомендувати пацієнтові засоби для запобігання розвитку численних ускладнень. Серед останніх є:

### Метаболічні

- Бронхіальна астма.
- НАЖХП.
- Жовчнокам'яна хвороба.
- Безпліддя через:
  - субфертильність;
  - гіпогонадізм (чол.);
  - синдром полікістозних яєчників;
  - ускладнення вагітності.
- Злоякісні новоутворення.
- ССЗ і фактори ризику:
  - інсульт;
  - дисліпідемія;
  - артеріальна гіпертензія;
  - ішемічна хвороба серця;
  - коронарна хвороба серця;
  - тромбоемболія легеневої артерії.
- ЦД 2 типу.
- Тромбоз.
- Подагра.

### Механічні

- Нетримання сечі.
- Остеоартрит колінного суглоба.
- Апноє уві сні.
- Хронічний біль у спині.

### Психічні

- Депресія.
- Тривожність.

Зі збільшенням ІМТ зменшується тривалість життя. Якщо ІМТ  $<25$  кг/м<sup>2</sup>, шанс дожити до 70 років становить майже 80%, якщо від 35 до 40 кг/м<sup>2</sup> – 60%, а вже при ІМТ 40–50 кг/м<sup>2</sup> цей шанс становить лише 50%. За статистичними даними, ожиріння скорочує життя, і водночас схуднення навіть на 5–10% сприяє:

- зменшенню ризику розвитку ЦД 2 типу;
- зменшенню СС смертності;
- покращенню ліпідного профілю крові;
- покращенню артеріального тиску;
- зменшенню тяжкості обструктивного апноє уві сні;
- покращенню якості життя, пов'язаної зі здоров'ям.

Лікар має ставити перед пацієнтом реальні цілі щодо зниження ваги. Згідно з рекомендаціями на початковому етапі це 5–10% упродовж 6 міс, наступним етапом є стабілізація ваги. Навіть після таких незначних змін пацієнт розуміє, що він може контролювати масу свого тіла, свої харчові звички, і це допомагає йому почуватися краще і бути активнішим.

### Основні етапи лікування ожиріння

- Корекція способу життя.
- Фармакотерапія.
- Хірургічне втручання.

На першому етапі проводиться активна робота з психологом, психіатром, дієтологом, ендокринологом, спрямована на формування й закріплення здорових

харчових звичок. Усі міжнародні протоколи рекомендують для закріплення результату займатися певним видом спорту, наприклад йогою. Важливим є самоконтроль (ведення щоденників прийому їжі, підрахунок калорію); управління стресом; регулярна фізична активність (ходьба); управління сном (робота з психологом, психіатром).

Для фармакотерапії ожиріння використовують:

- орлістат;
- ліраглутид у дозі 3,0 мг;
- фентермін/топірамаат (спричинює залежність, заборонений у країнах Європи більш ніж 10 років тому);
- налтрексон/бупропіон.

Як засіб хірургічного втручання застосовують баріатричну хірургію.

Згідно зі згаданим дослідженням ACTION IO майже 80% осіб з ожирінням робили хоча б одну серйозну спробу схуднути, і лише 11% із них вдається зберегти  $\geq 5\%$  втрати маси тіла впродовж  $\geq 1$  року. На думку медиків, тільки 35% пацієнтів з ожирінням дійсно докладали зусиль для схуднення і в 30% ці зусилля мали успіх.

Ожиріння – серйозне хронічне захворювання, схильне до рецидиву і прогресування, воно пов'язане з багатьма супутніми захворюваннями і ускладненнями. Зменшення маси тіла може покращити перебіг захворювань, пов'язаних з ожирінням. Що більшою є втрата маси тіла, то значнішим є зниження ризику розвитку ускладнень цієї патології. Ожиріння потребує тривалого лікування.

Фармакотерапію рекомендується застосовувати в осіб з ІМТ  $\geq 30$  або  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> і супутнім захворюванням, пов'язаним із надлишковою вагою. Фармакотерапію потрібно застосовувати тривало не лише для продовження зменшення маси тіла, а й для підтримання досягнутого. Перший курс фармакотерапії має тривати не менше 3 міс, оскільки впродовж першого міс не завжди вдається досягти цілі.



**Керівник відділу амбулаторно-профілактичної допомоги ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Валерія Леонідівна Орленко** представила увазі учасників заходу декілька дуже цікавих лекцій, в одній з яких розповіла про роль мікробіому в розвитку ендокринних захворювань.

Мікробіотою називають сукупність усіх мікроорганізмів, які населяють тіло людини. Мікробіом – сукупність усіх генів цих мікроорганізмів. Сьогодні мікробіоту розглядають як метаболічно активний орган, а кишечнику приділяють особливу увагу, оскільки від гормонів, біологічно активних речовин, цитокінів, що секретируються в кишечнику, від стану мікробіоти залежить здоров'я людини.

У людському організмі налічується понад 10 тис видів бактерій. Так, на одну клітину припадає приблизно 10 бактерій, але вони настільки малі, що масова частка всіх мікроорганізмів становить приблизно від 1 до 3% маси тіла.

У геномі людини міститься 22 тис генів, що кодують білки для регуляції метаболізму. Мікробіом додає ще приблизно 8 млн унікальних бактеріальних генів. Саме за геномом ми можемо адекватно оцінити «профіль квартирантів» нашого кишечника і те, як працює наша мікробіота.

Якщо порівнювати людську ДНК, то вона однакова майже в 99,99% світової популяції, але мікрофлори кишечника це не стосується – тут збіг становить менше 10%. Немає якогось основного складу мікроорганізмів, які виконують певні функції, можуть траплятися різні поєднання бактерій. Склад мікробіоти людини залежить від регіону проживання, дієти і низки інших чинників.



Мікробіота кишечника через деякий час пристосовується до того типу їжі, яку споживає людина. Під час перетравлення їжі мікроорганізмами виділяються метаболіти. Вони визначають стан здоров'я і можуть призводити до ендокринних порушень. У країнах із високим рівнем доходів, в яких раціон жителів багатий на білки і жири тваринного походження, у мікробіоті більше бактерій роду *Bacteroides*, а в мікробіоті мешканців економічно бідніших регіонів, де основою раціону здебільшого є рослинні продукти, багаті на складні вуглеводи, переважають види роду *Prevotella*.

Вирішальним у формуванні мікробіоти є дитячий вік. Фізіологічні пологи і грудне вигодовування забезпечують колонізацію організму дитини необхідними мікроорганізмами.

Основні функції мікробіоти: захисна, травна, імунна. У разі утворення великої кількості токсинів унаслідок життєдіяльності мікробіоти може розвиватися метаболічна ендотоксемія, коли токсин крізь епітеліальний кишковий бар'єр проникає в кров. Метаболічна ендотоксемія і токсини є надзвичайно важливими факторами активації імунної системи, які можуть провокувати або посилювати системне запалення, що виникло на тлі інших захворювань. Наявність у раціоні надто жирних страв, солодощів, здоби, рафінованих продуктів призводить до порушення мікрофлори кишечника. Через деякий час, коли мікроорганізми пристосуються до жирної їжі, вони виділятимуть надзвичайно токсичні метаболіти, які транслокуватимуться в кров і тканини, що матиме негативні наслідки, зокрема у вигляді ендокринних захворювань.

Сигнали зі шлунково-кишкового тракту (ШКТ) здатні впливати на харчову поведінку, енергетичний гомеостаз і масу тіла. Backhed та співавт. у своєму дослідженні довели, що кишкова мікробіота – одна з ключових причин набору ваги й розвитку ожиріння.

Сьогодні мікробіоту вважають одним із чинників розвитку метаболічного синдрому. Гіперглікемія, жирна їжа спричиняють підвищення рівня ліпополісахаридів, бактеріальних ліпополіпротеїнів, порушення цілісності епітеліальної стінки та метаболічної ендотоксемії. Це сприяє активації імунних клітин, Toll-подібних рецепторів (TLRs – Toll-like receptors), що призводить до розвитку серцево-судинних і інших ускладнень, а також до мутації клітин. Тому ожиріння на тлі порушень мікробіоти може бути фактором ризику розвитку онкологічних захворювань.

Важливо розуміти, що метаболіти, які синтезуються під час перетравлення мікроорганізмами їжі, формують нашу харчову поведінку. Зі ШКТ через нервові шляхи мозок отримує імпульси, які вказують, яку саме людина хоче вживати їжу: солодку, гостру, жирну тощо. При зміні складу мікробіоти харчові звички людини також змінюються. Метаболіти, що утворюються внаслідок життєдіяльності мікробіоти, впливають на синтез інкретинів та інших гормонів, у тому числі серотоніну.

Основні важливі для організму людини метаболіти, що утворюються внаслідок життєдіяльності мікробіоти:

1. Коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) – стимулюють ліпогенез, глюкогенез, мають протизапальну дію.
  2. Жовчні кислоти (ЖК) (передусім вторинні) – активують рецептори TGRs, які призводять до підвищеного вивільнення енергії, унаслідок чого м'язи починають активно поглинати глюкозу. Це виявляє захисну дію від інсулінорезистентності (ІР).
  3. Ліпополісахариди – мають протизапальну дію.
- Для того щоб утворювалися корисні метаболіти, особливо КЛЖК, пропіонат, бутират, ацетат, раціон має містити складні рослинні полісахариди. За нормальної кількості метаболітів синтезується достатня кількість енергетичного субстрату для клітин і органів, у тому числі м'язової тканини, серця, нирок, адекватно регулюється рівень рН, моторна і секреторна функції кишечника.

КЛЖК здатні пригнічувати проліферацію пухлинних клітин, регулюють здатність лейкоцитів виробляти нормальну кількість прозапальних цитокінів і мігрувати у вогнище запалення, стимулюють синтез еукаріотичними клітинами муцинів і речовин з антимікробною активністю, а також є основним джерелом енергії для епітелію кишечника, підтримують цілісність його бар'єра і сприяють регенерації пошкоджень.

КЛЖК хімусу:

- бутанова кислота – основне джерело енергії для кишкового епітелію, а метанова і пропанова кислоти – субстрати для глюконеогенезу і ліпогенезу в печінці;
- є сигнальними молекулами, які взаємодіють зі специфічними, пов'язаними з G-білком рецепторами GPR41(FFAR3) і GPR43(FFAR2);
- ацетат переважно активує рецептори FFAR2 *in vitro*: пропіонат з однаковою активністю зв'язується з рецепторами FFAR2 і FFAR3; а бутират переважно взаємодіє з рецепторами FFAR3;
- регулюють синтез інкретинів (їх низький рівень призводить до розвитку метаболічного синдрому, ЦД, кардіоваскулярних ускладнень, депресивних станів);
- зменшують проникність кишкової стінки, виявляють протизапальну дію.

ЖК:

- сигнальні молекули, що взаємодіють із різними внутрішньоклітинними і трансмембранними рецепторами – FXR (фарнезоїдний X-рецептор), TGR5, із рецептором вітаміну D, конститутивним андростан-рецептором (CAR), прегнан X-рецептором (PXR), мускариновим рецептором, сфінгозин-1-фосфатним рецептором 2 (SIPR2). Призводять до активації:
  - FXR – зниження експресії гена проглюкагону і синтезу глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) L-клітинами кишечника і вплив на гомеостаз глюкози і чутливість тканини до інсуліну;
  - TGR5 – потенціювання глюкозостимульованої секреції інсуліну шляхом активації механізму цАМФ/ПКА (цАМФ-залежна протеїнкіназа А), синтезу ДПП-1 клітинами кишечника або переключення альфа-клітин при гіперглікемії із синтезу глюкагону на синтез ДПП-1 за рахунок активації прогормону конвертази-1 (PC1).
- Серед представників *Firmicutes* при ЦД 2 типу спостерігали зменшення частоти мутації генів, що кодують основні ферменти метаболізму ЖК, якщо порівняти з контрольною групою.
- У разі ЦД 2 типу зменшується вміст бутират-продукувальних мікроорганізмів і збільшується число сульфат-продукувальних бактерій, які утилізують таурин. Надзвичайно важливою є адекватна секреція інкретинів. Інкретини ГПП-1, глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (ГІП), ГПП-2, пептид тирозин-тирозин (ПТТ):
- бутират запобігав розвитку ожиріння та ІР в мишей на дієті з високим вмістом жиру за рахунок стимуляції експресії Pgc-1α;
  - у мишей без FFAR3 пропіонат і бутират знижували апетит, стимулювали вироблення інкретинів, запобігаючи збільшенню маси тіла і розвитку ІР;
  - другий механізм – стимуляція синтезу ГПП-1 і ПТТ КЛЖК шляхом активації FFAR2;
  - бутират безпосередньо активує експресію генів, задіяних у глюконеогенезі в клітинах кишечника, за допомогою цАМФ-залежного механізму.

Бактерії кишечника здатні впливати на вагу за таким механізмом:

- при переробці пребіотичних волокон бактерії виділяють КЛЖК, які посилюють сигнал про те, що їжі достатньо, у відповідь на цей сигнал посилюється моторика ШКТ – їжа переміщається по ШКТ швидше, отже, часу для вилучення калорій менше;
  - з іншого боку, якщо КЛЖК недостатньо, моторика ШКТ сповільнюється, оскільки тіло сигналізує: мало їжі, потрібно збільшити поглинання калорій.
- Кишкові бактерії виробляють достатню кількість КЛЖК лише тоді, коли харчуються складними вуглеводами, зокрема пребіотичними волокнами. У такому разі моторика кишечника посилюється, поглинання калорій зменшується. Коли організм отримує сигнал «Ми голодуємо!», травна система переходить у режим активного поглинання: робить усе можливе, щоб отримати якомога

більше з їжі. Цей механізм – одна з фундаментальних причин ожиріння.

Мікробіота чинить вплив і на функцію щитоподібної залози (ЩЗ). Так, вона впливає на всмоктування йоду, який може бути токсичним для мікробіоти. Відомо, що в пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) відбуваються зміни складу мікробіоти. Синдром «негерметичної» кишки, спричинений бактеріальним запаленням, прямо корелює з АІТ. Мікробіота бере участь у рециркуляції естрогенів, а склад мікробіоти різний у чоловіків і жінок. Також встановлено, що фенотрансплантація призводить до регресу тиреоїдних захворювань у пацієнтів з ожирінням.

Деякі представники мікробіоти можуть зумовлювати накопичення йоду, що спричинює розвиток аутоімунних захворювань, АІТ і хвороби Грейвса. Тому патологія ЩЗ також потребує нормалізації складу мікробіоти. Порушення утворення вторинних ЖК призводитиме до порушення синтезу гормонів ЩЗ і розвитку її дисфункції.

Дисбактеріоз, порушення синтезу лептинів, збільшення вироблення гормонів, що посилюють апетит, – усі ці зміни можуть виникати при дисбіозі. Дисбіоз також може призводити до збільшення вироблення гормонів стресу: адреналіну і норадреналіну, що негативно впливає на наднирники. Тривалий дисбіоз здатен стати причиною імунологічних порушень і, як результат, розвитку аутоімунного процесу і ЦД 1 типу. При цьому показано, що ризик розвитку ЦД зростає з кожним курсом антибіотикотерапії (пеніциліни, цефалоспорины, макроліди, фторхінолони).

Кожному лікарю при призначенні будь-якої схеми лікування необхідно пам'ятати про захист мікробіоти від шкідливого впливу препаратів і нормалізацію її складу.

Необхідно рекомендувати пацієнту вживати пребіотики (харчові волокна) і пробіотики (живі мікроорганізми – лакто- або біфідобактерії). Пробиотики і пребіотики позитивно впливають на мікробіоту кишечника і сприяють нормалізації синтезу інкретинів, інсуліну і зменшенню ІР. На мікробіоту кишечника впливають також цукрознижувальні препарати (ЦЗП). Так, метформін через GPR впливає на L-клітини і стимулює вироблення інкретинів, сприяє зменшенню метаболічної ендотоксемії і кількості ліпополісахаридів.

Так, призначення лактобактерій сприяє:

- створенню захисного бар'єру на слизовій кишечнику;
- участі в пристінковому травленні та утилізації харчових часточок;
- участі в конкурентній адгезії з патогенними мікроорганізмами;
- активізації всмоктуванню вітаміну D, кальцію і заліза;
- синтезу амінокислот, білків, вітамінів К, В (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>);
- стимуляції розмноження і підвищення активності імунних клітин (В-лімфоцитів, макрофагів, моноцитів), синтезу інтерферону;
- участі у видаленні токсинів (індол, скатол), зв'язуванні токсичних хімічних сполук, що мають канцерогенні властивості.

Призначення біфідобактерій чинить таку дію:

- метаболічну: продукти метаболізму (молочна кислота і перекис водню) закисяють середовище кишечника, знижуючи рівень рН. Пригнічується життєдіяльність патогенних бактерій (протей, збудники гострих кишкових інфекцій);
  - синтезувальну: синтез гуморальних факторів захисту – лізоциму і речовин з антибіотичною активністю – реутерину, антарицину, лактоцидину, лактоліну;
  - імуномодульовальну: вплив на окремі зони лімфоїдної тканини, стимуляція яких посилює вроджені імунні реакції клітинного і гуморального імунітету як кишечника, так і всього організму;
  - протипухлинну: виділення речовин, які інгібують розвиток пухлинних клітин, стимуляція імунних клітин.
- Таким чином, впливаючи на мікробіоту шляхом призначення як пробіотиків, так і пребіотиків, ми можемо досягти успіху в лікуванні і профілактиці ендокринної патології.

Підготувала **Юлія Золотухіна**



## Піоглітазон

## A full-body photograph of a middle-aged man with a mustache, smiling and giving a thumbs-up. He is wearing a blue V-neck sweater over a checkered shirt, tan trousers, and brown leather shoes. He stands next to a white podium that has the letters 'OK' and a registered trademark symbol on it. The background is white.



- |   |                                                                                        |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Зручне дозування 15, 30, 45 мг                                                         |
| 2 | Можливість комбінування з усіма класами ПЦЗП <sup>1</sup>                              |
| 3 | Потрійна комбінована терапія з метформіном та похідними сульфонілсечовини <sup>2</sup> |

# ІНСУЛІНОТЕРАПІЯ



Виробник:  
ТОВ «Кусум Фарм»  
Україна, м. Суми  
Тел.: 0(44) 495 82 88  
[www.kusum.ua](http://www.kusum.ua)

Дані щодо діючої речовини: піоглітазон.

1. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021, American Diabetes Association, *Diabetes Care* 2021 Jan; 44 (Supplement 1): S111-S124. 2. Згідно з інструкцією для медичного застосування РП: №UA/11871/01/01, № UA/11871/01/02, № UA/11871/01/03.



# Ефективність терапії піоглітазоном неалкогольного стеатогепатиту в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і без нього

**Піоглітазон ефективний як засіб довготривалої терапії хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) у поєднанні з предіабетом або цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Оскільки досі неясно, як наявність ЦД 2 типу впливає на ефективність препарату, було проведено проспективне порівняльне дослідження (n=101) з вивчення метаболічних і гістологічних відповідей на піоглітазон у пацієнтів із НАСГ і предіабетом і у хворих на НАСГ і ЦД 2 типу. Результати цього дослідження показали, що піоглітазон однаково ефективний як у пацієнтів із ЦД 2 типу, так і без нього, але зниження вираженості фіброзу і підвищення чутливості клітин печінки до інсуліну були вираженішими у хворих на ЦД 2 типу. Тому необхідні подальші дослідження для визначення механізмів, за допомогою яких піоглітазон ефективніший у лікуванні захворювань печінки саме в пацієнтів із ЦД 2 типу.**

**Ключові слова:** жирова дистрофія печінки, НАЖХП, стеатоз, піоглітазон, резистентність до інсуліну, тіазолідиніони.

Неалкогольний стеатогепатит — важлива проблема охорони здоров'я в усьому світі. Механізм розвитку захворювання поки що до кінця не вивчений, але, імовірно, ЦД 2 типу збільшує ризик розвитку НАСГ і фіброзу. Незважаючи на ці спостереження, немає робіт, в яких би порівнювали ефективність фармакотерапії в групі пацієнтів із НАСГ з/без ЦД 2 типу.

Результати недавнього дослідження в когорті пацієнтів із гістологічно підтвердженим НАСГ і предіабетом або ЦД 2 типу продемонстрували, що гістологічна відповідь на піоглітазон становила 60%. Проте результати інших досліджень показали, що пацієнти з ЦД 2 типу не досягнули первинної кінцевої точки, незважаючи на зниження вираженості фіброзу. Ця обставина призвела до суперечок у питаннях ефективності піоглітазону. Тому порівняльне дослідження метаболічної і гістологічної дії піоглітазону у хворих на НАСГ з/без ЦД 2 типу могло б значуще вплинути на особливості ведення таких пацієнтів.

## Пацієнти і методи

У дослідженні, яке тривало з 2008 по 2014 рік, узяв участь 101 пацієнт (віком від 18 до 70 років) із гістологічно підтвердженим НАСГ в поєднанні з предіабетом (n=49) або ЦД 2 типу (n=52). Діагноз предіабету або ЦД 2 типу встановлювали на підставі анамнезу захворювання, рівнів глюкози натще, глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) і результатів перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ) відповідно до рекомендацій Американської діабетологічної асоціації (ADA). Критерії виключення: зловживання алкоголем (еквівалент спирту  $\geq 30$  мл/добу в чоловіків і  $\geq 20$  мл/добу в жінок); будь-яке інше захворювання печінки, крім НАСГ (вірусний або аутоімунний гепатит, гемохроматоз, хвороба Вілсона, медикаментозно-індукований гепатит); ЦД 1 типу; клінічно значущі захворювання нирок, легень і серцево-судинної системи в анамнезі.

## Дизайн дослідження

Пацієнти були випадковим чином поділені на 2 групи. Перша група стартувала з 30 мг піоглітазону щодня з подальшою титрацією дози до 45 мг/добу протягом 2 місяців. Друга група отримувала плацебо. Тривалість прийому становила 18 місяців. Усі учасники були консультовані щодо модифікації способу життя і зниження добової калорійності їжі (на 500 ккал). До початку прийому препаратів і після його закінчення пацієнтам проводили такі дослідження: магнітно-резонансна протонна спектроскопія печінки (H-MRS), еуглікемічний гіперінсулінімічний клемп-метод, ПГТТ, подвійна енергетична рентгеновська абсорбціометрія (DXA), біопсія печінки.

Всімдесять три учасники, які завершили 18-місячний курс, увійшли до подальшого лонгitudинального спостереження. Пацієнтам було запропоновано взяти участь у подальшій 18-місячній відкритій фазі дослідження із застосуванням піоглітазону. Через 36 міс від початку спостереження пацієнтам повторно були проведені: ПГТТ, DXA і біопсія печінки.

## Печінкові результати

Первинна кінцева точка була визначена як зменшення активності НАСГ не менш ніж на 2 бали без прогресування фіброзу. Вторинними кінцевими точками були розрішення НАСГ і поліпшення індивідуальних гістологічних показників. У кінці дослідження всі біопсійні зразки вивчалися досвідченим патологом, який не знав анамнез пацієнта, історію фармакотерапії та результати попередніх обстежень. Діагноз встановлювали на підставі стандартних гістологічних критеріїв.

## Отримані результати

Пацієнти з НАСГ були рандомізовані за клінічними і гістологічними характеристиками, а також наявністю ЦД 2 типу або предіабету. За віком хворі на ЦД 2 типу були трохи старші пацієнтів із предіабетом (54 $\pm$ 8 проти 47 $\pm$ 12 років;

p=0,001), але всі учасники спостереження були порівнянними за гендерною приналежністю, індексом маси тіла (ІМТ) і загальним умістом жиру. Як і очікувалося, у пацієнтів із ЦД 2 типу зазначали вищу концентрацію глюкози натще (137 $\pm$ 31 проти 106 $\pm$ 8 мг/дл; p<0,001), HbA<sub>1c</sub> (6,9 $\pm$ 1,0 проти 5,7 $\pm$ 0,5%; p<0,001) і тенденцію до вищих концентрацій інсуліну в плазмі натщесерце (15 [8–22] проти 10 [6–16] мкМО/мл; p=0,07).

Чутливість до інсуліну була знижена в обох групах на всіх тканинних рівнях, але більш значуще — у пацієнтів із ЦД 2 типу. Внутрішньопечінковий вміст тригліцеридів (ВПТ) був порівняним в обох групах, також не зазначалося будь-яких відмінностей у рівнях [аспартатамінотрансферази] АСТ або [аланінамінотрансферази] АЛТ. Проте в пацієнтів із ЦД 2 типу спостерігали більш виражені запалення й фіброз.

## Гістологічні результати після лікування піоглітазоном

На тлі лікування піоглітазоном первинної кінцевої точки однаковою мірою досягли пацієнти з предіабетом і ЦД 2 типу (60 проти 70% відповідно). Аналогічний ефект спостерігали і в групі плацебо (48 проти 46%). Однак розрішення НАСГ після терапії піоглітазоном було статистично достовірним тільки в пацієнтів із ЦД 2 типу (60 проти 16%; p=0,002), чого не спостерігалось в пацієнтів із предіабетом (55 проти 29%; p=0,12).

Загалом зміни проявів НАСГ в обох групах учасників — із ЦД 2 типу і предіабетом — після 18 міс терапії піоглітазоном виявилися аналогічними. Щодо індивідуальних гістологічних параметрів (стеатоз, запалення, балонна дистрофія і фіброз) також спостерігали схожу відповідь в обох групах. Однак після детальнішої гістологічної оцінки було виявлено, що лише в групі пацієнтів із ЦД 2 типу відбувалося статистично значуще поліпшення фіброзу після 18 міс прийому піоглітазону, якщо порівнювати з плацебо (-0,5 $\pm$ 0,9 проти 0,2 $\pm$ 1,2; p=0,042), чого не спостерігали в пацієнтів із предіабетом (-0,4 $\pm$ 0,9 проти -0,2 $\pm$ 0,7; p=0,66). Ця різниця пояснювалася переважно тенденцією до швидшого прогресування фіброзу у хворих на ЦД 2 типу, які отримували плацебо. Поліпшення стеатозу після терапії піоглітазоном було аналогічним у пацієнтів із ЦД 2 типу і предіабетом. Однак тільки в пацієнтів із ЦД 2 типу спостерігали значно кращий результат щодо запалення і балонної дистрофії проти плацебо.

## Зміни клінічних показників після терапії піоглітазоном

У пацієнтів із предіабетом не було виявлено значних змін рівня глюкози в плазмі натще або HbA<sub>1c</sub>. Зміни рівня АЛТ в плазмі були помірними і статистично недостовірними. Водночас застосування піоглітазону в пацієнтів із предіабетом було асоційоване зі значущим зниженням рівня інсуліну в плазмі і суттєвим збільшенням рівня адипонектину в плазмі проти плацебо.

У хворих на ЦД 2 типу терапія піоглітазоном супроводжувалася значнішим поліпшенням рівнів глюкози в плазмі натще, HbA<sub>1c</sub>, амінотрансфераз і фрагментів цитокератину-18 у плазмі, якщо порівняти з пацієнтами з ЦД 2 типу з групи плацебо. Але при порівнянні взаємозв'язку між лікуванням піоглітазоном і статусом діабету тільки для рівнів глюкози плазми та інсуліну через 2 год після ПГТТ було показано значний взаємозв'язок між ефектом піоглітазону і наявністю діабету 2 типу.

## Зміни рівня ВПТ і чутливості до інсуліну на тлі терапії піоглітазоном

В обох групах пацієнтів на H-MRS було показано аналогічне зниження вмісту ВПТ після лікування піоглітазоном. У групах плацебо (ЦД 2 типу і предіабет) були отримані аналогічні результати незалежно від вихідного рівня (дефіцит 500 ккал). Чутливість до інсуліну клітин печінки і скелетної мускулатури однаково покращилася в групах пацієнтів із ЦД 2 типу і предіабетом. Лише в жирових клітинах чутливість до інсуліну підвищилася більш значуще в пацієнтів із ЦД

2 типу, але в обох групах було зазначено пригнічення вироблення вільних жирних кислот (англ. free fatty acid, FFA).

Більшість показників у групах плацебо впродовж 18 міс були аналогічними (предіабет / ЦД 2 типу) незалежно від вихідних значень. Однак у хворих на діабет зазначалося вираженіше, але статистично недостовірне зниження чутливості до інсуліну.

## Довгострокові ефекти після лікування піоглітазоном

Загалом 63 пацієнти пройшли 36-місячне спостереження. Із них 34 було рандомізовано в групу піоглітазону (18 — із ЦД 2 типу і 16 — із предіабетом). Антропометричні, клінічні та гістологічні зміни в цих пацієнтів після 18-місячної терапії зберігалися й через 36 міс в обох групах.

## Обговорення результатів

Чинні гайдлайни припускають, що прийом піоглітазону покращує гістологічні характеристики печінки в пацієнтів із НАСГ і з/без ЦД 2 типу. Однак прямого порівняння раніше не проводилося. У наведеній роботі були продемонстровані аналогічні результати в пацієнтів із предіабетом / ЦД 2 типу, але з деякими важливими застереженнями, пов'язаними з тяжчим перебігом НАСГ на тлі ЦД 2 типу. Найважливіший висновок дослідження полягає в тому, що пацієнти з предіабетом і НАСГ отримують майже таку саму користь від терапії піоглітазоном, як і хворі з ЦД 2 типу.

У пацієнтів із ЦД 2 типу під час гістологічного дослідження печінки був зазначений значно вищий ступінь запалення і фіброзу. Ба більше, через 18 міс спостереження в пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігали тенденцію до більшого прогресування фіброзу у хворих на ЦД 2 типу. Чи є такий несприятливий прогноз при ЦД 2 типу наслідком гіперглікемії або результатом дії іншого невідомого механізму, залишається дискусійним питанням. У наведеному аналізі пацієнти з ЦД 2 типу також мали тяжчу інсулінорезистентність, що є ще одним потенційним фактором прогресування НАСГ за наявності ЦД 2 типу.

Через тяжче захворювання печінки і швидше його прогресування очікувалося, що пацієнти з ЦД 2 типу отримають більше користі від терапії піоглітазоном. Однак результати дослідження показали, що реакція пацієнтів із предіабетом і ЦД 2 типу була схожою. Також були зазначені деякі клінічно важливі відмінності, які потребують подальшого вивчення. Підвищення чутливості жирових клітин до інсуліну на тлі терапії піоглітазоном було значнішим у хворих на ЦД 2 типу, хоча в обох групах пацієнтів було виявлено аналогічне пригнічення FFA. Відповідно, було зазначено значніше поліпшення ознак НАСГ, запалення і балонної дистрофії в пацієнтів із ЦД 2 типу.

Зменшення ознак фіброзу після 18 міс прийому піоглітазону виявилось аналогічним у пацієнтів із предіабетом і ЦД 2 типу. Але якщо порівняти з плацебо, воно було статистично значущим тільки в групі ЦД 2 типу. Із цього можна зробити висновок, що за відсутності лікування в пацієнтів із діабетом 2 типу фіброз прогресує швидше навіть упродовж відносно короткого терміну (18 міс). Це узгоджується з попередніми дослідженнями. Гістологічні зміни після прийому піоглітазону були аналогічними після 6; 18; 24 і навіть 36 міс терапії.

Роль гіперглікемії в розвитку і прогресуванні НАСГ залишається нез'ясованою. Терапія піоглітазоном асоційована із суттєвим поліпшенням глікемічного контролю у хворих на діабет 2 типу, але без значних змін глікемії і рівня HbA<sub>1c</sub> у пацієнтів із предіабетом. Утім поліпшення гістологічних параметрів зазначено в обох групах. Це означає, що вплив піоглітазону на глікемічний контроль може грати меншу роль у гістологічній відповіді при НАСГ, ніж лікування інсулінорезистентності.

Отже, можна стверджувати — терапія піоглітазоном асоційована з позитивною відповіддю в групах пацієнтів із ЦД 2 типу і предіабетом. Ці результати дають підстави припустити, що піоглітазон може забезпечувати однакові метаболічні і гістологічні переваги для пацієнтів із НАСГ і предіабетом / ЦД 2 типу. Більш значне поліпшення ознак НАСГ може вказувати на специфічні механізми дії піоглітазону в популяції хворих на ЦД 2 типу. Хоча вплив на фіброз аналогічний в обох групах, піоглітазон може гальмувати його прогресування, що спостерігається за наявності ЦД 2 типу. Ці відмінності потребують подальшого вивчення в рамках масштабніших досліджень.

Реферативний огляд статті Fernando Bril et al. Response to Pioglitazone in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With vs Without Type 2 Diabetes.

Підготувала Ірина Чумак



# Діагностична роль мелатоніну в покращенні ведення хворих з інсулінорезистентністю

**Синдром інсулінорезистентності (ІР) об'єднує низку патологічних станів і дуже часто спостерігається в практиці лікарів різних спеціальностей. Відомо, що корекція ІР асоційована з модифікацією способу життя і обмежена впливом невеликої кількості медикаментів. Останнім часом з'явилися наукові дані, що пов'язують синдром ІР з дефіцитом мелатоніну, який можна визначити лабораторно під час піку його секреції вночі. Вчені шукають сьогодні нові можливості зменшити ІР, а отже, запобігти розвитку цукрового діабету (ЦД), атеросклеротичним змінам судин, ожирінню. Саме про це йшлося в доповіді доцента кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), кандидата медичних наук Марини Іванівни Бобрик, яку вона презентувала в рамках науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога» в листопаді 2021 року.**

**Ключові слова:** інсулінорезистентність, мелатонін, цукровий діабет 2 типу, HOMA-IR, предіабет, проінсулін інтактний, мелатонін у слині, відновлення бета-клітин, скринінг, гестаційний цукровий діабет, ожиріння.



M.I. Бобрик

Синдром ІР розвивається внаслідок зниження чутливості жирової, м'язової тканин і печінки до інсуліну, у результаті чого виникає гіперінсулінемія з порушенням вуглеводного, ліпідного і пуринового обміну.

**Необхідно пам'ятати.** ІР не лише пов'язана з розвитком предіабету і ЦД, але й є однією з ключових ланок патогенезу серцево-судинних захворювань, неалкогольної жирової хвороби печінки, синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), гестаційного діабету та ін.

Варто зауважити, що ІР не завжди є патологічною. Фізіологічне зниження чутливості до інсуліну спостерігається у відповідь на стрес, під час пубертату, вагітності, а також в осіб похилого віку.

Загалом, фактори ризику розвитку ІР поділяють на внутрішні й зовнішні. **Внутрішні:** генетична схильність; субклінічне запалення жирової тканини з виділенням адипокінів; дисфункція щитоподібної залози (гіпер-/гіпотиреоз); слабкість префронтальної кори головного мозку; порушення секреції мелатоніну. **Зовнішні:** переїдання; дефіцит сну; гіподинамія; дефіцит міді; дефіцит вітаміну D.

В останній версії Стандартів медичної допомоги при діабеті Американської діабетологічної асоціації (ADA) за 2021 рік опублікована анкета-опитувальник, яка допомагає виявити осіб із групи ризику розвитку діабету. Лабораторне обстеження на предіабет показане особам з індексом маси тіла  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> за наявності:

- хворого на ЦД родича першої лінії;
- серцево-судинної патології в анамнезі;
- артеріальної гіпертензії (АГ) (артеріальний тиск  $\geq 140/90$  мм рт. ст. або лікованої);
- рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності  $< 0,9$  ммоль/л і/або тригліцериди  $> 2,82$  ммоль/л;
- гіподинамії, клінічних проявів ІР (ожиріння тяжкого ступеня, чорного акантозу);
- СПКЯ.

**Частоту обстежень на предіабет визначають індивідуально.** Так, у загальній популяції скринінг починають у віці від 45 років. За нормальних результатів його повторюють кожні 3 роки, а в разі появи нових факторів ризику – частіше. Якщо в пацієнта виявляють предіабет, параметри вуглеводного обміну оцінюють щороку. Жінкам із гестаційним ЦД скринінг проводять кожні 3 роки пожиттєво.

Такі традиційні дослідження, як визначення рівня глюкози та глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) в плазмі крові, мають свої обмеження у використанні для діагностики ІР. Насамперед це пов'язано з високою варіабельністю глікемії та численними факторами, які можуть впливати на рівень HbA<sub>1c</sub>, зокрема взаємодія з ліками (гідрохлортиазид, індапамід, пропранолол), а також неінформативність цього показника в разі серпоподібноклітинної анемії, ферменто- і гемоглобінопатій.

**В умовах реальної клінічної практики для діагностики ІР використовують лабораторні показники:** індекс HOMA (Homeostasis Model Assessment) – HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) і проінсулін інтактний.

HOMA-IR, який широко використовують в епідеміологічних дослідженнях, менш специфічний для індивідуального обстеження. Визначення рівня інтактного проінсуліну, своєю чергою, зручніший і ефективніший спосіб раннього індивідуального виявлення ІР / схильності до ЦД 2 типу.

Підвищення рівня проінсуліну вказує на ІР, а його нормалізація є достовірним підтвердженням ефективності лікування ЦД 2 типу. **Перевагою цього маркера є його висока стабільність.** У разі виявлення підвищення зазначеного показника очікуваний термін розвитку ЦД 2 типу і макросудинних ускладнень становить 2-7 років.

За останні 9 років повногеномні пошуки асоціацій (GWAS) встановили важливу роль генетичних варіацій у локусі гена рецептора мелатоніну (MTNR1B) у регулюванні рівня глюкози в плазмі натще і впливі на ризик розвитку ЦД 2 типу. Це відкриття викликало великий інтерес до мелатонінергічної системи, зокрема до рецептора мелатоніну MT 2 (який кодується MTNR1B).

Уточнення ролі мелатоніну і його рецепторів у гомеостазі глюкози є важливим, оскільки цю речовину широко використовують як лікарські засоби або добавки в багатьох країнах Європи і в США (Karamitri et al., 2019).

ЦД 2 типу часто розвивається на тлі неузгодженості добових ритмів, нічного освітлення, що призводить до часткової або повної блокади синтезу мелатоніну в епіфізі. Саме тому у хворих на ЦД 2 типу циркадний ритм мелатоніну порушений, а його рівень знижений.

В експериментальних моделях ЦД 2 типу було виявлено, що мелатонін сприяє відновленню бета-клітин у підшлунковій залозі, покращує чутливість тканин до інсуліну і зменшує окислювальний стрес (Peschke et al., 2006; Peschke, 2008).

На кафедрі ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця за лабораторної підтримки Медичної лабораторії ДІЛА було проведено власне дослідження взаємозв'язку між рівнем мелатоніну в слині й розвитком ІР.

У дослідження були включені пацієнти віком від 18 років з індексом HOMA  $> 2,5$  і метаболічним синдромом (АГ, абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, предіабет).

Продукція епіфізарного мелатоніну має добовий ритм, досягаючи піку в темний час

добу, тоді як у світлий синтез мелатоніну блокується. Саме тому для достовірного визначення вихідних показників рівень мелатоніну досліджували під час нічного піку (із 2:00 до 3:00). Загалом станом на 28.10.2021 р. було обстежено 53 пацієнти, чий середній вік становив 46 років.

Було встановлено, що середній рівень мелатоніну в слині пацієнтів становив  $9,4 \pm 1,5$  пг/мл (при нормі 10-58 пг/мл). Коефіцієнт детермінації продемонстрував підвищення індексу HOMA при зниженні концентрації мелатоніну в усіх обстежених пацієнтів. Крім того, зниження рівня мелатоніну в слині корелювало з підвищенням рівня тиреотропного гормону (ТТГ).

Нині дослідження ще триває, що згодом допоможе оцінити можливість екстраполяції попередньо отриманих результатів на ширшу популяцію пацієнтів.

**Лабораторне дослідження рівня мелатоніну в слині дає змогу об'єктивно оцінити нічний пік мелатоніну і, у разі його дефіциту, провести необхідну медикаментозну корекцію. Необхідно наголосити, що визначення мелатоніну в слині також необхідне для уникнення передозування лікарськими засобами або дієтичними добавками, які містять мелатонін, що нерідко спостерігається в клінічній практиці.**

Однією з основних переваг визначення мелатоніну в слині в МЛ ДІЛА є зручність, зокрема:

- забір слини пацієнт виконує самостійно в домашніх умовах;
- процес зняття біоматеріалу неінвазивний, простий, безболісний, не потребує участі медичного персоналу;
- у слині концентрація мелатоніну за кімнатної температури зберігається упродовж доби, на відміну від крові, чий період напіврозпаду мелатоніну становить 15-30 хвилин.

Спеціалізований для дослідження контейнер Sarstedt Salivette забезпечує збереження аналіту. Матеріали контейнера не руйнують і не абсорбують на стінки мелатонін навіть у малому об'ємі (достатньо 0,5 мл слини) або низьких концентраціях.

Для отримання точних результатів потрібно:

1. Дотримуватися звичайного режиму засинання.
2. Збирати слину на піку виділення мелатоніну (з 2:00 до 3:00 години ночі).
3. Ураховувати зсув режиму активності неспання.

Практичною метою визначення рівня мелатоніну в слині пацієнтів із ЦД 2 типу є подальша його корекція (Pourhanifteh M.H. et al., 2020; Sun H. et al., 2018).

Таким чином, циркадна система може бути керованою метою для зниження поширеності гіперглікемії та ІР. Доступні на сьогодні результати досліджень показують обнадійливі результати. Водночас лікувальні алгоритми потребують доопрацювання, зокрема визначення ефективних і безпечних доз мелатоніну, а також тривалості терапії для досягнення позитивного впливу на ІР і відновлення бета-клітин.

Підготувала Ганна Кирпач



## ПЕРЕВАГИ ДОСЛІДЖЕННЯ «МЕЛАТОНІН У СЛИНІ»

**ТОЧНІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ГОРМОНУ ЗАБЕЗПЕЧУЄТЬСЯ СТАБІЛЬНІСТЮ ЙОГО КОНЦЕНТРАЦІЇ В СЛИНІ.**

**ВИЗНАЧЕННЯ МЕЛАТОНІНУ НА ПІКУ ВИДІЛЕННЯ (2.00-3.00)**



Спеціальний контейнер забезпечує зберігання біоматеріалу



Зручний забір біоматеріалу (самостійно пацієнтом вдома)



Найкоротші строки в Україні

Гаряча лінія для лікарів: 0 800 219 696

globe icon f icon o icon dila.ua



Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2015 № UA22961 від 11.11.2020. Ліцензія на медичну практику МОЗУ АД № 071280 від 22.11.2012. Аттестат про акредитацію видано до ДСТУ EN ISO 15189:2013 (EN ISO 15189:2012, IOT) № 30001 від 04.09.2020. Акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ МЗ № 014792 від 27.02.2020.



# COVID-19 і ендокринологічні порушення

Нині людство проживає еру нових інфекцій, які вкрай негативно позначаються на якості життя людини. Вплив коронавірусу на ендокринну систему спричинює значні порушення в організмі. Лікарі зіткнулися з новим для них явищем у пацієнтів, які хворіли на COVID-19, – постковідним синдромом. Формування постковідного синдрому часто асоційоване з маніфестацією захворювань, які перебували в організмі в стадії ремісії. Саме цьому загрозливому для здоров’я людини взаємозв’язку присвятила свою доповідь «COVID-19 та ендокринна патологія» на засіданні науково-практичного освітнього проєкту «Школа ендокринолога» керівник відділу амбулаторно-профілактичної допомоги ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. професора В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Валерія Леонідівна Орленко.

**Ключові слова:** COVID-19, тиреотоксикоз, надниркова недостатність, коронавірусна інфекція, постковідний синдром.

Передусім відповімо на такі питання:

- ✓ Чи підвищується в пацієнтів із коронавірусною інфекцією в гострій чи постковідній стадії ризик розвитку ендокринних дисфункцій або захворювань?
- ✓ Чи можуть ендокринні захворювання обтяжувати перебіг коронавірусної інфекції?
- ✓ Які саме ендокринні органи можуть бути органами-мішенями в разі коронавірусної інфекції та чи потребують лікування виявлені дисфункції?
- ✓ Чи потрібно проводити специфічні діагностичні тести для виявлення ендокринних порушень у хворих на коронавірусну інфекцію?

Якщо розглянути основні позалегеневі прояви SARS-CoV-2-інфекції, то серед ендокринологічних найчастішими є погіршення перебігу цукрового діабету (ЦД), уперше виявлений ЦД, гіперглікемія, вторинна недостатність наднирників і тиреотоксикоз (рис.).

В одному з досліджень 2020 року було виявлено, що в пацієнтів після ковідної інфекції можуть зазначатися не лише підвищення рівня гормонів щитоподібної залози (ЩЗ), але й їх зниження (гіпотиреоз), а також порушення функції наднирників (вторинна чи гостра недостатність наднирників) і печінок, інсулінорезистентність, розвиток ЦД 1 типу (Shubham et al., 2020).

Наприкінці 2020 року були опубліковані результати масштабного дослідження. Основний акцент був зроблений на наднирники, ЩЗ, підшлункову залозу (ПЗ), гонади і гіпоталамус із гіпофізом. Дослідники визначили патогенетичні механізми розвитку ендокринних захворювань. Перш за все це інфікування вірусом, який впливає на структуру ендокринного органа

і, як наслідок, порушує його функцію. Наступний механізм – це неспецифічне запалення, із підвищенням рівнів цитокінів, біологічно активних речовин, які сприяють синтезу антитіл, що призводить до імуноопосередкованої відповіді та порушення функції тканин різних органів. У багатьох випробуваннях було зазначено вплив коронавірусної інфекції на репродуктивну систему, особливо в чоловіків (зниження рівня тестостерону).

Сьогодні вже чітко встановлено наявність коронавірус-залежних ендокринопатій.

Для того щоб з’ясувати причину цих порушень, необхідно дослідити патогенез COVID-19. Отже, вірус SARS-CoV/SARS-CoV-2 проникає в клітину людини, з’єднуючись з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ2), які містяться не лише в легенях, а й в різних ендокринних органах. Вірус проникає в клітини за допомогою трансмембранної сериної протеїнази 2 (ТМСП2), що розщеплює спайковий білок на поверхні вірусу. Тому важливим є ступінь експресії АПФ2 і сериної протеази. Під час з’єднання вірусу з рецепторами АПФ2 кількість «вільних» рецепторів зменшується. При взаємодії ангіотензину II з АПФ2 відбувається синтез ангіотензину 1-7, який виявляє вазопротекторний ефект. Він активує вазодилатацію, вазопroteкцію, сприяє зменшенню оксидативного стресу, тобто забезпечує нормальну роботу ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яка допомагає контролювати рівень артеріального тиску (АТ), запобігає виникненню ішемічної хвороби серця

та оксидативного стресу. Зі зменшенням кількості вільних рецепторів до АПФ2 синтез цього проєктивного посередника зменшується (Rev Col Cardiol, 2020).

Рецептори до АПФ2 містяться на різних органах (яєчка, ЩЗ, ПЗ, наднирники). Також важливим є рівень експресії ТМСП2, який є особливо високим у ПЗ, ЩЗ, яєчках.

## Вплив коронавірусів на гіпоталамо-гіпофізарну вісь (ГГВ)

Під час вивчення патогенетичних механізмів вченими було виявлено пряме пошкодження клітин гіпоталамуса і передньої частини гіпофіза, опосередковане пошкодження внаслідок цитокінового шторму і дії медіаторів запалення, а також вироблення антитіл до аденокортикотропного гормону (АКТГ). Встановлено, що коронавірус здатен продукувати білки, подібні до АКТГ. Утворення антитіл до АКТГ призводить до зниження рівня останнього і минулої недостатності наднирникових залоз (ННЗ). Базальний рівень кортизолу сироватки може слугувати маркером тяжкості перебігу COVID-19 і смертності від нього.

Можливим є розвиток центрального гіпотиреозу з низьким рівнем тиреотропного гормону (ТТГ), низьким рівнем трийодтироніну (Т3) і низьким/нормальним рівнем тироксину (Т4). Зазвичай цей стан також є тимчасовим. Крім того, можуть знижуватися рівні гормону росту (ГР) та білка-3, що зв’язує інсуліноподібний фактор росту (ІФРЗБ-3). Коронавірус може виявлятися у лікворі пацієнтів. Виникнення аносмії часто супроводжується ураженням ГГВ (Piticcio T. et al., 2021).

Учені також звернули увагу, що коронавірус впливає на рівень окситодину, який, своєю чергою, контролює нормальний синтез гормонів РААС і АПФ2 (табл. 1).

У 40% пацієнтів спостерігали ознаки центрального гіпокортицизму, більшість з яких (62,5%) зникли протягом року. Таким чином, імовірно, буде виправданим моніторинг рівня АКТГ і функції ЩЗ у перший рік після одужання від COVID-19. Основними змінами, які пов’язані з гіпоталамусом і гіпофізом на тлі перенесеної коронавірусної інфекції та на які лікарю необхідно звертати увагу, є:

- транзиторий гіпофізит;
- центральний гіпокортицизм;
- центральний гіпотиреоз.

Прямий вплив на гіпоталамус полягає у фокальному пошкодженні зі зменшенням рівнів ТТГ, АКТГ і ГР; із затриманням РНК SARS-CoV-2 в гіпоталамусі, гіпофізі, лікворі; підвищенням рівнів пролактину (ПРЛ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ); гіперпролактинемією.

У пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 може розвиватися центральний нецукровий діабет (НЦД), можливим механізмом розвитку якого може бути гіпоксична



В.Л. Орленко

енцефалопатія або аутоімунна дисрегуляція, що призводить до вегетативних і нейроендокринних порушень (Rajevac H. et al., 2020).

## Менеджмент пацієнтів із наявними ендокринними порушеннями, хворих на COVID-19

Якщо пацієнт хворів на НЦД до інфікування коронавірусною інфекцією, лікарю необхідно титрувати дозу препаратів десмопресину відповідно до рівня натрію в сироватці крові та осмоляльності. Якщо інтраназальний шлях введення неможливий, переходити на іншу його форму (табл. 2.).

Пацієнти з попередньою гіперпролактинемією, які отримують бромокрептин, потребують корегування його дози через взаємодію з лопінавіром/ритонавіром. Якщо пацієнти отримують каберголін – корекція дози не потрібна.

У пацієнтів із дефіцитом ГР, які отримують його як замісну терапію, дозу ГР корегувати не потрібно (Ratnasamy V. et al., 2020).

## COVID-19 і ЩЗ

Усе частіше в літературі згадуються порушення функції ЩЗ після перенесеного COVID-19. Можливими патогенетичними механізмами цього явища вважають пряме пошкодження вірусом ЩЗ, а також імуноопосередкований вплив на ЩЗ. Найчастішим клінічним проявом ураження ЩЗ є атипичний підгострий тиреоїдит.

Також можуть спостерігатися: зниження рівнів ТТГ і Т3, що позитивно корелює з тяжкістю інфекції; помірне зниження рівнів ТТГ і вільного Т4 з подальшою нормалізацією після одужання; розвиток хвороби Грейвса; погіршення перебігу тиреотоксикозу та офтальмопатії (Scarpaticcio L. et al., 2020).

Аналіз багатьох досліджень із вивчення впливу COVID-19 на ЩЗ показав таке:

- рівень експресії АПФ2 і ТМСП2 у ЩЗ високий, навіть вищий ніж у легенях;
- аномальні імунні реакції та цитокіновий шторм на тлі COVID-19 можуть спричинити запалення ЩЗ;
- до розвитку змін у ЩЗ можуть приводити два механізми (непрямий і прямий);
- ураження ЩЗ, пов’язані з COVID-19, можуть спричинити розвиток тиреотоксикозу, гіпотиреозу;
- низькі рівні ТТГ і Т3 і тиреотоксикоз є предикторами тяжкого перебігу COVID-19;
- тактика ведення пацієнтів із раком ЩЗ значно змінюється в бік більшої кількості

Продовження на стор. 24.

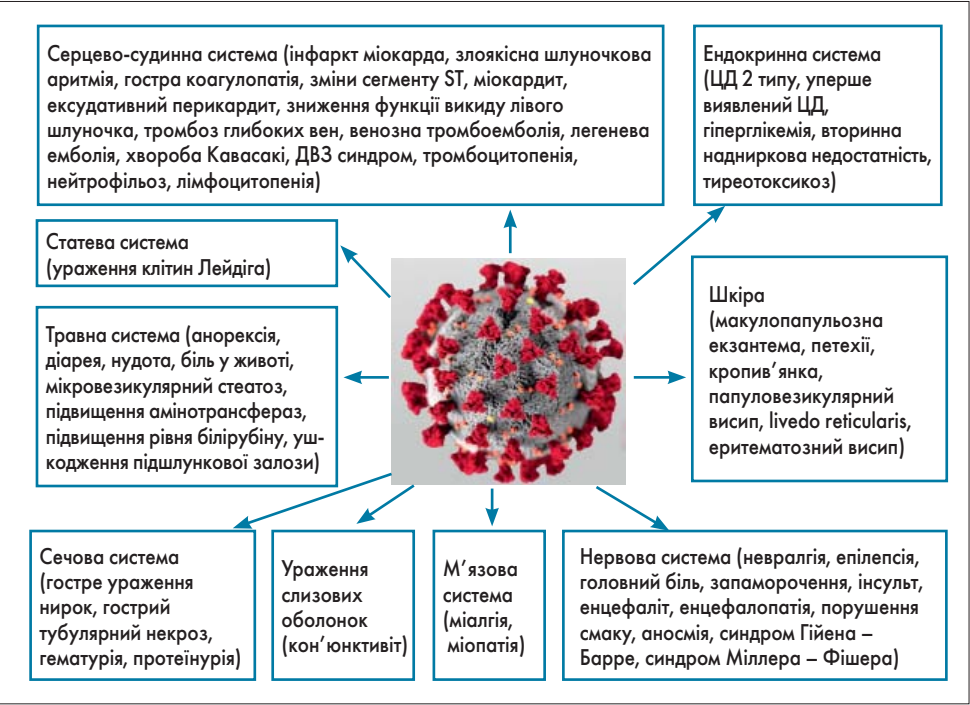


Рис. Позалегеневі клінічні прояви COVID-19 (Paticats Am J Trop Med Hyg. 2020; 103 (5):1783)

| Таблиця 1. Вплив SARS-CoV-2-інфекції на ендокринну систему (Somasundaram N.P. et al., 2020) |                                                                                                                                                                             |                                                                                          |                                                                                    |                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Патологія                                                                                   | Можливий механізм                                                                                                                                                           | Вплив на гормональну вісь                                                                | Клінічні особливості                                                               | Діагностика і лікування                                                                          |
| Центральний гіпокортицизм і гіпотиреоз                                                      | Гіпофізит, спричинений інфільтрацією вірусом. Ураження гіпоталамуса. Руйнування АПФ2 в гіпоталамусі. Молекулярна подібність SARS-CoV-2 до АКТГ з розвитком захисних реакцій | Порушення синтезу АКТГ/кортизолу. Низький рівень гормонів ЩЗ, іноді з низьким рівнем ТТГ | Постковідний синдром                                                               | Тест на косинотропін/синактен. Рівень ТТГ і вільного Т4; Заміщення гормону у фізіологічних дозах |
| Гіпокортицизм                                                                               | Некроз ННЗ і васкуліт унаслідок прямого цитопатичного ефекту або запальної реакції                                                                                          | Гіпокортицизм                                                                            | Ортостатична гіпотензія. Постійно низький рівень АТ. Гіперкаліємія і гіпонатріємія | Визначення рівня кортизолу вранці. Стимуляційний тест з АКТГ. Терапія гідрокортизоном            |

| Таблиця 2. Призначення препаратів десмопресину пацієнтам із попереднім НЦД, хворим на COVID-19 (Ratnasamy V. et al., 2020) |           |                 |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------|--|
| Еквіваленти дози різних форм десмопресину                                                                                  |           |                 |  |
| Таблетки, мг                                                                                                               | Спрей, мг | Ін'єкції, мг    |  |
| 100                                                                                                                        | 2,5       | Не застосовують |  |
| 200                                                                                                                        | 5         | <0,5            |  |
| 400                                                                                                                        | 10        | <0,1            |  |



COVID-19 і ендокринологічні порушення

Продовження. Початок на стор. 23.

телеконсультацій і зменшення кількості діагностичних і терапевтичних процедур;

- необхідні подальші дослідження для вивчення впливу обмеження запланованих клінічних заходів на результати лікування хворих на рак ЩЗ та встановлення, чи збільшує рак ЩЗ (або конкретні фактори лікування) сприйнятливість до COVID-19 (Scarpaticcio L. et al., 2020).

Гіпотиреоз, патогенез порушень при гіпотиреозі і клінічні особливості

- Руйнування фолікулярних і парафолікулярних клітин ЩЗ (первинний гіпотиреоз) з характерними клінічними проявами гіпотиреозу. При цьому виявляють високий рівень ТТГ і низький рівень вільного Т4. Хворим рекомендована замісна терапія тироксином.
- Зниження активності дейодинази типу І і підвищення активності дейодинази типу ІІ з порушенням регуляції ГГВ (еутиреоз); значущі клінічні прояви при цьому відсутні. Необхідно зробити тест на ТТГ і вільний Т4 після одужання.
- Унаслідок гіпофізиту за участю гіпоталамуса розвивається центральний гіпотиреоз, який супроводжується низькими рівнями ТТГ і вільного Т4. Таким хворим рекомендована замісна терапія тироксином (Somasundaram N.P. et al., 2020).

Українською важливо, щоб пацієнти з ендокринною патологією перебували в компенсованому стані в разі захворювання на COVID-19. Також був визначений потенційний механізм впливу антиковідних препаратів на ЩЗ (Wenjie Chen et al., 2021). Так, глюкокортикоїди спричиняють зниження синтезу тироліберину і зменшення рівня ТТГ. Антикоагулянтні препарати (зокрема, гепарин) призводять до надмірної продукції неестерификованих жирних кислот, які зв'язуються з тиреоглобуліном замість вільного Т3 чи вільного Т4, що в подальшому

призводить до зниження рівня ТТГ. Тому, перш ніж призначати гормональні препарати, необхідно переконатись, що зазначені зміни не зумовлені ендокринною дисфункцією.

Загальні особливості ведення пацієнтів із попередніми захворюваннями ЩЗ і водночас хворих на COVID-19, представлені в таблиці 3.

**COVID-19 та ожиріння і ЦД**

У Нью-Йорку (США) під час аналізу супутніх захворювань у 5700 госпіталізованих пацієнтів, позитивних на COVID-19, було виявлено, що 1-ше місце посідала гіпертензія (56,6%), 2-ге — ожиріння (41,7%), 3-тє — діабет (33,8%). Більшість пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 мали ожиріння (Richardson, 2020).

Ожиріння можна назвати ідеальним середовищем для вірусної інфекції, адже воно супроводжується розвитком неспецифічного запалення внаслідок продукції адипоцитами біологічно активних речовин. Це полегшує проникнення вірусу SARS-CoV-2 в клітини і збільшує ризик до гіперреакції організму у вигляді так званого цитокінового шторму.

ЦД є одним із предикторів ризику смерті від COVID-19. Велике національне вибіркове дослідження в Китаї показало, що смертність хворих на ЦД значуще перевищувала таку в пацієнтів без діабету (10 проти 2,5% відповідно) (Zhaeng B.C. et al., 2020; Guan W.J. et al., 2020). В іншому дослідженні було продемонстровано, що ЦД є основним фактором ризику розвитку тяжкої форми пневмонії та сепсису, яку спостерігають у приблизно 20% пацієнтів (Zhang Y. et al., 2020). Ось чому ведення пацієнтів із ЦД в умовах пандемії коронавірусу потребує більшої уваги.

**COVID-19 і ННЗ**

На тлі COVID-19 можуть спостерігатися як порушення синтезу АКГТГ (PHK SARS-CoV-2 була виявлена в гіпоталамусі під час розтину пацієнтів, померлих унаслідок COVID-19), що призводитиме до надниркової недостатності, так і порушення в самих ННЗ

(дегенерація і некроз клітин кори ННЗ, васкуліт дрібних вен ННЗ, аутоімунні реакції з моноцитарною і лімфоцитарною інфільтрацією).

Вірус SARS-CoV-2 призводить до утворення інфільтратів із CD3+ і CD8+—лімфоцитів у різних шарах кори ННЗ і навколишніх тканинах. Вони являють собою невеликі групи проліферуючих клітин зі збільшеними прозорими ядрами. Зазначено, що ураження судин ННЗ відбувається частіше, ніж інших органів. Можливий розвиток гострого фібриноїдного некрозу артеріол як паренхіми, так і капсули ННЗ. Спостерігають вогнищеве запалення, інфаркти паренхіми ННЗ або тромбоз. Є повідомлення про розвиток гострих двобічних крововиливів, наслідком яких є гостра недостатність ННЗ (Ratnasamy V. et al., 2020).

Менеджмент пацієнтів із попередніми наднирковим порушеннями, які страждають на COVID-19

За наявності синдрому Кушинга необхідно слідкувати за тим, щоб стан лишився компенсованим. У разі тяжкої форми призначають етомідат внутрішньовенно зі швидкістю 0,04-0,05 мг/кг/год. Також потрібно контролювати рівень глюкози і стан коагуляції (Ratnasamy V. et al., 2020).

Основні фактори ризику в пацієнтів із синдромом Кушинга, які страждають на COVID-19, і рекомендації з їх лікування (Pivonello R. et al., 2020):

- Зниження фебрильної реакції та посилення задухи.
  - Підвищення сприйнятливості і більша тривалість інфекцій.
  - Розглянути можливість тривалого лікування противірусними препаратами й антибіотиками широкого спектра дії.
  - Порушення обміну глюкози (негативний прогностичний фактор).
  - Оптимізувати глікемічний контроль і призначити препарати для покращення метаболізму глюкози.
  - Гіпертонія (негативний прогностичний фактор).
  - Оптимізувати контроль АТ.
  - Тромбозний діатез (негативний прогностичний фактор).
- Почати антитромботичну профілактику, переважно низькомолекулярним гепарином.

**Хвороба Адісона**

При хворобі Адісона подвоюють ранкову дозу гідрокортизону з подальшим призначенням дозі 20 мг 4 рази на добу або збільшують удвічі звичайну дозу гідрокортизону («правило хворого дня») залежно від тяжкості інфекції та особливостей пацієнта.

Під час кризи вводять внутрішньовенно гідрокортизон у дозі 100 мг, після чого — 200 мг упродовж 24-годинної інфузії. Пацієнти з первинною недостатністю ННЗ не потребують збільшення дози флудрокортизону. За критичної недостатності кортикостероїдів вводять внутрішньовенно гідрокортизон у дозі 400 мг щодня протягом ≥3 днів залежно від потреби (Ratnasamy V. et al., 2020).

COVID-19 і репродуктивна система

За даними літератури, чоловіки частіше хворіють на COVID-19 і тяжче його переносять. Такі відмінності можна пояснити різницею в регуляції АПФ2, імунної відповіді та ендокринної функції залежно від статі. Андрогени регулюють експресію ТМСП2. За достатньої кількості андрогенів вірусне навантаження буде більшим, а імунна відповідь — активнішою, що може призвести до цитокінового шторму. Ці механізми зумовлюють тяжкий перебіг COVID-19 у чоловіків. Своєю чергою, естрогени регулюють активність АПФ2, і за достатньої кількості естрогенів і АПФ2 відбувається синтез ангіотензину 1-7, чия протекторна дія на судини полегшує перебіг COVID-19 (Front Med, 2020).

Наявність рецепторів АПФ2 в яєчках полегшує потрапляння вірусу і зумовлює наявність вірусу в спермі. Цитопатичне пошкодження клітин яєчка проявляється різним ступенем набряку, вакуолізацією, розрідженням цитоплазми, відшаруванням від трубчастих базальних мембран і заглибленням у просвіт внутрішньотрубчової клітинної маси. Ураження клітин яєчок призводить до зниження рівня тестостерону й активації вісі гіпоталамус-гіпофіз-гонади. При цьому може виявлятися підвищення рівня ЛГ, зниження рівня тестостерону, що може слугувати маркером тяжкого перебігу в літніх чоловіків. У 60,9% пацієнтів із COVID-19 спостерігають олігозооспермію і значуще збільшення кількості лейкоцитів у спермі. Довгострокові наслідки впливу вірусу на яєчка наразі невідомі (Piticchio T. et al., 2021).

Також може розвиватися гіперпролактинемія як допамінергічна реакція на стрес. Вона може мати вигляд транзиторної гіперпролактинемії з безсимптомним перебігом.

Висновки

Підсумовуючи вищесказане, лікарям-ендокринологом необхідно зосередити увагу на якісному клінічному виявленню ендокринних порушень у кожного пацієнта з підтвердженням COVID-19, в якого спостерігають порушення електролітного балансу, нудоту, блювання або гіпотензію. Сучасні діагностика і лікування можуть сприяти зменшенню захворюваності і смертності в цій групі пацієнтів. Крім того, вкрай важливо проведення додаткових досліджень і довгострокове спостереження за пацієнтами, які переохворіли на COVID-19, для виявлення ендокринних ускладнень після перенесеної інфекції.

| Таблиця 3. Ведення пацієнтів із попередніми порушеннями з боку ЩЗ, хворих на COVID-19 (Pivonello R. et al., 2020) |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ендокринний стан                                                                                                  | Контроль на тлі захворювання на COVID-19                                                                                                                                                                                                                                  |
| Гіпотиреоз                                                                                                        | Корегування дози тироксину не потрібно                                                                                                                                                                                                                                    |
| Гіпертиреоз                                                                                                       | Корегування дози антитиреоїдних препаратів відповідно до результатів гормональної функції ЩЗ. Якщо зробити аналіз крові неможливо, можна відкорегувати дозу на основі ретельного анамнезу та обстеження. Короткотривала терапія «блокуй і знімай» можлива як альтернатива |
| Гіпопаратиреоз                                                                                                    | Забезпечення постійного надходження препаратів кальцію. Підтримання нормокальціємії, оскільки гіпокальціємія збільшує ризик подовження інтервалу QT при застосуванні хлорохіну/гідроксихлорохіну та азитроміцину                                                          |
| Дефіцит вітаміну D                                                                                                | Добавки вітаміну D для досягнення вільного рівня >50 ммоль/л (20 нг/мл). У зимовий сезон – 2000-5000 МО (до 10 000 МО) залежно від потреби                                                                                                                                |

\*\*\*

На завершення виступу Валерія Леонідівна відповіла на численні запитання від учасників. Ось деякі питання та відповіді на них.

**Чи необхідно компенсувати пацієнта з ЦД 2 типу і призначати профілактичну антикоагулянтну терапію перед вакцинацією COVID-19?**

– Компенсувати ЦД необхідно. Чи потрібно вакцинувати – однозначно так. Рекомендації щодо профілактичної антикоагулянтної терапії перед вакцинацією відсутні, але необхідно підходити індивідуально до кожного пацієнта.

**Чи відрізняється лікування ендокринної патології після перенесеного COVID-19 від стандартної терапії?**

– Лікування ендокринної патології на тлі перенесеної коронавірусної хвороби не відрізняється від стандартних протоколів лікування, але необхідно впевнитися, що це саме ендокринологічна патологія, а не ендокринологічна дисфункція. Для цього необхідно перевірити рівень гормонів декілька разів.

**Цікавить Ваша думка щодо використання іНЗКТГ-2, аргПП-1 або ривароксабану в пацієнтів, які перенесли COVID-19?**

– Якщо відсутні протипоказання до цих препаратів, їх можна використовувати у своїй практиці. Ривароксабан показав себе як профілактичний препарат проти коагуляційних ускладнень при COVID-19. У великій кількості клінічних досліджень було зазначено, що використання цього препарату як профілактичного засобу в пацієнтів після COVID-19

протягом 1-2 міс зменшувало кількість ускладнень із боку серцево-судинної системи, неврологічних і ендокринологічних порушень. Якщо ж у пацієнта під час лікування глюкокортикоїдами виникає гіперглікемія, призначати іНЗКТГ-2 чи аргПП-1 нецільно, адже якщо пацієнт не прийматиме глюкокортикоїди впродовж 2 тиж, рівень глюкози стабілізується і без гіпоглікемічних препаратів. У гострій фазі COVID-19 рекомендовано призначати інсуліни короткої дії для підтримання рівня глюкози в межах 10-12 ммоль/л.

**Чи можемо ми прогнозувати в пацієнта розвиток постковідного синдрому? Чи необхідне якесь додаткове обстеження?**

– За наявності в пацієнтів ожиріння, або ЦД 2 типу, або гіпотиреозу, або постменопаузи в жінок найчастіше спостерігають ускладнення з боку серцево-судинної системи (хворі скаржаться на періодичну тахікардію, нестабільний АТ, порушення серцевого ритму), неврологічні розлади (панічні атаки, депресії, полінейропатії), ендокринологічні порушення (підвищення рівня ТТГ і глюкози в крові).

**Як довго триває постковідна гіперглікемія?**

– Вважається, що через місяць глікемія має стабілізуватись. Якщо ж цього не відбулось, необхідно обстежувати пацієнта на наявність ЦД або порушення вуглеводного обміну. Протягом цього місяця хворому призначають метформін.

Підготувала **Юлія Золотухіна**



# ACROSTUDY: понад 10 років досвіду використання пегвісоманту в лікуванні акромегалії

**Акромегалія (АМ)** – рідкісне захворювання ендокринної системи – виникає в людини внаслідок вироблення гіпофізом у дорослому віці надлишкової кількості гормону росту (ГР) і найчастіше зумовлена аденомою гіпофіза, що секретує цей гормон [1]. Циркулюючий ГР стимулює продукцію інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1), який так само стимулює ріст хрящів, м'яких тканин, органів, що призводить до їх збільшення і деформації [1, 2]. Результатом прямого впливу ГР є розвиток інсулінорезистентності [3]. За відсутності належного лікування АМ може призвести до серйозних супутніх захворювань і становити загрозу життю. Причинами підвищеної смертності при АМ часто є супутні серцево-судинні, метаболічні і респіраторні захворюваннями [2, 4].

**Ключові слова:** акромегалія, гормон росту, інсуліноподібний фактор росту-1, ACROSTUDY, пегвісомант, трансфеноїдальне втручання, аденома гіпофіза, безпека, ефективність, реальна клінічна практика.

Мультидисциплінарний підхід до лікування АМ складається з оперативної, променевої та медикаментозної терапії [5, 6]. Трансфеноїдальне втручання дає можливість швидко знизити рівень ГР і рекомендується як первинне лікування, коли можна повністю або частково видалити пухлину [1]. Променева терапія, яка характеризується повільною відповіддю на лікування і високим ризиком розвитку гіпопітuitarизму [4], показана пацієнтам із залишковою післяопераційною пухлинною масою за неефективності медикаментозного лікування [1, 7]. Є також медикаментозне лікування: ліганди рецепторів соматостатину (ЛРС), агоністи дофаміну (АД) і антагоніст рецептора ГР – пегвісомант (PEGV). Зазвичай для пригнічення секреції ГР, рівня ІФР-1 в пацієнтів з АМ використовують такі ЛРС, як октреотид тривалої дії і ланреотид [8, 9]. Пасиреотид – це новіший ЛРС, він може забезпечити біохімічний контроль у тих пацієнтів, які не реагують на лікування октреотидом або ланреотидом [10]. АД, зокрема каберголін, характеризуються обмеженою ефективністю, тому їх часто використовують як засоби допоміжної терапії [1, 11].

за допомогою PEGV. Додатково було залучено 100 нових пацієнтів з АМ, які раніше не отримували лікування або були напівнаївними (тобто не отримували PEGV протягом 6 міс до включення в дослідження). Випробування проводили в 15 країнах, де PEGV був зареєстрований для лікування АМ. Дозу і режим застосування препарату визначали дослідники, які проводили лікування. Стан пацієнтів оцінювали під час звичайних консультацій і контрольних оглядів, які проводили до грудня 2017 року, коли ACROSTUDY завершилось.

## Пацієнти

Звіт спрямовано на аналіз даних загальної популяції, представленої всіма пацієнтами, які були залучені до ACROSTUDY з 2004 по грудень 2017 року і отримали принаймні 1 дозу PEGV. Також були включені пацієнти з АМ, які отримували або тільки починали отримувати лікування PEGV перед залученням в ACROSTUDY. Деякі європейські дослідницькі центри змогли залучити для участі в дослідженні педіатричних пацієнтів (<18 років). Усім учасникам дослідження було рекомендовано провести візуалізацію гіпофіза впродовж 6 міс до включення в дослідження. Під час добровільного продовження участі в ACROSTUDY мали право залучати лише дорослих пацієнтів (≥18 років). Критеріями виключення були участь у будь-якому іншому клінічному дослідженні АМ протягом останніх 6 міс, потреба в оперативній декомпресії пухлини або немедикаментозній терапії через звуження полів зору, параліч черепно-мозкових нервів або внутрішньочерепна гіпертензія чи алергія до PEGV або його складових. Вагітні й жінки, які годували груддю, участі в дослідженні також не брали.

## Безпека

Перед початком лікування PEGV визначали вихідні показники. Дані щодо безпеки охоплювали частоту небажаних реакцій (НР), результати печінкових тестів і дані візуалізації пухлини гіпофіза. Проводили оцінку всіх зареєстрованих НР, серйозних НР (СНР), НР, які становили особливий інтерес (наприклад, реакції в місці введення препарату, гепатобілярні НР та зміни розміру пухлини) і випадків смерті. Усі НР кодували за допомогою Медичного словника термінології регуляторної діяльності (версія MedDRA 20.1). Дані стосовно супутнього лікування і супутніх захворювань збирали в лікуючих лікарів за допомогою стандартизованого опитувальника. Як НР реєстрували будь-які розлади, що виникли після включення в дослідження.

Первинними кінцевими точками щодо безпеки, пов'язаними з печінковими тестами, були відсоток пацієнтів із рівнем трансаміназ (АЛТ і АСТ), що в ≥3 рази перевищував верхню межу норми (ВМН), і відсоток пацієнтів із підвищенням будь-яких показників печінкових тестів (лужна фосфатаза, білірубін, гамма-глутамілтрансфераза).

Візуалізацію пухлини гіпофіза та її оцінку проводили перед початком прийому PEGV, через 6 і 12 міс після початку лікування, а потім щороку. Достовірна зміна розміру пухлини визначалася як зміна найбільшого діаметра мікроаденоми гіпофіза >3 мм або як зміна обсягу макроаденоми >20% (>10 мм).

## Ефективність

У місцевих і центральних лабораторіях вимірювали сироваткові рівні ІФР-1, який є одним з основних лабораторних маркерів ефективності лікування АМ за допомогою PEGV. Для оцінки ефективності аналізували розподіл пацієнтів за рівнем ІФР-1 (<нижньої межі норми (НМН), норма, >ВМН відповідно до референтних лабораторних значень) і відсоток пацієнтів, які досягли нормального рівня ІФР-1, що залишався стабільним.

Статус «із контрольованим рівнем ІФР-1» був присвоєний тим учасникам випробування, у кого вміст ІФР-1 залишався в діапазоні референтних значень із моменту останнього вимірювання. Статус «із неконтрольованим рівнем ІФР-1» отримали ті, у кого вміст ІФР-1 був >ВМН або <НМН. Рівні глюкози в крові натще і рівень глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) визначали під час звичайної консультації, а відсотки пацієнтів зі значеннями, що виходили за межі норми, узагальнювали.

## Результати Демографічні дані

Загалом до участі в дослідженні ACROSTUDY і бірки для аналізу був залучений 2221 пацієнт із 14 країн Європи, а також зі США. Із них 434 пацієнти були переведені з первинного дослідження і 110 пацієнтів, які раніше не отримували лікування або були напівнаївними, були залучені під час добровільного продовження ПРДБ. Більшість пацієнтів були європеїдної раси (92,4%); співвідношення чоловіків і жінок було практично однаковим. Середній вік пацієнтів на момент встановлення діагнозу АМ становив 41,1 року, на момент початку лікування PEGV – 49,7 року, на момент залучення в дослідження – 51,5 року. Максимальна тривалість лікування PEGV становила 20,8 року (із медіаною 9,3 року). Спостереження в дослідженні ACROSTUDY тривало до 13,9 року (медіана 7,4 року). Усього в дослідженні взяли участь 11 (0,5%) педіатричних пацієнтів; 5 – віком від 2 до 11 років, 6 – віком від 12 до 18 років.

До початку терапії PEGV більшість пацієнтів (87,2%) мали хоча б одне супутнє захворювання (табл.). Найпоширенішими з них були АГ (51,3%), ЦД (32,2%), остеоартрит (21,3%) та апное уві сні (20,8%). Між початком прийому PEGV і залученням в ACROSTUDY 30,1% із 1586 пацієнтів повідомили про нові супутні захворювання, причому найчастіше це були АГ (12,3%), остеоартроз (10,7%) і ЦД (10,5%). На початку дослідження в 38,8% пацієнтів були зареєстровані неоплазії (добро-якісні або злоякісні), найчастіше – у щитоподібній залозі (17,6%) і товстому кишечнику (14,8%).

## Лікування АМ

До початку лікування PEGV майже половина (48,1%) пацієнтів отримували як медикаментозне, так і оперативне лікування; 21,6% пацієнтів – хірургічне, промєнєве і медикаментозне; 18,8% – лише медикаментозна терапія. До початку терапії PEGV 65,7% пацієнтів отримували лише ЛРС, 31,2% – ЛРС у поєднанні з АД, а 3,0% використовували лише АД. На початку PEGV найчастіше призначали у вигляді монотерапії (55,1%) і в поєднанні з ЛРС (34,3%). Згодом схема лікування дещо змінювалася: частота монотерапії PEGV зросла із 47,0% до 55,1%, тоді як використання PEGV/ЛРС з роками зменшилося з 34,3 до 24,4%. Більшість пацієнтів (80,8%) розпочинали лікування з щоденного застосування PEGV, при цьому найпоширенішою була доза 10–15 мг (67,0%). Деякі пацієнти отримували дозу PEGV <10 мг 2–6 разів на тиждень (7,7%) або раз на тиждень (7,1%). Найпоширеніші дози PEGV протягом 1-го року: 10–15 мг (31,1%), 15–20 мг (20,4%) і 20–25 мг (18,5%). Загалом дози PEGV у подальшому збільшувалися. Кількість пацієнтів, які щодня використовували ≥30 мг PEGV, зросла із 7,1% на 1-му до 22,4% на 14-му році дослідження.

## Безпека Побічні явища

Серед 2221 учасника ACROSTUDY в 1255 (56,5%) було зареєстровано 5567 НР. Найчастішими були підвищення

Продовження на стор. 26.

PEGV – це рекомбінантний білок, який за структурою нагадує людський ГР дикого типу і його рекомбінантні варіанти [12]. Він зв'язується з рецептором ГР людини з вищою спорідненістю, ніж нативний ГР, і блокує передачу сигналу, зменшуючи таким чином концентрацію циркулюючого ІФР-1. Завдяки пегілюванню препарату збільшується період його напіввиведення. PEGV, який вводять підшкірно, в основному використовують у вигляді монотерапії, але його також можна поєднувати з ЛРС або АД. Основним біохімічним маркером для моніторингу ефективності PEGV є рівень ІФР-1 у сироватці крові [4, 13].

Початкові базові дослідження показали, що PEGV зазвичай добре переносяли пацієнти з АМ, якщо термін їх лікування не перевищував 18 міс; нормалізації рівня ІФР-1 у сироватці крові вдалося досягти в 97% пацієнтів, які отримували PEGV ≥12 міс [14, 15]. PEGV був затверджений в Європі у 2002 р. [16], у США – у 2003 р. [17] для лікування хворих на АМ, яку неможливо адекватно контролювати за допомогою оперативного втручання, і/або променевої терапії, і/або прийому ліків. Пізніше препарат було схвалено у США для первинного медикаментозного лікування, якщо не вдалося досягти контролю захворювання після операції і/або променевої терапії або коли ці методи лікування визнані недоцільними [17].

Глобальне багатоцентрове неінтервенційне дослідження ACROSTUDY було розпочато 2004 року як пост-реєстраційне дослідження безпеки (ПРДБ) після запиту Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) з метою оцінки довгострокової безпеки й ефективності PEGV. Попередні звіти показали позитивні результати щодо безпеки при моно- і комбінованій терапії [18–26]. У звіті представлені кінцеві результати стосовно безпеки й ефективності PEGV усієї когорти з 2221 пацієнта, за даними спостереження тривалістю до 14 років.

## Методи

### Дизайн дослідження

Пацієнтів залучали в дослідження ACROSTUDY безперервно; мінімальний термін спостереження становив 5 років. Вимога ПРДБ щодо оцінки безпеки 5-річного лікування PEGV принаймні серед 1 тис пацієнтів з АМ була виконана у 2013 р. [19, 20]. Дослідження було добровільно продовжено заявником для оцінки показників безпеки (передусім зміни рівня глюкози) та якості життя, що дало можливість приблизно 400 пацієнтам, уже залученим для участі в ACROSTUDY, продовжити лікування



## ACROSTUDY: понад 10 років досвіду використання пегвісоманту в лікуванні акромегалії

Продовження. Початок на стор. 25.

рівня ІФР-1 (10,4%), головний біль (5,1%), дефіцит вітаміну D (4,9%), артралгія (4,6%), остеоартрит (3,6%), депресія (2,6%), ЦД (2,3%), ЖКХ (2,3%) і поліп товстої кишки (2,2%). Лише 613 НР (були зареєстровані в 16,5% пацієнтів) вважалися пов'язаними з лікуванням. Найпоширенішими пов'язаними з лікуванням НР ( $\geq 1\%$ ) були підвищення рівня ІФР-1 (1,9%), підвищення рівня трансаміназ (1,5%), ліпогіпертрофія (1,2%) та зниження рівня ІФР-1 (1,1%).

СНР були зареєстровані в 523 (23,5%) пацієнтів, вважалися пов'язаними з лікуванням – у 53 (2,4%). Найчастіше повідомлялося про такі пов'язані з лікуванням СНР: рецидиви (0,4%;  $n=8$ ) або доброякісні (0,3%;  $n=6$ ) пухлини гіпофіза, підвищення показників печінкових проб (0,6%;  $n=14$ ) і гепатобіліарні порушення (0,3%;  $n=6$ ). Лікарський засіб відміняли (тимчасово, остаточно або відстрочено) через НР 256 (11,5%) пацієнтам, а через СНР – 167 (7,5%). З усіх випадків припинення лікування лише незначна частина була зумовлена пов'язаними з лікуванням НР (1,3%) або СНР (1,3%).

НР, які становлять особливий інтерес і пов'язані з симптомами в місці введення препарату, були зареєстровані в 3,5% пацієнтів, більшість із них була спричинена застосуванням PEGV (3,2%). Найпоширенішими пов'язаними з лікуванням НР були ліпогіпертрофія в 1,2% ( $n=27$ ) пацієнтів і реакції в місці ін'єкції в 0,8% ( $n=18$ ). НР в місці введення призвели до відміни (або зменшення дози) PEGV в 1,1% пацієнтів, причому причиною 13 випадків відмін стала ліподистрофія/ліпогіпертрофія.

Загалом було зареєстровано 87 смертей, жодна з яких не була пов'язана з лікуванням. Поширеними причинами смерті були серцева недостатність ( $n=6$ ), цереброваскулярні події ( $n=3$ ), інфаркт міокарда ( $n=3$ ), дихальна недостатність ( $n=3$ ) і зупинка серця / раптова серцева смерть ( $n=4$ ).

## Результати візуалізації пухлини гіпофіза

Відсоток пацієнтів, яким проводили магнітно-резонансну томографію (МРТ) гіпофіза, становив 40,3% на 1-му і 45,2% на 2-му році і згодом зменшився до 31,0% на 5-му і до 4,4% на 15-му році дослідження. Усього 1795 пацієнтів після початку терапії PEGV мали  $\geq 1$  результат візуалізації гіпофіза, із них у 1276 (71,1%) не спостерігали змін розмірів пухлини гіпофіза за даними локального аналізу результатів МРТ. Зміни розмірів пухлини гіпофіза проти вихідних або результатів візуалізації, отриманих під час останнього обстеження, були виявлені принаймні один раз під час локальної оцінки в 519 пацієнтів, у тому числі у 128 (7,1%) – лише збільшення, у 310 (17,3%) – лише зменшення та у 81 (4,5%) – збільшення і зменшення (у різні моменти часу). Відповідно до протоколу дослідників попросили надсилати МРТ для центрального аналізу, якщо місцеві рентгенологи визначали виражені зміни (не потребували на етапі добровільного продовження дослідження). У 264 із 519 пацієнтів результати МРТ повторно оцінювали за допомогою центральної оцінки, яка виявила збільшення обсягу пухлини в 54 (3,0%) пацієнтів, зменшення – у 84 (4,7%), як збільшення, так і зменшення – у 12 (0,7%), відсутність змін – у 74 (4,1%), недостатні дані – у 40 (2,2%). Зміни розмірів пухлини гіпофіза були зареєстровані як НР, що становлять особливий інтерес, у 4,3% пацієнтів, і стали причиною відміни лікування PEGV в 1,4% пацієнтів.

## Печінкові тести

Загалом в рамках дослідження з 2221 пацієнта у 71 (3,2%) під час лікування PEGV у будь-якій точці дослідження рівні АЛТ/АСТ більш як утричі перевищували ВМН, а з 1327 пацієнтів із нормальними вихідними рівнями АЛТ/АСТ у 42 осіб, що також становило 3,2%, під час лікування показники теж більш як утричі перевищували ВМН. Підвищення рівня АЛТ/АСТ/трансаміназ, що призвело до припинення лікування PEGV (або зниження дози), спостерігали 19 разів. Загалом у 10,1% пацієнтів повідомляли про гепатобіліарні НР, що стало причиною відміни PEGV в 1,7% пацієнтів.

У дослідженні не повідомлялося про випадки розвитку печінкової недостатності.

Таблиця. Коморбідна патологія (перше виникнення), про яку повідомляли протягом дослідження ACROSTUDY

| Коморбідна патологія                                            | Кількість пацієнтів, %                        |                                                                      |                                      |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
|                                                                 | Перед початком використання PEGV ( $n=2221$ ) | Між початком використання PEGV і включенням в ACROSTUDY ( $n=2221$ ) | Після початку ACROSTUDY ( $n=2221$ ) |
| Пацієнти з $\geq 1$ коморбідною патологією                      | 1937 (87,2)                                   | 478 (30,1)                                                           | 172 (7,7)                            |
| Пацієнти без коморбідної патології                              | 102 (4,6)                                     | 179 (11,3)                                                           | N/A                                  |
| Пацієнти без інформації про коморбідну патологію                | 182 (8,2)                                     | 929 (58,6)                                                           | N/A                                  |
| <b>Метаболічна</b>                                              | 624 (32,2)                                    | 50 (10,5)                                                            | 41 (23,8)                            |
| ЦД                                                              | 624 (32,2)                                    | 50 (10,5)                                                            | 41 (23,8)                            |
| <b>Серцево-судинна</b>                                          | 1068 (55,1)                                   | 108 (22,6)                                                           | 26 (15,1)                            |
| АГ                                                              | 993 (51,3)                                    | 59 (12,3)                                                            | 18 (10,5)                            |
| Аритмія                                                         | 116 (6,0)                                     | 26 (5,4)                                                             | 7 (4,1)                              |
| Кардіоміопатія                                                  | 148 (7,6)                                     | 22 (4,6)                                                             | 1 (0,6)                              |
| Інфаркт міокарда                                                | 38 (2,0)                                      | 6 (1,3)                                                              | 1 (0,6)                              |
| ІХС                                                             | 79 (4,1)                                      | 5 (1,0)                                                              | 0                                    |
| ІХС після шунтування                                            | 18 (0,09)                                     | 2 (0,4)                                                              | 0                                    |
| Коронарна ангіопластика зі стентуванням або без нього           | 33 (1,7)                                      | 3 (0,6)                                                              | 0                                    |
| <b>Цереброваскулярна</b>                                        | 42 (2,2)                                      | 8 (1,7)                                                              | 2 (1,2)                              |
| Транзиторна ішемічна атака                                      | 21 (1,1)                                      | 5 (1,0)                                                              | 1 (0,6)                              |
| Інфаркт                                                         | 17 (0,9)                                      | 2 (0,4)                                                              | 1 (0,6)                              |
| Крововилив                                                      | 5 (0,3)                                       | 1 (0,2)                                                              | 0                                    |
| <b>Респіраторна</b>                                             | 497 (25,7)                                    | 47 (9,8)                                                             | 13 (9,7)                             |
| Апноє уві сні                                                   | 403 (20,8)                                    | 29 (6,1)                                                             | 4 (2,3)                              |
| ХОЗЛ                                                            | 66 (33,4)                                     | 4 (0,8)                                                              | 2 (1,2)                              |
| Інше респіраторне захворювання                                  | 109 (5,6)                                     | 15 (3,1)                                                             | 7 (4,1)                              |
| <b>М'язово-скелетна</b>                                         | 642 (33,1)                                    | 76 (15,9)                                                            | 19 (11,0)                            |
| Остеоартрит                                                     | 412 (21,3)                                    | 51 (10,7)                                                            | 13 (7,6)                             |
| Остеопороз                                                      | 75 (3,9)                                      | 15 (3,1)                                                             | 3 (1,7)                              |
| Хірургічне втручання з приводу зап'ясного тунельного синдрому   | 201 (10,4)                                    | 4 (0,8)                                                              | 1 (0,6)                              |
| Інше хірургічне втручання з приводу м'язово-скелетної патології | 110 (5,7)                                     | 9 (1,9)                                                              | 2 (1,2)                              |
| <b>Печінка / жовчний міхур</b>                                  | 429 (22,1)                                    | 87 (18,2)                                                            | 9 (5,2)                              |
| Захворювання печінки                                            | 137 (7,1)                                     | 59 (12,3)                                                            | 5 (2,9)                              |
| Хірургічне втручання з приводу ЖКХ                              | 331 (17,1)                                    | 34 (7,1)                                                             | 4 (2,3)                              |
| <b>Пухлини</b>                                                  | 751 (38,8)                                    | 136 (28,5)                                                           | 33 (19,2)                            |
| Щитоподібна залоза                                              | 341 (17,6)                                    | 35 (7,3)                                                             | 10 (5,8)                             |
| Доброякісні                                                     | 286 (14,8)                                    | 29 (6,1)                                                             | 9 (5,2)                              |
| Злоякісні                                                       | 40 (2,1)                                      | 6 (1,3)                                                              | 1 (0,6)                              |
| Інформація відсутня                                             | 15 (0,8)                                      | 0                                                                    | 0                                    |
| Товстий кишечник                                                | 286 (14,8)                                    | 46 (9,6)                                                             | 12 (7,0)                             |
| Аденоматозні поліпи                                             | 192 (9,9)                                     | 32 (6,7)                                                             | 10 (5,8)                             |
| Інші доброякісні пухлини                                        | 61 (3,1)                                      | 11 (2,3)                                                             | 2 (1,2)                              |
| Аденокарцинома                                                  | 13 (0,7)                                      | 2 (0,4)                                                              | 0                                    |
| Інші злоякісні пухлини                                          | 5 (0,3)                                       | 1 (0,2)                                                              | 0                                    |
| Інформація відсутня                                             | 15 (0,8)                                      | 0                                                                    | 0                                    |
| <b>Груди</b>                                                    | 59 (3,0)                                      | 8 (1,7)                                                              | 1 (0,6)                              |
| Доброякісні                                                     | 33 (1,7)                                      | 4 (0,8)                                                              | 1 (0,6)                              |
| Злоякісні                                                       | 24 (1,2)                                      | 3 (0,6)                                                              | 0                                    |
| Невідомо                                                        | 2 (0,1)                                       | 1 (0,2)                                                              | 0                                    |
| <b>Передміхурова залоза</b>                                     | 45 (2,3)                                      | 12 (2,5)                                                             | 2 (1,2)                              |
| Доброякісні                                                     | 36 (1,9)                                      | 6 (1,3)                                                              | 1 (0,6)                              |
| Злоякісні                                                       | 5 (0,3)                                       | 5 (1,0)                                                              | 1 (0,6)                              |
| Невідомо                                                        | 4 (0,2)                                       | 1 (0,2)                                                              | 0                                    |
| <b>Шкіра</b>                                                    | 36 (1,9)                                      | 12 (2,5)                                                             | 3 (1,7)                              |
| Доброякісні                                                     | 24 (1,2)                                      | 7 (1,5)                                                              | 1 (0,6)                              |
| Злоякісні                                                       | 10 (0,5)                                      | 3 (0,6)                                                              | 2 (1,2)                              |
| Невідомо                                                        | 2 (0,1)                                       | 2 (0,4)                                                              | 0                                    |
| <b>Легені</b>                                                   | 11 (0,6)                                      | 4 (0,8)                                                              | 2 (1,2)                              |
| Доброякісні                                                     | 5 (0,3)                                       | 1 (0,2)                                                              | 1 (0,6)                              |
| Злоякісні                                                       | 4 (0,2)                                       | 1 (0,2)                                                              | 1 (0,6)                              |
| Невідомо                                                        | 2 (0,1)                                       | 2 (0,4)                                                              | 0                                    |
| <b>Інша коморбідна патологія</b>                                | 1159 (59,8)                                   | 138 (28,9)                                                           | 45 (26,2)                            |
| Інша клінічно значуща коморбідна патологія                      | 1012 (52,2)                                   | 125 (26,2)                                                           | 45 (26,2)                            |
| Подагра                                                         | 100 (5,2)                                     | 2 (0,4)                                                              | 0                                    |
| Головний біль                                                   | 47 (2,4)                                      | 11 (2,3)                                                             | 0                                    |

Примітки: ЦД – цукровий діабет; АГ – артеріальна гіпертензія; ІХС – ішемічна хвороба серця; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; ЖКХ – жовчно-кам'яна хвороба.



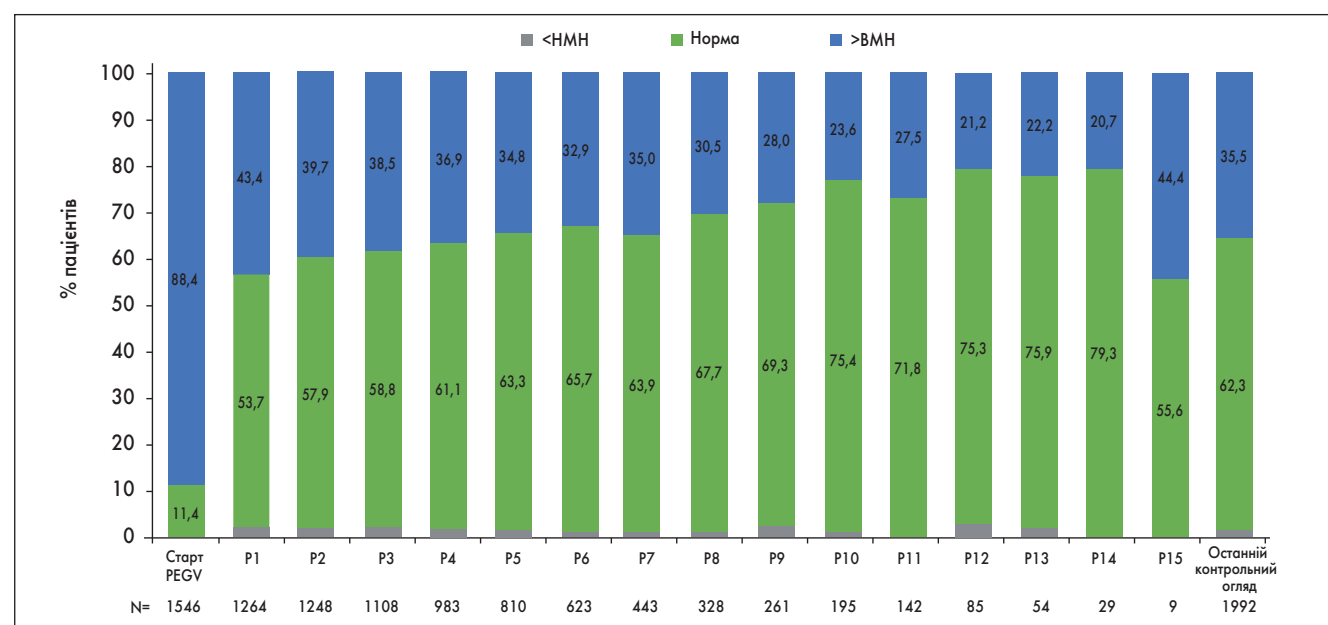


Рис. 1. Рівень ІФР-1 у пацієнтів, залучених у дослідження ACROSTUDY

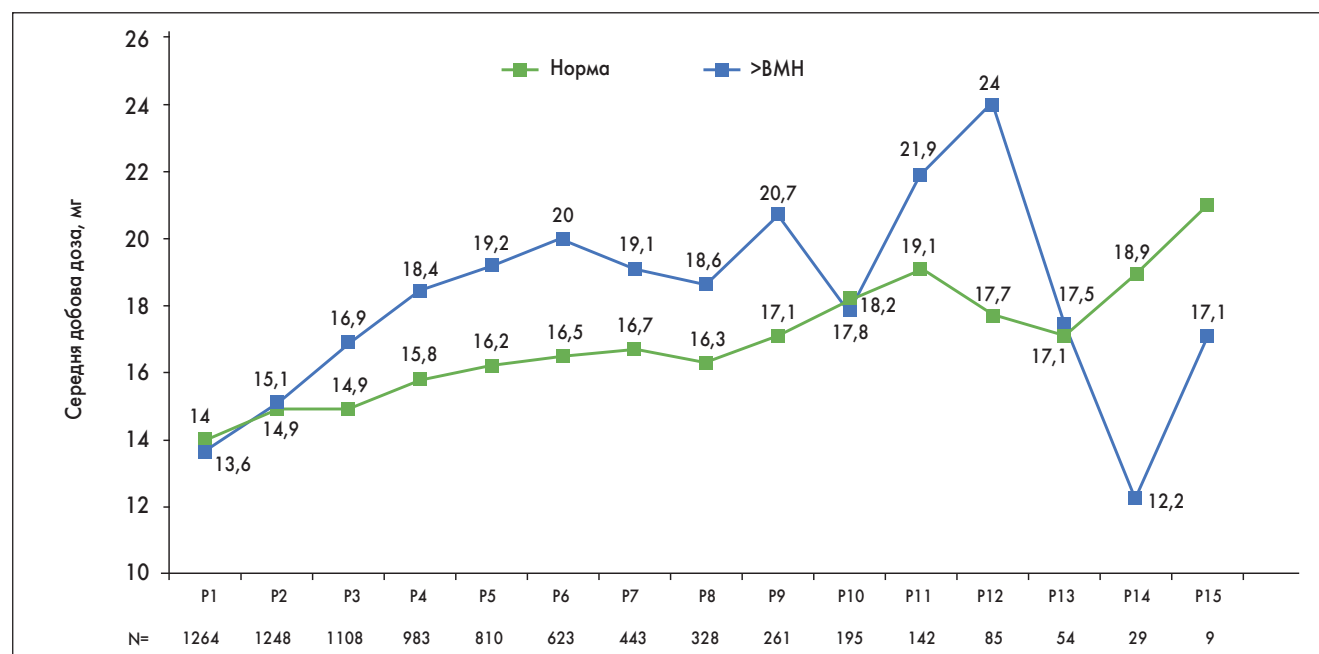


Рис. 2. Кореляція рівня ІФР-1 із дозою PEGV у пацієнтів, залучених у дослідження ACROSTUDY

## Ефективність

## Нормалізація рівня ІФР-1

На початку терапії PEGV в 11,4% пацієнтів (n=1546) концентрація ІФР-1 перебувала в межах референтного діапазону, тоді як у 88,4% рівень ІФР-1 перевищував BMH. Відсоток пацієнтів із нормальним рівнем ІФР-1 збільшився з 53,7% після першого року лікування до 63,3% на 5-му році і залишався >60% (63,3-79,3%) протягом більшої частини дослідження (рис. 1). Загалом у 62,3% пацієнтів вдалося досягти нормалізації рівня ІФР-1 на момент останнього контрольного огляду. Нормалізація рівня ІФР-1 супроводжувалася збільшенням дози PEGV; таким чином, середні добові дози PEGV у пацієнтів, в яких відбулася нормалізація рівня ІФР-1, зросли з 14,0 мг на 1-му до 18,2 мг на 10-му році дослідження (рис. 2). Дози PEGV у пацієнтів з активною АМ також згодом зростали і були більшими проти таких у пацієнтів, які досягли контролю, упродовж більшості років.

## Обговорення

Загалом результати дослідження ACROSTUDY показали, що PEGV у разі середньої тривалості використання 9,3 року переноситься пацієнтами добре.

**Основний висновок наведеного дослідження:** PEGV має сприятливий профіль безпеки в умовах реальної клінічної практики, особливо стосовно розмірів пухлини гіпофіза і результатів печінкових проб.

Також варто зазначити, що фармакокінетичні і фармакодинамічні властивості PEGV не суттєво відрізняються в мешканців Заходу й Азійського регіону, тому очікується відсутність впливу походження на безпеку й ефективність PEGV [27-30].

В інструкції для медичного застосування PEGV [17] і настановах Міжнародного товариства ендокринологів під час лікування PEGV рекомендується контролювати розмір пухлини і функціональні печінкові проби [1]. У загальній когорті центральна оцінка результатів МРТ виявила збільшення розмірів пухлини на 3,7% (окремо

або в поєднанні зі зменшенням). Схожі результати були отримані в Німецькому обсерваційному дослідженні PEGV (3,1%) [31] та інших звітах ACROSTUDY (2,2-3,2%) [19, 22, 25]. Така низька частота свідчить про те, що PEGV не сприяє збільшенню розмірів пухлини. Виявлені випадки можуть бути наслідком рецидиву/збільшення пухлини внаслідок відміни ЛРС або просто відображати природний агресивний перебіг захворювання [32, 33].

Виявлена низька частота підвищення рівня ферментів печінки під час лікування PEGV, яка не відрізняється від попередніх повідомлень [18-20, 22, 26]. Лише в 3,2% пацієнтів із нормальними вихідними рівнями АЛТ/АСТ під час спостереження в будь-який момент часу виявляли рівень АЛТ/АСТ, що більш ніж утричі перевищував BMH. Крім того, вважалося, що більшість НР із боку гепатобіліарної системи були зумовлені іншими причинами. Лише 1,7% пацієнтів припинили використання PEGV через гепатобіліарні НР.

Терапія PEGV може призвести до ліподистрофії та деформації жирової тканини в місці ін'єкції [37, 38]. Більшість НР у місці введення (повідомляється про 2,0% пацієнтів) в ACROSTUDY вважали пов'язаними із застосуванням PEGV.

Оскільки ліподистрофія може бути пов'язана зі зменшенням чутливості до PEGV (втратою біохімічного контролю в пацієнтів із раніше контрольованим захворюванням) [38], місця ін'єкції треба перевіряти на предмет ліподистрофії і час від часу змінювати місця введення [25].

Було помічено, що нормалізація рівня ІФР-1 на тлі лікування PEGV згодом була досягнута у більш ніж половини (53,7%) пацієнтів протягом 1-го року з максимальною нормалізацією на рівні 79,3% в подальшому.

Майже у двох третин пацієнтів із відомим вихідним рівнем ІФР-1 (62,3%) під час останнього спостереження зазначали нормалізацію його рівня, що узгоджується з попередніми

результатами на рівні 63-73% у двох проміжних звітах ACROSTUDY, опублікованих у 2012 [19] і 2018 роках [20].

Хоча ступінь нормалізації ІФР-1 тут був нижчим за такий у базових клінічних випробуваннях, на основі яких була здійснена реєстрація PEGV [14, 15], висновки авторів наведеного дослідження узгоджуються з такими реальної клінічної практики, у тому числі німецьким обсерваційним дослідженням PEGV, ретроспективними бразильським і аргентинським, японським постмаркетинговим обсерваційним дослідженнями [28-31]. Будь-яку невідповідність можна пояснити відсутністю потрібного титрування дози, неадекватним дотриманням рекомендацій пацієнтами і різними способами визначення рівня ІФР-1 або відсутністю критеріїв титрування/нормалізації ІФР-1, що використовують в умовах реальної клінічної практики, якщо порівняти з клінічними випробуваннями, де дотримуються жорсткіших критеріїв [18, 20, 31].

Результати ACROSTUDY також узгоджуються із систематичним оглядом і метааналізом 45 досліджень ефективності PEGV, у рамках якого було продемонстровано загальний контроль над захворюванням у 60,9% (95% ДІ 51,8-69,3) пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, а в пацієнтів на монотерапії PEGV контроль над захворюванням був кращий і становив 71,7% (95% ДІ 64,0-78,4) [40].

Ефективність PEGV може залежати від індивідуальних особливостей пацієнта. Оглядове ретроспективне дослідження показало, що резистентність до PEGV пов'язана з вищим індексом маси тіла (ІМТ) і частіше спостерігається за ІМТ >30 кг/м<sup>2</sup> [45]. Нижчі вихідні рівні ГР, рівню ІФР-1 і ІФР-1 x BMH асоціювалися з частішим контролем захворювання, що частіше спостерігали, якщо вихідний рівень ІФР-1 перевищував BMH менш ніж у 2,7 раза [45].

Тому пацієнтам з ожирінням і рівнем ІФР-1, який перевищує BMH більш ніж у 2,7 раза, можуть знадобитися вищі початкові дози PEGV і швидше титрування [45]. Нещодавні рекомендації Товариства з дослідження гіпофіза свідчать, що пацієнти з ЦД і вищим ІМТ потребують вищих доз PEGV і швидшого титрування для нормалізації рівня ІФР-1 [46].

У пацієнтів з АМ, якщо їх належним чином не лікувати, спостерігається значущий розвиток коморбідних станів, прогресування супутніх захворювань і підвищена смертність [2]. У цьому дослідженні оцінювали ускладнення, асоційовані з АМ, у великій когорті пацієнтів в умовах реальної клінічної практики.

Понад 90% пацієнтів на момент початку дослідження мали більш ніж одну супутню патологію, причому найчастішими були гіпертонія, АГ, ЦД і остеоартрит.

Повідомлялось, що в багатьох пацієнтів були виявлені пухлини товстої кишки і щитоподібної залози, а це підкреслює необхідність скринінгу цих станів.

## Висновки

Довгострокове глобальне неінтервенційне дослідження ACROSTUDY стало найбільшим і найтривалішим випробуванням із вивчення безпеки й ефективності PEGV у пацієнтів з АМ. Цей фінальний огляд загальної когорти учасників дослідження підтверджує, що PEGV покращує контроль захворювання. Обнайдливими можна вважати результати безпеки застосування препарату, які демонструють низьку частоту прогресування пухлин. Загалом PEGV у цьому дослідженні продемонстрував сприятливе співвідношення користь-ризик для лікування АМ як у вигляді моно-, так і в складі комбінованої терапії. Отримані результати аналогічні дослідженням, проведеним у Японії, Аргентині й Бразилії.

За матеріалами M. Fleseriu et al. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. European Society of Endocrinology.

Список літератури – у редакції.

Підготувала Ганна Кирпач



# Ожиріння

серйозне рецидивуюче та прогресуюче хронічне захворювання, яке потребує тривалого медичного лікування.

Ожиріння пов'язане з багатьма супутніми захворюваннями і ускладненнями



\* у тому числі рак молочної залози, колоректальний рак, рак ендометрія, стравоходу, нирки, яєчника, підшлункової залози, передміхурової залози

**Зменшення ваги може покращити перебіг захворювань, пов'язаних з ожирінням**

## Переваги зменшення ваги на 5–10%



Адаптовано з: 1. Wharton S. et al. CMAJ Aug 2020; 192 (31):E875-E891. DOI: 10.1503/cmaj.191707; 2. Bray G. et al. Obes Rev. 2017;18(7):715-723; 3. Garvey W. et al. Endocr Pract. 2016;22 Suppl 3:1-203; 4. Sharma A. Obes Rev. 2010;11:808-9; 5. Guh et al. BMC Public Health 2009;9:88; 6. Luppino et al. Arch Gen Psychiatry 2010;67:220-9; 7. Simon et al. Arch Gen Psychiatry 2006;63:824-30; 8. Church et al. Gastroenterology 2006;130:2023-30; 9. Li et al. Prev Med 2010;51:18-23; 10. Hosler. Prev Chronic Dis 2009;6:A48; 11. Knowler et al. N Engl J Med 2002;346:393-403; 12. Li et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:474-80; 13. Datillo et al. Am J Clin Nutr 1992;56:320-8; 14. Wing et al. Diabetes Care 2011;34:1481-6; 15. Foster et al. Arch Intern Med 2009;169:1619-26; 16. Kuna et al. Sleep 2013;36:641-9; 17. Warkentin et al. Obes Rev 2014;15:169-82; 18. Wright et al. J Health Psychol 2013;18:574-86.



# Ожиріння — конституційна особливість чи хвороба?

Тіло — це багаж, який несеш усе життя.  
Що він важчий, то коротша подорож.  
Арнольд Глазгоу

Зазвичай ожиріння діагностують на підставі антропометрії за значенням індексу маси тіла (ІМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Значення ІМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> вважають надмірною масою тіла. Приблизно 13% дорослого населення страждають на ожиріння, якщо ж сюди додати кількість осіб із надмірною масою тіла, то цифра збільшиться до 39% [1]. Щодо поширеності в Україні, то нещодавно проведене перше загальнонаціональне дослідження STEPS вказує на ожиріння кожної 3-ї жінки і кожного 5-го чоловіка [2] (рис. 1).

У дітей ожиріння і надмір маси тіла також оцінюють на підставі показників зросту і маси тіла, проте їх інтерпретація дещо інша. Надмірною масою тіла вважають, якщо відношення маси до зросту дитини перевищує два стандартні відхилення від медіани вікових стандартів росту Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). На 2016 рік частка дітей і підлітків із надмірною масою тіла й ожирінням становила 18%, що в 4,5 рази вище, ніж 40 років тому. У багатьох країнах світу кожна 3-тя чи 4-та дитини має надмірну вагу. В Україні поширеність ожиріння серед дітей віком до 14 років становить 9,7 випадку на 1 тис населення, а серед підлітків — 15,6 випадку на 1 тис населення [3]. Зважаючи на це, можна очікувати значного збільшення кількості осіб з ожирінням у найближчій перспективі.

**Ключові слова:** ожиріння, індекс маси тіла, надмірна маса тіла, тривалість життя, глобальний тягар хвороб, ACTION-IO, схуднення, лікування ожиріння.

То що все ж таки ожиріння — конституційна особливість чи хвороба? Як начебто сказав славнозвісний давньогрецький лікар Гіппократ: «Огрядність — це не лише хвороба, а й передвісник інших. Тучніші більш схильні до швидкої смерті, ніж худі». Ця думка, висловлена за декілька віків до нової ери, отримала своє підтвердження у 2009 році XXI століття. Проаналізовано смертність залежно від показника ІМТ за даними 57 проспективних досліджень, в яких загалом було задіяно 894 576 учасників (переважно жителів Західної Європи і Північної Америки). Встановлено, що смертність була найнижчою в тих учасників, чий показник ІМТ варіювали від 22,5 до 25 кг/м<sup>2</sup>. Вище цього діапазону виявлено декілька прямих і жодного оберненого зв'язку зі смертністю.

Зокрема, збільшення ІМТ на кожні 5 кг/м<sup>2</sup> збільшувало смерть від усіх причин на 30%, серцево-судинну смертність — на 40%, смертність від діабету, захворювань нирок і печінки — на 60-120%, раку — на 10% [4]. Відтак, шанс дожити до 70-річного віку в осіб із нормальним ІМТ становить майже 80%, із ожирінням — лише 50-65%. Кожна ступінь ожиріння зменшує шанс у середньому на 5% (рис. 2) [4].

Результати дослідження GBD (The Global Burden of Disease, Глобальний тягар хвороб) вказують, що ожиріння — це п'ята за частотою причина 4,7 млн передчасних смертей щороку. Для порівняння, це вчетверо більше, ніж гине в дорожньо-транспортних пригодах, і майже вп'ятеро перевищує кількість померлих від ВІЛ-інфекції. В Україні ожиріння посідає 4-те місце серед факторів ризику передчасної смерті (майже 105,7 тис щороку) (рис. 3) [5].

За визначенням ВООЗ, здоров'я — це стан повного фізичного, психічного і соціального благополуччя, а не лише відсутність захворювань чи вад [6]. Що ж таке хвороба? Це «відхилення від нормальної структури або функції частини тіла, органа чи системи, які виникають під впливом певних етіологічних факторів, проявляються характерними симптомами й ознаками і призводять до патологічних наслідків, які порушують здоров'я, самопочуття або функціонування». Головною рисою хвороби є її здатність спричинювати клінічно значущі наслідки або ускладнення [7, 8]. Розглянемо ожиріння з цього погляду.

Крім підвищення смертності ожиріння пов'язане з ризиком понад 200 найрізноманітніших захворювань [9]. Це підтверджено результатами систематичного огляду і метааналізу 89 досліджень [10]. Встановлено

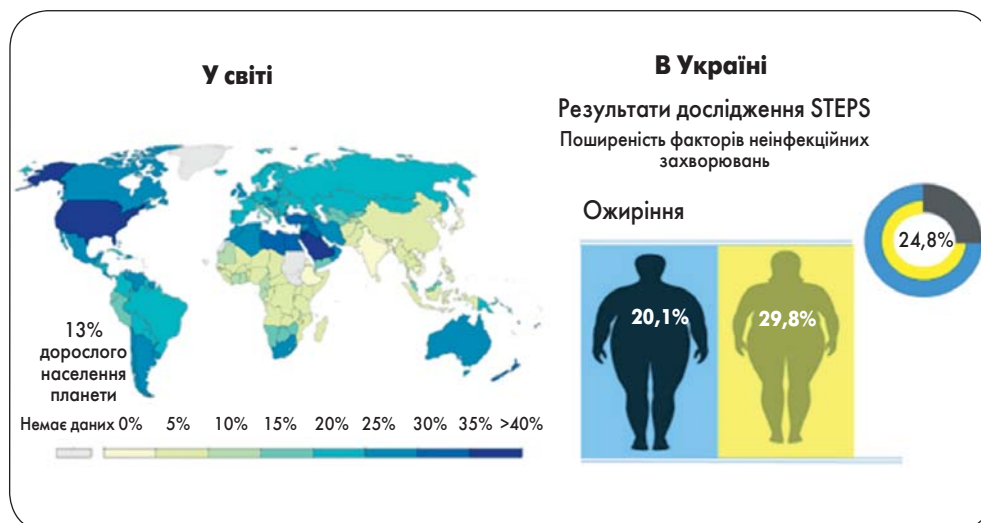


Рис. 1. Поширеність ожиріння серед дорослого населення світу та України

особливо високий ризик цукрового діабету (ЦД) 2 типу та інших проявів резистентності до інсуліну — неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) і безпліддя в жінок [11]. Разом з артеріальною гіпертензією (АГ), порушеннями регуляції обміну глюкози і специфічною дисліпідемією абдомінальне ожиріння створює «смертельний квартет», що суттєво збільшує ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) — ішемічної хвороби серця (ІХС), застійної серцевої недостатності (СН) та інсульту [12]. Надмірна маса є визнаним фактором ризику розладів жовчного міхура, зокрема біліарного сладжу, дискінезії, жовчно-кам'яної хвороби і хронічного холециститу [13]. Ожиріння пов'язане з остеопорозом і остеоартритом — інвалідизуючою хворобою з дегенеративними змінами хрящів [14]. Відомий також високий ризик захворювань дихальної системи — бронхообструктивних станів і апное уві сні [15]. Зрештою, навіть тяжкого перебігу COVID-19 [16]. Крім того, встановлено вищий ризик деяких видів раку, наприклад раку едометрію, молочної залози, яєчників, передміхурової залози, печінки, жовчного міхура, нирок і товстої кишки [17]. Основні патології, асоційовані з ожирінням, представлені на рисунку 4 [10].

Насправді ІМТ не єдиний критерій ожиріння. Вагоме значення має окружність талії та її відношення до окружності стегон, що дає можливість виокремити абдомінальну форму ожиріння. Важливим показником є також відсоток жиру в тілі, оскільки підвищення ІМТ може бути зумовлене збільшенням м'язової, а не жирової маси. Ще гірша форма — вісцеральне ожиріння. Виділяють також певні фенотипи ожиріння: із нормальною масою тіла, із метаболічними порушеннями і без них, а також «надмірне ожиріння» зі значеннями ІМТ  $\geq 50$  кг/м<sup>2</sup> і максимальною коморбідністю [18].

Причини ожиріння доволі складні, але загалом зводяться до дисбалансу між споживанням їжі і витратами енергії. Регуляторні механізми впливу на цей баланс можна поділити на фізіологічні, генетичні і зовнішні. До фізіологічних належать периферійні сигнали і функціональний стан шлунково-кишкового тракту (ШКТ), функціонування ендокринної і центральної нервової систем [19, 20]. Дуже важливим чинником є спадковість — на сьогодні ідентифіковано понад 300 однонуклеотидних поліморфізмів [21] і понад 250 локусів

Продовження на стор. 30.

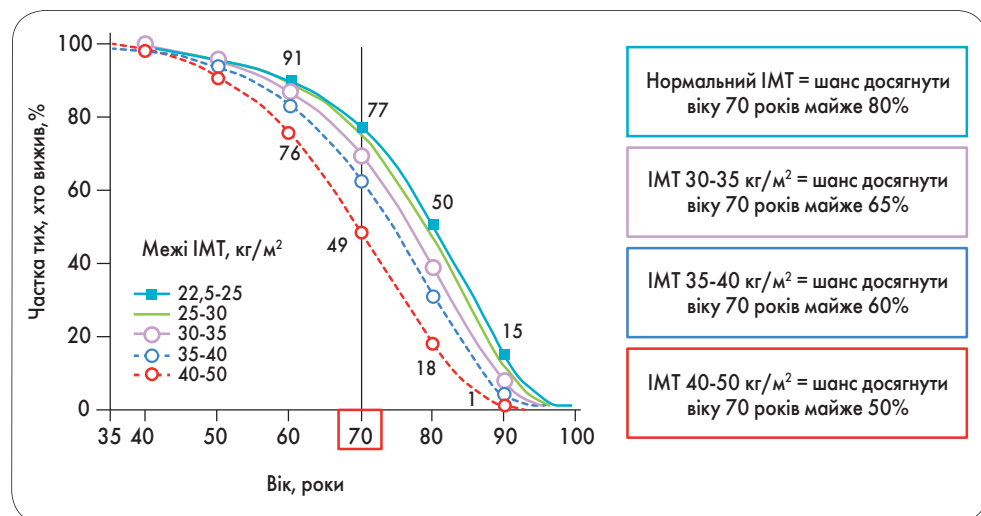


Рис. 2. Вплив ожиріння на тривалість життя

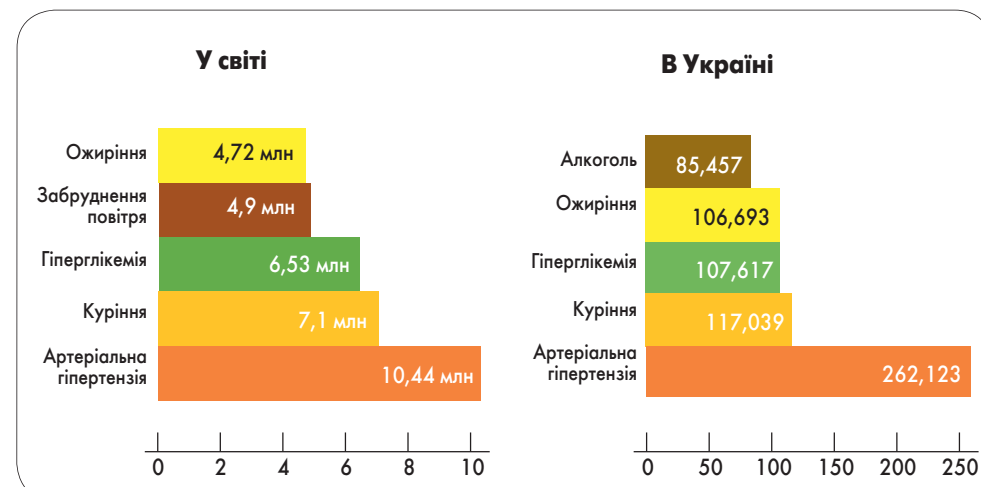


Рис. 3. Смертність унаслідок ТОП-5 факторів ризику у світі та в Україні (Global Burden of Disease, 2017)



# Ожиріння — конституційна особливість чи хвороба?

Продовження. Початок на стор. 29.

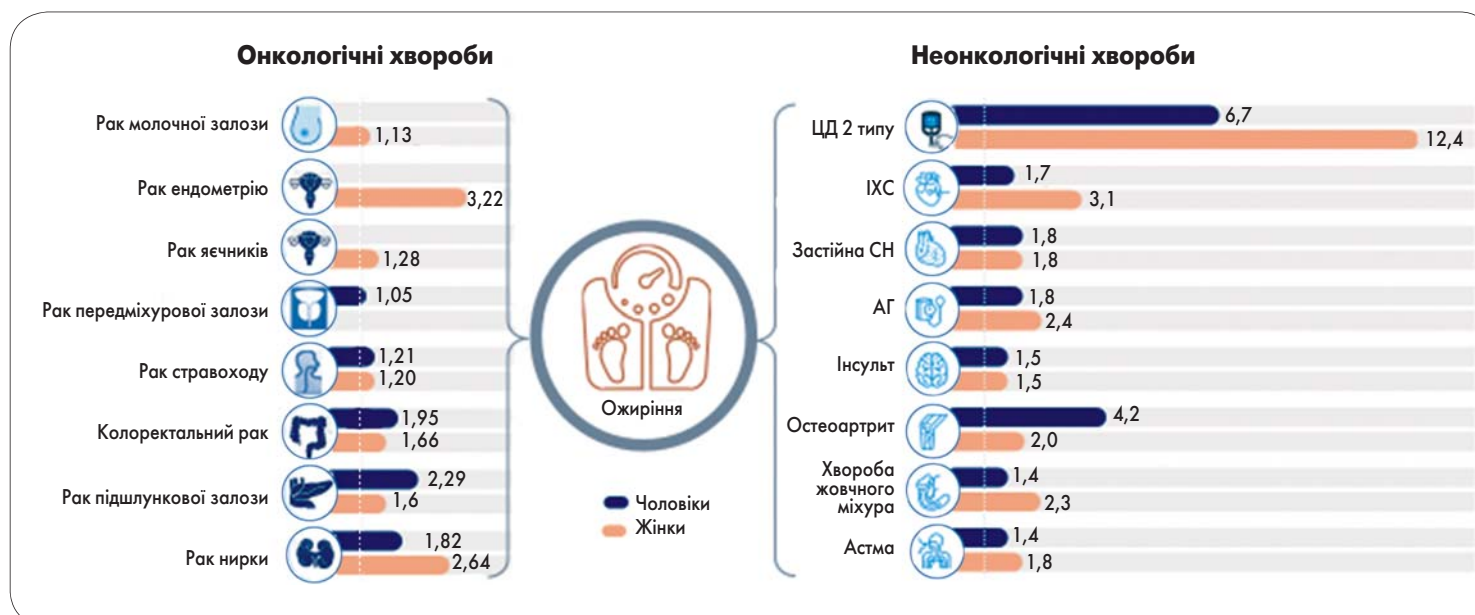


Рис. 4. Відносний ризик супутніх захворювань в осіб з ожирінням проти осіб із нормальним ІМТ

[22], які асоціюються з рисами ожиріння. І нарешті, зовнішні впливи — психосоціальні, соціально-культурні й економічні фактори, традиції, вірування, харчове середовище, наявність недорогих дуже смачних страв, обмеження рухової активності, шкідливі звички (зокрема, куріння), самолікування медикаментозними препаратами тощо [23, 24].

На відміну від інших захворювань і патологічних станів саме ожиріння часто є об'єктом стигматизації з боку суспільства, зневаги, осуду, насмішок і дискримінації [25], що аж ніяк не сприяє фізичному, психічному і соціальному благополуччю.

З огляду на все це, цілком зрозуміло, що ожиріння цілком відповідає критеріям «хвороби» (рис. 5) і в поняття «здоров'я» не вкладається.

У найбільшому у світі дослідженні ACTION-IO (The Awareness, Care and Treatment In Obesity maNagement International Observation study) вивчали сприйняття, поведінку і бар'єри ефективного подолання ожиріння шляхом опитування 14 502 дорослих учасників із ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> і 2785 медичних працівників з 11 країн на 5 континентах. Результати цього дослідження надзвичайно цікаві. Незважаючи на те що 65% пацієнтів і 80% медичних працівників сприймають

ожиріння як хронічну хворобу, тільки 55% із тих, хто страждає на ожиріння, офіційно встановлюють такий діагноз і лише чверть із них отримує довготривалий контроль лікування (рис. 6) [26].

Чому так відбувається? Лікар і пацієнт мають різні погляди на проблему. Так, 81% пацієнтів і 30% лікарів вважають, що зниження маси тіла — виключно відповідальність пацієнта. З іншого боку, 80% медиків і тільки 26% пацієнтів упевнені, що активна участь у цьому процесі належить лікарю. Майже половина пацієнтів вважає, що вони мотивовані знизити масу тіла, але лише 31% медичних працівників так само в цьому переконані. На думку

79% лікарів і 63% пацієнтів, для зниження маси тіла потрібна цілком змінна спосіб життя [26].

Лише 19% пацієнтів ніколи не намагалися схуднути, тоді як 81% осіб з ожирінням серйозно пробували це зробити принаймні раз. Серед них 52% — від 1 до 4 разів, 17% — від 5 до 9 разів, 8% робили понад 10 спроб! Проте лише 30% медичних працівників знають про такі намагання своїх пацієнтів.

У середньому час від початку боротьби пацієнта з ожирінням до першого обговорення цієї проблеми з фахівцем становить 6 років, хоча 65% пацієнтів хотіли б, щоб медичні працівники не ігнорували питання корекції ваги. Серед пацієнтів із негативними настроями переважають байдужі (13%), збентежені (13%) і ті, хто не може розібратися у своїх відчуттях (11%). 8% опитуваних вважають, що їх засуджують, а 3% навіть ображені! [26]. Тому лікареві конче потрібно налагодити довірчі стосунки з пацієнтом, без осуду і залякувань наслідками, бути делікатним, співчутливим і спитати, чи не вважає він, що було б добре обговорити проблему зайвої ваги?

Щодо причин уникнення розмов про надмірну вагу, то погляди медичних працівників і пацієнтів знову різняться між собою. Так, 71% лікарів помилково вважають, що пацієнт не зацікавлений у схудненні, але насправді таких лише 7%. Є й інші поширені хибні думки медиків — «пацієнт не мотивований схуднути» (65%) і «пацієнт не вірить у те, що може схуднути» (46%), хоча насправді так вважає лише 20% і 15% пацієнтів відповідно. Незважаючи на усвідомлення ожиріння як хронічної хвороби з негативним впливом на загальний стан здоров'я, 47% фахівців упевнені, що є важливіші проблеми для обговорення, а 54% просто «не мають на це часу»! [26].

Шановні колеги, якщо і ви так вважаєте, перегляньте своє ставлення до цієї проблеми, адже більшість пацієнтів справді хочуть схуднути!

Зважаючи на асоційовану з ожирінням коморбідність і ризики, лікування ожиріння — невід'ємна частина терапії практично будь-якої патології, навіть якщо пацієнт не каже про це. Крім того, схуднення — процес дуже складний і потребує участі фахівців.

Результати дослідження ACTION-IO дуже чітко це демонструють [26]. Що вища мета, то важче її досягнути — 63% пацієнтів не можуть втратити навіть 5% маси тіла. Якщо говорити про заповітні 10%, тобто рівень, який асоціюється з переконливим позитивним впливом на загальне здоров'я і ризик ускладнень, то невдача чекає на 84% пацієнтів! Ще важчим завданням є тривала підтримка стабільної маси тіла. Лише 11% пацієнтів здатні утримати втрату ваги на >5% довше року. Якщо йдеться про >10%, то відсоток успіху в половину менший (рис. 7).

Адже в разі втрати ваги не тільки посилюється голод, а й зменшується ситість і витрати енергії, тобто змінюється гомеостатична система організму (рис. 8).



Рис. 5. Ожиріння як хвороба

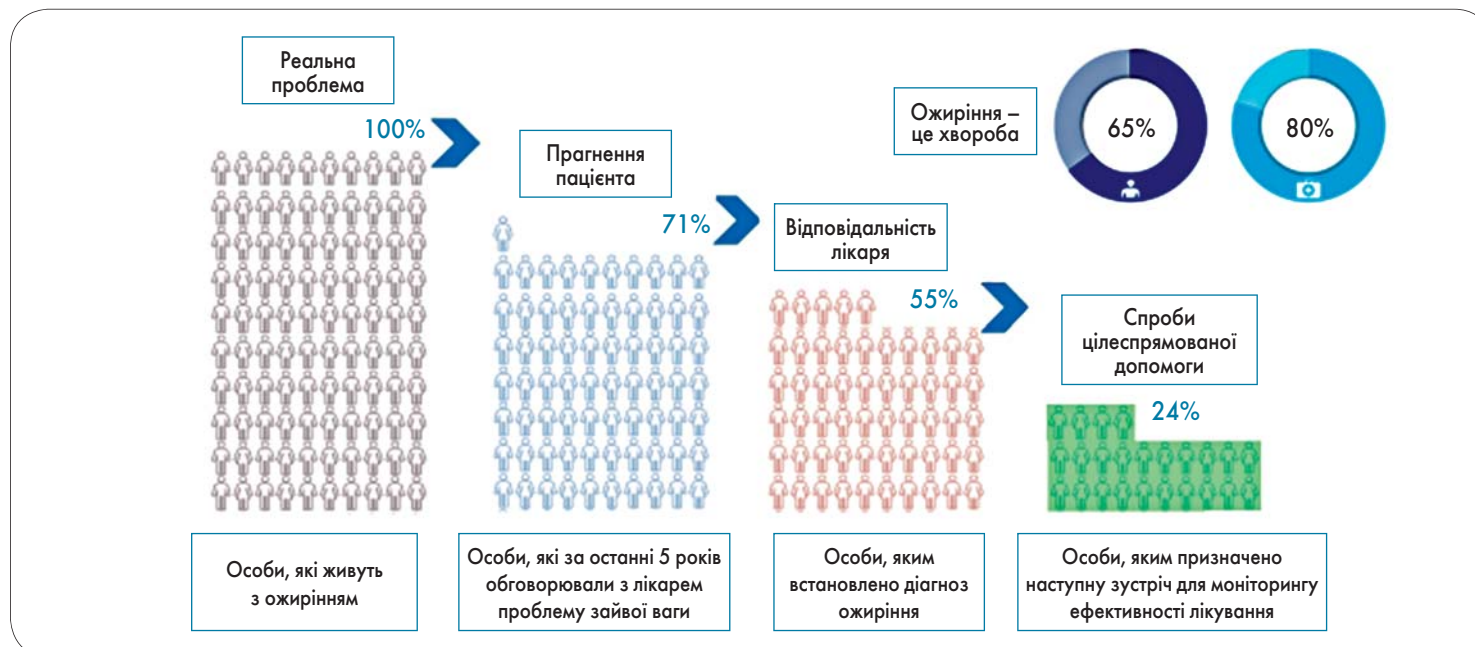


Рис. 6. Результати дослідження ACTION-IO



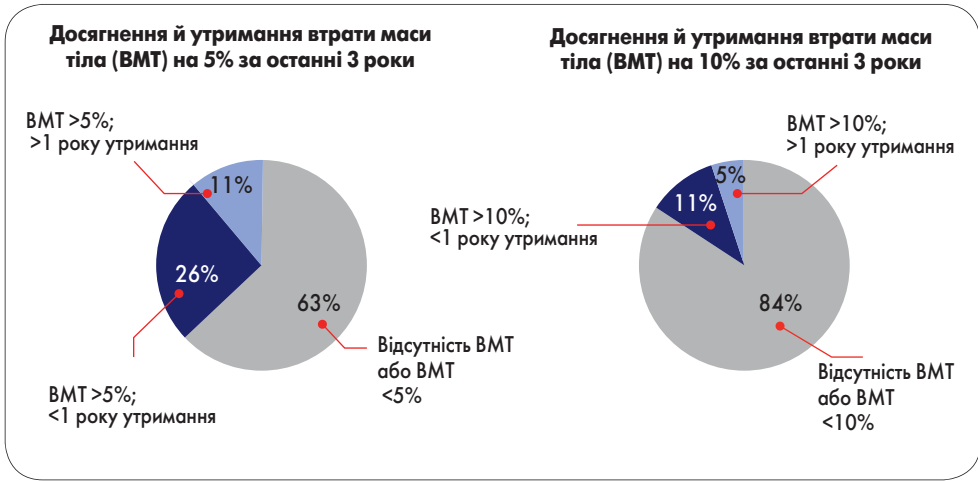


Рис. 7. Результати зниження маси тіла (Caterson I. et al., 2019)

Феномен відновлення втраченої маси тіла полягає в тому, що жирові запаси відновлюються швидше за м'язові. Це еволюційно зумовлена пам'ять, оскільки жир – це джерело енергії. Після повного відновлення запасів жиру все ще є дефіцит м'язової маси, тому ми продовжуємо набирати вагу. Оскільки жир значно менш метаболічно активний, ніж м'язи, наш метаболізм у стані спокою стає нижчим, ніж до схуднення.

Отже, під час повторюваних циклів схуднення і відновлення накопичуватиметься дедалі більше жиру, а метаболізм надалі сповільнюватиметься [28]. Тому залишати пацієнта наодинці з цими проблемами принаймні негуманно!

Слова Гіппократа «якщо б ми дали людині правильне харчування і потрібний

комплекс фізичних вправ, не надто мало, але й не надмірно, ми знайшли б найбезпечніший шлях до здоров'я» працюють на ранніх етапах. У подальшому пацієнт з ожирінням потребує комплексної фахової допомоги за участю мультидисциплінарної команди (рис. 9) із застосуванням сучасних стратегій, які ґрунтуються на до-

лікування ожиріння має відбуватися комплексним шляхом, і для цього необхідний час і терпіння. Для досягнення відповідних результатів у зменшенні ваги, для їх закріплення і недопущення повернення ваги в подвійному обсязі необхідно правильно підходити до підбору дієти і фізичних навантажень, бо саме такі основні способи лікування ожиріння реалізуються в практиці боротьби із зайвою вагою. Додатково може бути призначена медикаментозна

| Принципи поетапного лікування ожиріння |                                                                                     |                                  |                                  |                                  |                                  |                              |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Показання                              |                                                                                     | ІМТ<br>25-26,9 кг/м <sup>2</sup> | ІМТ<br>27-29,9 кг/м <sup>2</sup> | ІМТ<br>30-34,9 кг/м <sup>2</sup> | ІМТ<br>35-39,9 кг/м <sup>2</sup> | ІМТ<br>≥40 кг/м <sup>2</sup> |
| Поведінкові втручання                  |  | +                                | +                                | +                                | +                                | +                            |
| Фармакотерапія                         |  |                                  | коморбідність                    | +                                | +                                | +                            |
| Хірургічне втручання                   |  |                                  |                                  |                                  | коморбідність                    | +                            |

| Стратегії лікування              |                       |                           |                                              |                            |
|----------------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------------------------------|----------------------------|
| Поведінкові втручання            |                       | Фармако-<br>терапія       | Баріатрична хірургія                         |                            |
| Консультації                     | Дієта                 | Орлістат                  | Перев'язка шлунка<br>(накладання<br>манжети) | Шунтування<br>шлунка за Ру |
| Самоконтроль                     | Фізична<br>активність | Ліраглутид<br>3,0 мг*     |                                              |                            |
| Управління<br>стресом            | Управління сном       | Фентермін/<br>топірамат   | Рукавна резекція шлунка                      |                            |
|                                  |                       | Налтрексон/<br>бупропіон* |                                              |                            |
| Примітка. Схвалено в ЄС* і США¹. |                       |                           |                                              |                            |

Примітка. Схвалено в ЄС\* і США†.

Рис. 10. Сучасні принципи і стратегія лікування ожиріння

терапія, але підбір препаратів здійснюється в індивідуальному порядку.

Багато хто вважає, що ожиріння – це особиста проблема, а не хвороба, і займаються самолікуванням. Така хибна думка поширена, на жаль, і серед лікарів. Це небезпечна помилка. Успішне і грамотне лікування ожиріння можливе тільки під наглядом кваліфікованого фахівця.

### Література

- WHO (2018) – Fact sheet – Obesity and overweight. Updated February 2018. Available at <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- STEPS: prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine 2019. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Довідник дитячого ендокринолога (2007). МОЗ, Центр медичної статистики МОЗ України. Київ, 2008. – 105 С.
- Prospective Studies Collaboration, Whitlock G., Lewington S. et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009;373(9669):1083-1096. doi:10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
- GBD2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. 8 Nov 2018;392:1923-94. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32225-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6).
- Jadad A.R., O'Grady L. How should health be defined? BMJ. 2008. <https://doi.org/10.1136/bmj.a2900>.
- Scully J.L. What is a disease? EMBO Rep. 2004;5(7):650-653.
- World Health Organization. International classification of impairments, disabilities, and handicaps: a manual of classification relating to the consequences of disease, published in accordance with resolution WHA29.35 of the Twenty-ninth World Health Assembly, May 1976. Geneva: World Health Organization. 1980. <http://www.who.int/iris/handle/10665/41003>.
- Council of the Obesity Society. Obesity as a disease: the Obesity Society Council resolution. Obesity (Silver Spring). 2008. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.246>.
- Guh, D.P., Zhang, W., Bansback N. et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 9, 88 (2009). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-88>.
- Yuen M, Earle R, Kadambi N, et al. A systematic review and evaluation of current evidence reveals 195 Obesity-Associated Disorders (OBAD). The obesity society 2016 abstract book 2016:92.
- ...
- Mechanick J.I., Apovian C., Brethauer S., Garvey W.T. et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures - 2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. Surg Obes Relat Dis. 2020 Feb;16(2):175-247. doi: 10.1016/j.soard.2019.10.025.
- Wharton S., Lau D.C.W., Vallis M., Sharma A.M. et al. (2020). Obesity in adults: A clinical practice guideline. CMAJ, 192(31), E875-E891. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191707>.

Повний список літератури – у редакції.

Підготувала Євгенія Канівець



Рис. 8. Порушення енергетичного гомеостазу після схуднення (Melby C.L. et al., 2017)



Рис. 9. Ведення пацієнтів з ожирінням



# ФОРКСІГА – ПЕРШИЙ та ЄДИНИЙ iНЗКТГ2, що знижує ризик СС та загальної смертності у дорослих пацієнтів з СНзНФВ<sup>1,2\*</sup>



## ЗБЕРЕЖІТЬ САМЕ ЖИТТЯ, знизивши ризик смерті у пацієнтів з СНзНФВ<sup>2</sup>

### ЗНИЖЕННЯ ВІДНОСНОГО РИЗИКУ:

Загальна смертність<sup>2</sup>

на  
**17**%

СС-смертність<sup>2</sup>

на  
**18**%

Госпіталізація з приводу СН<sup>2</sup>

на  
**30**%

Зображення гіпотетичних пацієнтів.

\* Зниження відносного ризику СС смерті і загальної смертності було доведено за допомогою регресійної моделі Кокса: ВР (95% ДІ)=0,82 (0,69-0,98); ВР (95% ДІ)=0,83 (0,71-0,97) відповідно; nominal p=0,029 (для СС смерті); nominal p=0,022 (для смерті від усіх причин).

СНзНФВ – серцева недостатність із зниженою фракцією викиду; iНЗКТГ2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу; СС – серцево-судинна; СН – серцева недостатність.

**Література:** 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА РП. UA/13302/01/01; UA/13302/01/02 №1725 від 11.08.2021 термін дії РП. необмежений з 30.11.2018. 2. McMurray JJV, et al. N Engl J Med 2019;381:1995-2008.

**Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфлозину):** **Склад:** діюча речовина: дапагліфлозину; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфлозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфлозину 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (iНЗКТГ2). Код АТХ A10BK01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. **Серцева недостатність.** Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.\*** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфлозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Серцева недостатність. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфлозину призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. Лікарський засіб Форксига потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежно від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при тяжкому порушенні функції печінки лікарський засіб Форксига рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Побічні реакції.\*** Найбільш частою побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генітальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфлозину у пацієнтів із серцевою недостатністю відповідав відомому профілю безпеки дапагліфлозину. **Особливості застосування.\*** Для покращення глікемічного контролю при лікуванні цукрового діабету не слід починати застосування лікарського засобу Форксига пацієнтам із ШКО < 60 мл/хв і слід припинити лікування, якщо показник ШКО постійно нижчий 45 мл/хв. Досвід застосування дапагліфлозину для лікування серцевої недостатності в пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня (ШКО < 30 мл/хв) є обмеженим. Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозину збільшує рівень діурезу, що може привести до помірного зниження артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфлозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму міжклітинної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму міжклітинної рідини. За наявності підозри на діабетичний кетозидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфлозином слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити; лікування дапагліфлозином можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфлозину для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищенням ризику розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфлозину. При підозрі на гангрену Фурье, застосування препарату Форксига необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфлозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Не слід застосовувати під час годування груддю. Діти. Безпека та ефективність дапагліфлозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлені. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. Текст складено згідно з Інструкцією для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18.

\* Інформація представлена у скороченому вигляді; для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

**Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксига.** Ця інформація для лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича трапився випадок виникнення побічної реакції або випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії AstraZeneca, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенєка Україна» за телефоном: +38 (044) 391 52 82 (запросити відповідального за фармаконгляд) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нам цю інформацію, скориставшись веб-репортингом: <https://aereporting.astrazeneca.com/content/>

WebsiteServices/Global/286-globaleaereporting.com/ua/ua/home.html?Ukraine. Пройдіть за посиланням та дотримуйтеся інструкції.

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенєка Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сим'ї Прахових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81.

«ФОРКСІГА» – торгова марка компанії «АстраЗенєка». © AstraZeneca 2013-2021.

AstraZeneca



# Цукровий діабет 2 типу і серцево-судинна патологія

За матеріалами вересневого засідання  
науково-практичного освітнього проєкту «Школа ендокринолога»

У вересні 2021 року у Львові відбулося засідання нового циклу науково-практичного освітнього проєкту «Школа ендокринолога», який є якісно новим рівнем циклової освіти фахівців із діагностики і лікування пацієнтів із різною ендокринною патологією. «Школа ендокринолога» – це сучасна і найактуальніша інформація, а також унікальна можливість ознайомитися з новими напрямками не лише в ендокринології, а й у медицині загалом.

Про зміни в парадигмі лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу, а також яким чином впливає наявність ЦД на ризик виникнення серцево-судинної патології у своєму виступі на заході докладно розповіла спеціаліст із клінічних досліджень у галузі патогенезу розвитку серцево-судинних захворювань та цукрового діабету та ожиріння, завідувач кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Аліна Мечиславівна Урбанович.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, глікований гемоглобін, серцево-судинні захворювання, інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу, хронічна хвороба нирок, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1.

Свою доповідь професор А.М. Урбанович почала зі змін парадигми в лікуванні ЦД 2 типу, які відбулися останніми роками. Ще не так давно ендокринологи вважали, що ключовим у патогенезі є дисфункція бета-клітин та інсулінорезистентність. У 2008-2009 рр. професор Де-Фрунзо опублікував своє дослідження з фактично новими складовими патогенезу ЦД 2 типу у вигляді загрозливого октету. Наступною зміною складовою патогенезу був перехід від глюкоцентричного підходу до пацієнтоорієнтованості і профілактики серцево-судинних (СС) і ниркових подій. Згодом усе частіше вчені-ендокринологи почали не лише констатувати наявність патології серця і нирок, але й звертати увагу на їх профілактику.

**Зміна парадигми в лікуванні ЦД 2 типу (2018-2019 рр.) (De Fronzo R. et al., 2019; Inzucchi S.E. et al., 2015)**

- Від глюкоцентричного до пацієнтоорієнтованого підходу і профілактики СС і ниркових подій.
- Від дисфункції β-клітин та інсулінорезистентності до «загрозливого октету».
- Від розгляду патології серця і нирки як ускладнень до терапевтичної мішені.

Відбулася також еволюція цілей лікування ЦД 2 типу. До 2008 року вважали: що нижчий рівень глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), то краще для пацієнта, але після завершення багатьох клінічних досліджень у рекомендаціях зазначається, що лікарі мають прагнути досягти в пацієнтів цільового рівня HbA<sub>1c</sub>, однак без гіпоглікемії та збільшення ваги. І вже з 2017 року всі авторитетні вчені кажуть про необхідність досягнення цільових рівнів артеріального тиску (АТ), ліпопротеїнів низької

щільності (ЛПНЩ) і холестерину; крім того, важливо не лише впливати на рівень глюкози, а й зважати на наявність гіпоглікемії, надлишкової маси тіла, а також запобігати розвитку СС і ниркових патологій (рис. 1).

Ключові ускладнення, асоційовані із ЦД 2 типу, розділяють на макроваскулярні (інфаркт міокарда, інсульт, захворювання периферичних артерій) і мікроваскулярні (ретинопатія, нефропатія, нейропатія) (Fowler M.J., 2008). Саме вони призводять до розвитку серцевої недостатності (СН) в пацієнтів.

На жаль, СН і хронічна хвороба нирок (ХХН) зазвичай є першими проявами СС патології в пацієнтів із ЦД 2 типу і факторами СС ризику.

Згідно з даними реєстрів 6 країн із високим рівнем доходів: Великої Британії, Німеччини, Норвегії, Швеції, Нідерландів, Японії, аналіз даних понад 700 тис пацієнтів із ЦД 2 типу і факторами ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) показав, що більш як 137 тис (18%) пацієнтів мали першу подію – кардіоренальну патологію (24% – СН і 36% – ХХН), а в 60% випадків пацієнти мали ризик розвитку кардіоренальної патології і сталося це за короткий час (приблизно за 4 роки) від моменту виявлення ЦД 2 типу (Birkeland K.I. et al., 2019).

Варто зазначити, що за останнє десятиріччя кардіоренально-метаболичні захворювання є провідними причинами смерті в усьому світі. Дослідження останніх років демонструють, що смертність від хронічних захворювань нирок починаючи

з 1990 року зростає вдвічі. ЦД є 7-ю найвищою причиною смерті у світовій популяції, унаслідок ССЗ щороку вмирають 17,7 млн осіб (у США 1 з 9 смертей – через СН) (Mozaffarian et al., 2016).

Сьогодні лікар не має розглядати одну хворобу окремо, тому що вони пов'язані між собою і впливають одна на одну. У разі збільшення рівня HbA<sub>1c</sub> на 1% відносний ризик ССЗ збільшується приблизно на 20% (Avogaro et al., 2016; Emerging risk factor collaboration, 2014). Прогресування СН і ХХН пов'язане з недостатнім контролем рівня HbA<sub>1c</sub> і зі збільшенням ризику розвитку ЦД 2 типу (Avogaro et al., 2016; Demant M. et al., 2014). Крім того, підвищення індексу маси тіла (ІМТ), ожиріння асоціюються з підвищеним ризиком ССЗ і ЦД 2 типу (Field A.E. et al., 2001). Останніми роками опубліковано чимало статей і рекомендацій із ведення пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). Показано, що пацієнти із ЦД 2 типу і НАЖХП мають підвищений ризик розвитку СС патології (Lautamaki R. et al., 2006; Targher J. et al., 2007; Ballestri S. et al., 2014). Фактори ризику виникнення ССЗ також наявні на початку формування ХХН. Згідно зі статистичними даними, у майже 40% пацієнтів із ССЗ виявляють супутню ХХН (Shita N. et al., 2011). Саме тому серцево-ниркові захворювання є важливим раннім ускладненням ЦД 2 типу, яке варто враховувати під час діагностики, лікування і профілактики (панель 1).

## Панель 1.

У пацієнтів із ЦД 2 типу на ранніх етапах необхідно виявляти: (Birkeland K.I. et al., 2019)

1. СН
  - симптоми, ознаки, біомаркери, дані ехокардіографії тощо.
2. ХХН
  - біомаркери: співвідношення альбуміну до креатиніну (САК), розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ);
  - симптоми, ознаки тощо.

Фактори ризику СН і ХХН в разі ЦД 2 типу однакові, основними є вік, стать, етнічна приналежність, куріння, наявність артеріальної гіпертензії, ожиріння.



А.М. Урбанович

ЦД може спричинити розвиток СН внаслідок мікросудинних і макросудинних порушень (de Simone G. et al., 2010). Хворі на ЦД 2 типу входять у групу ризику розвитку атеросклеротичних подій, що призводять до СН, зниження фракції викиду (ФВ). Крім того, пацієнти з ЦД 2 типу потрапляють в групу ризику розвитку СН через пряму запальну дію (хронічне неспецифічне запалення) щодо мікросудинного русла міокарда. Такий механізм розвитку СН, опосередкований мікросудинними порушеннями міокарда БЕЗ атеросклерозу, домінує в пацієнтів із ЦД 2 типу.

Але варто пам'ятати, що ХХН також є ключовим фактором прогресування СН у коморбідних пацієнтів (Naior M. et al., 2017), причому СН у них характеризується значно швидшим прогресуванням і тяжчим перебігом. Зважаючи на це, профілактика розвитку ускладнень має проводитись якомога раніше.

**Американські та європейські рекомендації з лікування ЦД 2 типу пропонують таку кардіорено-метаболичну стратегію: (Buse J.B. et al. 2020, ADA 2020, Cosentino F. et al., 2020)**

- Поточне лікування ЦД 2 типу орієнтоване на пацієнта для запобігання ускладненням і оптимізації якості життя.
- Профілактика СН і ХХН є клінічними цілями лікування ЦД 2 типу.
- Чинні міжнародні керівництва рекомендують розпочинати терапію препаратами групи інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2) та агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) у пацієнтів із підвищеним СС ризиком або встановленим захворюванням серця, СН або ХХН, незалежно від значень рівня HbA<sub>1c</sub>.

## Чому саме іНЗКТГ-2?

На сьогодні відомо про приблизно 16 потенційних кардіоренальних механізмів іНЗКТГ-2. Взаємодія кожного механізму має значення для реалізації протекторних властивостей.

Дапагліфлозін (Форсіга) є представником цієї групи і використовується разом із дієтою і фізичними вправами, а іноді – з іншими ліками, для зниження рівня глюкози в крові в пацієнтів із ЦД 2 типу. Препарат також застосовують для зменшення ризику госпіталізації і смертності внаслідок СН у пацієнтів із цією патологією разом із ССЗ або якщо в них є численні фактори ризику їх розвитку, а також для зменшення ризику прогресування захворювання нирок. Форсіга знижує рівень глюкози в крові,

Продовження на стор. 34.

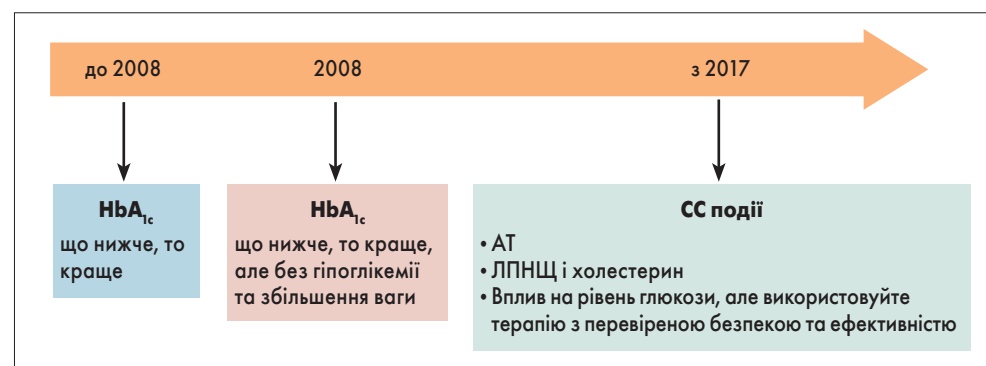


Рис. 1. Еволюція цілей лікування ЦД 2 типу  
(American Diabetes Association, Diabetes Care; 2008, 2021)



# Цукровий діабет 2 типу і серцево-судинна патологія

Продовження. Початок на стор. 33.

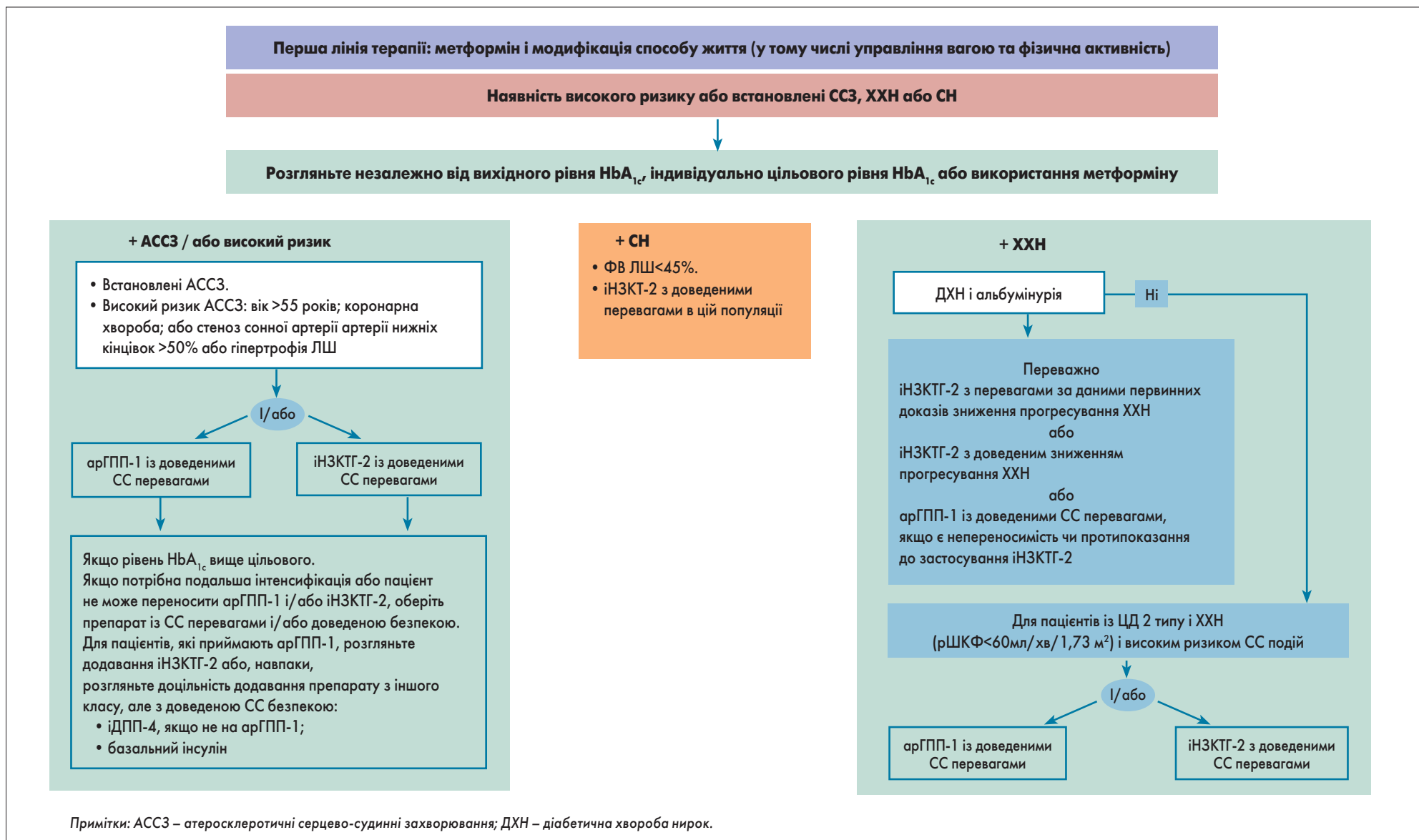


Рис. 2. Рекомендації ADA 2021 щодо вибору ЦЗТ: з урахуванням СС ризику

змушуючи нирки виводити більшу кількість глюкози із сечею.

Механізм дії речовини дапагліфлозину не обмежується лише глікемічним контролем. Дапагліфлозин позиціонується як кардіо- і ниркова терапія, яка запобігає розвитку ЦД 2 типу, ХХН і СН (Панель 2; Wiviott S.D. et al., 2019).

В Україні препарат Форксіга на сьогодні зареєстрований, і кожен ендокринолог має свій клінічний досвід його застосування в пацієнтів із ЦД 2 типу. Результати великих рандомізованих клінічних досліджень DECLARE і ДараНГ, опубліковані в наукових журналах, демонструють, що препарат Форксіга має високі кардіо- і нефропротекторні властивості, захищає від прогресування ЦД, ХХН і СН.

У дослідженні DECLARE був доведений дуже високий нефропротекторний ефект препарату і показаний можливий регрес нефропатії, що супроводжується покращенням функції нирок, зниженням відносного ризику розвитку нефропатії на 47%, зниження ж відносного ризику розвитку термінальної стадії ХХН становить 69%. Форксіга знижує ризик розвитку СС та загальної смертності у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ (СНзНФВ). Ефект зниження смертності на тлі СНзНФВ продемонстрований у пацієнтів із/без ЦД 2 типу в анамнезі.

Згідно з інструкцією до застосування препарату пацієнти з ЦД і неадекватним контролем глікемічного профілю можуть використовувати препарат Форксіга, якщо ШКФ  $\geq 45$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, але хворим із СН можна призначати і з нижчою ШКФ, зокрема 30 мл/хв. У таких пацієнтів цукрознижувальний ефект буде дещо слабший, але водночас вони матимуть

користь від кардіо- і нефропротекторної дії препарату. Досвід застосування дапагліфлозину для лікування СН в пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) є обмеженим.

У пацієнтів із СН і ЦД 2 типу, які отримують дапагліфлозин, у разі якщо ШКФ <45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> упродовж тривалого часу, необхідно розглянути можливість додаткової гіпоглікемічної терапії. Але застосування дапагліфлозину потрібно залишити для забезпечення кардіопротекції в пацієнтів із ЦД 2 типу та СНзНФВ.

У рекомендаціях ADA (Американської діабетологічної асоціації) 2021 року щодо вибору цукрознижувальної терапії (ЦЗТ) враховують наявність СС ризику (рис. 2). Рекомендовано призначати іНЗКТГ-2, якщо рШКФ >30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> для забезпечення СС переваг (кардіо- і нефропротекція). Зниження рШКФ прямо корелює з цукрознижувальною ефективністю іНЗКТГ-2. Також рекомендовано призначати препарат цієї групи якомога раніше, щоб забезпечити контроль ЦД і покращити прогноз (панель 2).

Призначення препарату Форксіга для різних груп пацієнтів – як із ЦД 2 типу, так із СН – це завжди єдина доза, тобто 10 мг, без титрації, 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.

Аби зменшити ризик госпіталізації з приводу СН в пацієнтів із ЦД 2 типу і встановленими ССЗ або множинними факторами ризику їх виникнення, рекомендовано призначати препарат у дозі 10 мг/добу.

Така сама доза рекомендується для зменшення ризику СС смерті і госпіталізації внаслідок СН у дорослих пацієнтів із СН (клас II-IV за NYHA) зі зниженою ФВ. Препарат Форксіга також впливає на зменшення ризику стійкого зниження рШКФ, настання термінальної стадії захворювання нирок, СС смерті і госпіталізації через СН у дорослих пацієнтів із ХХН, яким загрожує прогресування.

Закінчуючи свій виступ, Аліна Мечиславівна наголосила на основних перевагах препарату Форксіга:

- запобігає кардіоренальним ускладненням у пацієнтів із ЦД 2 типу;
- є профілактикою СН при ЦД 2 типу;
- лікує СНзНФВ ЛШ;
- знижує ризик розвитку нефропатії у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Згодом у хворих на ЦД і з підвищеним рівнем глюкози в крові розвиваються небезпечні для життя ускладнення, зокрема ССЗ, інсульт, з'являються проблеми з нирками, очима, відбувається ураження нервів.

**Прийом препарату дапагліфлозину Форксіга, зміна способу життя (дієта, фізичні вправи, відмова від куріння) і регулярний контроль рівня глюкози в крові можуть допомогти контролювати захворювання і поліпшити здоров'я пацієнта. Така терапія може також запобігти ризику розвитку СН в пацієнтів із ЦД 2 типу, знизити ризик нефропатії, ускладнень, пов'язаних із діабетом, зокрема ниркової недостатності.**

Підготувала **Юлія Золотухіна**



## Панель 2.

### Основні кардіоренальні механізми іНЗКТГ-2

- Дія на стінку лівого шлуночка (ЛШ) – зменшення напруження, покращення доставки кисню, зменшення оксидативного стресу, зниження активності натрієво-водневого обміну.
- Вплив на натріурез, діурез, відновлення тубулогломерулярного зворотного зв'язку, зниження гломерулярної гіпертензії, підвищення дистальної доставки натрію, глюкозурія, зниження тубулярного навантаження.
- Зниження АТ, збільшення маси еритроцитів, позитивний вплив унаслідок кетогенезу, глюкагону та зниження інсулінорезистентності.
- Зниження об'єму плазми, зменшення активності симпатичної нервової системи, підвищення активності еритропоєтину, зниження глікемії, маси тіла і збільшення кількості вільних жирних кислот.



# Сучасні можливості фармакотерапії хвороби Гоше

**Хвороба Гоше (ХГ) – рідкісна спадкова лізосомна хвороба накопичення (LSD), на яку страждають приблизно 20 тис осіб в усьому світі. На жаль, настороженість лікарів щодо цієї нозології є вкрай низькою, тому з моменту появи перших симптомів до встановлення діагнозу минає в середньому від 4 до 10 років. За цей період пацієнти ходять від одного спеціаліста до іншого (як правило, до 8 різних фахівців) у пошуках відповідей на свої питання.**

**Ключові слова:** орфанні хвороби, спленомегалія, гепатомегалія, анемія, тромбоцитопенія, остеопенія, остеонекроз, хвороба Гоше, замісна ферментна терапія, таліглюцераза альфа.

Патологію вперше було описано в 1882 р. французьким лікарем Філіпом Гоше. Захворювання зумовлене мутацією гена GBA1, розташованого на хромосомі 1 (1q21), що спричинює зниження активності лізосомального ферменту кислоти β-глюкозидази (глюкоцереброзидази) (GCase) або глюкозилцерамідази E.C.3.2.1.45). За нормальних умов GCase забезпечує розщеплення ліпідних субстратів, таких як глюкоцереброзид (глюкозилцерамід, GLC) до глюкози і сфінгозину. Недостатня кількість GCase призводить до нездатності організму розщеплювати GLC і його накопичення в клітинах. Через надмірну кількість GLC у лізосомах клітин страждає здебільшого система моноцитів-макрофагів із подальшим накопиченням специфічних клітин Гоше. Під час гістологічного дослідження після фарбування клітини Гоше визначаються як клітини розміром 20–100 мкм у діаметрі з позаядерними ядерецями і цитоплазмою з лінійною посмугованістю. Такі клітини виявляють у багатьох органах, переважно в кістках, кістковому мозку (КМ), селезінці й печінці. Є понад 50 уже відомих LSD, таких як хвороби Фабрі, Помпе, Неманья-Піка та ін. Однак найпоширеніше захворювання серед них – це ХГ.

Клітини Гоше ініціюють процес синтезу прозапальних цитокінів, що може стати причиною гепатоспленомегалії, руйнування кісткових структур, прогресування анемії, розвитку тромбоцитопенії та лейкопенії.

ХГ не має гендерних відмінностей, її з однаковою частотою спостерігають як у чоловіків, так і в жінок. Розрізняють 3 типи цієї патології (тип I, тип II, тип III), класифікація яких заснована на ступені тяжкості ураження нервової системи, віці дебюту хвороби і темпах прогресування захворювання.

- ХГ I типу – найпоширеніша форма ХГ: від 1:20 000 до 1:200 000 у популяціях США, Європи та Ізраїлю. Однак, за статистичними даними, приблизно 1 із 450 євреїв ашкеназі (тобто східноєвропейського, центрального і північноєвропейського походження) страждає на ХГ I типу і кожен 10-й із них є носієм мутації, яка зумовлює це захворювання. Описана форма ХГ становить майже 95% усіх випадків і не уражує центральну нервову систему (ненейропатичний варіант). Клінічними проявами ХГ I типу є спленомегалія, гепатомегалія, анемія, тромбоцитопенія, остеопенія та остеонекроз. У пацієнтів із цією формою ХГ часто спостерігають кровотечі, синдром хронічної втоми, інфаркти кісткових структур та переломи унаслідок остеопенії.
- ХГ II типу, відомий як гостра нейропатична ХГ, спостерігається в новонароджених і немовлят. Захворювання характеризується тяжкими неврологічними ураженнями головного мозку, які виникають у результаті накопичення GLC. Перший прояв ХГ в новонароджених і немовлят – окорухові аномалії: мимовільний горизонтальний рух очей, із подальшим ураженням стовбура мозку, що призводить до розвитку гіпотонії, спастичності, косоокості, судом і інших м'язово-опосередкованих ускладнень. У немовлят також можуть розвинути такі небезпечні для життя ускладнення, як респіраторна недостатність і пневмонія. Діти з типом ХГ II типу зазвичай вмирають протягом перших двох років життя.
- ХГ II і III типу – нейропатичні форми, що вражають приблизно 5% пацієнтів із ХГ.
- ХГ III типу, як було зазначено, є нейропатичним, але з хронічним перебігом. ХГ III типу диференціюють на підтипи: IIIa, IIIb, IIIc:
  - при ХГ підтипу IIIa в дебюті зазвичай є тільки легкі вісцеральні симптоми. Однак ця форма може супроводжуватися розвитком тяжких прогресуючих

міоклонічних судом, які можуть спричинити смерть пацієнта в перші два десятиліття життя;

- ХГ підтипу IIIb проявляється переважно вісцеральними симптомами і такими синдромами, як виражена гепато- і спленомегалія, затримка росту, розумова відсталість, над'ядерний параліч зору;
- у пацієнтів із ХГ підтипу IIIc спостерігають рідкісну кальцифікацію мітрального й аортального клапанів серця. Часто такі хворі помирають у ранньому дорослому віці.

Сьогодні лікування ХГ полягає в позитивній ферментній замісній терапії (ФЗТ) і спрямованій на зменшення субстрату субстрат-редукційній терапії (СРТ). Потенційно ефективними варіантами лікування, які ще перебувають на стадії дослідження, є новіші варіанти СРТ, фармакологічна шаперонова терапія (ФШТ) і терапія інгібіторами гістон-деацетилази (ІГД).

**Експертний консенсус із цілей менеджменту G01**

Деякий час тому всі 35 членів Європейської робочої групи з ХГ (European Working Group on Gaucher Disease, EWGGD) були запрошені до участі в узгодженому дослідженні з використанням онлайн-опитувань. 25 лікарів – членів EWGGD взяли участь у дослідженні; інші члени робочої групи підтримали ініціативу, але через недостатній клінічний досвід долучитися до неї не змогли. Робоча група лікарів – учасників цього дослідження складалася з фахівців, які мають досвід лікування і пролікували в середньому 92 пацієнта з ХГ I типу (від 2 до 600 хворих на кожного фахівця) з 16 країн. Опитування проводили в 3 етапи для досягнення узгодженості в цілях менеджменту ХГ. Короткострокові, довгострокові й спільні цілі менеджменту ХГ I типу наведені в таблицях 1-3. Загалом консенсусна комісія дійшла висновку, що в лікуванні ХГ необхідно прагнути нормалізації різних показників, запобігання ускладненням захворювання, а також усунення або зменшення вираженості анемії, схильності до кровотеч, захворювань кісток і ускладнень із боку печінки, селезінки і легень. Також були розглянуті й такі аспекти, як важливість поліпшення якості життя цієї когорти пацієнтів, зниження в них стомлюваності, досягнення нормальної соціальної активності. Окрему увагу було приділено ранньому виявленню в пацієнтів можливих зловиясних новоутворень, паркінсонізму і предіабету,

Продовження на стор. 36.

| Таблиця 1. Короткострокові цілі лікування ХГ I типу                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Категорія                                                                                                            | Цілі менеджменту                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Симптоми, пов'язані з анемією                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"><li>• Усунення залежності від переливання крові.</li><li>• Підвищення рівня гемоглобіну протягом 12-24 міс до &gt;11 г/дл у жінок і дітей і до &gt;12 г/дл – у чоловіків</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Схильність до кровотечі                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"><li>• Збільшення кількості тромбоцитів протягом 1-го року лікування для запобігання спонтанним, хірургічним і акушерським кровотечам.</li><li>• Відновлення нормальної кількості тромбоцитів протягом 1-го року лікування (у пацієнтів зі спленектомією).</li><li>• Досягнення кількості тромбоцитів <math>\geq 100\ 000/\text{мм}^3</math> протягом 3 років лікування (у пацієнтів з інтактною селезінкою)</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Рухова активність                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Зменшення болю в кістках, не пов'язаного з необоротним захворюванням кісток, протягом 1-2 років.</li><li>• Зниження показників ураження КМ відповідно до оцінки шкали уражень кісткової тканини за даними шкали Dusseldorf Gaucher Score (DGS) в пацієнтів без тяжкого незворотного ураження кісток на початку.</li><li>• Підвищення мінеральної щільності кісткової тканини до 2-го року ведення дорослих пацієнтів із вихідним значенням T-критерію* &lt;-2,5.</li><li>• Досягнення нормальної або ідеальної максимальної скелетної маси в дітей.</li><li>• Нормалізація росту впродовж 2 років лікування відповідно до вікових і статевих норм для конкретної популяції</li></ul> |
| Вісцеральні ускладнення                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"><li>• Уникнення спленектомії (може бути необхідна в разі виникнення небезпечних для життя геморагічних ускладнень).</li><li>• Поліпшення симптомів, зумовлених спленомегалією: здуття живота, передчасне насичення під час вживання їжі, повторні інфаркти селезінки.</li><li>• Усунення гіперспленізму.</li><li>• Зменшення розмірів селезінки у 2-8 разів до нормальних (залежно від вихідних) за 1-2 роки терапії.</li><li>• Зменшення розмірів печінки в 1-1,5 раза до нормальних упродовж 1-2 років терапії залежно від початкового об'єму органа</li></ul>                                                                                                                           |
| Загальне самопочуття                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"><li>• Підвищення кількості балів проти вихідних показників рівня якості життя (оцінку проводять за допомогою затвердженого опитувальника якості життя) протягом 2-3 років залежно від тяжкості захворювання.</li><li>• Зниження стомлюваності (не пов'язаної з анемією), вимірювання проводять за допомогою затвердженої системи оцінки стомлюваності.</li><li>• Поліпшення або відновлення фізичного стану для виконання функцій повсякденного життя та збереження його якості.</li></ul>                                                                                                                                                                                                 |
| Примітка. * T-критерій – відношення отриманого значення щільності кістки до середньостатистичного (норма) показника. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Таблиця 2. Довгострокові цілі лікування ХГ I типу                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Категорія                                                                                                                                                      | Цілі менеджменту                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Симптоми, пов'язані з анемією                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Збереження поліпшених показників рівня гемоглобіну, досягнутих після перших 12-24 міс терапії</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Схильність до кровотечі                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"><li>• Підтримання рівня тромбоцитів <math>&gt;100\ 000/\text{мм}^3</math>.</li><li>• Зменшення схильності до кровотеч унаслідок низького рівня тромбоцитів, дефектів тромбоцитів або порушень коагуляції</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Рухова активність                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"><li>• Профілактика кісткових ускладнень: аваскулярного некрозу, інфарктів і переломів кісток.</li><li>• Запобігання остеопенії та остеопорозу (підтримання показника МЩК<sup>1</sup> T [DEXA<sup>2</sup>] &gt;1).</li><li>• Недопущення хронічного використання анальгетиків для купірування болю в кістках.</li><li>• Збереження нормальної рухової активності. Якщо рухова активність порушена на момент встановлення діагнозу, необхідно її покращити.</li><li>• Збільшення фізичної активності</li></ul> |
| Вісцеральні ускладнення                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"><li>• Спленомегалія не має бути в 2-8 разів вище норми через 1-2 роки.</li><li>• Підтримання нормальних розмірів печінки протягом 1 або 2 років</li><li>• Запобігання розвитку фіброзу печінки, цирозу і портальної гіпертензії.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Легеневі ускладнення                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"><li>• Профілактика або поліпшення стану при легневих захворюваннях: легеневій гіпертензії, гепато-пульмональному синдромі</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Загальне самопочуття                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"><li>• Збереження високого рівня якості життя, яке вимірюється затвердженим інструментом для його оцінки.</li><li>• Підтримання можливості нормальної участі в навчанні й роботі.</li><li>• Зведення до мінімуму психосоціального навантаження через необхідність лікування впродовж усього життя.</li><li>• Досягнення нормального початку статевого дозрівання.</li><li>• Нормалізація тривалості життя</li></ul>                                                                                           |
| Вагітність і пологи                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"><li>• Запобігання розвитку ускладнень ХГ під час вагітності й пологів</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Примітки: <sup>1</sup> МЩК – мінеральна щільність кістки; <sup>2</sup> DEXA – двоенергетична рентгівівська абсорбціометрія (dual energy X-ray absorptiometry). |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |



Сучасні можливості фармакоterapiї хвороби Гоше

Продовження. Початок на стор. 35.

| Таблиця 3. Загальні цілі лікування ХГ I типу |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Категорія                                    | Цілі менеджменту                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Довгострокові ускладнення                    | <ul style="list-style-type: none"><li>Раннє виявлення гематологічних злоякісних захворювань: множинної мієломи, лімфоми, амілоїдозу.</li><li>Раннє виявлення великих пухлин: гепатоцелюлярної карциноми, нирково-клітинної карциноми.</li><li>Раннє виявлення паркінсонізму / хвороби Паркінсона.</li><li>Раннє виявлення інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу</li></ul> |
| Загальні цілі                                | <ul style="list-style-type: none"><li>Правильне інформування пацієнта і його сім'ї про хворобу та її терапію.</li><li>Раннє виявлення ознак і симптомів, що вказують на ХГ III типу, таких як порушення руху очей.</li><li>Інші супутні стани, неспецифічні для ХГ I типу: залізодефіцитна анемія, зниження сироваткового рівня вітаміну D, холелітаз, холецистит</li></ul>            |

оскільки своєчасні профілактичні заходи при ХГ сприяють більш швидкому і якісному початку відповідного догляду й лікування.

Лікування ХГ: замісна ферментна терапія

Понад століття після відкриття ХГ пацієнти отримували виключно симптоматичну терапію: призначення препаратів заліза, переливання крові в разі масивних кровотеч, спленектомія. 1991 року була проведена перша внутрішньовенна ФЗТ алглюцеразою для зниження накопичення GLC шляхом заміщення накопичених дефектних GCase активними ферментами. Цей підхід був ефективний щодо зменшення таких системних проявів ХГ, як спленомегалія. Алглюцераза була виділена з плацентарної тканини людини, її застосування було припинено в 1998 році.

Пізніше з'явився препарат іміглюцераза, який є рекомбінантним аналогом GCase і продукується в клітинах яєчників китайського хом'ячка. Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) схвалило іміглюцеразу в 1994 р. 2010 року FDA схвалило препарат велаглюцераза альфа — аналог рекомбінантної GCase, яка продукується в клітинних лініях фібросаркоми людини.

В 2012 році FDA схвалило таліглюцеразу альфа — інноваційний препарат, рекомбінантний аналог лізосомальної глюкоцереброзидази людини, виробляється за технологією рекомбінантної ДНК із використанням культури рослинних клітин (моркви) і є першим рекомбінантним білком для лікування, що виробляється у клітинній експресійній системі рослин, який був схвалений FDA для використання у людини. Препарат добре вивчений у проспективних дослідженнях щодо застосування в дитячій популяції. Усі три препарати зареєстровані на території України й успішно застосовуються (табл. 4), але в рамках цього огляду особливу увагу приділено таліглюцеразі альфа.

Таліглюцераза альфа в терапії пацієнтів із ХГ I типу

Застосування таліглюцерази альфа у пацієнтів із ХГ I типу продемонструвало значне зменшення розмірів печінки при гепатомегалії, нормалізацію рівнів тромбоцитів і гемоглобіну. Також у рамках клінічних випробувань препарат продемонстрував високу ефективність серед раніше нелікованих пацієнтів або стабілізацію стану в пацієнтів, які раніше отримували іміглюцеразу, за вісцеральними, гематологічними і біохімічними показниками. Лише у 2% пацієнтів на тлі застосування таліглюцерази виникли побічні ефекти. Варто зазначити, що препарати ФЗТ здатні чинити імуногенний вплив (антитіла IgG), але не завжди наявність антитіл корелює з клінічними результатами. Загалом у багатьох пацієнтів, які отримували ФЗТ в процесі клінічних випробувань, згодом розвивається толерантність до антитіл. Попередній прийом антигістамінних препаратів або, рідше, — стероїдів перед інфузійною ФЗТ дає можливість зменшити ризик побічних реакцій.

Таліглюцераза альфа — показана для лікування дітей і дорослих із підтвердженим діагнозом ХГ I типу. Рекомендована доза препарату становить 60 Од/кг 1 раз у 2 тижні. Одне з досліджень щодо застосування таліглюцерази альфа продемонструвало, що препарат сприяв статистично значущому збільшенню кількості жовтого КМ і зменшенню кліренсу клітин Гоше, якщо порівняти з пацієнтами, які не отримували терапії. Незважаючи на відсутність достовірних відмінностей у кінцевих результатах між групами пацієнтів, які отримували 60 Од/кг, було зазначено, що хворі з найменшим показником умісту жирової фракції КМ швидше реагували на вищі дози препарату. Таким чином, таліглюцераза альфа сприяє задовільному збільшенню кількості жовтого КМ, що можна розцінювати як загальну позитивну динаміку.

Стосовно вироблення антитіл до таліглюцерази альфа, то вони формуються в більшості пацієнтів, але реакції гіперчутливості розвиваються далеко не в усіх,

а наявність антитіл загалом мало впливає на клінічну ефективність препарату.

Таким чином, доцільність застосування препарату таліглюцерази альфа в дітей і дорослих із ХГ I типу з доказовою ефективністю і безпекою базується на результатах належних і добре контрольованих досліджень.

Альтернативні види терапії пацієнтів із ХГ

Незважаючи на те що ФЗТ найефективніша в лікуванні ХГ, і сьогодні є необхідність у пошуку зручніших і доступніших лікарських засобів, менш імуногенних і ефективних у терапії підтипів ХГ II типу і ХГ III типу.

• **Субстрат-редукційна терапія.** Принциповий механізм дії СРТ полягає в інгібуванні ферменту UDP-глюкозо-церамід-глюкозилтрансферази, першого ферменту в метаболічному шляху глікозилювання сфінголіпідів. Цей фермент відповідає за синтез GLC та інших глікосфінголіпідів. СРТ запобігає накопиченню GLC моноцитами-макрофагами і лізосомами. На сьогодні FDA схвалило 2 пероральних СРТ-препарати для лікування ХГ.

• **Лікування нейропатичних форм ХГ III типу.** Прогресування ХГ II типу із залученням центральної нервової системи зазвичай призводить до летального результату в дитячому віці і практично не відповідає на ФЗТ. За наявності ХГ III типу прогресування неврологічних проявів відбувається повільніше, а ФЗТ може полегшити вісцеральні й гематологічні прояви хвороби, тим самим сприяє поліпшенню якості життя пацієнтів. Міжнародна колабораційна група Гоше проводить дослідження з вивчення можливості комбінованого застосування ФЗТ і СРТ в дітей і підлітків. Попередні дані показують поліпшення симптомів захворювання. Такий підхід допомагає запобігти розвитку тяжкої неврологічної симптоматики або відстрочити її, але потрібні подальші дослідження.

• **Трансплантація КМ (ТКМ).** ТКМ не має впливу або має незначний вплив на нейропатичні аспекти ХГ. Із цим методом пов'язані високі ризики розвитку сепсису і смерті. ТКМ не рекомендується для пацієнтів із ХГ з тяжкими неврологічними проявами. У США з розвитком ФЗТ і СРТ до ТКМ вдаються вкрай рідко.

• **Терапія на стадії досліджень.** Дослідники продовжують шукати нові терапевтичні альтернативи для лікування ХГ I, II і III типів. Неабиякий потенціал мають методи лікування шаперонами (ензимотерапія) із застосуванням хімічних речовин для стабілізації або реактивації неправильної конфігурації GCase всередині клітини.

Отже, донині основним методом лікування ХГ є ФЗТ, яка дає можливість поліпшити якість життя і соціальну адаптацію пацієнтів цієї когорти.

Висновки

Внутрішньовенна ФЗТ є стандартним лікуванням для більшості пацієнтів із ХГ. В Україні на сьогодні зареєстровані іміглюцераза, велаглюцераза альфа і таліглюцераза альфа.

Застосування таліглюцерази альфа у пацієнтів із ХГ I типу продемонструвало значну ефективність і безпеку за результатами низки клінічних досліджень за участю як дорослих, так і дітей. Таліглюцераза альфа достовірно збільшує жирову фракцію КМ проти нелікованих пацієнтів, достовірно сприяє зменшенню гепато- та спленомегалії в пацієнтів із ХГ I типу, нормалізує рівень тромбоцитів і гемоглобіну.

Отже, ХГ — тяжке захворювання, але за умови своєчасної діагностики і призначення ФЗТ воно може бути контрольованим із покращенням якості життя пацієнтів і їх соціальної адаптації. Тому важливо, щоб сімейні лікарі мали настороженість щодо орфанних захворювань і могли вчасно їх діагностувати.

Реферативний огляд Lunawati L. Bennett et al. Pharmacotherapy of Gaucher Disease: Current and Future Options P&T, 2018.

Підготувала Ірина Чумак

Повну версію див.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5912244>

| Таблиця 4. ФЗТ при ХГ         |                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | Іміглюцераза                                                                                                                                                                                                          | Велаглюцераза альфа                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Таліглюцераза альфа                                                                                                                                                                                    |
| Тип пацієнта                  | <ul style="list-style-type: none"><li>Стандартне ведення при ХГ I типу.</li><li>Ненейропатичний ХГ III типу</li></ul>                                                                                                 | Тяжкий перебіг ХГ I типу у дітей (вік 4-17 років) і дорослих                                                                                                                                                                                                                                                                   | Дорослі й діти з ХГ I типу                                                                                                                                                                             |
| Переведення на інший препарат | Пацієнти, які отримують іміглюцеразу, можуть бути переведені на велаглюцеразу альфа або таліглюцеразу альфа в такому самому дозуванні                                                                                 | Пацієнти, які отримують іміглюцеразу або таліглюцеразу альфа, можуть бути переведені на велаглюцеразу альфа в такому самому дозуванні                                                                                                                                                                                          | Пацієнти, які отримують таліглюцеразу альфа, можуть бути переведені на велаглюцеразу альфа і іміглюцеразу в такому самому дозуванні                                                                    |
| Дозування                     | <ul style="list-style-type: none"><li>Рекомендована доза: 60 Од/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні.</li><li>У клінічних випробуваннях доза варіювала від 2,5 Од/кг тричі на тиждень до 60 Од/кг кожні 2 тижні</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>Рекомендована доза: 60 Од/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні.</li><li>У клінічних випробуваннях доза варіювала від 15 до 60 Од/кг кожні 2 тижні</li></ul>                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"><li>Рекомендована доза: 60 Од/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні.</li><li>У клінічних випробуваннях доза варіювала від 11 Од/кг до 70 Од/кг 1 раз на 2 тижні</li></ul> |
| Фармакокінетика               | Період напіввиведення з плазми — 3-11 хв; плазмовий кліренс — 0,6-1,22 л/год/кг; обсяг розподілу — 0,09-0,15 л/кг                                                                                                     | Період напіввиведення з плазми — 11-12 хв; плазмовий кліренс — 6,72-7,56 мл/хв/кг; обсяг розподілу — 82-108 мл/кг                                                                                                                                                                                                              | Період напіввиведення з плазми — 18,9-28,7 хв; плазмовий кліренс — 20-30 л/год/кг; обсяг розподілу — 7,3-11,7 л/кг                                                                                     |
| Побічні реакції               | Нудота, біль у животі, блювання, діарея, висип, стомлюваність, головний біль, лихоманка, запаморочення, озноб, біль у спині, тахікардія і реакції, пов'язані з інфузією                                               | Побічні реакції частіше спостерігають у дітей: інфекції верхніх дихальних шляхів, висип, тривалий АЧТЧ <sup>1</sup> , гіпертермія. Інші побічні реакції: нудота, біль у животі, біль у спині, біль у суглобах, діарея, висип, стомлюваність, головний біль, запаморочення, гіпертермія, астенія, реакції, пов'язані з інфузією | Біль у спині, біль у кінцівках, реакції, пов'язані з інфузією                                                                                                                                          |

Примітка. <sup>1</sup>АЧТЧ — активований частковий тромбопластиновий час.



**Л.К. Соколова**, д. мед. н., **В.М. Пушкар'єв**, д. мед. н., **М.Д. Тронько**, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, д. мед. н., професор, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

# Нейропротекторні властивості тіоктової кислоти у хворих на діабет

Діабет є одним із системних захворювань із великою кількістю ускладнень, які впливають на різні системи організму, у тому числі на серцево-судинну й нервову [1]. Зростання частки в загальній популяції літніх людей призводить до проблем, пов'язаних зі зниженням когнітивних здібностей. Відомо також, що в осіб із діабетом деменція спостерігається у 2-3 рази частіше [2].

Когнітивне функціонування охоплює кілька доменів, як-от пам'ять, мова, візуалізація, сприйняття, увага, виконавчі функції та ментальна швидкість. Пацієнти з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу характеризуються когнітивними порушеннями, особливо в доменах пам'яті, швидкості обробки інформації, уваги й виконавчого функціонування [3, 4].

Порушення толерантності до глюкози задовго до діагнозу ЦД 2 типу вже призводить до когнітивних порушень. Ці зміни часто відбуваються в поєднанні з іншими судинними та метаболічними розладами, у тому числі артеріальною гіпертензією, ожирінням й дисліпідемією, що визначається як метаболічний синдром [3].

Зв'язок між ЦД і деменцією є сильнішим у разі судинних когнітивних порушень, а отже, цереброваскулярні захворювання можуть бути найважливішим чинником таких порушень у разі ЦД. Хоча точні механізми, за допомогою яких ЦД впливає на мозок, залишаються незрозумілими, у патогенезі можуть відігравати роль зміни судинної мережі мозку, порушення передачі сигналів інсуліну (Ins) у тканинах мозку, інсулінорезистентність (IP), токсичність глюкози, окислювальний стрес, накопичення кінцевих продуктів глікування (AGE), ефекти гіпоглікемії та зміни метаболізму амілоїду [5, 6]. Когнітивні порушення, пов'язані з ЦД, також можуть бути опосередковані ішемією мозку, яка може мати адитивний або синергічний ефект із нейродегенеративними процесами [7].

## Зміни в нервовій системі, пов'язані з когнітивними порушеннями при ЦД

1. Атрофія головного мозку визначається зменшенням тканини головного мозку, що є результатом нейродегенеративних процесів, як-от втрата нейронів і ослаблення їх взаємозв'язку. Було виявлено посилення атрофії при ЦД 2 типу, пов'язане з когнітивними порушеннями [4].

2. Хвороба церебральних малих судин (сSVD) – патологічні процеси з різною етіологією, які впливають на невеликі артерії, артеріоли, венули та капіляри головного

мозку [8]. Ознаками cSVD є ураження білої речовини (WML), мікрокрововиливи, «німі» мозкові інфаркти та лакунарні аномалії [9]. Основою патофізіології WML є множинні чинники судинного (через ішемію або артеріосклероз) або запального (через трансудацію спинномозкової рідини [cerebrospinal fluid], CSF) походження [8]. Зазначено специфічні глибокі (підкіркові) і перивентрикулярні WML у пацієнтів із ЦД 2 типу, які пов'язані з порушенням когнітивної функції [9], особливо в доменах швидкості обробки, пам'яті, уваги, виконавчих функцій, а також швидкості моторики [4].

3. У пацієнтів із ЦД 2 типу виявляють «німі» мозкові інфаркти (лакунарні, кортикальні, підкіркові), які також пов'язані з порушенням когнітивних здібностей [4, 9].

4. Порушення церебральної перфузії, особливо в острівцевій корі, пов'язане з когнітивними характеристиками [10, 11]. Після введення Ins хворим на ЦД поліпшувалася пам'ять і вербальна швидкість, а також покращувалася перфузія в острівцевій корі, що свідчить про зв'язок перфузійних процесів із сигнальними механізмами Ins [4]. Ці дані вказують, що в когнітивних процесах беруть участь судинні механізми.

5. Нейрональна дисфункція належить до всіх порушень нейронної системи, у тому числі зниження функціональної активності певних ділянок мозку та порушення зв'язків між ними. Дослідження з використанням амплітуди низькочастотних флуктуацій (ALFF), вимірювання спонтанної активності нейронів, регіональної однорідності, нейронної регіональної синхронізації та функціональної зв'язності показали аномальну активність мозку в пацієнтів із ЦД 2 типу [12]. Оцінка метаболічних змін кількості N-ацетиласпарату, холіну, креатину, міо-інозитолу,  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК) і глутамату показала вищі рівні ГАМК у пацієнтів із ЦД 2 типу з високим рівнем HbA<sub>1c</sub> на тлі ослаблених когнітивних здібностей. Імовірно, у пацієнтів із ЦД 2 типу відбуваються зміни в системі ГАМК-ергічних нейротрансмітерів, які пов'язані з когнітивною дисфункцією [4].

## Механізми порушення когнітивних здібностей при ЦД

## Патогенез хвороби Альцгеймера

Хвороба Альцгеймера (ХА) є нейродегенеративним розладом, пов'язаним із деградацією нейронів. Мутації в певних генах спричиняють сімейні форми ХА, але в >90% пацієнтів із ХА спостерігаються спорадичні випадки захворювання [13].

ХА характеризується двома основними патологічними ознаками: старечими (сенільними) бляшками (SP) і нейрофібрилярними клубочками (NFT) (рис. 1) [5, 6, 14]. Ця патологія лежить в основі клінічного прояву недостатці пам'яті з подальшою втратою здатності до суджень, швидкості мови, розумових здібностей та інших когнітивних функцій. SP – позаклітинне накопичення агрегованого  $\beta$ -амілоїдного білка (A $\beta$ ), яке відбувається в корі головного мозку пацієнтів із ХА, що спричиняє запальні реакції шляхом активації астроглії та мікроглії [13]. Олігомери A $\beta$  можуть індукувати синаптичну дисфункцію, порушуючи аксональне перенесення мітохондрій і везикул, що містять нейротрофічний фактор мозку (BDNF) та відіграють вирішальну роль у синаптичній передачі [15, 16].

На постсинаптичний мембрани олігомери Аβ взаємодіють із рецепторами глутамату та з регульованим припливом кальцію, що погіршує довгострокове потенціювання (LTP) [13].

## Патологія ЦД і АВ

Метаболічні захворювання значно скорочують тривалість життя та пов'язані з підвищеним артеріальним тиском, серцево-судинними захворюваннями, дисліпідемією, гіперхолестеринемією й запальними станами. Дослідження показали, що в пацієнтів із ЦД 2 типу частіше розвивається когнітивна дисфункція та проявляється підвищена сприйнятливість до ХА [13, 17]. Високі рівні Ins в крові при ЦД 2 типу можуть чинити негативний вплив на пам'ять та інші когнітивні функції через down-регуляцію інсулінових рецепторів (IR) на гематоенцефалічному бар'єрі (ГЕБ). Як наслідок, знижується швидкість перенесення Ins у мозок, що призводить до ІР.



**Л.К. Соколова**



В.М. Пушкарёв



М. Д. Тронько

Пригнічення передачі сигналів Ins сприяє також порушення транспорту глюкози та її метаболізм, що сприяє змінам мітохондріальних процесів, пов'язаних із генеруванням енергії та зі збільшенням кількості реактивних форм кисню й азоту (ROS і RNS), які ушкоджують мітохондрії та інші клітинні компоненти [1]. Пов'язані з IP порушення утилізації глюкози підсилюють стрес ендоплазматичного ретикулу (ER), який дерегулює ліпідний обмін, зумовлюючи накопичення токсичних ліпідів у тканинах головного мозку. Усі ці події призводять до підвищення рівня окисного стресу, відповідального за нейродегенерацію, що спостерігається при ХА.

IP і утворення Аβ можна вважати провідними причинами підвищення окисного стресу, котрі сприяють фосфорилуванню IRS-1/2, а також окислювальному пошкодженню білків, які беруть участь у гліколізі, циклі Кребса та синтезі АТФ, що призводить до зниження метаболізму глюкози й IP [1, 5, 6].

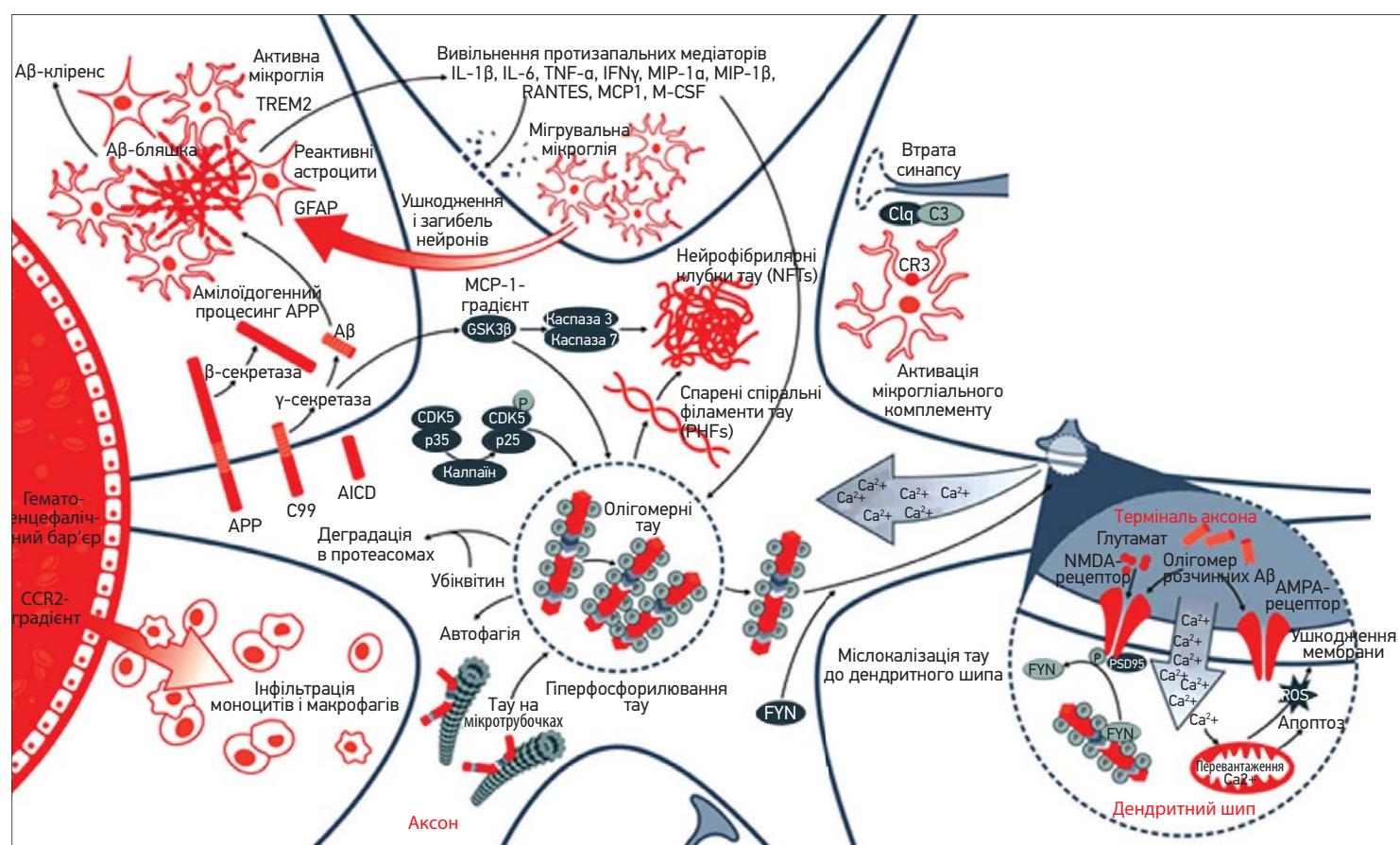
## Патологія ЦД і тау-білок

NFT є внутрішньоклітинним накопиченням агрегованого тау-білка, пов'язаного з мікротрубочками. Гіперфосфорильовання тау індукуює його агрегацію, а ступінь накопичення NFT чітко корелює зі втратою нейронів і деменцією в пацієнтів із ХА [13]. У мозку мишей і шурів із ЦД 1 та 2 типів спостерігається значне збільшення вмісту фосфо-тау [18]. Однією з найважливіших протеїнкіназ, що беруть участь у фосфорильованні тау, є GSK-3 $\beta$  (кіназа глікогенсинтази-3 $\beta$ ) [13]. IP може спричинювати аномальну активацію GSK-3 $\beta$ , активність якої посилюється в моделях ЦД 1 та 2 типів, сприяючи накопиченню гіперфосфорильованого тау [19]. Ще однією протеїнкіназою, залученою до фосфорильовання тау в ділянці S396 у діабетичних мишей db/db, є c-jun N-кінцева кіназа (JNK). Активність фосфатаз також важлива для регулювання рівня фосфорильовання тау; активність деяких із них, як-от фосфатази 2A (PP2A), порушується в тканинах мозку при ХА та ЦД [20]. Ці дані свідчать про те, що аберантний сигналінг Ins може змінювати активність GSK-3 $\beta$  і PP2A, посилюючи фосфорильовання тау.

## Гіперглікемія

Гіперглікемія є визнаним чинником ризику розвитку когнітивних порушень [2]. Біологічні причини таких змін пов'язують із пошкодженням нейронів у результаті утворення AGE, окислювальним і осмотичним стресом, що руйнують ГЕБ, і, як наслідок, припливом токсичних речовин, які ушкоджують нервові структури [21, 22]. Високі рівні глюкози, зміна її поглинання та метаболізму в таламусі спричиняє розвиток когнітивної дисфункції. Надлишок глюкози в мозку посилює утворення AGE, вивільнення прозапальних факторів, збільшення кількості ROS,

Продовження на стор. 38.



**Рис. 1. Запальні процеси в нейронах і ХА (адаптовано зі схеми Absam, Велика Британія)**



**Л.К. Соколова**, д. мед. н., **В.М. Пушкар'єв**, д. мед. н., **М.Д. Тронько**, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, д. мед. н., професор, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

## Нейропротекторні властивості тіоктової кислоти у хворих на діабет

Продовження. Початок на стор. 37.

які можуть індукувати активацію поліолічних шляхів, що призводить до посилення окисного стресу й мікросудинної патології. Ці явища пов'язані зі старінням нейронів і атрофією гіпокампа [22]. Асоціація ЦД з підвищеним ризиком розвитку когнітивних порушень і деменції може бути пов'язана з периферичною гіперінсулінемією, яка впливає на кліренс Аβ й AGE.

Гіперглікемія спричинює електрофізіологічні зміни в центральній нервовій системі (ЦНС), а також погіршення пам'яті та здатності до навчання, що супроводжується апоптозом нейронів [23].

Судинні ускладнення в ЦНС переважно опосередковуються AGE та їхньою здатністю зв'язуватися з рецепторами — RAGE [24], що посилює окислювальний стрес і запалення, індуковані NF-κB [23, 25]. Окислювальний стрес зумовлює загибель нейронів гіпокампа, а також зменшення кількості олігодендроцитів із подальшою втратою білої речовини. Показано зниження вмісту синаптичних білків, як-от синаптофізину і синапсину-1, фактора росту нервів (NGF), а також порушення пам'яті та здатності до навчання в результаті хронічної гіперглікемії [26].

### Гіпоглікемія

У літніх людей гіпоглікемія — основне й найнебезпечніше ускладнення терапії діабету; у поєднанні з атеросклерозом призводить до органічного пошкодження головного мозку, яке часто є незворотним [5, 6, 21]. Зокрема, гіпоглікемічні події пов'язували з когнітивними порушеннями та слабоумством [22].

Найчутливішими до пошкоджувальних ефектів гіпоглікемії виявилися кора

та гіпокамп. Гіпоглікемія детектується спеціалізованими нейронами, серед яких важливу роль відіграють клітини вентромедіального гіпоталамуса. Деякі дані свідчать про те, що гіпоглікемія активує шлях AMPK/Akt/GSK3, що призводить до гіперфосфорилування тау й когнітивної дисфункції [22, 27].

**Роль Ins й IGF.** Ins регулює використання глюкози на периферії, а також метаболізм жирів і білків. Дія Ins опосередковується рецептором Ins (IR) [22, 28-30]. У мозку IR переважно локалізовані в гіпокампі (ділянка мозку, пов'язана з пам'яттю та навчанням), нюхових цибулинах, корі головного мозку, гіпоталамусі, мозочку та судинному сплетінні. Ins та IR відіграють важливу роль у навчанні та когнітивних процесах шляхом модуляції активності як збуджувальних, так і гальмівних постсинаптичних рецепторів й активації специфічних сигнальних шляхів [22]. Крім того, Ins сприяє вивільненню Аβ у позаклітинний простір і збільшує експресію ферменту IDE [21]. Оскільки останній також руйнує Аβ, дефіцит Ins, впливаючи на кліренс Аβ, призводить до накопичення β-амілоїду [2]. Показано, що як гіперінсулінемія, так і гіперглікемія підсилюють формування нейритних бляшок [31]. Ins не тільки потрапляє крізь ГЕБ із периферії, але й, імовірно, утворюється локально, діючи як нейротрансмітер, регульований рівнем глюкози [32].

Ins необхідний для довгострокового потенціювання (LTP) у гіпокампі. Інфузії Ins у мозок покращували просторову пам'ять у літніх і молодих шурів [33]. Периферична гіперінсулінемія та пригнічення сигнального шляху Ins збільшують рівні Аβ і тау, що призводить до утворення SP і NFT [22].

IGF-1 необхідний для правильного розвитку ЦНС, сприяючи нейрогенезу, синаптогенезу, розвитку та виживанню олігодендроцитів і стимулюючи мієлінізацію. Порушення

його регуляції призводить до дисфункції нейронів. IGF-1 зв'язується зі своїм рецептором із наступною активацією шляхів PI3K/Akt/mTOR і MAPK/ERK [34]. При зменшенні кількості IGF-1 спостерігається зниження структурної складності нейронів і порушення LTP. Уведення IGF-1 запобігає когнітивним порушенням у шурів із діабетом, крім того, IGF-1 регулює навчання та пам'ять і в нормальних дорослих шурів [5, 6, 22].

Отже, багато різних потенційних механізмів можуть визначати зв'язок між дисрегуляцією сигнальних шляхів Ins і розвитком когнітивної дисфункції [22]. На відміну від периферичних, IR у ЦНС розрізняються за будовою, функцією й розміром. У людей Ins покращує когнітивні процеси незалежно від його впливу на метаболізм периферичної глюкози. Гостре підвищення вмісту Ins покращує когніцію, але хронічна гіперінсулінемія може мати негативний вплив на функцію нейронів *in vitro*, посилюючи сприйнятливість до токсинів і стрес-індукованих ефектів. Гліковані білки та медіатори запалення також можуть брати участь у нейродегенеративних процесах [2].

Загалом хронічна гіперінсулінемія в периферичному кровообігу поряд зі зменшенням поглинання Ins у мозку може призводити до порушення регуляції Аβ і запальних процесів.

### Нейропротекторні властивості тіоктової кислоти

У 1951 р. тіоктова кислота (ТК) була визначена як найважливіший компонент енергетичного обміну й окисно-відновного стану клітин [35]. ТК (1,2-дитіолан-3-пентанова кислота) — нейропротекторний і нейрорепаративний антиоксидант, здатний проникати крізь ГЕБ, є сильним скавенджером (поглиначем) вільних радикалів у мозку [36].

ТК синтезується мікроорганізмами, у мітохондріях тваринних і рослинних клітин. В організм людини може надходити з продуктів харчування, при вживанні темно-зелених овочів (шпинат, броколі), а також із тваринних тканин (найвища концентрація в нирках, серці та печінці) [35]. Здоровий організм людини може синтезувати достатньо ТК, що забезпечує регуляцію власних антиоксидантних і протизапальних шляхів.

Однак старіння та деякі захворювання, як-от діабет, можуть зменшувати рівень ТК в організмі.

Біосинтез ТК відбувається в невеликих кількостях у мітохондріях з октанової кислоти шляхом активації синтезу жирних кислот 2 типу (FAS-II).

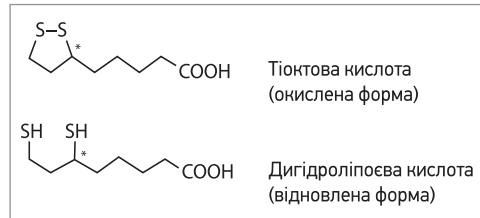


Рис. 2. Структура окисленої та відновленої форм ТК

Потім фермент α-LA-синтетаза поетапно та стереоселективно каталізує інсерцію атома сірки в положеннях C6 і C8 на зв'язаній із білками октановій кислоті. У клітинах людини синтез *de novo* жирних кислот відбувається в цитоплазмі шляхом утворення жирних кислот 1 типу та в мітохондріях за допомогою FAS-II. Синтез *de novo* може забезпечити обмежену кількість ТК для організму людини, саме тому ТК слід розглядати як важливий додатковий нутрієнт [35]. ТК як харчова добавка є рацемічною сумішшю, що складається з її R-α-LA та S-α-LA ізомерів, основні дози яких становлять 50, 100, 200, 300 або 600 мг/добу. Інші дослідження показують позитивний вплив ТК у дозах 1200 та 2400 мг на особу й, що важливо, відсутність побічних ефектів. Окрім того, очищений біологічно активний ізомер R- застосовують у дозах 200 та 300 мг. Ізомер R-α-LA

нестійкий за температур >49 °C, тоді як рацемічна суміш залишається стабільною за температур від 60 до 62 °C. Фармакокінетичні дослідження, проведені на здорових суб'єктах, виявили, що ізомер R-α-LA краще абсорбується, тоді як ізомер S-α-LA сприяє цьому, запобігаючи полімеризації R-α-LA. У цьому сенсі використання добавок із рацемічною сумішшю є доцільнішим [37].

У разі перорального введення ТК швидко всмоктується та виводиться через нирки. Завдяки амфіфільності ТК поширюється по всьому тілу, у тому числі ЦНС [38]. Середній час досягнення максимальної концентрації в плазмі — 15 хв (за іншими даними, 30 хв) із періодом напіввиведення 14 (30) хв [39]. Короткий період напіввиведення ТК є результатом інтенсивної екстракції та печінкового метаболізму, що знижує біодоступність введеної дози в середньому до 30%. Різні чинники впливають на біодоступність ТК, зокрема вживання їжі, яка перешкоджає її засвоєнню. Отже, ТК рекомендується вживати за 30 хв до або через 2 год після прийому їжі [35].

Хімічна реакційна здатність ТК переважно забезпечується дитіолановим кільцем (рис. 2). У клітинах ТК відновлюється у мітохондріях шляхом NADH-залежної реакції з ліпоаміддегідрогеназою, утворюючи дигідроліпоєву кислоту (DHLA). Як окислена, так і відновлена форми ТК мають антиоксидантні властивості та створюють потужну окисно-відновну пару. Відомо, що ТК/DHLA має окисно-відновний потенціал -320 мВ, тоді як окислювально-відновний потенціал глутатіону / окисленого глутатіону (GSH/GSSG) становить тільки -240 мВ. Ця різниця свідчить про те, що DHLA забезпечує кращий захист від окисних пошкоджень, ніж GSH. Тому пару ТК/DHLA називають універсальним антиоксидантом.

Звичайні антиоксиданти є або водорозчинними, або розчинними в ліпідах мембрани агентами. Натомість ТК має як гідрофільні, так і гідрофобні властивості. Цей амфіфільний характер ТК є унікальним серед антиоксидантів. Насправді окислювально-відновна пара ТК/DHLA здатна регенерувати кілька антиоксидантів, і, на відміну від аскорбінової кислоти, DHLA не руйнується під час гасіння вільних радикалів і може бути відновлена з ТК [40].

Є також докази, що ТК підвищує або підтримує рівень клітинного GSH, діючи як індуктор транскрипції генів, що регулюють його синтез. Лікування ТК підвищує рівень ядерного Nrf2 у печінці й індукує транскрипцію генів, опосередковану Nrf2. Nrf2 є ключовим фактором транскрипції, який опосередковує експресію генів антиоксидантів і детоксикації, регульованих елементом антиоксидантної відповіді (ARE). Показано, що ТК також пригнічує активацію NF-κB — ключового прозапального фактора, пов'язаного із секрецією запальних цитокінів. Застосування ТК у клініці значною мірою пов'язане з дією ТК на сигнальний шлях інсуліну. Вона стимулює поглинання глюкози шляхом регулювання транслокації її активності транспортерів глюкози — ефект, який може бути опосередкований p38-мітоген-активованою протеїнкіназою (p38MAPK) [40].

Судинна деменція (СД) характеризується набутими когнітивними порушеннями, які виникають внаслідок цереброваскулярних захворювань. СД зазвичай пов'язана з порушеннями мозкового кровообігу, як-от інсульт, а чинниками ризику є артеріальна гіпертензія, ЦД, метаболічні розлади та метаболічний синдром. Цереброваскулярні захворювання зменшують кровопостачання мозку й підвищують окислювальний стрес у мозковій тканині, послідовно спричиняючи гіпоксію, аноксію та запальні реакції. Крім того, цереброваскулярні захворювання призводять до втрати вегетативного контролю судин, функціональних порушень капілярів і пошкодження білої речовини та гіпокампа, що з часом призводять до симптомів СД [41].

Хоча СД характеризується найвищим рівнем захворюваності після ХА серед синдромів деменції, нині немає надійних терапевтичних фармакологічних методів її лікування. Клінічне лікування СД зосереджується лише на застосуванні препаратів для запобігання прогресуванню когнітивних порушень. Серед цих препаратів ТК використовують як потужний антиоксидант. ТК елімінує ROS, сприяє виробленню глутатіону та відновлює антиоксиданти, зокрема вітаміни E

**Тіокт Q10®**

Максимальне дозування тіоктової кислоти **800 мг**<sup>1</sup>

Коензиму Q10 **25 мг**

Ацетил-L-карнітину **500 мг**

Тіоктової кислоти **800 мг**

**Єдина комбінація 3-х синергічних компонентів<sup>1,3,5</sup> для пацієнтів з діабетичною полінейропатією**

**Зручна форма випуску саше<sup>4</sup>**

**М.А.Т.Р.І.С.® — запатентована форма контрольованого вивільнення тіоктової кислоти<sup>2</sup>**

1. Згідно даних ресурсу pharminform.com.ua, 10.2019.  
2. United States Patent: Pasotti et al. Patent No.: US 9333.170.82; Date of Patent: May 10.2016.  
3. Ташанська М. М., Антонова К. В., Раксманова А. А. Діабетична полінейропатія: патогенез, клініка, подходи к персоналізованій корекції // Медичний світ. — 2017. — № 17. — С. 72-80.  
4. Ліцензійний документ.  
5. Paganini G, Aiello Talamasca A, Castello G, et al. Current experience in testing mitochondrial nutrients in disorders featuring oxidative stress and mitochondrial dysfunction: rational design of chemo prevention trials. Int. J. Mol. Sci. 2014; 15(11):20169–20168.  
Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозіумах.  
Тіокт Q10® — дієточна добавка. Саше: 1 таблетка (добова доза містить ацетил-L-карнітину — 500 мг (mg), ацетил-L-карнітину — 500 мг (mg), коензиму Q10 — 25 мг (mg), дієточної речовини: наповнювач: мальтодекстрин; затискач: ксантановий камінь; підсилювач: кремній діоксид; сполучник: ароматизатор: натуральний ароматичний речовина; мальтодекстрин; гідролізований амінокислотний комплекс; ефірні масла: ефірні масла: ефірні масла. Без глютену. Без лактози. Не містить нікотину. З гідролізованим. Не є лікарським засобом. Спосіб застосування та рекомендації дозування розглядаються по 1 саше на добу після їди. Виступає засобом розширення у складі води, ретельно промивати до утворення однорідної суспензії. Тривалість споживання визначається лікарем індивідуально. Ацетил-L-карнітин має участь в окислювальному метаболізмі: промисловий, очисний, енергетичний та інші окислювальні процеси, приймає участь в утворенні ацетилхоліну. Ацетил-L-карнітин широко розповсюджений в природі.

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

**acino**



та С, таким чином виконуючи важливу роль в антиоксидантній мережі організму [42]. Оскільки ТК легко всмоктується й долає ГЕБ, доведено, що вона захищає від нейродегенерації та невропатичного болю [43]. У гризунів із двобічним стенозом загальної сонної артерії в гіпокампі спостерігали когнітивну дисфункцію й апоптоз, опосередковані PTEN/Akt/mTOR. Діючи на шлях mTOR,  $\alpha$ -LA покращувала когнітивну функцію та сприяла виживанню клітин гіпокампа [41]. Отже, ТК може бути корисною для лікування СД.

**ТК захищає мозок від реперфузійних травм на ранніх стадіях ішемії мозку.**

Показано, що лікування шурів у стані оклюзії церебральної артерії ТК захищає мозок від ішемічного інсульту шляхом модуляції декількох запальних шляхів. Окрім того, лікування пацієнтів протягом 3 тиж ТК забезпечувало значне зниження рівнів прозапальних чинників — інтерлейкіну-6 (IL-6) і фактора некрозу пухлини (TNF) порівняно з вихідними показниками [36].

Нейропротекторні ефекти ТК при ішемічній травмі було продемонстровано в декількох експериментальних моделях. Одержані дані свідчать про те, що антиоксидантні властивості ТК, зокрема здатність відновлювати вміст GSH, корелюють з її здатністю сприяти гліально-нейрональній взаємодії та нейропроліферації. Ці результати вказують на те, що негайне лікування ТК після ішемічної травми може мати значні нейрорепаративні ефекти, опосередковані (шонайменше частково) активацією IR. Отже, ТК може бути корисною для лікування гострого ішемічного інсульту [44].

Тобто ТК діє як потужний нейропротектор, сприяючи нейропроліферації після ішемічного ураження мозку. Незважаючи на доступність найсучасніших нейрохірургічних методів, інфаркт ділянки середньої мозкової артерії все ще призводить до високого рівня смертності.

**Отже, нейрорепаративні шляхи та шляхи виживання є потенційними терапевтичними мішенями при гострій ішемічній травмі в клінічних умовах. Термінове лікування ТК, яке проводиться після інсульту протягом короткого вікна лікування, має значний нейрорепаративний ефект і сприяє довгостроковому функціональному відновленню завдяки посиленню протизапальним й антиоксидантним діям, опосередкованим (шонайменше частково) активацією IR.**

Ці результати надають додаткові докази позитивних терапевтичних ефектів ТК при лікуванні ішемічного інсульту й дають змогу розробляти нові клінічні підходи щодо мінімізації пошкодження внаслідок ішемії/реперфузії [44].

Для дослідження нейропротекторних ефектів ТК використовували модель оклюзії/реперфузії середньої мозкової артерії. Показано, що ТК послаблює пошкодження внаслідок церебральної ішемії та реперфузії через IR/Akt-залежне інгібування NADPH-оксидази. Встановлено, що ТК може активувати IR та сигнальні шляхи PI3K/Akt, інгібувати експресію й активність NADPH-оксидази, а згодом пригнічувати утворення супероксиду та знижувати ключові показники окисного стресу, у тому числі вміст малонового діальдегіду, карбонілювання білка та 8-OHdG (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine). ТК також знижує кількість TUNEL-позитивних клітин і посилює активність каспази-3, індуковану за умови оклюзії/реперфузії середньої мозкової артерії [45].

Останнім часом досліджується вплив ТК на захворювання ЦНС, як-от ХА, хвороба Паркінсона (ХП), хвороба Гантінгтона (ХГ), розсіяний склероз (РС) і пошкодження спинного мозку.

Дисфункція мітохондрій відіграє важливу роль у патогенезі інвалідизувальних нейродегенеративних захворювань, як-от ХА, ХП, ХГ, РС, бічний аміотрофічний склероз і атрофія м'язів хребта, через порушення біоенергетичних властивостей клітин [46]. На сьогоднішній день звичайні терапевтичні препарати мають низку обмежень через різноманітність клітинних сигнальних шляхів, задіяних у разі цих хвороб, і токсичний потенціал цих засобів. ТК — це жирна кислота, яку використовують

як добавку при низці захворювань, як-от периферичні нейропатії та нейродегенеративні розлади.

**ТК діє як ферментативний кофактор, здатний регулювати обмін речовин, вироблення енергії та біогенез мітохондрій, що дало підстави назвати її мітохондріальним нутрицевтиком.**

Антиоксидантна здатність ТК пов'язана з двома гіоловими групами, які запобігають надмірному утворенню вільних радикалів і поліпшують функцію мітохондрій. Ба більше, ТК впливає на механізми епігенетичної регуляції в генах, пов'язаних з експресією запальних медіаторів, як-от PGE2, COX-2, iNOS, TNF, IL-1 $\beta$  та IL-6. Що стосується фармакокінетичного профілю, то ТК характеризується швидким поглинанням, низьким ризиком у разі тривалого застосування та невеликою біодоступністю, а метаболізується переважно в печінці [37].

Пероральний довгостроковий прийом ТК до 60 мг/кг/добу у шурів не виявив негативних наслідків щодо маси тіла, гістопатологічних висновків й аналізів крові. Клінічні випробування з оцінкою несприятливих наслідків для здоров'я людей проводили в дозах до 2400 мг/добу, які показали відсутність побічних ефектів проти плацебо [47].

Було показано, що тривале лікування ТК зменшує залежний від гіпокампа дефіцит пам'яті, значно покращуючи навчання та пам'ять у водному лабіринті Морріса, порівняно з мишами Tg2576 (модель ХА), які не отримували ТК [48]. В іншому дослідженні оцінювали ефекти ТК на мишах SAMP8 (senescence-accelerated mouse prone 8) із порушенням навчання та пам'яті, які показали, що ТК може покращити пам'ять у різних парадигмах. Досліди щодо розпізнавання об'єктів продемонстрували, що миші, які отримували ТК, мали вищий індекс пам'яті, ніж контрольні миші [49].

У трансгенних мишей зі зміною тауопатії знижували рівень білка тау, модулюючи активність кальпаїну-1 і, можливо, інших кіназ. Крім того, спостерігали припинення втрати нейронів і фероптозу за дії ТК.

**Цікаво, що, за нейропсихологічною оцінкою, загальний рівень деменції при лікуванні ТК покращувався в пацієнтів, які мали ХА та ЦД 2 типу, проти групи лише з ХА на всіх етапах дослідження [37].**

ХП є другим за частотою нейродегенеративним розладом у людей, що старіють, і характеризується руховими симптомами, пов'язаними зі втратою дофамінергічних нейронів у чорній субстанції, що призводить до зменшення дофамінергічних терміналів смугастого тіла. Дослідження показали, що крім зменшення когнітивного дефіциту ТК також може ослабити рухові порушення, пов'язані з ХП [50]. ТК забезпечувала нейропротекцію завдяки захисту від втрати нейронів чорної субстанції, що може бути результатом ослаблення окисного стресу, а також підвищувала рівень дофаміну та норадреналіну в гіпокампі шурів навіть у дозі 20 мг/кг [35].

ХГ — хронічне нейродегенеративне захворювання та спадковий автосомно-домінантний розлад ЦНС, спричинений генетичною мутацією [51], що характеризується загальною втратою нейронів у хвостатому ядрі, зовнішній частині сочевичного ядра мозку, корі головного мозку, меншою мірою — у гіпокампі та ядрі субталамуса [52]. Цей розлад характеризується руховими симптомами та когнітивними й поведінковими особливостями [51]. Дослідження ефектів ТК щодо ХГ у шурів показало, що лікування  $\alpha$ -LA покращувало просторову пам'ять, оцінену за допомогою водного лабіринту Морріса [52]. Автори продемонстрували, що добавки  $\alpha$ -LA впливають на просторову пам'ять, послаблюючи окислювальну травму, спричинену іонами заліза та міді, що спостерігається при вікових розладах.

РС — це захворювання, яке призводить до втрати мієліну в ЦНС. ROS є токсичними метаболітами. Накопичені дані вказують на те, що опосередкований ROS апоптоз олігодендроцитів (OLG) відіграє важливу роль у патогенезі РС у разі окисного стресу [53]. Дослідження на експериментальній моделі РС впливу ендогенного антиоксиданта ТК як скавенджера АФК щодо загибелі OLG та дегенерації мієліну під час демієлінізації, спричиненої купризомом,

показали, що лікування ТК значно збільшувало популяцію зрілих OLG (клітин MOG+), а також знижувало окислювальний стрес (за рівнем АФК, COX-2 і PGE2) та кількість медіаторів апоптозу (за рівнем каспази-3 та співвідношенням Bax/Bcl2) у мозолистому тілі. ТК значно стимулює популяцію клітин глії NG2+, або полідендроцитів (NG2-хондроїтинсульфат-протеоглікан-позитивна глія) з 4-го тижня. Отже, ТК може запобігати апоптозу, затримувати демієлінізацію та стимулює механізми виживання й регенерації OLG у мозолистому тілі [54]. Показано також, що вживання 1200 мг ТК на добу сприятливо впливає у хворих на РС на кілька запальних цитокінів, у тому числі INF- $\gamma$ , IL-4, TGF- $\beta$  та молекули адгезії ICAM-1, VCAM-1 [35, 55].

Уведення ТК тваринним моделям із РС значною мірою зменшує запалення, демієлінізацію та втрату аксонів, а також зменшує кількість CD3+ T-клітин та CD11b+ моноцитів/макрофагів у спинному мозку. Було встановлено, що лікування ТК значно зменшувало кількість CD4+ та галектин-3+ імунних клітин у мозку [56]. LA може виявитися корисним у лікуванні РС, пригнічуючи активність MMP-9 і перешкоджаючи міграції T-клітин у ЦНС [35].

Отже, ТК виявляє захисний ефект проти токсичної демієлінізації за рахунок гальмування окислювально-відновного сигналіngu та зменшення вразливості полідендроцитів до ексайтотоксичної дії.

В іншій роботі досліджувалися нейропротекторні ефекти ТК за умови нейротоксичності, спричиненої введенням AIC13 мишам [57]. ТК посилювала пам'ять про пережитий страх і перевагу соціальної новизни порівняно з групою, яка отримувала тільки AIC13. Було показано, що ТК нейтралізує дію токсичних металів на нервову тканину як безпосередньо, так і побічно завдяки здатності підвищувати рівень внутрішньоклітинного глутатіону. На додаток до прямих антиоксидантних властивостей виявилось, що ТК і DHLA мають здатність хелатувати активні в окисно-відновлювальних реакціях метали, як-от мідь, вільне залізо, цинк [35].

ТК є унікальною серед природних антиоксидантів сполукою, адже вона відповідає багатьом вимогам, що робить її потенційно високоефективним терапевтичним засобом у разі патологічних станів, пов'язаних з окисними пошкодженнями. Є дані, що ТК демонструє терапевтичний ефект навіть щодо зниження рівня глюкози в умовах діабету, стимулюючи експресію та мобілізацію на клітинну мембрану транспортерів глюкози. Так само добавки ТК мають численні сприятливі ефекти на відновлення функції мітохондрій і на окислювальний стрес, пов'язаний із деякими захворюваннями та старінням [58].

Показано, що сигнальний шлях PI3K/Akt, який є ключовим щодо регуляції росту клітин, проліферації, диференціації, виживання та метаболізму, модулюється ТК. Зокрема, дисбаланс PI3K/Akt, пов'язаний із віком і ХА, відновлювався в шурів протягом 3 тиж після додавання ТК у питну воду [59]. Лікування ТК значно посилює фосфорилування Akt і призводить до відновлення співвідношення pJNK/pAkt у корі мозку шурів при старінні. Запобігання індукованому севолураном апоптозу за допомогою ТК відбувалося шляхом відновлення рівнів фосфорилування Akt і GSK3- $\beta$  у гіпокампі [60]. Активуючи сигнальний шлях PI3K/Akt, ТК, яку вводили протягом 3 днів, послаблювала ішемію головного мозку та зменшувала пошкодження, спричинені реперфузією, у дорослих шурів [45, 48].

Тобто проведені дослідження переконливо свідчать про безпосередню роль антиоксидантних механізмів дії ТК у реалізації її клінічних ефектів.

**Варто зазначити, що в ангіоневрології на сьогодні для дуже малої кількості антиоксидантів є переконлива доказова база, що свідчить про кореляцію клінічних і біохімічних параметрів їхньої ефективності, тобто верифіковане підтвердження клінічної значущості їхніх біохімічних ефектів. ТК у цьому відношенні має пріоритет перед більшістю сучасних нейропротекторів-антиоксидантів, що дає можливість обґрунтовано говорити про її реальні клінічні можливості.**

Загалом сьогодні ТК може розглядатися як один із найперспективніших нейропротекторів у терапії різних форм гострих і хронічних

порушень мозкового кровообігу. З огляду на значення вільнорадикальних процесів у механізмах старіння мозку в розвитку нейродегенеративної патології (ХА та ХП) [61], можна припускати також доцільність застосування цього засобу в лікуванні дозозалежних форм неврологічної патології, а також пов'язаних із віком когнітивних розладів (синдром м'якого когнітивного зниження).

Сьогодні на українському ринку продуктів ТК представлена дієтична добавка Тіокт Q10 в інноваційній формі контрольованого вивільнення активної речовини. Це дає можливість постійної підтримки необхідного рівня ТК в організмі людини.

Тіокт Q10 вироблений за унікальною запатентованою технологією M.A.T.R.I.S.®, яка забезпечує покриття частинок ТК інноваційними полімерними мембранами. Саме така форма забезпечує контрольоване вивільнення активної речовини протягом 8 год від моменту прийому. Унікальна технологія дає змогу значно розширити межі фармакокінетики ТК для повнішого використання її терапевтичних властивостей. У Тіокт Q10 це відбувається шляхом реалізації механізму FAST/RETARD, тобто частина активної речовини вивільняється швидко (FAST), а друга частина — повільно й постійно (RETARD), що гарантує максимальну ефективність [62].

Неможливо не звернути увагу на ще одну важливу особливість Тіокт Q10 — високе дозування активної речовини: 800 мг ТК. Це дає змогу заповнити нейрональний дефіцит значно швидше порівняно з іншими препаратами ТК [63].

На окрему увагу заслуговує лікарська форма саше, що значно підвищує безпеку та прихильність до лікування. Окрім ТК дієтична добавка Тіокт Q10 містить іще два компоненти: ацетил-L-карнітин (1000 мг) і коензим Q10 (25 мг).

Ацетил-L-карнітин поліпшує енергетичний статус клітин, сприяючи  $\beta$ -окисленню жирних кислот на мітохондріальному рівні, а також ефективно протидіє окислювальному стресу та пригнічує експресію прозапальних медіаторів [64].

Коензим Q10, своєю чергою, забезпечує захист від перекисного окислення ліпідів як на клітинному, так і на мітохондріальному рівні, запобігаючи нейрональній загибелі, а також знижує синтез прозапальних молекул [65].

Отже, Тіокт Q10 — це ретельно підібрана комбінація складових, яку варто рекомендувати для підтримання нормального функціонування органів, тканин і клітин, а також як джерело енергії для функціонування та забезпечення життєдіяльності організму.

## Висновки

ТК — потужний природний антиоксидант, який впливає на низку клітинних процесів, у тому числі пряме видалення радикалів, рециклінг, хелатування металів, регенерацію ендогенних антиоксидантів, як-от вітамінів С та Е, модуляцію активності факторів транскрипції, пов'язаних з експресією клітинних антиоксидантів. ТК діє також як кофактор біоенергетичних мітохондріальних ферментів. Показано, що вона покращує функцію ендотелію та кровотік, відновлює пошкоджені клітини в ЦНС, а також прискорює синтез GSH, який відіграє вирішальну роль у регулюванні експресії декількох антиоксидантних і протизапальних генів, має протидіабетичні властивості.

Сучасні дані надійно свідчать про те, що ТК характеризується потужними нейропротекторними ефектами і здатна покращувати когнітивні параметри, усуваючи порушення, пов'язані з різноманітними нейродегенеративними розладами (ХА, ХП, ХГ, РС, пошкодження спинного мозку та ін.), впливом нейротоксинів, металів, а також із нормальним старінням. ТК покращує пам'ять у різних парадигмах навчання та пам'яті, зокрема аверсивну, просторову й розпізнавальну пам'ять.

В основі біохімічних механізмів дії ТК лежать її позитивні ефекти щодо IR, сигнального шляху PI3K/Akt і рівня Nrf2, а також пригнічення ключового прозапального фактора NF- $\kappa$ B, експресії та секреції запальних цитокінів і медіаторів, як-от PGE2, COX-2, iNOS, TNF, IL-1 $\beta$  та IL-6.

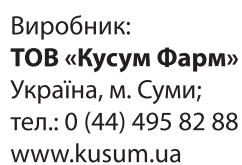
Список літератури — у редакції.

Соколова Л.К., Пушкарьов В.М., Тронько М.Д. Нейропротекторні властивості  $\alpha$ -ліпоевої кислоти у хворих на діабет. Проблеми ендокринної патології, 2021; 78 (4): 146-158.

UA-TIOK-PUB-112021-037



# КОНТРОЛЬ НАД ВСМОКТУВАННЯМ ГЛЮКОЗИ



Воксид® Р.П. МОЗ України № UA/13543/01/01, № UA/13543/01/02. **Склад.** Діюча речовина: воглібоз; 1 таблетка містить воглібозу 0,2 мг або 0,3 мг. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів. Код АТХ A10B F03. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Воглібоз – пероральний гіпоглікемізуючий засіб, конкурентний інгібітор інтестинальних α-глюкозидаз (ферментів класу гідролаз), які беруть участь у розщепленні ди-, оліго- і полісахаридів. Пригнічення активності α-глюкозидаз призводить до уповільнення розщеплення складних вуглеводів та всмоктування глюкози, наслідком чого є зниження постпрандіального рівня глюкози у крові (постпрандіальної гіперглікемії). Воглібоз не впливає на активність β-глюкозидази. **Фармакокінетика.** Воглібоз повільно та погано всмоктується та швидко виводиться із калом. На сьогодні не виявлено метаболітів даної речовини в крові та сечі людини. У дослідженнях на тваринах встановлено проникнення воглібозу через плаценту і в грудне молоко. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Лікування цукрового діабету 2 типу, якщо рівень глюкози в крові не можна адекватно підтримувати лише дієтою та/або фізичними вправами; як монотерапія або у складі комбінованої терапії поєднано з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами або з інсуліном. Лікування цукрового діабету 1 типу, у складі комбінованої терапії поєднано з інсуліном. Профілактика цукрового діабету 2 типу у пацієнтів із виявленим порушенням толерантності до глюкози. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компоненту препарату. Діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома, діабетична кома. Патологічні стани та захворювання кишечника, які можуть погіршуватися за умов посиленого газоутворення (включаючи запальні захворювання кишечника, ерозивно-виразкові зміни кишечника та повну або часткову кишкову непрохідність). Тяжкі патологічні стани та захворювання кишечника, які супроводжуються порушеннями травлення та всмоктування. **Особливі заходи безпеки.** Воксид® застосовують з обережністю у таких ситуаціях: одночасне застосування інших гіпоглікемічних засобів (можливі виникнення гіпоглікемії) (див. розділ «Побічні реакції»); лапаротомія або кишкова непрохідність в анамнезі (можливість погіршення стану пацієнта через надмірне утворення газів у кишечнику); хронічні захворювання кишечника, які супроводжуються порушенням травлення та всмоктування (можливість погіршення стану пацієнта через механізм дії воглібозу). **Побічні реакції.** **Метаболічні порушення:** гіпоглікемія. **З боку шлунково-кишкового тракту:** послаблення випорожнень, діарея, пневматоз кишечника, кишкова непрохідність. **З боку гепатобілярної системи:** фульмінантний гепатит, тяжкі порушення функції печінки, зростання рівня печінкових трансамінз (АсАТ, АлАТ), жовтяниця. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Воксид® застосовують внутрішньо, безпосередньо перед кожним прийомом їжі, запиваючи водою. Зазвичай початкова доза препарату Воксид® для дорослих становить 0,2 мг 3 рази на добу. Якщо терапевтичний ефект є недостатнім, дозу препарату можна збільшити до 0,3 мг 3 рази на добу за умови ретельного спостереження за перебігом захворювання. Для пацієнтів літнього віку початкова доза препарату Воксид® складає 0,1 мг 3 рази на добу. Якщо терапевтичний ефект є недостатнім, дозу препарату можна збільшити до 0,2–0,3 мг 3 рази на добу за умови ретельного спостереження за перебігом захворювання. **Діти.** Дані щодо застосування воглібозу дітям відсутні, тому препарат не слід призначати цій віковій категорії пацієнтів. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 3 або по 10 блістерів у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.** Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.



# Рекомендації щодо застосування інгібіторів альфа-глюкозидази в терапії цукрового діабету 2 типу

На сьогодні відомо 12 класів лікарських засобів, схвалених FDA (Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США) для лікування гіперглікемії, спричиненої цукровим діабетом (ЦД) 2 типу [1]. Кожен клас має свій унікальний цукрознижувальний механізм дії. У статті описані особливості використання інгібіторів альфа-глюкозидази (іАГ) у пацієнтів із ЦД 2 типу.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, пероральні цукрознижувальні препарати, інгібітори альфа-глюкозидази, воглібоза, профіль безпеки, кардіоваскулярні ефекти, клінічні дослідження.

Інгібітори альфа-глюкозидази — це пероральні цукрознижувальні препарати (ПЦЗП), які діють шляхом конкурентного зворотного пригнічення кишкової альфа-глюкозидази (АГ) [2]. Остання є ферментом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), який розщеплює полі- і дисахариди до глюкози. У результаті пригнічення АГ сповільнюється всмоктування глюкози, що, зі свого боку, зменшує коливання рівня постпрандіальної глюкози (ППГ) в крові і сприяє покращенню контролю глікемії. іАГ можна використовувати як засоби монотерапії, а також у комбінації з іншими препаратами. Нині одним із доступних іАГ є воглібоза.

при використанні іАГ та інших ПЦЗП виявилися порівнянними [7, 9–11].

Ще один важливий ефект, який був продемонстрований у клінічних дослідженнях іАГ, зокрема воглібози, полягає в зниженні постпрандіальної гіперінсулінемії [10, 12]. Завдяки цьому пригнічується печінковий ліпогенез і захоплення тригліцеридів жировою тканиною [13].

Повідомлялося також, що іАГ підвищують рівень глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), що, можливо, також сприяє зниженню рівня ППГ [15–17]. Zheng та співавт., також повідомляли про значне підвищення рівнів вазодилатора оксиду азоту і синтази оксиду азоту [15].

Кілька рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень вивчали вплив іАГ як доповнення до інших ПЦЗП у пацієнтів із ЦД 2 типу [19–24].

Загалом, додавання іАГ до інших ПЦЗП достовірно покращує параметри глікемії.

Комбінація іАГ і метформіну призводила до вираженішого зниження рівнів HbA<sub>1c</sub>, ГПН і ППГ [24, 25]. Як показали довгострокові дослідження, ефект від комбінованого лікування може утримуватися щонайменше протягом 5 років [26]. Порівнянні сприятливі результати були отримані і в дослідженнях, де іАГ застосовували в комбінації з похідними сульфонілсечовини (ПСС) [22, 23, 27], інгібіторами дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) [28, 29], тiazолідиндіонами [30] і базальним інсуліном [31, 32].

Загалом, іАГ не підвищують ризик розвитку гіпоглікемії та не є токсичними в дозах, що перевищують терапевтичні (крім одночасного застосування з інсуліном або ПСС) [32, 34]. Найпоширенішими побічними ефектами, які обмежують широке застосування іАГ, є реакції з боку ШКТ (метеоризм, діарея, біль у животі).

## Серцево-судинні ефекти

Різні дослідження продемонстрували сприятливий вплив іАГ на серцево-судинні параметри, серед яких зниження ризику серцево-судинних подій на 49% [39]. Також були виявлені інші переваги [40]:

- зменшенні ризику розвитку інфаркту міокарда (p=0,0120);
- покращення постпрандіальної функції ендотелію;
- зниження рівня тригліцеридів;
- зменшення маси тіла;
- зниження систолічного артеріального тиску;
- зменшення ризику розвитку серйозних атеросклеротичних подій, ішемічного інсульту і гіпоглікемії [41];
- зменшення ехоїчності бляшок у каротидних артеріях [42], товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії [43–45] і ригідності артерій [46].

У масштабному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні IV фази ACE, нещодавно проведеному в Китаї (n=6522), оцінювали наслідки терапії іАГ в осіб із порушенням толерантності до глюкози та ішемічною хворобою серця. Середня тривалість спостереження учасників становила 5 років. Дослідження показало, що іАГ затримують розвиток ЦД 2 типу в осіб із предіабетом [47].

## Обговорення

Основні переваги іАГ:

- механізм дії не пов'язаний зі стимулюванням вивільнення інсуліну (тобто не підвищує ризик розвитку гіпоглікемії);
- відсутність впливу на вагу;
- зниження рівня ППГ.

Важливість показника рівня ППГ була підкреслена в дослідженні DECODE (Епідеміологія діабету: об'єднаний аналіз діагностичних критеріїв в Європі). Аналіз 10 проспективних європейських досліджень із загальним числом учасників 22 514 осіб і медіаною спостереження 8,8 року продемонстрував, що рівень ППГ був кращим предиктором смерті від серцево-судинних захворювань (ССЗ) і смертей від усіх причин, ніж рівень ГПН [48].

Різні дослідження, у тому числі STOP-NIDDM, продемонстрували, що іАГ сприяють зниженню ризику розвитку ССЗ. Було запропоновано кілька механізмів цієї дії: прямий ефект унаслідок зниження токсичності глюкози і зниження рівня ППГ або посилення продукції ГПП-1 і збільшення рівня NO.

Небажані гастро-інтестинальні прояви при застосуванні препаратів іАГ менш виражені в пацієнтів похилого віку, що, в комбінації з позитивним профілем кардіоваскулярної безпеки і низьким ризиком розвитку гіпоглікемії і збільшення ваги, робить іАГ оптимальним вибором для монотерапії в цієї категорії пацієнтів.

Загалом, іАГ є безпечними, знижують рівень ППГ, чинять сприятливий вплив на серцево-судинні фактори ризику, а також можуть сповільнювати прогресування предіабету до ЦД 2 типу. Результати досліджень, проведених в Азії, показують, що іАГ є хорошими альтернативними стартовими ПЦЗП для лікування ЦД 2 типу. Нині іАГ використовують, як правило, тоді, коли не вдається досягнути цільового рівня HbA<sub>1c</sub> після 3–6 міс лікування препаратами першого (метформін) і другого ряду.

Таким чином, іАГ є безпечними й ефективними ПЦЗП. Зокрема, воглібоза не підвищує ризик розвитку гіпоглікемії, а передозування не призводить до токсичних ефектів. Крім того, цей клас препаратів продемонстрував зниження серцево-судинних факторів ризику і затримку прогресування предіабету в ЦД 2 типу.

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд Maka S. Hedrington et al. Considerations when using alpha-glucosidase inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2019. V. 20.

Підготувала **Ганна Кирпач**

## Актуальні рекомендації

Інгібітори АГ вводять перорально під час основних прийомів їжі «з першим шматочком» — зазвичай тричі на добу (можна розпочинати з прийому 1 раз на добу і титрувати до 3 разів на добу) [5]. Було показано, що безпека й ефективність цих препаратів у молодих дорослих і пацієнтів похилого віку є порівнянними. Доступні дуже обмежені дані щодо ефективності іАГ в педіатричній популяції. Препарати безпечні для застосування в разі легкого або помірно тяжкого, але не тяжкого ураження нирок. В осіб із печінковою недостатністю корегувати дозу іАГ не потрібно.

Інгібітори АГ протипоказані при підвищеній чутливості до препарату або будь-якого з його метаболітів, цирозі, діабетичному кетоацидозі, запальних захворюваннях кишечника, виразках товстої кишки, кишковій непрохідності, станах, що супроводжуються підвищеним газоутворенням у кишечнику (наприклад, синдром подразненого кишечника, функціональна диспепсія і подразнення ануса або стравоходу).

## Результати клінічних досліджень

Ефективність і безпеку іАГ проти плацебо і/або препаратів активного контролю вивчали в низці клінічних досліджень. Усі іАГ продемонстрували достовірно вищу ефективність проти плацебо [6–8]. У більшості досліджень, які порівнювали іАГ з іншими ПЦЗП, повідомлялося, що іАГ вираженіше знижували рівень ППГ. Зміни рівнів HbA<sub>1c</sub> і ГПН



# Когнітивні порушення на тлі метаболічного синдрому і можливості їх медикаментозної профілактики і корекції



У червні 2021 року відбувся важливий для вітчизняної медичної спільноти захід – науково-практична конференція «НЕПіКа: неврологія, ендокринологія, психіатрія і кардіологія». Особливість цієї події полягала в тому, що вона фокусувалася не на одній проблемі однієї сфери медицини, а об'єднала в собі актуальну інформацію, цікаву для неврологів, кардіологів, ендокринологів і лікарів загальної практики з усіх регіонів України. Змістовні доповіді, жваві обговорення й дискусії, розгляд клінічних випадків – усе це зробило конференцію інтерактивною і практично-орієнтованою.

З особливою увагою було заслухано доповідь, яка стосувалася когнітивних розладів на тлі метаболічного синдрому (МС), керівника відділу клінічної діабетології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка, доктора медичних наук Соколової Любові Костянтинівни.

**Ключові слова:** когнітивні порушення, судинна деменція, метаболічний синдром, цукровий діабет, EGb 761®, Тебокан.

Головний мозок є органом-мішенню при багатьох соматичних захворюваннях. Саме тому когнітивна недостатність може розвинути в разі різних уражень мозку: від первинно-дегенеративних (у тому числі хвороби Альцгеймера – ХА) до вірусних, токсичних і судинних.

Стосовно профілю судинної коморбідності, варто розуміти, що ризик розвитку когнітивних розладів вищий у тих пацієнтів, в яких більше серцево-судинних проблем. Так, за результатами міжнародних епідеміологічних досліджень, судинна етіологія є третьою за поширеністю причиною деменції в осіб похилого й літнього віку. На сьогодні двома найпоширенішими станами, які поєднують у собі кілька факторів розвитку деменції судинної етіології, є МС і цукровий діабет (ЦД).

Лікарям-практикам добре відомий профіль пацієнта з МС – він характеризується абдомінально-вісцеральним ожирінням, інсулінорезистентністю і гіперінсулінемією. Саме остання є тим тригером, який призводить до подальшого формування порушень вуглеводного й ліпідного обміну, зокрема:

- порушення толерантності до глюкози або ЦД 2 типу;
- дисліпідемії з характерною ліпідною тріадою, яка охоплює підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності, зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності і гіпертригліцеридемію, тісно пов'язану з вісцеральним ожирінням.

Усе це призводить до раннього виникнення та прогресування атеросклеротичних змін, розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та артеріальної гіпертензії (АГ).

Крім описаних проявів у разі МС можуть спостерігатися:

- порушення гемостазу;
- гіперурикемія і подагра;
- гіперандрогенія внаслідок дисбалансу естрогенів і андрогенів у жировій тканині;
- мікроальбумінурія.

При цьому мікроальбумінурія є не лише симптомом ранньої стадії хронічної хвороби нирок, але й

загальним проявом ендотеліальної дисфункції з формуванням негативного прогнозу щодо серцево-судинних ускладнень.

У чоловіків МС розвивається раніше, ніж у жінок, і перші прояви з'являються вже у віці 40–49 років. У жінок зазвичай формується так званий постменопаузальний МС, саме через дефіцит і дисбаланс естрогенів.

Цукровий діабет – патологія, при якій спостерігається високий ризик розвитку судинної деменції. При цьому йдеться не про первинні прояви захворювання, а про хронічні ускладнення, зокрема хронічну ішемію мозку.

За наявності ЦД також зазнає ураження нервова система, що призводить до формування так званої парадигми «діабетичного мозку». Цей стан формується поступово, і перші його ознаки проявляються астеничними й емоційними симптомами, а в подальшому – когнітивними порушеннями (Soares et al., 2012).

Клінічні прояви когнітивних розладів:

- порушення пам'яті за типом недостатності відтворення – труднощі з вилученням необхідної інформації з пам'яті в потрібний момент;
- уповільнення темпів когнітивних процесів, зокрема труднощі в концентрації уваги, постійні відволікання, підвищена стомлюваність при розумовій роботі, труднощі з переключенням уваги і зміною діяльності, інертність;
- недостатність когнітивного контролю – імпульсивність, зниження самокритики, асоціальна поведінка;
- зорові порушення в просторі.

Структурні зміни в мозку при ЦД безперервно прогресують. При цьому першим страждає гіпокамп, згодом знижується щільність сірої речовини, змінюється мікроструктура білої речовини, прогресує атрофія, і в похилому віці формується нейрокогнітивна дисфункція.

Серед факторів ризику виникнення нейрокогнітивної дисфункції, які

пов'язані з діабетом, слід зазначити епізоди гіпоглікемії.

Варіативність глікемії також погіршує когнітивну функцію, оскільки значні коливання рівня глюкози негативно впливають на функціонування мозку. Цей показник є настільки важливим, що в оновлених рекомендаціях Американської діабетологічної асоціації (ADA) 2021 з'явилися два нових параметри цілей глікемічного контролю, які можна визначити при застосуванні постійного моніторингу рівня глюкози – час у цільовому діапазоні (TIR) і час нижче цільового діапазону (TBR).

Варіативність глікемії, як і тривалість захворювання на ЦД, є предиктором розвитку гіпоглікемії, а висока варіативність глікемії натще, згідно з даними дослідження DEVOTE, значно підвищує ризик розвитку тяжкої гіпоглікемії, серцево-судинних катастроф і загальної смертності (Kovatchev et al., 2006; Pedersen-Bjergaard et al., 2004).

ЦД, кардіоваскулярні захворювання і когнітивні порушення тісно взаємопов'язані. Так, у пацієнтів із ЦД 2 типу в 2–4 рази вищий ризик інсульту, у 2–5 разів частіше розвивається серцева недостатність, у 2–4 рази вищий ризик смерті. Загалом серцево-судинні захворювання відповідальні за 65% випадків смерті пацієнтів із діабетом (Bell DSH, 2003; CDC).

Крім того, наявність факторів кардіоваскулярного ризику в осіб середнього віку є потужним предиктором розвитку деменції впродовж наступних 10 років (Kaffashian, 2017). У пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком підвищена не тільки частота серцево-судинних подій, але й ризик розвитку деменції в майбутньому (Diener H.C., 2018). Результати п'ятирічного спостереження за хворими, які перенесли судинну катастрофу (гіпертонічний криз, транзиторна ішемічна атака, інсульт, інфаркт), виявили, що деменція виникає в 55–70% пацієнтів. Світові тенденції вказують на те, що глобальний тягар деменції прогресує: за прогнозами Всесвітньої організації



Л.К. Соколова

охорони здоров'я, у 2050 р. на це захворювання страждатимуть 135,5 млн осіб.

Численні клініко-морфологічні зіставлення свідчать про високу коморбідність цереброваскулярних порушень і такого нейродегенеративного захворювання, як ХА. Ці дані стали основою для створення поняття нейроваскулярного континууму – сукупності процесів, які розвиваються поступово, починаючи зі впливу факторів судинного ризику, що спричиняють розвиток порушень мозкового кровообігу, із розвитком когнітивних порушень унаслідок судинної деменції та ХА.

Можливості лікування і профілактики когнітивних порушень дещо обмежені. Поряд із синтетичними препаратами (інгібіторами холінестерази і мемантином) в арсеналі лікарів є рослинний препарат із належною доказовою базою щодо лікування й профілактики деменції – високостандартизований екстракт гінкго білоба (EGb 761®), уперше розроблений і запатентований компанією Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG (Німеччина).

EGb 761® включено до міжнародних протоколів лікування деменції і ХА, зокрема рекомендацій Всесвітньої федерації товариств із біологічної психіатрії (WFSBP) і настанов із лікування деменції таких країн, як Німеччина, Швейцарія, Чехія, Україна та інші. Згідно з рекомендацій Всесвітньої федерації товариств із біологічної психіатрії оригінальний EGb 761® (Тебокан) рекомендовано використовувати на різних стадіях лікування когнітивних порушень як у монотерапії, так і в комбінації з іншими препаратами. Ці рекомендації підтверджені результатами численних рандомізованих досліджень тривалістю від 3 міс до ≥1 року, які показали, що EGb 761® у добовій дозі 240 мг ефективний і безпечний для лікування деменції (Hashiguchi M. et al., 2015).

У низці досліджень оцінювали використання EGb 761® для профілактики ХА. До дослідження RAQUID було залучено 3612 осіб без деменції віком ≥65 років; когнітивну функцію учасників оцінювали впродовж 20 років. 589 особам був призначений EGb 761®, 149 – пірацетам. Оцінювали зниження суми балів за короткою шкалою оцінки психічного стану (MMSE), а також пам'яті. У результаті в групі EGb 761® спостерігали значно менше зниження показників за шкалою MMSE проти



групи пірацетаму. Дослідники дійшли висновку, що тривале застосування EGb 761® може запобігати розвитку вікових когнітивних порушень і деменції або затримувати його прогресування (Amieva et al., 2013).

Ефективність EGb 761® (Тебокан) у профілактиці ХА вивчали в ще одному рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні за участю 2854 осіб віком >70 років зі спонтанними скаргами на зниження пам'яті. Пацієнтів було рандомізовано на 2 групи, упродовж 5 років учасники однієї групи приймали EGb 761® у дозі 240 мг/добу, учасники іншої – плацебо. Первинною кінцевою точкою був розвиток ХА, вторинними кінцевими точками – зміни в загальній оцінці (CDR) і зниження когнітивної функції. Було встановлено, що в тих, хто отримував лікування як мінімум упродовж 4 років без перерви, ризик виникнення ХА в групі EGb 761® виявився на 50% нижчим за такий у групі плацебо. Був підтверджений високий рівень безпеки і переносимості EGb 761® (Vellas et al., 2012).

Крім впливу на когнітивну функцію EGb 761® показав свою ефективність у лікуванні пацієнтів із порушеннями артеріального периферичного кровообігу. У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні Schweizer та співавт. EGb 761® призначали пацієнтам у дозі 120 або 240 мг протягом 24 тижнів. У результаті в пацієнтів зазначалося збільшення максимальної відстані ходи і збільшення відстані ходи без болю та покращення якості життя пацієнтів. При застосуванні EGb 761® у дозі 240 мг/добу спостерігався кращий терапевтичний ефект і достовірне збільшення відстані ходи без болю і максимальної відстані ходи вдвічі від базального рівня на початку дослідження.

Описана клінічна ефективність молекули EGb 761® пояснюється мультифакторним механізмом її дії. Нейропротекторна активність EGb 761® забезпечується:

- антигіпоксичною дією завдяки зниженню кількості вільних радикалів і збільшенню вмісту антиоксидантних ферментів;
- покращенням мітохондріальної функції;
- покращенням кліренсу білка;
- індукуванням нейрогенезу.

Крім того, EGb 761® модифікує баланс нейромедіаторів і тим самим покращує навчання і пам'ять, зменшує симптоми, спричинені стресом, чинить слабку антидепресантну й анкісолітичну активність, підвищує концентрацію дофаміну в корі головного мозку і сприяє довгостроковому потенціюванню.

Важливо зазначити, що EGb 761® позитивним чином впливає на судинні механізми розвитку деменції, зокрема покращує мікроциркуляцію, оскільки:

- поліпшує кровопостачання тканин (особливо в ділянках мікроциркуляції та головного мозку);
- модулює судинну проникність;
- запобігає дисфункції ендотелію.

Ексклюзивне право на молекулу EGb 761® належить компанії Dr. Willmar Schwabe Pharmaceuticals (Німеччина), ексклюзивним постачальником брендів Швабе в Україні є компанія «Альпен Фарма АГ» (Швейцарія). У пакеті цієї

компанії три лікарських засоби, активною речовиною яких є EGb 761®:

- Мемоплант (40 мг/1 таб.).
- Мемоплант форте (80 мг/1 таб.).
- Тебокан (120 мг/1 таб.).

Кожен із цих препаратів безпечно поєднується з гіпотензивними, проти-діабетичними та іншими препаратами для лікування АГ, аритмії, ІХС, ЦД 2 типу і МС.

Різне дозування згаданих лікарських засобів забезпечує зручність використання в різних клінічних ситуаціях. Так, Тебокан у доказовій добовій дозі

240 мг (1 таблетка 2 р./добу) показаний пацієнтам із постінсультними порушеннями, ХА і деменцією. Хворим із хронічною ішемією мозку доцільніше призначити Мемоплант форте в добовій дозі 160 мг (1 таблетка 2 р./добу). Саме така доза найчастіше використовується в пацієнтів, які перебувають у стані хронічної ішемії мозку. Мемоплант застосовують у дозі 120 мг на добу (1 таблетка 3 р./добу) показаний при нейросенсорних порушеннях (шуми у вухах, запамороченні). Середня тривалість курсу лікування – 3 місяці.

Ключовим завданням лікаря є раннє виявлення перших ознак когнітивної дисфункції та вчасне пригальмування її подальшого прогресування. Це дуже важливо, адже наші пацієнти хочуть не просто жити довго, вони хочуть жити якісно. Сьогодні в нашому арсеналі є лікарські засоби Мемоплант, Мемоплант форте і Тебокан, на основі оригінального високостандартизованого екстракту гінкго білоба – EGb 761®, які відповідають цим вимогам.

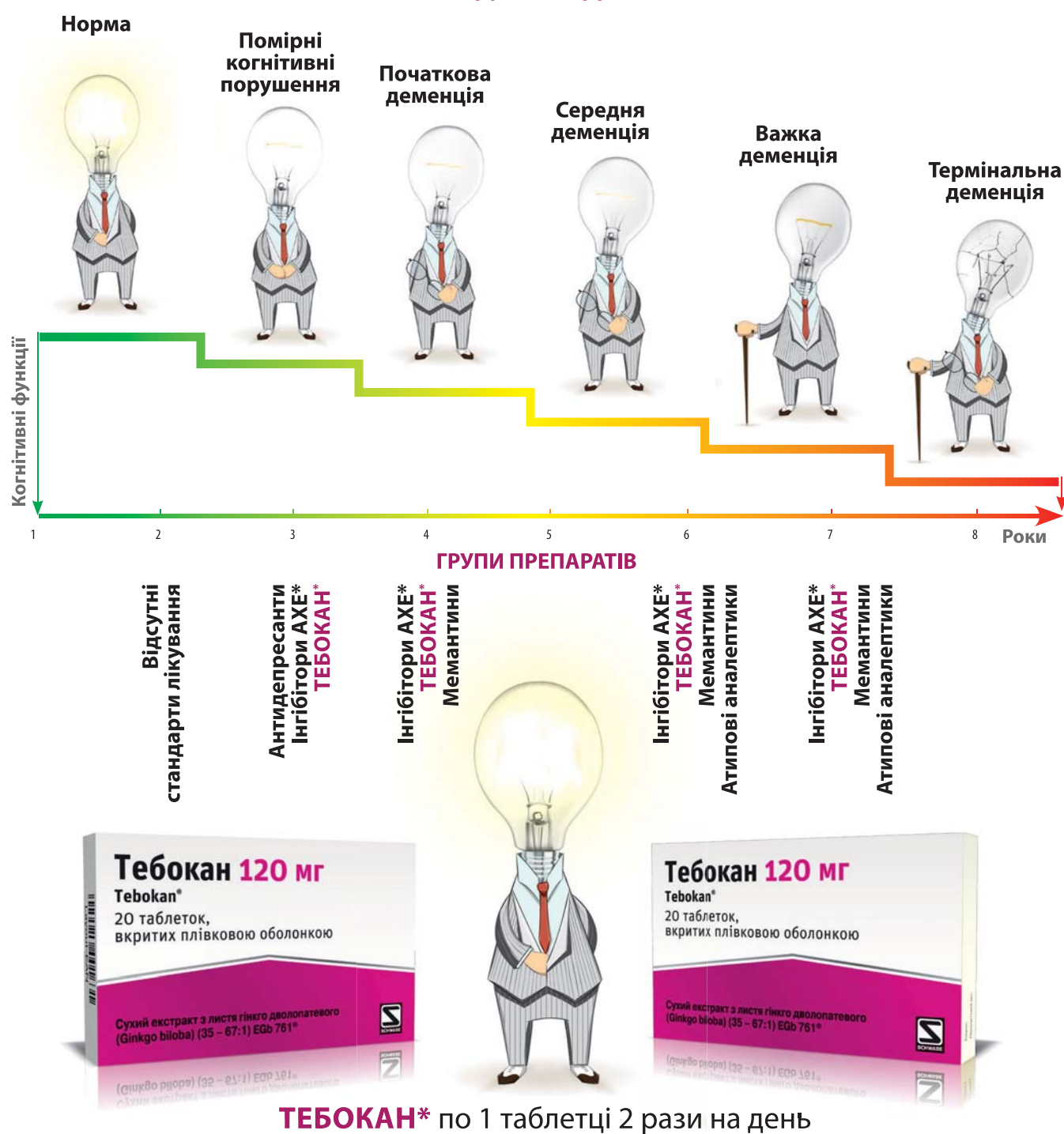
Підготувала Ганна Кирпач



# ТЕБОКАН

СТАНДАРТ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПОСТІНСУЛЬТНИХ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ТА ДЕМЕНЦІЇ, КОЛИ ВИ ПОКЛАДАЄТЕСЬ НА ДОКАЗИ!<sup>1,2</sup>

АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ДЕМЕНЦІЙ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПЕРІОДУ ЗАХВОРЮВАННЯ<sup>1,2</sup>



ТЕБОКАН\* по 1 таблетці 2 рази на день

\*Дивись повну інструкцію для медичного застосування

1. R. Ihl et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias. The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; 12: 2-32.
2. Hashiguchi M et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of Ginkgo biloba extract for the treatment of dementia. Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences 2015; 1: 14. DOI 10.1186/s40780-015-0014-7

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування в професійній діяльності. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Зберігати у недоступному місці для дітей. Має протипоказання та побічні реакції. Р.П. МОЗ України № УА/14890/01/01 від 17.02.2016. Запитання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: [pharmacovigilance-ua@alpenpharma.com](mailto:pharmacovigilance-ua@alpenpharma.com). Якщо Ви хочете повідомити про виникнення побічних реакцій і/або про відсутність ефективності при застосуванні препаратів компанії «Альпен Фарма», будь ласка, повідомте необхідну інформацію на електронну адресу: [pharmacovigilance-ua@alpenpharma.com](mailto:pharmacovigilance-ua@alpenpharma.com)



Виробник:  
Dr. Willmar Schwabe Pharmaceutical (Німеччина)

Ексклюзивний дистриб'ютор: ПрАТ «Натурфарм»,  
вул. Лісна, 30-А, м. Київ, Пуща-Водиця, 04075; телефон: (044) 401-81-03.

Постачальник:  
Альпен Фарма АГ (Швейцарія)





# ВІСНИК

## online

щомісячний дайджест  
для лікарів



Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



**Health-ua.com**  
Спеціалізований  
медичний  
портал



Видавничий дім  
«Здоров'я України»



Health-ua.com



## МИ ПОРУЧ З ВАМИ

**ЕЛЕЛІСО (таліглюцераза альфа) – перша схвалена у США ферментозамісна терапія на основі рослинних клітин, яка доступна зараз Вам і Вашим пацієнтам<sup>1,2,3</sup>**

**Ферментозамісна терапія на основі рослинних клітин**

**ЕЛЕЛІСО (таліглюцераза альфа) – продемонстрував**

- ▶ **значне зменшення об'єму селезінки<sup>4,5</sup>**
- ▶ **значне зменшення об'єму печінки<sup>4,5</sup>**
- ▶ **значне покращення гематологічних показників<sup>4,5</sup>**
- ▶ **значне збільшення жирової фракції в поперековій частині хребта, що свідчить про елімінацію клітин Гоше з кісткового мозку<sup>6</sup>**

**МІШЕЛЬ,**  
*пацієнтка з хворобою Гоше 1 типу,*  
*яка приймає ЕЛЕЛІСО*

**МАРТІН,**  
*пацієнт з хворобою Гоше 1 типу,*  
*який приймає ЕЛЕЛІСО*

- ▶ **у пацієнтів, які перейшли з імглюцерази на ЕЛЕЛІСО, залишалися стабільними об'єми селезінки і печінки та гематологічні показники хвороби Гоше 1 типу протягом 9 місяців<sup>4,7</sup>**

**ПОКАЗАННЯ**  
**ЕЛЕЛІСО рекомендований для лікування**  
**пацієнтів з підтвердженим діагнозом**  
**хвороби Гоше 1-го типу.<sup>4</sup>**

Література: 1. FDA Approval letter. NDA 022458. Reference ID: 3124792. Доступно по ссылке [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2012/022458s000ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2012/022458s000ltr.pdf) 2. Full Prescribing information, утверждена 01.05.2012. Reference ID: 3124792. Доступно по ссылке [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2012/022458s000ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2012/022458s000ltr.pdf) 3. Full Prescribing information, утверждена 01.05.2012. Reference ID: 4031397. Доступно по ссылке [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2012/022458s000ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2012/022458s000ltr.pdf) 4. Інструкція із застосування препарату Еленісо. РП № UA/14379/01/01 Наказ МОЗ України №1401 від 27.07.2018. 5. A. Zimran, A. Brill-Almon, E. Chertkoff, R. et al. Pivotal trial with plant-cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. Blood. Prepublished online September 6, 2011; doi:10.1182/blood-2011-07-366955. 6. L. van Dussen, A. Zimran, E.M. Akkema, J.M.F.G. Aerts, M. Petakoff, D. Elstein, H. Rosenbaum, D. Aviezer, E. Brill-Almon, R. Chertkoff, M. Maas, C.E.M. Hollak. Taliglucerase alfa leads to favorable bone marrow responses in patients with type I Gaucher disease. Blood Cells, Molecules and Diseases 50 (2013) 206–211 7. Gregory M. Pastores et al., A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. Blood Cells, Molecules and Diseases 53 (2014) 253–260

ЕЛЕЛІСО (таліглюцераза альфа) - порошок ліофілізований для розчину для інфузії, по 200 ОД препарату у флаконі у картонній коробці.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання. Еленісо рекомендований для лікування пацієнтів з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше 1-го типу.

Протипоказання. Тяжкі алергічні реакції на таліглюцеразу альфа або інші компоненти препарату в анамнезі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Не встановлено.

Особливості застосування. Через можливий розвиток анафілаксії слід бути готовим надати належну медичну допомогу, коли застосовується Еленісо. Клінічні дослідження Еленісо не включали достатньої кількості пацієнтів віком від 65, щоб визначити, чи відрізняється їхня відповідь на лікування від відповіді пацієнтів молодшого віку. Еленісо слід застосовувати під час вагітності лише у випадку очевидної необхідності. Жінки з хворобою Гоше 1-го типу мають підвищений ризик викидня, якщо не лікувати та не контролювати симптоми хвороби до зачаття та під час вагітності. Вагітність може загострювати навантаження хвороби Гоше 1-го типу або спричинити її нові прояви. Прояви хвороби Гоше 1-го типу можуть призвести до несприятливих наслідків вагітності, у тому числі гепатоспленомегалії, яка може перешкодити нормальному росту плода, і тромбоцитопенії, яка може спричинити виникнення кровотечі і крововиливу. Невідомо, чи проникає препарат Еленісо у грудне молоко людини. Оскільки багато лікарських засобів проникають у грудне молоко людини, препарат слід з обережністю застосовувати жінкам, які годують груддю. Оскільки під час клінічних досліджень з таліглюцеразою альфа повідомлялося про запаморочення, пацієнтам слід знати про реакцію їхнього організму на препарат Еленісо перед тим, як керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза для лікування дорослих, які раніше не отримували терапію, і дітей становить 60 одиниць/кг маси тіла кожні 2 тижні у вигляді 60-120-хвилинної внутрішньовенної інфузії.

Пацієнтам, які раніше отримували лікування імглюцеразою в стабільному дозуванні, при переході з імглюцерази на препарат Еленісо рекомендується починати лікування препаратом Еленісо у такій самій дозі. Інструкції щодо приготування та застосування дивіться повну інструкцію для застосування Еленісо.

Побічні реакції. У клінічних дослідженнях застосування препарату Еленісо (у вигляді початкової терапії та після переходу з лікування імглюцеразою) найчастішими (≥5 %) побічними реакціями були свербіж, гарячі прилипи, головний біль, біль у суглобах, біль у кінцівках, біль у животі, блювання, підвищена втомлюваність.

Фармакологічні властивості. Еленісо - це рекомбінантний аналог лізосомальної глюкоцереброзидази людини, який каталізує гідроліз глюкоцереброзиду з утворенням гліцеролу і церамиду, знижуючи кількість накопиченого глюкоцереброзиду. Поглинання препарату в клітинні лізосоми опосередковується зв'язуванням ланцюгів опіосахаридів манози Еленісо зі специфічними рецепторами манози на поверхні клітини, що призводить до інтерналізації та подальшого транспортування до лізосоми.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Рестраційне посвідчення № UA/14379/01/01, затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України 17.01.2020 № 91

ЗМІНИ ВНЕСЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17.09.2020 № 2119







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](https://t.me/HealthUAcom)



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)

