



Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади



№ 1 (61) 2023 р.

12 750 примірників*
Передплатний індекс 37632



Редакція

Світлій пам'яті
Ігоря Іванченка

Читайте на сторінці 5



Академік НАМН України

Микола Тронько

Інноваційні технології
ДУ «Інститут ендокринології
та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка»
та перспектива
їх використання в умовах
воєнного часу

Читайте на сторінці 9



Кандидат медичних наук

Олена Добровинська

Здоровий спосіб життя –
основа лікування
ендокринних захворювань.
Харчування

Читайте на сторінці 10



Кандидат медичних наук

Юлія Булдігіна

Тактика ведення
пацієнок з аутоімунними
ендокринопатіями
в післяпологовому періоді

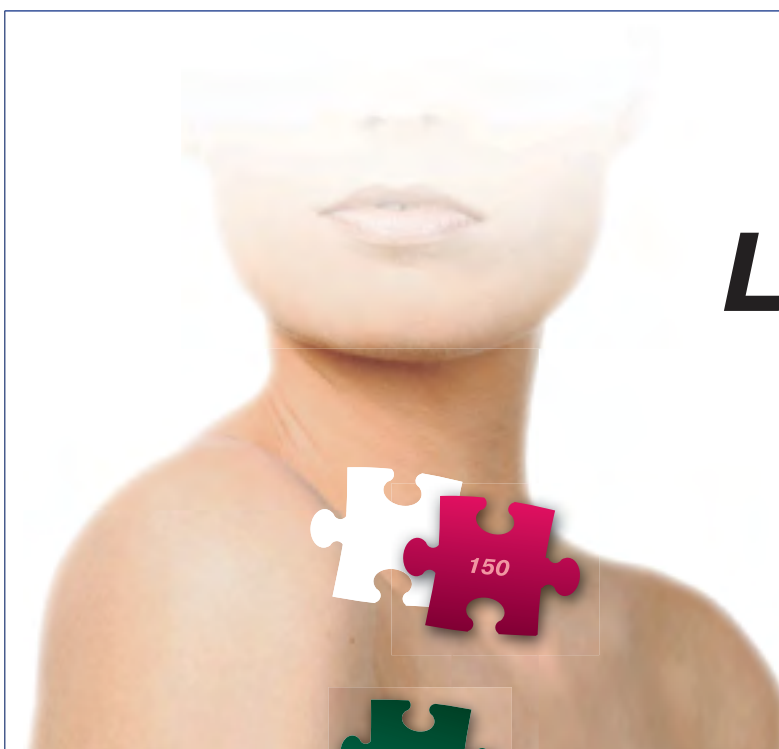
Читайте на сторінці 8



Рекомендації

Діагностика й лікування
неалкогольної жирової
хвороби печінки
в закладах первинної
медичної допомоги
та ендокринологічних
клінічних установах

Читайте на сторінці 26



L-ТИРОКСИН

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

БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Стабільність дози⁵ проти гіпотиреозу¹⁻⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/Л-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 дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгліколят (тип А), гліцериди довголанцюгові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

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

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

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



Показання.

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

доброякісний зоб з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного 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.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/Л-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, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препарату 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_02-2022_V1_PRESS. Матеріал затверджено 04.02.2022.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Лантус® СолоСтар®

Аналог інсуліну тривалої дії¹ зі зручним алгоритмом титрації для пацієнтів та лікарів²



Для лікування ЦД
у дорослих, підлітків
та дітей віком від 2 років¹



Менша імовірність
виникнення
гіпоглікемії*¹

Інформація** про лікарський засіб ЛАНТУС® СолоСтар®, розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл.

Склад: діюча речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину для ін'єкцій містить 3,6378 мг інсуліну гларгіну, що еквівалентно 100 Од. інсуліну гларгіну; 1 картридж містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що відповідає 300 Од. інсуліну гларгіну; допоміжні речовини: цинку хлорид, м-крезол, гліцерин (85%), кислота хлористоводнева концентрована, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій, Код АТХ А10 А Е04. **Спосіб застосування та дози.** Дозування: Лантус® СолоСтар® містить інсулін гларгін — аналог інсуліну тривалої дії. Препарат вводять один раз на день у будь-який час доби, але щоразу в один і той самий час. Режим дозування препарату Лантус® СолоСтар® (доза та час введення) слід підбирати індивідуально. Пацієнтам, хворим на цукровий діабет II типу, Лантус® СолоСтар® також можна застосовувати одночасно з пероральними протидіабетичними лікарськими засобами. Сила дії цього лікарського засобу виражається в одиницях. Ці одиниці застосовуються винятково для препарату Лантус® СолоСтар® і відрізняються від МО чи одиниць, в яких виражається сила дії інших аналогів інсуліну. Діти і підлітки. Безпечність і ефективність інсуліну Лантус® СолоСтар® були доведені при його застосуванні підліткам та дітям віком від 2 років. Застосування препарату Лантус® СолоСтар® дітям віком до 2 років не вивчалося. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія (спостерігається дуже часто), як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну набагато перевищує потребу у ньому. **Вагітність.** Клінічних даних, отриманих у ході контрольованих клінічних досліджень, стосовно застосування інсуліну гларгіну у період вагітності немає. Значний обсяг даних щодо застосування цього препарату вагітним жінкам (більш ніж 1000 випадків вагітності), які отримали під час постмаркетингового спостереження, вказує на те, що інсулін гларгін не має шкідливого впливу на перебіг вагітності, а також не спричиняє ані вад розвитку у плода/новонародженого, ані токсичного впливу на нього. **Годування груддю.** На сьогодні невідомо, чи виділяється інсулін гларгін у грудне молоко. Виникнення будь-яких метаболічних ефектів, спричинених проникненням інсуліну гларгіну в організм новонародженого/немовляти із грудним молоком, не очікується, оскільки інсулін гларгін є пептидом, який у шлунково-кишковому тракті людини розщеплюється на амінокислоти. Однак жінки, які годують груддю можуть потребувати корекції дози препарату та діти. **Категорія відпуску.** За рецептом.

*Внаслідок більш стабільного надходження в організм базального інсуліну при застосуванні препарату ЛАНТУС® СолоСтар® слід очікувати меншої імовірності виникнення гіпоглікемії у нічний час, тоді як у ранні ранкові години гіпоглікемія є більш імовірною.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛАНТУС® СолоСтар®, розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл. РП UA/8106/01/01. Наказ МОЗ України №1053 від 20.06.2022

2. Seufert J, Fritsche A, Pscherer S, Anderten H, Borck A, Pegelow K, Bramlage P, Pfohl M. Titration and optimization trial for the initiation of insulin glargine 100 U/mL in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on oral antidiabetic drugs. Diabetes Obes Metab. 2019 Feb;21(2):439-443. doi: 10.1111/dom.13535. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30226296.

**Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЛАНТУС® СолоСтар®, розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Україна, 01033, м. Київ, вул. Жилянська, 48-50А тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. MAT-UA-2200865-1.0-12/2022

sanofi

Інсулінові шприц-ручки — зручність і ефективність, перевірені часом

Еволюція пристроїв для введення інсуліну

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2014 р. понад 422 млн світової дорослої популяції мали цукровий діабет (ЦД). Протягом останніх десятиліть поширеність ЦД у світі стрімко зростає, переважно за рахунок неухильного підвищення захворюваності на ЦД 2 типу. [1]. Утім тягар ЦД 1 типу є не менш вагомим. За даними Gregory та співавт., станом на 2021 рік приблизно 8,4 млн осіб жили з ЦД 1 типу: з них 1,5 млн (18%) були молодше 20 років, 5,4 млн (64%) – віком 20-59 років, а 1,6 млн (19%) – ≥ 60 років. При цьому очікувана тривалість життя 10-річної дитини з ЦД 1 типу в 2021 р. коливалася в середньому від 13 років у країнах із низьким рівнем доходу до 65 років в економічно розвинених країнах. Відносно низька поширеність ЦД 1 типу та його віковий розподіл підкреслює передчасну смертність від нього та необхідність розробки дієвої стратегії, спрямованої на порятуюнок і подовження життя пацієнтів із ЦД 1 типу [2].

Ключові слова: цукровий діабет, інсулінотерапія, шприц-ручка, SoloStar, оптимізація інсулінотерапії, самоконтроль ЦД.

Еволюція пристроїв для введення інсуліну

Ефективний контроль діабету неможливий без достатнього комплаєнсу з боку пацієнта. Саме тому у веденні хворого на ЦД потрібно враховувати не лише потребу в інсуліні, але й спосіб життя та особисті уподобання пацієнта. Вибір максимально зручного та інтуїтивно зрозумілого пристрою доставки інсуліну дає можливість зробити інсулінотерапію (ІТ) максимально сумісною зі звичним ритмом життя пацієнта.

Перші 60 років після початку використання інсуліну в рутинній клінічній практиці флакон і шприц були основним способом введення препарату, хоча в деяких країнах (наприклад, у США) і сьогодні флакон і шприц все ще використовують найчастіше, незважаючи на те що цей спосіб введення асоціюється з такими негативними моментами, як:

- страх ін'єкцій [3];
- незручність використання;
- неточність дози [4];
- певне соціальне неприйняття в разі проведення ін'єкцій поза домом [5];
- помилки під час самостійного змішування інсуліну [6].

Ці недоліки призводять до зниження прихильності до лікування та стають причиною глибокого психологічного супротиву щодо використання інсуліну як серед хворих на діабет, так і серед медичних працівників [7, 8].

Поява інсулінових шприц-ручок певною мірою ліквідувала незручності, пов'язані з використанням флаконів і шприців. Перша шприц-ручка NovoPen була випущена в 1985 році. Це була дуже проста шприц-ручка з картриджем, що містив 150 Од інсуліну короткої дії (100 Од/мл), і голкою 27-го калібру. Шприц-ручка доставляла 2 Од інсуліну після натискання кнопки вгору [9]. Відтоді інсулінові шприц-ручки продовжували удосконалюватися, стаючи дедалі складнішими пристроями, призначеними для задоволення більшої кількості потреб різноманітної та зростаючої популяції з діабетом. Сьогодні пропонувані функції охоплюють легкий вибір і корекцію дози, великі дисплеї (механічні та електронні) для відображення дози, застосування менших зусиль для ін'єкцій, невеликі розміри та портативність, легку зміну картриджа за допомогою кнопки, підтвердження дози в кінці ін'єкції, вищі максимальні дози, більша місткість картриджа, поділки для 1 і 1/2 Од інсуліну, а також візуальні і тактильні відмінності для легкого розрізнення ручок із різними інсулінами.

Результати досліджень показали, що використання шприц-ручок проти звичайних шприца та флакона супроводжувалося зростанням задоволеності пацієнтів лікуванням та підвищенням якості життя; ці переваги особливо важливі, адже доведений їх вплив

на прихильність пацієнтів до лікування [10]. Інші дослідження показали, що шприц-ручки пов'язані зі зниженням вартості медичної допомоги, з меншою кількістю повідомлень про біль під час ін'єкції та поліпшеною поведінкою пацієнта, зокрема з кращою прихильністю до лікування. Завдяки легкості використання інсулінових шприц-ручок людям із проблемами зору або порушеною моторикою може бути особливо корисно використовувати інсулінову шприц-ручку, а не флакон і шприц.

Після використання більшості флаконів з аналогами інсуліну, картриджів і попередньо заповнених шприц-ручок необхідно викинути через 28 днів. Це означає, що багато пацієнтів, які використовують флакон об'ємом 10 мл, або витрачають інсулін марно, або застосовують інсулін після закінчення рекомендованої дати утилізації. Ця проблема зведена до мінімуму в пацієнтів, які використовують одноразові попередньо заповнені шприц-ручки об'ємом 1,5-3 мл або багаторазові шприц-ручки зі змінними картриджами [10].

SoloStar — фокус на ергономіку та індивідуалізацію потреб пацієнта

Доступні на сьогодні одноразові ручки, попри те що задовольняють потреби багатьох користувачів, усе ж мають певні недоліки. Саме з метою усунення цих недоліків було створено шприц-ручку SoloStar, яка поєднує в собі найкращі характеристики попередніх шприц-ручок і нові функції, спрямовані на задоволення потреб більшої аудиторії користувачів шприц-ручок. SoloStar було схвалено в ЄС у 2006 році. Це одноразова інсулінова ручка, призначена для використання один або кілька разів на день, з ємністю 300 Од (3 мл) інсуліну, що може використовуватися для введення інсуліну пацієнтами з ЦД 1 або 2 типу. Будова та основні компоненти пристрою SoloStar відображені на рисунку.

SoloStar було ефективно розроблено «з нуля», з урахуванням людських і ергономічних факторів та обмежень, а також із використанням технологічних інновацій. У результаті науковцям вдалося створити інтуїтивно зрозумілий і простий у використанні пристрій із тим самим загальним режимом роботи, що й інші ручки, але низкою покращених функцій.

Людський фактор був ключовим у розробці SoloStar. Порівняно з пацієнтами з ЦД 1 типу пацієнти з діабетом 2 типу, як правило, старші, мають декілька супутніх патологій і часто приймають чимало ліків від діабету та інших захворювань. Для визначення функцій, які б зробили використання ручки зручнішим для всіх потенційних користувачів, було проведено низку ергономічних тестів. Ці дослідження охоплювали збір антропометричних даних популяції передбачуваних користувачів для створення рекомендацій

щодо найбільш підходящих базових розмірів ручки, встановлення відповідних даних про силу людини для визначення максимального робочого зусилля, необхідного для натискання кнопки ін'єкції, і збір інформації щодо оптимального відображення дози на екрані дисплею, для врахування потреб користувачів із вадами зору.

Отримані ергономічні знахідки вплинули на показники міцності та надійності SoloStar. Зокрема, пристрій достатньо міцний, щоб не зламатися, навіть якщо користувачі намагаються набрати понад 80 Од інсуліну або більше одиниць інсуліну, ніж залишилося в ручці.

Ергономічні знахідки також позитивно вплинули на такий параметр, як зусилля, необхідні для проведення ін'єкції SoloStar. Високоєфективний механізм витіснення забезпечує легкість введення інсуліну. Обмежена рухливість суглобів кисті — так звана хейроартропатія — поширене явище в пацієнтів із ЦД, яке може впливати на повсякденне життя і створювати проблеми під час введення інсуліну [11]. Було підраховано, що до 58% пацієнтів із ЦД мають обмежену рухливість суглобів кисті та значно нижчу силу обхвату порівняно зі здоровими особами групи контролю. Такі порушення зазвичай є результатом захворювань сполучної тканини або діабетичної нейропатії. Ергономічність SoloStar допомагає нівелювати цю проблему, що особливо важливо для пацієнтів з обмеженими фізичними можливостями. Застосування менших зусиль для ін'єкції означає, що користувач може стабільно натискати на кінець ручки, не відчуваючи втоми в руках або зменшення сили, з якою він тримає шприц-ручку. Це ключова функція для користувачів, яка допомагає їм почуватися комфортно під час ін'єкції та бути впевненими в тому, що вона успішно виконана.

Ще однією вагомою перевагою шприц-ручки SoloStar є точність дозування. Підтвердженням цього є повна відповідність SoloStar критеріям, визначеним Міжнародною організацією зі стандартизації (ISO), і, зокрема, стандартам ISO 11608-1, 11608-2 і 11608-3 для інсулінових шприц-ручок, голівок і систем картриджів. Щоб відповідати стандартам ISO, шприц-ручки проходять низку тестувань, серед яких одним із ключових є оцінка точності дозування. Крім точності вимірювання стійкість дози за використання SoloStar перевірялася в діапазоні різних температур (5 °C, 18-28 °C і 40 °C), після зберігання за дуже високих і низьких температур (-40 °C, +70 °C) і після зберігання в циклічних, атмосферних умовах. У результаті було встановлено, що SoloStar, за умов належного використання, забезпечує стійку точність дозування, сприяючи правильному

титруванню дози інсуліну без підвищення ризику гіпо- чи гіперглікемії [11].

Безумовні переваги використання шприц-ручок загалом і SoloStar, зокрема, в умовах реальної клінічної практики доведені в низці досліджень. Так, Najmi та співавт. протягом року оцінювали фармакоеконімічні аспекти переходу зі звичайного інсуліну на шприц-ручки на прикладі комунального медичного закладу. Було встановлено, що використання шприц-ручок не лише супроводжувалося вагомими фінансовими перевагами (економія коштів становила 66 261 долар США на рік), але й покращенням самоконтролю діабету [12]. У ще одному дослідженні використання шприц-ручок, поряд з обізнаністю пацієнтів щодо діабету, середньою та вищою освітою та тривалістю діабету, було предиктором високої ефективності ІТ [13].

Два відкритих рандомізованих перехресних випробування досліджували рівень впевненості пацієнтів у дозуванні в разі використання звичайного флакона зі шприцом і шприц-ручки. У першому з цих досліджень 73% пацієнтів відчували більшу впевненість у точності дози інсуліну, введеної за допомогою шприц-ручки, проти 19% у тих, хто використовував для доставки інсуліну флакон і шприц [14]. В іншому дослідженні рівень впевненості пацієнтів щодо дозування в тих, хто використовував шприц-ручки, був на 88% вище за такий у тих, хто вимірював дозу за допомогою флакона та шприца [15].

Висновки

Один з аспектів, що впливає на ефективність і безпеку терапії ЦД і, відповідно, тривалість і якість життя пацієнтів, пов'язаний зі способом доставки інсуліну. Застосування шприц-ручок дає можливість оптимізувати і максимально спростити режим ІТ та зробити його сумісним із ритмом життя пацієнтів. Інноваційна система доставки інсуліну SoloStar задовольняє ширшу комбінацію потреб користувачів, ніж попередні шприц-ручки.

Перевагами пристрою є:

- простота застосування;
- менші зусилля, необхідні для здійснення ін'єкції;
- довжина, на яку висувається шприц-ручка після набору дози;
- міцність і надійність конструкції;
- вища максимальна доза інсуліну, яку можна ввести за одну ін'єкцію;
- легкість читання дози на дисплеї;
- зручність ідентифікації різних інсулінів у разі використання в шприц-ручці одного типу.

Проте ідеальна шприц-ручка має не просто поєднувати в собі безліч функцій, а й забезпечувати досягнення цілей лікування. Використання SoloStar, безумовно, полегшує цю задачу. За умови правильного застосування SoloStar точно введе обрану дозу інсуліну, забезпечуючи її надійне коригування та мінімізуючи ризик гіпо- чи гіперглікемії, що виникають через неточності введення дози. Використання SoloStar допомагає підвищити прихильність пацієнтів до ІТ та зменшити витрати на лікування, що підтверджується результатами досліджень.

SoloStar — інтуїтивно зрозумілий пристрій, завдяки якому пацієнти, які ніколи раніше не користувалися інсуліною шприц-ручкою, можуть легко і швидко цьому навчитися. Відповідно, застосування SoloStar з інсуліном гларгіном — ефективний інструмент контролю ЦД на рівні як первинної, так і спеціалізованої медичної допомоги.

Список літератури — у редакції.

Підготувала Ганна Кирпач

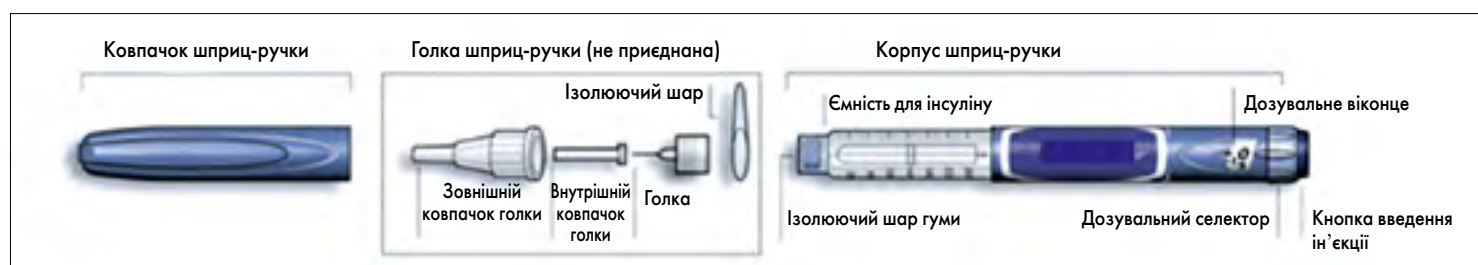


Рис. Будова та основні компоненти шприц-ручки SoloStar

З М І С Т

ПАМ'ЯТЬ

Світлій пам'яті Ігоря Іванченка

18 січня 2023 року пішов у Вічність засновник і очільник Видавничого дому «Здоров'я України» Ігор Дмитрович Іванченко. 5

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Інсулінові шприц-ручки – зручність і ефективність, перевірені часом

Еволюція пристроїв для введення інсуліну

Протягом останніх десятиліть поширеність цукрового діабету (ЦД) у світі стрімко зростає, переважно за рахунок неухильного підвищення захворюваності на ЦД 2 типу. Утім тягар ЦД 1 типу є не менш вагомим. Відносно низька поширеність ЦД 1 типу та його віковий розподіл наголошує на передчасну смертність від нього та необхідність розробки дієвої стратегії, спрямованої на порятунок і подовження життя пацієнтів із ЦД 1 типу. 3

Гнучкість дозування базальних інсулінів на тлі фізичних вправ

Порівняння ефективності інсуліну гларгіну 300 Од/мл та інсуліну деглюдеку 100 Од/мл у дорослих із цукровим діабетом 1 типу при заняттях фізичними вправами: рандомізоване перехресне дослідження

Незважаючи на те що фізична активність сприяє поліпшенню глікемічного контролю, меншій варіабельності глікемії та зменшенню кількості екзогенного інсуліну, особи з ЦД 1 типу часто нехтують регулярними фізичними вправами. Основною причиною може бути страх розвитку гіпоглікемії. Було визначено різні стратегії терапії для зниження ризику гіпоглікемії і збільшення часу в цільовому діапазоні глюкози при фізичних вправах. O. Moser, A. Muller, F. Aberer та ін. 12

Механізми дії метформіну при цукровому діабеті 2 типу

Однією з причин тісного взаємозв'язку ЦД 2 типу та гіперглікемії вважають окислювальний стрес, зумовлений збільшенням кількості продуктів активних форм кисню, основним джерелом яких у більшості клітин є мітохондрії. Результати різних клінічних досліджень демонструють, що глікемічний контроль є ключовим фактором зменшення серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із діабетом (дослідження UKPDS). І тут потрібно зазначити, що метформін та інші гіпоглікемічні препарати захищають ендотелій судин і запобігають розвитку атеросклерозу. 30

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Можливості фармакологічної профілактики

і корекції нейрокогнітивних розладів і деменції

У людини з віком розмір головного мозку, його васкуляризація та когнітивні функції змінюються. Описані процеси відбуваються на молекулярному і морфологічному рівнях. Так, об'єм головного мозку та його вага знижуються приблизно на 5% кожні 10 років починаючи із 40 і до 70 років, при нормальному старінні мієлінові оболонки пошкоджуються в 40 років (Peters R., 2006). Певні фактори можуть посилювати вираженість цих процесів і призводити до нейрокогнітивних розладів і деменції. 20-21

Антитромбоцитарна терапія в пацієнтів із діабетом і серцево-судинними захворюваннями: обґрунтування, методи, сучасні тенденції

Сьогодні в одних лише Сполучених Штатах живуть понад 34,2 млн осіб із ЦД. Станом на 2017 рік вважали, що 60 млн дорослих європейців живуть із ЦД 2 типу (половина – із недиагностованим). Зважаючи на стрімке зростання поширеності ЦД, за прогнозами, до кінця 2045 року більш як 600 млн людей у світі житимуть із ЦД 2 типу і приблизно стільки ж матимуть предіабет. 23

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. Пасечникова, 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 фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії 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 фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

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

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

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

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

Адреса для листів:
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Контакти:
Редакція artyukh.kiai@gmail.com
Відділ маркетингу v.koroleva@health-ua.com
Відділ передплати та розповсюдження podpiska@health-ua.com
Підписано до друку: березень 2023 р.
Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ-ІНК»
Офіс 1, вул. Зодчих, 50-а, м. Київ, 03162.
Замовлення № 0140
Загальний наклад 12 750 прим.

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Світлій пам'яті Ігоря Іванченка

*Віддай людині крихітку себе,
За це душа поповнюється світлом*

Ліна Костенко

18 січня 2023 року пішов у Вічність засновник і очільник Видавничого дому «Здоров'я України» Ігор Дмитрович Іванченко. Ми, всі, хто працював, вчився, проживав життя поруч з Ігорем Дмитровичем, втратили не просто керівника, колегу, втратили дуже важливу і близьку людину. Мабуть, у професійному медичному колі немає фахівців, які б не чули про Видавничий дім «Здоров'я України», не співпрацювали з ним чи не користувалися його контентом, але, мабуть, мало хто знає, що такий якісний професійний медичний інформаційний продукт створив... військовий офіцер. Він поєднував у собі талант, харизму, креативність, надзвичайну комунікабельність і пристрасть до своєї справи.

Ігор Дмитрович не просто керував Видавничим домом, він завжди особисто спілкувався з провідними фахівцями в галузі медицини, директорами профільних інститутів, керівниками і ключовими особами у сфері фармацевтичного бізнесу, вирішував найскладніші питання, налагоджував безліч контактів – його абсолютна впевненість і віра в «Здоров'я України», його любов до того, що він створив і розвивав усі ці роки, не могли залишити байдужим нікого.

Так, саме небадужий Ігор Дмитрович був рушійною силою всіх нових проєктів, він підтримував, надихав, створював проєкти сам, брав безпосередню участь в їх реалізації, «хворів ними» – і не лише як керівник, а і як людина, яка працює над проєктом. Він був нашим Плечем!

Ігор Дмитрович мав надзвичайну здатність відчувати людей. За 25 років існування Видавничого дому «Здоров'я України» він створив не просто колектив – це була друга родина для всіх нас і для нього в тому числі. За цей час Видавничий дім пережив багато складних подій і потрясінь, що відбувались у нашій країні, але навіть у найважчі часи ніхто не йшов саме через неймовірний колектив, який він любив і жив ним, бо сам був душею «Здоров'я України».

Кожному з нас він дав голос, і кожному з нас він дав зрозуміти, що наші голоси важливі. Професійне спілкування і дискусії з ним завжди були сповнені емоцією, часто – гумором, а головне – сенсом і життям. Із найскладнішою робочою проблемою будь-хто міг прийти безпосередньо до нього, і вона вирішувалась максимально ефективно, коректно і швидко. Таку підтримку важко переоцінити, вона надихала.

Після того як Ігор Дмитрович пішов від нас, колеги, які працювали певний проміжок часу у Видавничому домі «Здоров'я України», написали дуже багато теплих і щирих слів. Майже в усіх дописах можна було прочитати – «мій найкращий шеф»... Так і було, він знав усіх своїх співробітників, завжди поводив себе з ними як рівний із рівними і знаходив слова для кожного – це неймовірна і дуже рідкісна риса для керівника. Для нього не було ані чужої радості, ані чужого горя.

Ігор Дмитрович був не лише успішним, талановитим і креативним бізнесменом, від був надзвичайною Людиною, турботливим батьком, чуйним і люблячим дідусем, надійним другом. Він обожнював свій Дім, свою Родину, свій Ірпінь, який під обстрілами вимушений був покинути, свою Україну, за яку вболівав і як українець, і як військова людина.

Він відчайдушно боровся з підступною хворобою, і ми всі вірили і були впевнені, що переможемо і цього ворога. Жодного дня Ігор Дмитрович не переривав свою діяльність, майже не пропускав щотижневих нарад, на кожній знаходив для нас слова підтримки і бажав: «Мирного неба вам сьогодні». Востаннє це було за кілька днів до того, як...

Таких людей тяжко втрачати, він був Сонцем, яке зігрівало, тому згадувати його ми будемо завжди світло і тепло, бо в наших серцях і пам'яті безліч історій з Ігорем Дмитровичем – корисних і професійних, смішних і добрих, зворушливих і щирих.

*Дякуємо Вам, Шефе!
Назавжди в наших серцях!
Світла пам'ять!*

**Редакція видань «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»,
«Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія»,
«Діабетологія. Тиреоїдологія. Метаболічні розлади»**



ТОЖЕО СОЛОСТАР ДЛЯ ДОРΟΣЛИХ ТА ДІТЕЙ У ВІЦІ ВІД 6 РОКІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1-ГО ТА 2-ГО ТИПІВ¹¹

Тожео СолоСтар підтримка з самого початку лікування ЦД¹



- Допоможіть своїм пацієнтам знайти баланс між зниженням HbA_{1c} та ризиком гіпоглікемії²⁻⁹
- Більш збалансоване 24-годинне зниження рівня цукру^{1,8,11*}
- З простим у використанні інсуліном **Тожео СолоСтар**^{1,9,10}

Забезпечте своїм пацієнтам той старт, якого усі ми заслуговуємо¹




* У стійкому стані при аналізі ЦД 2 типу, **Тожео СолоСтар** продемонстрував більш послідовний і тривалий ефект зниження глюкози в крові порівняно з інсуліном гларгіном 100од/мл^{1,8}
Тожео СолоСтар доступний у зручній для використання ручці і може бути введений один раз в будь-який час доби, в ідеалі в один і той же час щодня. При необхідності можна також вводити **Тожео СолоСтар** до трьох годин до або після звичайного часу¹¹.
Гнучке дозування було підтверджено у двох рандомізованих відкритих клінічних дослідженнях ЦД 2 типу¹

Скорочення: HbA_{1c}, глікований гемоглобін; ФД, фармакодинаміка; ФК, фармакокінетика; ЦД1, діабеті 1-го типу; ЦД2, діабет 2-го типу.

Посилання: 1. Toujeo® European Summary of Product Characteristics 2022 augusztus. 2. Home PD, et al. Diabetes Care 2015;38(12):2217-2225. 3. Matsuhisa M, et al. Diabetes Obes Metab 2016;18(4):375-383. 4. Danne T, et al. Diabetes Care 2020; 43(7):1512–1519. 5. Riddle MC, et al. Diabetes Care 2014;37:2755-2762. 6. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care 2014;37:3235-3243. 7. Bolli GB, et al. Diabetes Obes Metab 2015;17:386-394. 8. Becker RHA, et al. Diabetes Care 2015;38(4):637-43. 9. Singh R, et al. Eur Endocrinol 2018;14:47-51. 10. Pohlmeier H, et al. J Diabetes Sci Technol 2017;11:263-269. 11. Інструкція для медичного застосування **Тожео СолоСтар**, розчин для ін'єкцій, 300 Од./мл Р.П. № UA/14720/01/01. Наказ МОЗ України №1246 від 18.07.2022

sanofi

«ТОВ Санофі-Авентіс Україна»,
Україна 01033, м.Київ, вул. Жилианська 48/50А
МАТ-UA-2200645


Toujeo[®]
insulin glargine 300U/mL

З М І С Т

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Інноваційні технології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та перспектива їх використання в умовах воєнного часу

Відомо, що переважна більшість інновацій у клінічній і профілактичній медицині, а також у фармації, народжується на перетині фундаментальних і прикладних наукових досліджень на експериментальних моделях, живих клітинах та інших біологічних об'єктах. Саме такий шлях пройшли дослідники Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України, створюючи ліки і нові методи діагностики й лікування найпоширеніших ендокринних і гормонозалежних захворювань.

М.Д. Тронько 9

ТИРЕОІДОЛОГІЯ

Порушення функції щитоподібної залози: підвищення ефективності лікування

У лютому 2023 року відбулося перше засідання нового сезону науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога». Про порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ) і можливості оптимізації лікування тиреоїдної патології.

О. В. Камінський 13

Синдром нетиреоїдної патології: як запобігти гіпердіагностиці захворювань щитоподібної залози

Не завжди зміни рівнів тиреотропного гормону і тироксину пов'язані з тиреоїдною патологією. Саме це питання, серед інших важливих тем галузі, обговорювали експерти в рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії». Про нюанси нетиреоїдної патології та практичні аспекти діагностики захворювань ЩЗ.

О.І. Комісаренко 25

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Тактика ведення пацієнок з аутоімунними ендокринопатіями в післяпологовому періоді

Науково-освітній проект «Школа ендокринолога». Про діагностику й лікування аутоімунного тиреоїдиту і хвороби Аддісона в жінок під час вагітності та в ранній післяпологовий період.

Ю.В. Булдігіна 8

Перша «Школа ендокринолога» 2023: від ендокринних наслідків COVID-19 до здорового способу життя і правильного харчування

Науково-освітній проект «Школа ендокринолога» вже заявив про себе як про знакову подію в галузі ендокринології. 21-24 лютого 2023 року, незважаючи на важкий воєнний час в Україні, відбулося перше з п'яти запланованих засідання науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога».

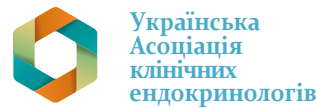
Л.К. Соколова, М.Д. Тронько, О.В. Добровинська та ін. 10-11

МЕТАБОЛІЧНІ ПРОБЛЕМИ

Діагностика й лікування неалкогольної жирової хвороби печінки в закладах первинної медичної допомоги та ендокринологічних клінічних установах
Клінічні рекомендації Американської асоціації клінічної ендокринології (AACE) спільно з Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (AASLD). Частина 1

На сьогодні немає ліків, схвалених Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для лікування неалкогольної жирової хвороби печінки, однак деякі ліки від діабету та ожиріння можуть стати у пригоді.

К. Cusi, S. Isaacs, D. Barb та ін. 26-29



Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

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

Науково-освітній Проект

Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

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

ФОРМАТ:

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

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, терапевти,
лікарі загальної практики

Календар*

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2023:

– 21-24 лютого м. Київ
– 18-22 квітня м. Ужгород
– 12-16 червня м. Івано-Франківськ
– 06-09 вересня м. Львів
– 01-04 листопада м. Одеса

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

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



* Наведено календар очного формату (з присутніми учасниками у залі).

Онлайн-формат (проведення на www.endotime.com.ua) - дати можуть бути відкореговані
Дати/локації можуть бути змінені з урахуванням епід. та військової
ситуації у країні

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів



2023

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

23-25 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

МЕДИЧНА ВИСТАВКА
«ТалMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Алергологічне, діагностичне та реабілітаційне обладнання
- Медичні прилади та інструменти
- Лабораторна медицина
- Засоби реабілітації та повсякденні потреби людей з обмеженими можливостями
- Офтальмологічне обладнання та оптика
- Фармацевтичні препарати
- Сучасна клініка та послуги
- Стравова медицина
- Медичні одяг, засоби санітарії та дезінфекції

В РАМКАХ ВИСТАВКИ:

- VI спеціалізована експозиція іфреабілітації

В РАМКАХ ФОРУМУ:

- науково-практичні конференції
- факелі шкільні
- майстер-класи
- демонстрації нових технологій, матеріалів за участю провідних спеціалістів медицини та відомих фірм-виробників

ЗА ПІДТРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА
- Управління охорони здоров'я ЛМР

ПАРТНЕР ФОРУМУ: ГІЛ-ЕКСПО

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ: ГІЛ-ЕКСПО

Інформаційні партнери: ГІЛ-ЕКСПО, ІНТЕРТЕКС, МЕДІА

Організатор форуму: ГІЛ-ЕКСПО

АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
Тел.: (033) 2948112, 2949113

www.galexpo.com.ua/galimed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

Тактика ведення пацієнток з автоімунними ендокринопатіями в післяпологовому періоді

Наприкінці лютого 2023 року, у рамках науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога», у Києві, в уже традиційному онлайн-форматі, відбулася щорічна науково-практична конференція, присвячена новим тенденціям і найбільш релевантній інформації з питань діагностики і терапії пацієнтів із ендокринною патологією. Окрім інтерактивних лекцій для учасників провели майстер-класи з аналізом цікавих клінічних випадків. Були освітлені патології щитоподібної залози (ЩЗ) і парашитоподібних залоз, надниркових залоз і гіпофіза, проаналізовані сучасні рекомендації щодо тактики лікування пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). Особливу увагу доповідачі приділили рідкісним патологіям, з якими лікарі не часто стикаються в клінічній практиці, але які потребують навичок для своєчасної діагностики і вибору належного лікування. Один із конференційних блоків був присвячений ендокринній патології у вагітних. Провідний науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (Київ), кандидат медичних наук Юлія Валеріївна Булдігіна у своїй доповіді розповіла про діагностику й лікування автоімунного тиреоїдиту і хвороби Аддісона (ХА) в жінок під час вагітності та в ранній післяпологовий період.

Ключові слова: вагітність, післяпологовий тиреоїдит, левотироксин, післяпологова хвороба Грейвса, хвороба Аддісона.

Післяпологовий період охоплює перші 6 міс після пологів. Відомо, що система ЩЗ матері впливає на розвиток плода, однак і хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) також впливає на систему ЩЗ матері. Таким чином, гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдну вісь треба контролювати як на стадії планування, так і в кожному триместрі вагітності, особливо в пацієнток із уже діагностованими патологіями ЩЗ. Але вкрай важливо зрозуміти фактори ризику розвитку автоімунних захворювань ендокринної системи, що дасть можливість прогнозувати зміни в кожному триместрі вагітності та планувати тактику лікування. Якщо розглянути рівень різних антитіл під час вагітності, потрібно зазначити, що він змінюється: рівень антитіл до тиреопероксидази (АТПО) в першому триместрі збільшується на 10-20% і залишається на цьому рівні протягом усієї вагітності, а рівень антитіл до рецепторів тиреотропного гормону (АТрТТГ) різко падає після першого триместру. Після пологів рівень АТПО незначуще збільшується, а рівень АТрТТГ швидко зростає, що спричинює феномен рикошету та рецидиву післяпологової хвороби Грейвса (ХГ). Усе це негативно корелює з рівнем ХГЛ. Нижче розглянемо низку ендокринопатій, з якими найчастіше можна стикнутися в післяпологовому періоді.

Післяпологові розлади функції ЩЗ

Вони розвиваються приблизно у 5% жінок через 2-6 міс після пологів, як правило, у носіїв АТПО/АТрТТГ. Починається як раптовий тиреотоксикоз, що триває 2-6 тиж, після чого настає фаза гіпотиреозу – триває декілька тижнів або місяців. Лабораторна діагностика в тиреотоксичній фазі демонструє всі зміни, характерні для тиреотоксикозу будь-якого генезу: зниження рівня ТТГ, підвищення рівня вільних тиреоїдних гормонів Т3 і Т4, а також АТПО, рівень тиреоглобуліну може збільшуватися, АТрТТГ не виявляються. На наступному гіпотиреоїдному етапі відбувається збільшення рівня ТТГ, зменшення рівнів Т3 і Т4, збільшення вмісту АТПО.

Згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації (АТА) 2016 року, у жінок із тиреотоксикозом, уперше виявленим у післяпологовому періоді, необхідно провести диференційний діагноз післяпологового тиреоїдиту з післяпологовими проявами ХГ. Особливістю післяпологового тиреоїдиту є відсутність АТрТТГ, кількість яких збільшуватиметься, і, швидше за все, значуще, у разі післяпологового рецидиву ХГ.

Жінкам із тиреотоксичною фазою післяпологового тиреоїдиту можна призначити лише бета-блокатори. Тиреостатики не призначають, оскільки вони можуть поглибити подальшу гіпотиреоїдну фазу. Після її завершення жінка зазвичай повертається до стану еутиреозу, а лікування скасовують. Однак, якщо це не перші пологи, повернення до еутиреозу може не відбутися, оскільки є ушкодження ЩЗ антитілами. У цьому разі корекцію гіпотиреозу проводять відповідно до чинних протоколів.

Пацієнтки, які отримують лікування гіпотиреозу, з настанням вагітності мають збільшувати дозу левотироксину самостійно, якщо немає можливості потрапити до лікаря,

оскільки рівень ТТГ збільшується з перших днів вагітності. Після пологів дозу препарату в переважній більшості випадків зменшують, і, за даними різних авторів, через 6 тиж після пологів вона становить 2/3 від дози, призначеної під час вагітності. Однак важливо пам'ятати, що феномен рикошету, хоча й надзвичайно рідко, але все ж може розвинутися, і тому рівень ТТГ може не знизитися, навіть навпаки – його показники можуть значно зрости, що потребуватиме збільшення дози левотироксину. Таким чином, титрування дози – це стандартна практика, яку використовують на будь-якій стадії терапії, і точний поділ таблеток є надзвичайно важливим для отримання рівних доз. Деякі виробники, зокрема Берлін-Хемі, використовують для виробництва пігулок спеціальну технологію, завдяки якій одним натисканням пальця можна розділити таблетку на рівні частини з рівною дозою. Це дає можливість виконувати за допомогою препарату L-Тироксин Берлін-Хемі будь-який крок титрування, що надзвичайно важливо в рамках персоналізованого підходу до терапії.

Необхідно зазначити, що вагітність стабілізує стан пацієнток із ХГ, і якщо рівень АТПО, відповідальних за лімфоїдну інфільтрацію ЩЗ та ризик розвитку зоба, незначно збільшується, то рівень АТрТТГ зменшується і залишається на низькому рівні до пологів.

Але в перші 6 тиж після пологів можна спостерігати різке збільшення рівня АТрТТГ і рецидив захворювання, про яке пацієнтку потрібно попередити. Відповідно до рекомендацій АТА (2017), часто після пологів відбувається збільшення активності захворювання, що потребує збільшення дози антитиреоїдних препаратів (АТП), або розвивається рецидив захворювання, яке перебувало на стадії ремісії.

Жінок треба попереджувати про ризик і необхідність відповідного моніторингу. Вважають, що рецидиву можна запобігти, призначивши низькі дози АТП у післяпологовий період, однак для підтвердження цієї теорії необхідні додаткові дослідження.

Хвороба Аддісона як автоімунна патологія післяпологового періоду

Цьому захворюванню приділяють мало уваги, оскільки воно доволі рідкісне, але для кращого його розуміння важливо знати, які коливання рівнів гормонів гіпофізарно-наднирковозалозної системи трапляються у матері та плода в нормі під час фізіологічного перебігу вагітності.

Отже, для матері характерними гормональними змінами є:

- секреція адренокортикотропного гормону (АКТГ) гіпофізом матері під час вагітності збільшується, хоча й залишається в межах норми;
- паралельно з АКТГ у плазмі збільшується рівень кортизолу;
- надниркові залози матері під час вагітності поступово гіпертрофуються. Вагітність – це тимчасовий, але фізіологічний період гіперкортицизму;
- рівні кортикотропін-релізінг гормону (КРГ), АКТГ та кортизолу в плазмі крові матері під час нормальних пологів підвищуються і знижуються приблизно через 4 дні після пологів;
- однак рівні АКТГ і кортизолу в матері не співвідносяться на цьому етапі.

Гормональні зміни у плода:

- рівень АКТГ у плазмі плода визначають за допомогою радіоімунного аналізу (РІА) на 12-му тиж вагітності. Його концентрація досягає максимальних значень на 34-му тиж вагітності та значуще зменшується на пізніх стадіях;
- розмір надниркових залоз плода величезний порівняно з таким в дорослої людини. Синтез стероїдів у надниркових залозах також збільшується, головним з яких є дегідроепіандростерон сульфат (DHEAS);
- надниркові залози плода використовують для виробництва кортизолу величезну кількість прогестерону, який виробляє плацента. Ще одним джерелом кортизолу для плода є навколоплідна рідина, де кортизон перетворюється на кортизол за допомогою хоріодецидуальної оболонки.

У низці випадків відсутність наднирковозалозного кризу в післяпологовому періоді в пацієнток із ХА можна пов'язати із захисною дією кортизолу плода. Таким чином, для правильної тактики ведення гіпокортицизму під час вагітності важливо виявити його ще до зачаття: підтвердити низький рівень кортизолу в сироватці крові; визначити рівень АКТГ і оцінити секрецію мінералокортикоїдів (МК) у жінок без дефіциту АКТГ; провести пошук причин.

Якщо був діагностований гіпокортицизм, пацієнтка має бути попереджена про ризики і про те, що в другому триместрі вагітності доза кортикостероїдів буде підвищена, а доза МК скоригована. Необхідно також попередити про можливі ускладнення, з якими, імовірно, доведеться стикнутися в післяпологовому періоді. Згідно з оглядами різних клінічних аотацій щодо гіпокортицизму під час вагітності (1976-2017 рр.), було показано, що в разі адекватної корекції гідрокортизоном і МК під час вагітності діти народжуються з високими показниками за шкалою Апгар.

Діагностика гіпокортицизму під час вагітності

Симптоми гіпокортицизму під час вагітності неспецифічні. Допомогти може лабораторна діагностика, а саме: рівень кортизолу в сироватці крові (уранці) $\leq 3,0$ мкг/дл – підозра на гіпокортицизм (діагноз дуже ймовірний); рівень необхідне динамічне тестування; рівень АКТГ одночасно з базальним сироватковим рівнем кортизолу; рівень кортизолу в сліні – раціональний показник функції надниркових залоз.

Лікування хвороби Аддісона

Під час вагітності і в разі хвороби Аддісона застосовують замісну терапію (глюкокортикоїди (ГК) + МК) за такою схемою:

1-й і 2-й триместри вагітності: гідрокортизон 20-30 мг/добу в 2-3 прийоми; флудрокортизон 0,05-0,2 мг/добу залежно від рівнів антитіл і K^+ в сироватці крові.

3-й триместр: підвищення дози гідрокортизону на 20-40% (на 5-10 мг), флудрокортизон продовжити.

У процесі лікування необхідно здійснювати контроль над показниками ваги, рівнів глюкози, антитіл, електролітів сироватки (ренін не контролюють), стану фетоплацентарної системи, тяги до солоного.



Ю.В. Булдігіна

Особливості замісної терапії при гіпокортицизмі під час вагітності

У 3-му триместрі вагітності може виникнути необхідність підвищення дози гідрокортизону на 20-40%. Доза флудрокортизону в цей період, як правило, не потребує модифікації.

Вагітним у рамках замісної терапії не треба призначати дексаметазон, оскільки він у незміненому вигляді проникає крізь плацентарний бар'єр.

За наявності сумнівів щодо адекватного резерву ГК потрібно визначити концентрацію натрію і калію в сироватці крові. Визначення рівня реніну недоцільне, оскільки він фізіологічно збільшується під час вагітності.

Особливості замісної терапії при гіпокортицизмі після пологів

Тактика під час пологів не відрізняється від такої в разі оперативних утручань.

Профілактичне застосування гідрокортизону під час пологів та в післяпологовому періоді в жінок із гіперкортицизмом здійснюється за такою схемою:

- з моменту початку пологів – 100 мг в/в + 50 мг в/в або в/м кожні 6 год; у разі зниження артеріального тиску – додатково 100 мг (на 500 мл NaCl 0,9%) в/в крапельно;
- у 1-шу і 2-гу добу після пологів – 50 мг в/м кожні 6-8 год.
- між 3-6-ю добами – 40-60 мг/добу п/о в 3 прийоми;
- від 7 діб – повернення до допологової дози.

Ідеальної схеми замісної терапії ГК не існує! Необхідні індивідуальний підхід і корекція дози протягом усього періоду гестації. Збільшення дози ГК на 20-40% після 24-го тиж вагітності необхідне для імітації фізіологічного підвищення рівня кортизолу, який спостерігають під час вагітності. Гідрокортизон є препаратом вибору, оскільки не проникає крізь плацентарний бар'єр. Моніторинг базується на клінічних результатах, але ускладнюється під час вагітності через наявність ознак надмірного (стриї, збільшення маси тіла) або недостатнього (стомлюваність, нудота, блювання) заміщення, у тому числі й у вагітних без ХА.

Планування вагітності після адреналектомії

Після проведення адреналектомії вагітність рекомендується через рік за умови компенсації недостатності надниркових залоз. Щодо питань пролонгування вагітності – її дозволяють за наявності ефективного відповідної терапії. Обов'язковим є диспансерне спостереження пацієнтки ендокринологом та акушером-гінекологом.

Можливими ускладненнями вагітності в такій клінічній ситуації може бути адреналовий криз, для нього характерні три небезпечних періоди: ранні терміни вагітності, пологи, післяпологовий період. Характерна наявність гестозу з ранніх термінів вагітності, переносування вагітності, слабкість родової діяльності. Можливе передчасне відшарування плаценти. З 28-30-го тиж вагітності – клінічне поліпшення стану.

Таким чином, автоімунні захворювання під час вагітності і в ранньому післяпологовому періоді потребують індивідуального персоналізованого підходу і ретельної титрації дози використовуваних препаратів, що дає можливість зберегти стабільний стан пацієнток і забезпечити народження здорових дітей.

Підготувала Ірина Чумак

М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Інноваційні технології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та перспектива їх використання в умовах воєнного часу

Відомо, що переважна більшість інновацій у клінічній і профілактичній медицині, а також у фармації, народжується на перетині фундаментальних і прикладних наукових досліджень на експериментальних моделях, живих клітинах та інших біологічних об'єктах. Саме такий шлях пройшли дослідники Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України (далі – Інститут), створюючи ліки і нові методи діагностики й лікування найпоширеніших ендокринних і гормонозалежних захворювань.



Під час війни учасники бойових дій і мирне населення країни зазнають потужних психоемоційних навантажень (стресів), наслідками яких є численні ендокринні, онкологічні та інші захворювання. Провідну роль у розвитку стресу відіграють кортикостероїди (КС), які синтезуються наднирковими залозами (НЗ).

У нашому Інституті досліджено механізми дії гормонів ендокринних залоз і гіпоталамо-гіпофізарної системи та їхніх аналогів і на підставі отриманих результатів розроблено комплекс інноваційних технологій діагностики й лікування ендокринних і гормонозалежних захворювань.

Нашими вченими вперше за роки незалежності синтезовано низку заміщених карбоксанлідів з антиандроногенною дією. Створено і запатентовано нестероїдний антиандроноген ніфтолід (незалежно від аналогічної розробки флутаміду у США) і досліджено механізми його фармакодинамічної дії на органи репродуктивної системи, а також фармакокінетику. Створено лікарські форми, проведено доклінічні дослідження їхньої ефективності й безпеки, а після проведення багаточисельних клінічних випробувань отримано дозволи уповноважених органів на клінічне застосування і впроваджено у фармацевтичну промисловість.

Особливе місце в дослідженнях наших співробітників відводилося НЗ, життєво важливим органам внутрішньої секреції, та їхнім гормонам – глюкокортикоїдам і мінералокортикоїдам. Предметом досліджень стали агоністи, що регулюють стероїдогенез, і з'ясування внутрішньоклітинних механізмів їхньої дії.

Вагомими є результати фундаментальних досліджень щодо вивчення впливу на функцію НЗ йонів калію. На момент досліджень не було повної ясності щодо їхнього впливу на синтез життєво важливого гормону – альдостерону. Крім того, вивчення механізмів регуляції секреції



альдостерону калієм мало важливе практичне значення для розробки нових підходів до лікування хвороб, пов'язаних із серцево-судинною системою, гіпертензією і гіперальдостеронізмом при альдостеромах НЗ.

У нашому Інституті проводили пошук речовин, здатних цілеспрямовано пригнічувати синтез КС. Це мало важливе значення для поліпшення лікувальної тактики хворих із патологією НЗ, яка характеризується підвищеним рівнем цих гормонів. Результати експериментальних досліджень продемонстрували, що орто, пара'-дихлордифенілдіхлоретан (о, п'-ДДД) є сполукою з вираженою адренокортиколітичною дією.

Після дослідження властивостей о, п'-ДДД його було впроваджено у виробництво як лікарський препарат під фармацевтичною назвою Хлодитан, який почали застосовувати на практиці для лікування пацієнтів із неоперабельним раком кори НЗ, хворобою Іценка – Кушинга.

Важливим напрямом було вивчення дії йонів літію і N-ацилетаноламінів на кору НЗ. Li⁺ є інгібітором протеїнкінази С і кінази глікогенсинтази-3β, здійснює негативний вплив на щитоподібну залозу (ЩЗ), тому дослідження його дії на НЗ мало не лише теоретичне, але й практичне значення. N-ацилетаноламіни спричинюють у пухлинах НЗ апоптоз, а у високих концентраціях – некроз і можуть бути перспективними для подальших доклінічних досліджень як канцеростатичні агенти.

Багато уваги приділялося вивченню молекулярно-генетичних механізмів тиреоїдного канцерогенезу, пошуку нових маркерів і способів лікування агресивних карцином ЩЗ, що було пов'язано зі значним зростанням захворюваності на рак ЩЗ за дії іонізуючої радіації в результаті аварії на Чорнобильській АЕС.

У співробітництві зі вченими Медісититу м. Нагасакі (Японія) вивчали нові засоби для лікування злоякісних пухлин ЩЗ, що використовуються як моноагенти та в комбінації з традиційними протипухлинними препаратами й агентами. Такими сполуками є таксани: паклітаксел (фармакологічна назва препарату Таксол) і доцетаксел (Таксотер) – дитерпеноїди, які екстрагують із деревини деяких видів тису. Ці засоби успішно використовували для лікування раку молочної залози, легень, передміхурової залози, яєчників тощо. Також препарати демонструють апоптотичні й антипроліферативні ефекти в разі найагресивніших типів раку ЩЗ.

Отримані дані дали можливість зрозуміти внутрішньоклітинні механізми дії таксанів у клітинах анапластичної карциноми ЩЗ, розкрити зв'язок між порушеннями клітинного циклу сполукою та індукованого нею апоптозу і запропонувати нову схему лікування цього типу раку.

Уперше у світі розроблено такі технології діагностики і лікування:

- функціональний тест для оцінки гонадотропних резервів і диференційної діагностики чоловічого гіпогонадізму;
- нові офіційні показання до застосування флутаміду – лікування гірсутизму і синдрому склерополікістозних яєчників у жінок;
- використання флутаміду в циклах допоміжних репродуктивних технологій;
- метод низькодозової естроген-антиандроногенної терапії раку передміхурової залози;
- збільшено кількість показників диференційної діагностики папілярних карцином ЩЗ за змінами експресії PCNA і RET/PTC.

Використання запропонованих технологій у клінічній медицині довело їхню ефективність і сприяло поліпшенню результатів діагностики і лікування.

Наукові результати впроваджено в ендокринологічних, онкоурологічних, гінекологічних клініках і відображено у 8 монографіях, 59 основних наукових публікаціях у провідних журналах країни та за кордоном, 6 методичних рекомендаціях та інформаційних листах. Одержано 5 авторських свідоцтв, 1 патент України (20-річний), 10 патентів України на корисну модель.



М.Д. Тронько

Впровадження запропонованих технологій підвищило рівень діагностики і лікування ендокринних і гормонозалежних захворювань порівняно з аналогами:

- досягнуто високих показників безрецидивної виживаності при раку передміхурової залози з метастазами за умови застосування низькодозової естроген-антиандроногенної терапії;
- підвищилась ефективність диференційної діагностики первинного і вторинного гіпогонадізму, лікування гірсутизму і порушень менструального циклу при синдромі склерополікістозних яєчників;
- підвищилась ефективність і зменшилися витрати на штучне запліднення при безплідді, зумовленому полікістозом яєчників.

Налагоджено виробництво вітчизняного антиандроногенного лікарського засобу, який є на фармацевтичному ринку України і використовується в ендокринології, гінекології та онкоурології згідно з розробленими схемами. Накопичений досвід створення засобу може бути використаний у розробленні інших лікарських засобів антиандроногенної дії.

Способи визначення агресивності пухлин ЩЗ використовують у клініці для оцінки обсягу оперативних утручань.

Не можна не зазначити і плідну працю Міжвідомчого наукового центру з кріобіології і кріомедицини НАН, НАМН і МОЗ України, з яким наш Інститут має наукові стосунки. Зокрема, там розроблено спосіб оцінки безпеки застосування фетоплацентарного біологічного матеріалу, що є основою ширшого впровадження у клінічну практику лікувально-діагностичного протоколу лікування ендокринопатій із використанням продуктів ембріофетоплацентарного комплексу.

Ці розробки в галузі фундаментальних досліджень покладено в основу роботи, що висунута 2022 року для участі в конкурсі на здобуття Премії Кабінету міністрів України за розроблення і впровадження інноваційних технологій: «Інноваційні технології діагностики та лікування найпоширеніших ендокринних і гормонозалежних захворювань».

Перша «Школа ендокринолога» 2023: Від ендокринних наслідків COVID-19 до здорового способу життя і правильного харчування

Науково-освітній проєкт «Школа ендокринолога» вже заявив про себе як про знакову подію в області ендокринології. Це і впровадження принципів нових підходів в освіті, і оригінальна подача фахівцями теоретичного матеріалу, і міждисциплінарна практична спрямованість, інтерактивне спілкування з кожним учасником, а також зріз вихідних знань і порівняння їх із подальшим тестуванням, що відображує динаміку навчання. Усе це поєднується з класичними формами проведення медичних науково-практичних конференцій. 21-24 лютого 2023 року, незважаючи на важкий воєнний час в Україні, відбулося перше з п'яти запланованих засідань науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога» (далі – Школа).

Зі вступним словом виступила т'ютор Школи, доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова. Вона позначила, що в цьому році заплановано 5 зустрічей, під час яких будуть розглянуті випадки різноманітних ендокринних патологій та міждисциплінарний підхід до ведення таких пацієнтів. У свою чергу, науковий керівник Школи, президент Української Асоціації клінічних ендокринологів, академік НАМН України, віце-президент НАМН України Микола Дмитрович Тронько розповів про основні віхи запланованих зустрічей – акцент на практичні навички, зв'язок COVID-19 з ендокринною патологією та нові медикаментозні засоби для лікування та профілактики цукрового діабету (ЦД).



Науковий керівник Школи, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), президент Української Асоціації клінічних ендокринологів, доктор медичних наук, професор М.Д. Тронько у своїй доповіді «Дискусійні питання поєднання COVID-19 та ендокринної патології» навів дані щодо катастрофічних наслідків інфекції для організму людини, зокрема для її ендокринної системи.

Завершення гострої стадії і одужання – це лише вершина айсберга, з величезною кількістю проблем пацієнти стикаються в постковідний період.

– Згідно зі статистикою станом на 15.02.2023 в усьому світі було зафіксовано 756 291 327 підтверджених випадків COVID-19, у тому числі 6 841 640 смертельних. Загалом було введено 13 195 777 466 доз вакцин. В Україні з початку вакцинального періоду 16 269 921 особа отримала хоча б одну дозу вакцини, 3 085 392 особи отримали першу бустерну дозу, 239 153 – другу бустерну дозу та 36 851 особа – додаткову дозу вакцинації.

Важливою особливістю вірусу SARS-CoV-2 є мутації спайкового білка, які створюють перешкоди для розробки ефективних терапевтичних засобів. Спайковий білок RBD – найбільш змінювана ділянка геному SARS-CoV-2, 6 його амінокислот були визначені як критичні для зв'язування з рецептором ACE2, який широко представлений у більшості тканин організму і дає можливість вірусу проникати в клітину хазяїна. Таким чином, коронавірусна інфекція вражає більшість органів і систем людського організму: респіраторну, репродуктивну, нервову, імунну, травну, екскреторну, сенсорну і, звичайно, ендокринну. І якщо на старті епідемії на особливу увагу заслуговувала тільки гостра стадія захворювання, то сьогодні вже багатьом стало зрозуміло, що постковід набагато підступніший і тяжчий.

Органоспецифічні ускладнення COVID-19

Ендокринологічні ускладнення стосуються таких органів і систем:

- **Надирки:** недостатність надиркових залоз, синдром Кушинга.
- **Щитоподібна залоза:** підгострий тиреоїдит, тиреоїдит Хашимото, післяпологовий тиреоїдит, синдром нетиреоїдної хвороби, хвороба Грейвса.
- **Підшлункова залоза:** панкреонекроз, порушення толерантності до глюкози, гострий панкреатит, початок ЦД.
- **Електролітні:** гіпо- і гіперкаліємія, гіпо- і гіпернатріємія, синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH).
- **Метаболічні:** підвищення рівня лептину, зниження рівня адипонектину.
- **Нейроендокринні:** гіпофізит, центральний гіпокортицизм, дефіцит гормону росту, нецукровий діабет.
- **Паращитоподібні залози:** гіпопаратиреоз, гіповітаміноз D, гіпокальціємія.

• **Статеві залози:** гіпогонадізм, епідидимоорхіт, некротичний орхіт, тромбоз яєчничкової вени, порушення спермогенезу.

Серед усіх ендокринних органів за тяжкістю ураження провідні позиції посідає підшлункова залоза. Тому в пацієнтів із ЦД на тлі COVID-19 спостерігають найвищу смертність. COVID-19 негативно впливає на всі системи органів людини, у тому числі легені, головний мозок, серце і нирки. І це є основною проблемою постковіду.

Нервова система на тлі COVID-19 зазнає як прямої, так і непрямої дії. У першому випадку відбувається пряме потрапляння вірусу в клітини головного мозку і його трансинаптичне поширення. Одним з яскравих симптомів такого проникнення є втрата нюху. У другому випадку дія на нервову систему опосередкована – через системне запалення, дисфункцію периферичних органів і зміни в цереброваскулярній структурі з подальшим розвитком тромбозів, порушень мікроциркуляції, інсульту.

SARS-CoV-2 може впливати на шлунково-кишковий тракт (ШКТ) за допомогою таких механізмів: пряме вірусне вторгнення в клітини ШКТ, імуноопосередковане ушкодження тканин і органів, гепатотоксичність у результаті прийому ліків під час COVID-19. Ці механізми окремо або разом призводять до різних шлунково-кишкових проявів COVID-19, зокрема до діареї, нудоти, анорексії, ураження печінки, болю в животі тощо.

На тлі COVID-19 можуть розвиватися порушення з боку репродуктивної системи. У чоловіків це еректильна дисфункція, порушення передачі сперми статевим шляхом, порушення вироблення тестостерону. У жінок порушується продукція ендogenous естрогену і прогестерону, фолікуло- і стероїдогенез, процес дозрівання ооцитів, регенерація ендометрія, тоді як рівень лютеїнізуючого гормону (ЛГ) підвищується.

Одним з імуноінвазивних методів, який використовує SARS-CoV-2, є припинення стресової реакції організму на кортизол, що призводить до критичної кортикостероїдної недостатності, пов'язаної з хворобою (critical illness-related corticosteroid insufficiency, CIRCI). Також порушується гіпоталамо-гіпофізарна вісь, що спричинює гіпокортицизм, центральний гіпотиреоз та інші розлади. Рівні трийодтироніну (Т3) і тетрайодтироніну (Т4) також знижуються.

Механізми розвитку гіперглікемії в разі COVID-19

Пряме інфікування β-клітин підшлункової залози призводить до втрати інсулінових гранул і ендокринної функції, а також до транс- або дедиференціювання. Наслідком інфікування адипоцитів є зменшення вивільнення адипонектину, що призводить до зниження чутливості до інсуліну.

Інфікування різних тканин, у тому числі гепатоцитів, сприяє секреції глюкогенного GP73, що стимулює глюконеогенез. Зниження чутливості до інсуліну, посилений глюконеогенез і пряме ушкодження β-клітин у поєднанні зумовлюють виснаження β-клітин.

Щодо станів, які ускладнюють перебіг SARS-CoV-2-інфекції, то крім ЦД одним із провідних є ожиріння! Пацієнти з ожирінням важче переносять гостру інфекцію, у них частіше розвивається постковід, і в цій групі вища летальність.

На жаль, і досі немає терапевтичної стратегії щодо COVID-19. Лікування тільки симптоматичне, і важливо приділити підвищену увагу пошуку і розробці нових методів терапії, особливо для лікування ускладнень і наслідків. Наразі розроблено рекомендації з ендокринологічного спостереження за пацієнтами з COVID-19. Рекомендації розміщені у відкритому доступі і мають бути взяті до уваги лікарями-практиками.

Отже, на завершення необхідно підкреслити, що COVID-19 проявляється переважно у вигляді симптомів

із боку респіраторної системи, але нові докази свідчать про те, що ця інфекція впливає і на інші системи людини. Клінічні прояви мультисистемної інфекції більш непередбачувані, що ускладнює лікування COVID-19.

На сьогодні все ще залишається низка питань, а саме – достеменно не з'ясований молекулярний механізм дії SARS-CoV-2, щоб вирішити такі три серйозні проблеми:

1. Як поставити точний діагноз якомога раніше?
2. Як ефективно контролювати поширення вірусу?
3. Як ефективно лікувати COVID-19?



Здоровому способу життя і його важливій складовій – харчуванню як основі лікування ендокринних захворювань присвятила свій виступ лікар-ендокринолог ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», кандидат медичних наук О.В. Добровинська. Вона зосередила увагу на проблемі надмірної ваги і її впливу на перебіг ендокринної патології.

– Усі рекомендації щодо раціонального харчування засновані на клінічних і наукових даних. Практикуючий лікар має бути підготовленим у питаннях вибору правильного харчування і спиратися на науково обґрунтовані дані. Як показує досвід, у таких фахівців результати лікування набагато кращі.

Раціональне харчування – це персоналізовані рекомендації з харчування для дорослих осіб із будь-якою вагою. Рекомендації відповідають індивідуальним цінностям, перевагам і цілям лікування. У них передбачено дієтичний підхід, вони безпечні, ефективні та адекватні, прийнятні з погляду культурних уподобань пацієнта і доступні для тривалого застосування. Можливість тривалого дотримання раціонального харчування – це вкрай важливий аспект, оскільки від нього залежить успіх терапії загалом. У тих людей, у кого відсутня продовольча безпека (перебування в зоні бойових дій, відсутність доступу до їжі), ризик розвитку неконтрольованої гіперглікемії і тяжкої гіпоглікемії дуже високий, тому в цьому разі йдеться про пом'якшення такого ризику.

Причинами підвищеного ризику гіперглікемії є: постійне вживання дешевих оброблених продуктів, багатих на вуглеводи; переїдання, у тому числі компульсивне – через стрес; фінансові обмеження в лікуванні діабету; психіатричні препарати і тривожні стани, які можуть погіршувати контроль ЦД.

Гіпоглікемія може розвинути через недостатнє або нерегулярне вживання вуглеводів на тлі застосування похідних сульфонілсечовини або інсуліну. Тому лікування ЦД має бути комплексним, що передбачає дієтичне харчування і фізичні навантаження, просвітницьку роботу серед пацієнтів, медикаментозну терапію, а також профілактику і лікування ускладнень.

Основні принципи дієтичного харчування хворих на ЦД, особливо 1 типу, мають бути максимально наближені до фізіологічних норм та енергетичної цінності харчування здорової людини відповідного віку, статі, статури, професії та фізичної активності. Важливо пояснювати пацієнтам шкідливість надмірного вживання їжі, передусім фаст-фудів. На жаль, сьогодні ЦД 1 типу – це вже не хвороба худих. Серед пацієнтів усе більше людей із надмірною вагою і навіть ожирінням. Пов'язано це з відсутністю адекватних рекомендацій із харчування і зі способу життя.

Пацієнти часто зловживають введенням болюсних доз інсуліну для можливості споживання їжі з високим глікемічним індексом, що призводить до підвищення

добової калорійності раціону і набору маси тіла. Крім того, потреба в інсуліні ускладнює контроль ваги в осіб із ЦД 1 типу, оскільки зміни дієти та фізичної активності, як правило, потребують коригування дози та часу введення інсуліну для зменшення ризику гіпоглікемії. Це складно, потрібні самоорганізація і контроль, і не всі пацієнти погоджуються на додаткові складнощі, хоча фізична активність у пацієнтів із ЦД 1 типу поліпшує якість життя, відкладає ризики розвитку ускладнень ЦД і утримує контроль глікемії в межах цільового діапазону.

Для спортсменів визначені окремі цільові значення глікемії під час тренувань і змагань, а також розраховано кількість хлібних одиниць на добу залежно від рівня фізичної активності.

Щодо рекомендацій із корекції глікемії в спортсменів із ЦД 1 типу, важливо звернути увагу на гідратацію – пацієнт має пити воду або вживати вуглеводно-електролітний напій із середньою швидкістю 1 л/год залежно від інтенсивності тренування і рівня глікемії.

Рекомендації щодо контролю глікемії в спортсменів із ЦД 1 типу

Контроль рівня глюкози під час динамічних тренувань у разі використання безперервного моніторингу глікемії (БМГ):

- гідратація без цукру, якщо рівень глюкози підвищений (>10,0 ммоль/л);
- споживання вуглеводів, якщо рівень глюкози падає <8,0 ммоль/л на основі самостійного визначення рівня глюкози в крові або БМГ;
- під час навчання прагнути до 70% часу в цільовому діапазоні (Time In Range, TIR) <4% – рівень глюкози <3,9 ммоль/л і <1% – <3,0 ммоль/л;
- під час змагань прагнути до >75% TIR і <1% – рівень глюкози <3,9 ммоль/л.

Контроль рівня глюкози під час різних режимів і тривалості вправ.

Під час аеробних вправ зазвичай відбувається зниження рівня глюкози в крові.

- При інтенсивніших аеробних/анаеробних вправах:
 - спостерігається підвищення рівня глюкози в крові натще та підвищення рівня лактату;
 - знижувати дозу інсуліну не рекомендується;
 - гіперглікемію після фізичного навантаження можна контролювати за допомогою консервативного болюсу інсуліну (50% від звичайної коригуючої дози);
 - споживання вуглеводів треба починати, коли рівень інтерстиціальної глюкози під час змагань на витривалість падає нижче 8,0 ммоль/л.

Також важливо, щоб пацієнт отримав адекватні рекомендації з контролю глікемії під час подорожей. Треба пам'ятати, що тривалість очікування рейсу або самої поїздки може істотно змінитися, а багаж загубитися, тому потрібно мати при собі інсулін і необхідне харчування на певний період часу. Також не варто забувати про мінімальну фізичну активність під час поїздки.

Ожиріння

Як не дивно, але певні позитивні зміни в соціальному і побутовому житті суспільства можуть бути причинами ожиріння. Які саме зміни?

- Підвищена доступність продуктів харчування, що зумовило суттєве збільшення середньодобового споживання калорій.
- Зміна раціону харчування в бік збільшення вживання рафінованих вуглеводів, цукру, тваринних і рослинних жирів з одночасним зниженням споживання фруктів, овочів і бобових.
- Механізація праці і розвиток транспорту призвели до значущого зниження енерговитрат.
- Завдяки удосконаленню одягу й опалювальних систем значення адаптивного термогенезу зменшилося.

Не варто переоцінювати внесок генетичних факторів у розвиток ожиріння: він становить приблизно 20%. Сімейні випадки ожиріння найчастіше пов'язані не з генетичною схильністю, а зі способом життя і характером харчування в конкретній родині.

Рекомендації для цих пацієнтів – модифікація способу життя: фізична активність, раціональна дієтотерапія, поведінкова терапія. Важливо зазначити, що немає універсальної схеми для всіх пацієнтів, кожному необхідно запропонувати кілька варіантів і вибрати найбільш підходящий для нього.

У веденні пацієнтів з ожирінням лікарям доводиться стикатися із серйозною проблемою – це психологічні бар'єри: невідповідність бажань пацієнта швидко скинути зайву вагу реальним можливостям лікування; утрата звичок здорового харчування, коли боротьба із зайвою

вагою перетворюється на насильство і потребує вольових рішень.

Навіть пацієнтам поки ще тільки з надмірною масою тіла важливо пояснити, що індекс маси тіла (ІМТ) >25 є фактором ризику розвитку ЦД. Тому необхідно домогтися за допомогою фізичної активності й раціонального харчування зниження ваги щонайменше на 7% від початкової.

7% – це та цифра, якої нескладно досягти, але вона може знизити ризик розвитку ЦД. Для профілактики ЦД в осіб із предіабетом можна розглянути різні режими харчування і типи дієт. Їх безліч, але найбільш оптимальними, здоровими і націленими на тривалий період є середземноморська і скандинавська дієти.

Ожиріння і менопауза

Доведено, що здоровий спосіб життя запобігає розвитку ожиріння в період менопаузи, але здебільшого до менопаузи жінка вже встигає придбати ожиріння, яке прогресує. Основним фактором ризику розвитку ожиріння в менопаузі є зниження рівня естрогенів і швидкості основного обміну, але жінки при цьому не зменшують споживання калорій. Плюс відсутність фізичних навантажень, неповноцінний сон, стресові ситуації та шкідливі звички. Лікуванню ожиріння в жінок в менопаузі перешкоджає чимало бар'єрів, а саме: стандартні методи контролю маси тіла дають помірні результати і погано підтримуються в довгостроковій перспективі; симптоми менопаузи і психологічний дистрес знижують ефективність застосованих методик. Тому так важливо навчати пацієнтів принципам раціонального харчування і здоровим звичкам ще в молодому віці і навіть за відсутності надмірної ваги, щоб запобігти розвитку каскаду проблем у майбутньому.



Тему модифікації способу життя та впливу фізичної активності на перебіг ендокринної патології продовжила лікар-ендокринолог, дієтолог, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця (Київ) А.М. Соколова.

– Фізична активність – універсальний інструмент і обов'язкова складова здорового способу життя. Але важливо розрізняти фізичну активність і фізичні вправи. Фізична активність – це будь-яка активність протягом дня, а фізичні вправи – це спеціальна активна діяльність, яка стабілізує рівень глюкози в крові, знижує ризик серцево-судинних захворювань, сприяє втраті ваги і поліпшенню самопочуття в усіх групах здоров'я. Особливо актуальна імплементація фізичного навантаження в пацієнтів із ЦД 1 і 2 типів, предіабетом і ожирінням, захворюваннями щитоподібної залози. За винятком ЦД 1 типу, фізичне навантаження визначають з огляду не на захворювання, а на вік і загальний стан особи. Основні принципи безпеки полягають у тому, що тип і інтенсивність фізичного навантаження мають відповідати наявному стану здоров'я, впровадження фізичних навантажень має бути поступовим – для формування прийнятної звички, також важливі належні умови й облік особливостей конкретної людини.

За інтенсивністю фізичне навантаження можна розділити на легке, помірне та інтенсивне. Для оцінки рекомендують використовувати «розмовний тест», коли дихання не порушується і не заважає розмові (легка); дихання прискорюється, але не обмежує розмову (помірна); дихання швидке і не сумісне з комфортним підтриманням бесіди (інтенсивна).

Розподіл навантаження за віковими групами

- Діти і підлітки: фізична активність не менше 60 хв на день, фізичні навантаження і вправи на розвиток м'язів і кісток – не менше 3 разів на тиждень.
- Дорослі: у день від 10 до 30 хв помірні аеробні навантаження, мінімально 150 хв на тиждень помірні або 75 хв інтенсивні аеробні навантаження; для зміцнення м'язів 2-3 рази на тиждень (тренажерний зал).
- Вік старше 65 років: за можливості виконувати аеробні та силові вправи. Якщо дозволяє стан здоров'я, можна дотримуватися рекомендацій для попередньої вікової групи. Важливо виконання вправ на гнучкість і рівновагу щонайменше 2-3 рази на тиждень.

Фізичні навантаження доведено знижують рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), масу тіла, кардіоваскулярний ризик (рівень ліпідів, артеріального тиску), ризик ускладнень ЦД. На тлі ЦД 1 типу є деякі особливості фізичних навантажень, про які обов'язково потрібно

попереджати пацієнтів. Так, аеробні навантаження знижують рівень цукру в крові, а силові, навпаки, підвищують. Тому ідеальним буде інтервальне поєднання аеробних навантажень із силовими (кардіотренажер + силові вправи поперемінно).

Ще однією особливістю у хворих на ЦД 1 типу є відстрочена гіпоглікемія після фізичного навантаження: якщо під час тренування в пацієнта було зафіксовано зниження рівня глікемії, ризик повторної гіпоглікемії протягом 24 год після тренування дуже високий навіть за відсутності інших факторів ризику.

Не рекомендується починати тренування в разі рівня глікемії <5 ммоль/л і >15 ммоль/л з огляду на вплив аеробних і анаеробних навантажень на рівень цукру в крові; за рівня глікемії від 5 до 7 ммоль/л і в разі планування аеробних навантажень рекомендується перед тренуванням вжити 10 г вуглеводів. За рівня глікемії >10 ммоль/л не рекомендуються анаеробні навантаження через ризик ще більшого підвищення глікемії.

Коли необхідно заміряти рівень глюкози в крові в разі тренувань при ЦД 1 типу

- Перед початком тренування, щоб визначити, чи можна виконувати фізичні вправи.
- Під час безперервної фізичної активності приблизно кожні 30 хв, з огляду на те що під час тренування витрачається глікоген.
- Через 15 хв після закінчення вправ, щоб виключити гіпоглікемію і спрогнозувати ймовірність відстроченої гіпоглікемії.
- Перед сном.
- Уночі (якщо активність була вдень або ввечері).

Фізичні навантаження на тлі ускладнень ЦД 1 типу

За наявності ускладнень ЦД 1 типу важливо враховувати небажані наслідки фізичних навантажень залежно від типу самих ускладнень і запобігати цим наслідкам. Так, при діабетичній ретинопатії (проліферативній) тренування та фізичні навантаження можливі тільки після консультації офтальмолога через ризик геморетинопатії. У разі полінейропатії (синдром діабетичної стопи) інтенсивні вправи можуть призвести до підвищеного ризику розвитку виразки, але при цьому низькоінтенсивні навантаження на ноги і навантаження на верхню частину тіла не протипоказані. Фізична активність не погіршує перебіг хронічної хвороби нирок, тому особливості відсутні.

Ще однією важливою складовою здорового способу життя є повноцінний регулярний нічний сон тривалістю 6-8 годин. Такий сон сприяє зниженню рівня HbA_{1c}, але потрібно зазначити, що сон <6 год і >8 год, навпаки, призведе до підвищення рівня HbA_{1c}.

Плануючи якісний сон, необхідно враховувати хронотип пацієнта («сова», «жайворонок»), проте доведено, що хронотип не є генетично детермінованим, це лише звичка, яку можна змінити, віддаючи перевагу більш раннім підйомам. У «жайворонків» зазначається стабільніший рівень глікемії і HbA_{1c} через підвищену чутливість до інсуліну порівняно із «совами».

Але незалежно від наявності ЦД, предіабету або надмірної маси тіла Американська асоціація діабету (ADA) рекомендує всім вибирати рух замість спокою і оцінювати свою рухливість протягом дня: переривати сидіння або лежання кожні 30 хвилин.

Доведено, що збільшення рухливості на 500 кроків на день знижує ризик серцево-судинної смертності на 2-9%. Активність щонайменше 30 хв/день уже покращує метаболічний профіль. 5-6-хвилинна щоденна інтенсивна прогулянка збільшує тривалість життя на 4 роки.

У 2012 р. був виявлений гормон фізичних вправ – іризин, який перетворює білий жир на бурий (сприяє схудненню) і поліпшує пам'ять, що є додатковим бонусом і стимулом до впровадження фізичної активності в своє життя.

Ми запропонували читачам лише невеликий блок із насиченої 4-денної програми «Школи ендокринолога», але він демонструє багатогранний і глибокий підхід учасників засідання до терапії та менеджменту пацієнтів з ендокринною патологією.

Підготувала Ірина Чумак

Гнучкість дозування базальних інсулінів на тлі фізичних вправ

Порівняння ефективності інсуліну гларгіну 300 Од/мл та інсуліну деглюдеку 100 Од/мл у дорослих із цукровим діабетом 1 типу при заняттях фізичними вправами: рандомізоване перехресне дослідження

Фізична активність і регулярні фізичні вправи є наріжними каменями сучасного лікування цукрового діабету (ЦД). Незважаючи на те що фізична активність сприяє поліпшенню глікемічного контролю, меншій варіабельності глікемії та зменшенню кількості екзогенного інсуліну [1-3], особи з ЦД 1 типу часто нехтують регулярними фізичними вправами. Основною причиною може бути страх розвитку гіпоглікемії [5]. Було визначено різні стратегії терапії для зниження ризику гіпоглікемії [1-2] і збільшення часу в цільовому діапазоні глюкози 3,9-10,0 ммоль/л (ЧЦД⁷⁰⁻¹⁸⁰) при фізичних вправах [3].

Ключові слова: час у цільовому діапазоні, час нижче цільового діапазону, фізичні вправи, цукровий діабет 1 типу, базальний інсулін II покоління.

Фізична активність і заняття фізичними вправами пов'язані з додатковим ризиком гіпоглікемії, отже, необхідне ретельне вивчення цієї проблеми. Оскільки часто люди займаються фізичними вправами ввечері [24] і ці заняття через роботу і (або) погодні умови часто відбуваються спонтанно, існує потреба у вивченні того, який базальний інсулін II покоління можна найкраще інтегрувати в гнучкий і фізично активний спосіб життя пацієнта, щоб це супроводжувалося найнижчим ризиком гіпоглікемії. Це має вирішальне значення для людей, які живуть із ЦД 1 типу, та їхніх лікарів, які прагнуть збільшити фізичну активність.

Отже, мета цього дослідження полягала в порівнянні часу нижче цільового діапазону (ЧНЦД^{<70}) серед інших результатів щодо глікемії на тлі кількох спонтанних занять фізичними вправами при застосуванні звичайної (100%) або зменшеної (75%) дози інсуліну гларгіну (ІГлар) 300 Од або інсуліну деглюдеку (ІДег) 100 Од у дорослих із ЦД 1 типу.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження були включені особи із ЦД 1 типу, діагностовані не менш ніж рік тому, віком 18-65 років, з рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) $\leq 10\%$ (86 ммоль/моль), рівнем С-пептиду $< 0,3$ ммоль/л (0,91 нг/мл), які отримували багаторазові щоденні ін'єкції понад рік, з індексом маси тіла (ІМТ) 18,0-29,9 кг/м² і піковим споживанням кисню (VO_{2peak}) > 20 мл/кг/хв.

Це було рандомізоване одноцентрове перехресне дослідження, яке складалося з чотирьох періодів. Учасники були розподілені на 4 дослідні групи, у кожній з яких передбачалося 6 вечірніх занять фізичними вправами протягом 2 тижнів. Випадковим чином призначали 3 заняття фізичними вправами на тиждень, з понеділка по п'ятницю. Учасники щодня о 8 ранку отримували телефонний дзвінок від дослідників із інформацією про введення звичайної дози (100%) або 75% від звичайної дози базального інсуліну о 10-й ранку, а також про те, чи заплановано на цей день заняття фізичними вправами в дослідницькому центрі (о 18:00).

Протягом наступного періоду виконання фізичних вправ, що тривав 14 днів, у межах однієї дослідної групи застосовувалася той самий базальний інсулін в однаковій дозі (100% або 75% від звичайної дози базального інсуліну); однак у дні без фізичних вправ протягом 2-тижневого періоду учасники залишалися на тому самому типі базального інсуліну, вводячи звичайну його дозу (100%).

Скринінговий візит: учасників під час скринінгового візиту оцінювали на відповідність критеріям і проводили тест із максимальним поступовим серцево-легеневим навантаженням, до виснаження, щоб визначити VO_{2peak} і першу та другу точки повороту лактату (LTP_1 в LTP_2) для визначення інтенсивності фізичних вправ під час майбутніх занять [6, 25]. Усі учасники були забезпечені пристроєм для безперервного моніторингу рівня глюкози в режимі реального часу (рЧБМГ).

Титрування дози базального інсуліну: після послідовної рандомізації до груп ІГлар 300 Од або ІДег 100 Од учасникам проводили титрування доз упродовж максимум 4 тиж із метою досягнення ранкової концентрації глюкози в крові натще 4,4-7,2 ммоль/л протягом 3 днів поспіль у межах 4-тижневого періоду. Крім того, якщо протягом дня не було досягнуто попередньо визначеного рівня глюкози в крові перед їжею $< 7,2$ ммоль/л, також коригували дозу болюсного інсуліну. Таку саму процедуру виконували для другого титрування дози решти базального інсуліну.

Заняття на велоергометрі: учасникам усіх чотирьох груп 2-тижневого спостереження не дозволялося виконувати додаткові інтенсивні фізичні вправи. Учасники прибували до центру дослідження о 17:30 для 60-хвилинного заняття фізичними вправами середньої інтенсивності (середня точка між LTP_1 і LTP_2 ; ~ 60 -65% від VO_{2peak}). О 17:45 учасникам у латеральну підшкірну вену вводили канюлю. Пацієнти заповнювали коротку форму Міжнародного опитувальника з фізичної активності (IPAQ) один раз на тиждень, їх забезпечували пристроями для моніторингу ЕКГ і серцевого ритму. Під час виконання фізичних вправ кожні 6 хв із мочки вуха відбирали зразки крові для визначення рівнів лактату і глюкози.

Крім того, для негайного визначення фактичного рівня глюкози в крові використовувалася глюкометр. Під час занять фізичними вправами, щоб уникнути дисглікемії, спричиненої фізичними вправами, проводили рЧБМГ у відкритому режимі.

Заняття на велоергометрі починали лише за умови, що за 15 хв до початку проведення тесту з фізичним навантаженням

концентрація глюкози в крові була вище 7,0 ммоль/л [3]. Якщо концентрація глюкози в крові була нижчою за цей глікемічний поріг, давали 15-30 г вуглеводів (гель або сік) на основі стрілки тенденції рЧБМГ. Рівень глюкози в крові вимірювали знову через 15 хв, і якщо він залишався нижче 7,0 ммоль/л, що процедуру повторювали стільки разів, скільки потрібно. Якщо концентрація глюкози в крові була вище 15,0 ммоль/л, проводили вимірювання рівня кетонів. Якщо рівень кетонів у крові був нижчим за 1,5 ммоль/л, заняття фізичними вправами розпочинали регулярно, якщо лікар-дослідник вважав це безпечним.

Домашня фаза під час періоду фізичних вправ: протягом чотирьох 2-тижневих періодів фізичних вправ учасники носили застіблений пристрій рЧБМГ. Споживання їжі і введення як базального, так і болюсного інсуліну реєстрували самостійно. Крім того, учасникам було рекомендовано протягом періоду фізичних вправ споживати щонайменше обід, що містить ~ 1 г вуглеводів на 1 кг маси тіла, та невеликий перекус із ~ 15 -30 г вуглеводів, обидва зі звичайною дозою прандіального інсуліну. Увечері, після заняття фізичними вправами, учасникам було запропоновано знову споживати ~ 1 г вуглеводів на 1 кг маси тіла зі звичайною або зменшеною на 25% дозою прандіального інсуліну залежно від уподобань.

Кінцеві точки: первинною кінцевою точкою був ЧНЦД^{<70} протягом 24-годинних періодів після шести спонтанних занять фізичними вправами у чотирьох дослідних групах при застосуванні звичайної (100%) або зменшеної (75%) дози ІГлар 300 Од і ІДег 100 Од. Вторинними кінцевими точками були ЧЦД⁷⁰⁻¹⁸⁰, час нижче цільового діапазону $< 3,0$ ммоль/л (ЧНЦД^{<54}), час вище цільового діапазону 10,1-13,9 ммоль/л (ЧВЦД¹⁸¹⁻²⁵⁰) і ЧВЦД^{>250} (13,9 ммоль/л) для 24-годинних періодів після фізичних вправ, протягом періодів фізичних вправ і протягом усього періоду втручання (загалом). Дослідницька група реєструвала небажані явища, серйозні небажані явища і небажані явища, що виникли під час лікування.

Результати дослідження та їх обговорення

Загалом було включено 25 осіб із ЦД 1 типу (14 чоловіків) із середнім віком (\pm СВ) 41,4 \pm 11,9 року, ІМТ 23,7 \pm 3,1 кг/м², HbA_{1c} 7,5 \pm 0,8% (59 \pm 9 ммоль/моль), рівнем С-пептиду 0,03 \pm 0,06 ммоль/л (0,09 \pm 0,19 нг/мл), тривалістю діабету 16,8 \pm 10,4 року та загальною добовою дозою інсуліну перед дослідженням 41,5 \pm 16,8 МО. Небажаних явищ, серйозних небажаних явищ або небажаних явищ, що виникли під час лікування, не спостерігали, за винятком гіпоглікемії, яка була визначена як первинна кінцева точка.

На початку дослідження середня доза базального інсуліну в учасників становила 21,4 \pm 9,9 МО, при цьому 4 учасники застосовували ІГлар 100 Од, 7 – інсулін детемір, 3 – ІГлар 300 Од і 11 – ІДег 100 Од. Титрування дози ІГлар 300 Од тривало 12,0 \pm 5,5 днів, у результаті чого середня доза базального інсуліну становила 26,5 \pm 14,3 МО наприкінці фази титрування, а перехід із базального інсуліну на ІДег 100 Од тривав 11,7 \pm 5,8 днів при середній дозі інсуліну 22,3 \pm 12,2 МО. При застосуванні ІГлар 300 Од цільовий показник титрування було досягнуто за аналогічний проміжок часу ($p=0,882$), а доза базального інсуліну була значно вищою ($p<0,0001$).

Це було перше дослідження, в якому оцінювали ЧНЦД^{<70} протягом періоду після фізичних вправ при застосуванні ІГлар 300 Од порівняно з ІДег 100 Од у дорослих із ЦД 1 типу, які виконували спонтанні фізичні вправи на велоергометрі. Крім того, досліджували різні діапазони глікемії в періоді фізичних вправ після введення зниженої на 25% дози базального інсуліну.

Оцінка ризику гіпоглікемії протягом фази після фізичних вправ, у тому числі в нічний період, має високе клінічне значення, оскільки симпатичні реакції на гіпоглікемію й, отже, пробудження у відповідь на нічну гіпоглікемію, знижуються [26]. Однак, враховуючи попередні відомості про те, що майже 50% людей зазвичай займаються фізичними вправами пізно вдень / увечері [24], а вечірні заняття фізичними вправами можуть бути придатнішими щодо покращення рівня HbA_{1c} за ранкові [27], необхідно визначити конкретні рекомендації щодо терапії, щоб знизити ризик гіпоглікемії.

Нагальна потреба в оцінці того, який базальний інсулін може бути найкращим для використання при фізично активному способі життя, підкреслюється доказами того, що фізичні вправи в поєднанні з невідповідно високими рівнями інсуліну

можуть призвести до летального результату. Наша попередньо визначена первинна кінцева точка ЧНЦД^{<70} свідчить, що застосування звичайної дози базального інсуліну ІГлар 300 Од призводило до значно короткотривалішої гіпоглікемії порівняно з ІДег 100 Од (100%) протягом періоду після фізичних вправ у дорослих із ЦД 1 типу.

! Оскільки гіпоглікемія, спричинена фізичним навантаженням, є основною перешкодою для регулярних фізичних вправ [5], наші дані підтвердили, що під час фізичних вправ звичайна доза базального інсуліну ІГлар 300 Од також забезпечує нижчий ризик гіпоглікемії, ніж ІДег 100 Од (100% дози). У сукупності ці результати свідчать, що пацієнти із ЦД 1 типу, які мають підвищений ризик гіпоглікемії, спричиненої фізичними навантаженнями, і (або) побоювання з приводу її виникнення, можуть отримати користь від застосування ІГлар 300 Од, а не ІДег 100 Од при виконанні спонтанних фізичних вправ без коригування дози базального інсуліну.

Цікаво, що, хоча ЧНЦД^{<54} був нижчим при застосуванні учасниками ІГлар 300 Од, не було очевидних статистично значущих відмінностей у порівнянні з тими, хто використовував 100% дозу ІДег 100 Од, імовірно, через невеликий загальний відсоток учасників, які перебували в цьому діапазоні глікемії. Крім того, коли доза базального інсуліну була знижена до 75% від звичайної, не було виявлено значущих відмінностей між базальними інсулінами під час і після фізичних вправ, а також протягом усього 14-денного періоду фізичних вправ.

Хоча ЧЦД⁷⁰⁻¹⁸⁰ під час загальної 14-денного періоду фізичних вправ для ІГлар 300 Од і ІДег 100 Од (100% дози) був подібним, було доведено, що ІДег 100 Од забезпечує вищий ЧЦД, якщо аналізувати лише 24-годинні періоди після фізичних вправ.

! У зв'язку з цим можна стверджувати, що ІГлар 300 Од можна використовувати людям із підвищеним ризиком гіпоглікемії на тлі занять фізичними вправами середньої інтенсивності, тоді як ІДег 100 Од, навпаки, можна використовувати тим, хто на тлі занять фізичними вправами бореться з гіперглікемією.

Цікаво, що зниження дози ІДег 100 Од у день занять фізичними вправами знижувало ризик гіпоглікемії протягом 24 год після фізичних вправ, подібно до того, що спостерігали при застосуванні звичайної (100%) дози ІГлар 300 Од.

Зазначимо, що вплив зменшення дози базального інсуліну на глікемію протягом 24-годинного періоду після фізичних вправ, що спостерігали при застосуванні ІДег 100 Од у нашому поточному дослідженні, не спостерігали в разі застосування ІГлар 300 Од, що може ґрунтуватися на загальному низькому ризику гіпоглікемії при використанні звичайної дози ІГлар 300 Од. Незважаючи на те що в нашому дослідженні було виявлено чіткі відмінності при порівнянні обох базальних інсулінів під час і протягом 24 год після фізичних вправ, загальна 14-денна глікемія не залежала від типу і дози базального інсуліну.

Крім того, у нашому дослідженні інтенсивність фізичних вправ добре контролювалася, оскільки рівень лактату в крові, частота серцевих скорочень і рівень гормонів у відповідь на фізичне навантаження у чотирьох досліджуваних групах були подібними. Результати нашого дослідження свідчать про те, що звичайна доза ІГлар 300 Од (100%) у дні фізичних вправ середньої інтенсивності знижує ризик гіпоглікемії, але забезпечує нижчий ЧЦД⁷⁰⁻¹⁸⁰ і вищий ЧВЦД протягом 24 год після фізичних вправ у порівнянні зі звичайною дозою ІДег 100 Од.

Висновки

Отже, клінічні рекомендації щодо вибору типу базального інсуліну II покоління мають бути персоналізованими, з оцінкою поточного ризику гіпоглікемії, глікемічного контролю і досвідом фізичних вправ [3] для забезпечення переходу осіб із ЦД 1 типу до фізично активного способу життя з низьким ризиком глікемічних порушень. Як ІГлар 300 Од, так і ІДег 100 Од можна безпечно використовувати при спонтанних заняттях фізичними вправами; проте дані свідчать про те, що для зменшення ризику гіпоглікемії, спричиненої фізичними вправами, застосування ІГлар 300 Од можна продовжувати у звичайній дозі, а дозу ІДег 100 Од треба зменшити на 25% у день занять фізичними вправами. Крім того, зниження дози ІГлар 300 Од на тлі фізичних вправ не потрібно, якщо людина вже має низький ризик гіпоглікемії, оскільки це може збільшити ЧВЦД.

Реферативний огляд Moser O. et al. Comparison of Insulin Glargine 300 U/mL and Insulin Degludec 100 U/mL Around Spontaneous Exercise Sessions in Adults with Type 1 Diabetes: A Randomized Cross-Over Trial (ULTRAFLEXI-1 Study). Diabetes Technology & Therapeutics. 2022; V.25, №3.

Повну версію дивіться: DOI: 10.1089/dia.2022.0422

Порушення функції щитоподібної залози: підвищення ефективності лікування

Наприкінці лютого 2023 року відбулося перше засідання нового сезону науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога» за традицією – у форматі онлайн. У рамках професійної зустрічі завідувач відділу радіаційної ендокринології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Олексій Валентинович Камінський виступив із доповіддю, в якій розповів про порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ) і можливості оптимізації лікування тиреоїдної патології.

Ключові слова: щитоподібна залоза, гіпотиреоз, йод, тиреотропний гормон, тироксин, тиреостатики, Альба.

З порушеннями функції ЩЗ доволі часто стикаються у своїй клінічній практиці ендокринологи, сімейні лікарі та представники інших спеціальностей. За даними проведеного в Данії епідеміологічного дослідження, частота цієї патології становить приблизно 15%.

Функціональний стан ЩЗ впливає на всі тканини і системи організму, зокрема на серцевий ритм, артеріальний тиск, метаболізм ліпідів. У разі порушення її роботи є вірогідність розвитку серцевої недостатності, коронарного стенозу, тромбозу та інших загрозливих станів. Порушення функції ЩЗ також здатні погіршувати перебіг уже наявних захворювань.

У нормальному функціонуванні ЩЗ бере участь значна кількість вітамінів і мікроелементів: йод, селен, магній, залізо, коензим Q, вітамін D та ін. Згідно з даними післяпублікаційного аналізу, ідеалізована верхня межа референтного показника рівня тиреотропного гормону (ТТГ) становить 2,5 мМО/л (R. Moncau et al., 2017).

Як свідчать результати багатьох епідеміологічних досліджень, найоптимальнішим рівнем ТТГ є 0,5–2,5 мМО/л, проте в більшості лабораторій нормальний діапазон рівня ТТГ перебуває в межах від 0,4 до 4,0 мМО/л. На основі цих референтних значень порушення функції ЩЗ поділяють на гіпотиреоз (нестача гормонів) і гіпертиреоз (надлишок гормонів).

Найчастіші причини розвитку гіпотиреозу:

- автоімунний тиреоїдит, що часто прогресує від субклінічного гіпотиреозу до стійкої потреби в замісній гормональній терапії (ЗГТ). Для лікування застосовують препарати тироксину, а також здійснюють профілактику розвитку вузлового зоба препаратами йоду;
- йодний дефіцит, перебіг якого часто має вигляд субклінічного гіпотиреозу, транзитного (приблизно 3–4 роки) або постійного. Для його лікування використовують препарати тироксину і йоду (наприклад, ЙоСен®);
- нестача/дефіцит вітаміну D. Такий дефіцит може призводити до розвитку гіпотиреозу і за перебігом бути транзитним або тимчасовим (приблизно 3–4 роки). Для лікування застосовують препарати тироксину і вітаміну D (наприклад, Декап®);
- післяопераційний гіпотиреоз, для лікування якого застосовують ЗГТ препаратами тироксину.

Варто зазначити, що субклінічний гіпотиреоз найчастіше спостерігається в зонах із помірним (середнім) йодним дефіцитом. Наслідки дефіциту йоду залежать від ступеня його вираженості. У разі легкого дефіциту є вірогідність розвитку вузлового зоба і гіпертиреозу, зниження здатності до навчання. За умови тяжкого дефіциту може мати місце розумова відсталість, кретинізм і відставання у фізичному розвитку в дітей.

Україна вважається зоною йодного дефіциту, який не був подоланий. За рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), добовою нормою йоду для людини віком від 12 років вважається доза 150 мкг. Окрім цього, люди є дуже чутливими до дефіциту йоду і стійкими до його надлишку.

Якщо в пацієнта є порушення функції ЩЗ, то рівень компенсації ТТГ в різних клінічних ситуаціях матиме певні відмінності. Так, у пацієнтів, які не приймають препарати тироксину чи тиреостатики, нормою рівня ТТГ вважають 0,4–4,0 мМО/л; у жінок, які планують вагітність, проте не приймають препарати тироксину, – 0,5–2,5 мМО/л; у пацієнтів, які приймають препарати тироксину, – 0,5–2,5 мМО/л; у вагітних жінок, що приймають препарати тироксину, – <2,5 мМО/л; у пацієнтів, які приймають тиреостатики, – 1,0–3,5 мМО/л (табл.).

Таблиця. Відмінності нормативів ТТГ у різних клінічних випадках	
Пацієнти	ТТГ (мМО/л)
не приймають препарати тироксину або тиреостатики	0,4–4,0
не вагітні жінки, які не приймають препарати тироксину, але планують вагітність у найближчий час	0,5–2,5
приймають препарати тироксину	0,5–2,5 (компенсація)
вагітні, які приймають препарати тироксину	<2,5 (компенсація)
приймають тиреостатики	1,0–3,5 (компенсація)

Під час лікування гіпотиреозу на додачу до препаратів тироксину варто додавати препарати йоду та вітаміну D у правильному, індивідуально підбраному дозуванні. Арсенал доступних засобів для лікування різних порушень функції ЩЗ наразі обмежений – для лікування гіпотиреозу застосовують препарати L-тироксину, а для лікування гіпертиреозу – тиреостатики. Проте є можливість додаткового впливу на розвиток цих порушень, бо в разі застосування зазначених препаратів не завжди вдається досягти бажаного клінічного ефекту й мети лікування, терапевтичний процес затягується.

Корегувати ті чи інші порушення функції ЩЗ залежно від їх різновиду й тяжкості допомагають натуральні засоби з доведеною ефективністю виробництва ТОВ «ОмніФарма Київ», а саме дієтичні добавки ЙоСен® (калію йодат, натрію селеніт), Селенорм (L-селенометіонін), Декап® (холекальциферол), а також фітопрепарати – Ендомар, Альба®. Препарати йоду (наприклад, ЙоСен®) можна призначати пацієнтам із будь-якою тиреоїдною патологією, так само як і препарати селену (Селенорм), адже саме цих мікроелементів не вистачає пацієнтам із порушеннями функції ЩЗ.

Добавки вітаміну D є важливим доповненням до вже призначеної терапії, але з дотриманням індивідуально підбраного дозування – у кожного пацієнта воно буде різним. Одним із таких препаратів є Декап®, мінімальна доза якого для дорослого становить 2000 МО/добу, стартова доза 5000 МО/шодня, а максимальна не перевищує 10 000 МО/добу.

Також в арсеналі компанії є дієтичні добавки перстачу білого – Ендомар і Альба®, вони можуть бути доцільним доповненням до комплексного лікування пацієнтів як із гіпотиреозом (Ендомар і Альба®), так і з гіпертиреозом (Альба®). Комбінована добавка лапчатки білої Ендомар містить у своєму складі різні рослинні компоненти і є ефективним засобом для лікування хворих на гіпотиреоз. Були випадки, коли через деякий час застосування комбінованої терапії – гормональної і зазначених добавок – пацієнтам із субклінічним гіпотиреозом відміняли ЗГТ. Але варто пам'ятати, що ані тироксин, ані тиреостатики описані добавки не можуть замінити – вони є лише доповненням до лікування.

У процесі лікування субклінічного гіпертиреозу наявний так званий «перехідний стан», коли рівень ТТГ, згідно з міжнародними рекомендаціями, становить більш як 0,1 мМО/л, але менше 0,4 мМО/л – у цьому разі тиреостатики не застосовують. Проте в пацієнтів із рівнем ТТГ 0,2–0,3 мМО/л важливо запобігти прогресуванню стану, який потребував би стійкого прийому тиреостатиків, і саме завдяки додатковому лікуванню (препарати йоду і селену, вітаміну D, Альба®) є шанс позитивно вплинути на цей процес.

Дані, які було опубліковано в Данії 2019 року, свідчать про зниження рівня захворюваності на тиреотоксикоз (гіпертиреоз) на 50% за умови додавання йодованої солі до їжі впродовж останніх 15 років. Ці нові дані є доказом того, що саме нестача йоду призводить до розвитку тиреотоксикозу, а усунення його дефіциту є профілактикою вузлового зоба і гіпертиреозу. Також, згідно з визначенням ВООЗ (2021), йододефіцитні розлади в період новонародженості, дитячого і підліткового віку можуть призвести до виникнення гіпотиреозу і гіпертиреозу (!), перш за все субклінічних їх форм, тому застосування йоду і препаратів вітаміну D може зменшити кількість таких пацієнтів.

Сьогодні в арсеналі лікування тиреотоксикозу (дифузний токсичний зоб) є:

- тиреостатики, які згідно із заявою Американської тиреоїдної асоціації (2015) є безпечними препаратами, що можуть застосовуватись

у будь-який час і стільки, скільки потрібно для успішного лікування пацієнтів;

- хірургічне лікування (резекція) в разі невідлого лікування консервативними методами;
- абляція (опромінення) радіоактивним йодом, яка забезпечує швидке одужання, але супроводжується ризиком розвитку віддалених ускладнень, а саме раку різних локалізацій, оскільки радіоактивний йод потрапляє не лише в ЩЗ, а й в інші тканини. Також за цього методу лікування можливі рецидивні захворювання.

Для лікування гіпертиреозу, крім вищезгаданих засобів, є доступна, перевірена і надійна дієтична добавка Альба® – концентрат екстракту кореня перстача білого, який є єдиною частиною рослини, що має лікарські властивості. Альба® – це майже єдина добавка, що містить саме концентрат, екстракт біологічних компонентів, стандартизованих за біоактивними речовинами. Власне корінь перстача білого містить велику кількість біологічно активних компонентів – біофлавоноїдів, поліфенолів (до 33% від власного складу), танінів, які мають антиоксидантні, антимулагенні, протизапальні та імуномодулювальні властивості. На додачу до цих компонентів Альба® містить також значну кількість мікроелементів і вітамінів, які чинять позитивний вплив на процеси, що відбуваються в ЩЗ, запобігають розвитку автоімунних захворювань і контролюють ріст тирцитів, тобто є профілактикою розвитку вузлів і прогресуванню інших патологічних станів у залозі.

Альба® була апробована в низці незалежних клінічних досліджень: в Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України; Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України; ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»; Національному дослідженню препарату Альба® (понад 1 тис пацієнтів), а також в експериментальних випробуваннях.



О.В. Камінський

Важливою речовиною у складі добавки Альба® є кверцетин – потужний антиоксидант, який має протипухлинні і мембраностабілізуючі властивості. Останні були підтвержені під час багатьох експериментальних досліджень і продемонстрували свою клінічну ефективність, що було показано в Національному мультицентровому дослідженні за участю 1252 пацієнтів із різною тиреоїдною патологією: автоімунним тиреоїдитом – 20%, дифузним нетоксичним зобом – 26%, вузловим зобом – 42%, гіпотиреозом – 5%, гіпертиреозом – 7%.

У рамках дослідження вивчали динаміку змін об'єму ЩЗ на тлі застосування добавки Альба® впродовж 6 міс, що дало можливість досягти статистично значущого зменшення об'єму ЩЗ (p<0,001). Що більшими були початкові розміри ЩЗ, то виразнішим був ефект.

Позитивні результати були отримані в пацієнтів із вузловим зобом – майже в усіх учасників спостерігали поступове зменшення розмірів вузлів завдяки біологічно активним речовинам, йоду, селену та ін. ЩЗ здатна нормально функціонувати саме на тлі застосування Альба® за рахунок мембраностабілізуючих властивостей щодо тиреоцитів.

Отже, підхід до лікування захворювань ЩЗ має бути комплексним і охоплювати застосування як основних терапевтичних препаратів, так і додаткових засобів, таких як препарати йоду, вітаміну D, селену та інших біоактивних речовин для запобігання йододефіциту, розвитку гіпо- і гіпертиреозу та інших патологічних станів ЩЗ.

Підготувала Дарина Павленко

Прослухати та подивитися доповідь можна тут:



ВИРОБЛЕНО В УКРАЇНІ

**ЄДИНИЙ ПРЕПАРАТ
ЕКСТРАКТУ КОРЕНЯ ПЕРСТАЧУ БІЛОГО, ЕФЕКТИВНІСТЬ
ЯКОГО ДОВЕДЕНА У ВІДКРИТОМУ МУЛЬТИЦЕНТРОВОМУ ДОСЛІДЖЕННІ**

Стан	Початковий розмір	Через 3 місяці вживання	Через 6 місяців вживання
АТ	14,1	12,6	12
ДНЗ	19	17,8	16
ВЗ	14,2	13,5	12,3
ГІПОТИРЕОЗ	12,8	12,7	12
ГІПЕРТИРЕОЗ	23,6	20,9	18,4

ЕФЕКТИВНЕ ЗМЕНШЕННЯ ОБ'ЄМУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ФІТОПРЕПАРАТУ АЛЬБА® (600 МГ НА ДОБУ) ДОВЕДЕНЕ ВІДКРИТИМ МУЛЬТИЦЕНТРОВИМ КЛІНІЧНИМ ДОСЛІДЖЕННЯМ!

ПРИЙОМ АЛЬБА® ПРОТЯГОМ 6 МІСЯЦІВ ВЕДЕ ДО ЗМЕНШЕННЯ ОБ'ЄМУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ. ЩО БІЛЬШИЙ ПОЧАТКОВИЙ РОЗМІР ЩЗ, ТО ВИРАЗНІШИЙ ЕФЕКТ

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ФАХІВЦІВ / ДОБАВКА ДІЄТИЧНА
Виробник: ТОВ «ОМНІФАРМА», ТОВ «ОМНІФАРМА УКРАЇНА»

Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!



Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



t.me/HealthUAcom



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)



Цукровий діабет 1 типу в дорослих: Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги

Частина 1. Первинна, екстрена, спеціалізована медична допомога, діагностика, інсулінотерапія

Цукровий діабет (ЦД) 1 типу – захворювання, спричинене аутоімунним ураженням β-клітин острівців підшлункової залози з розвитком ендogenous дефіциту інсуліну. На ЦД 1 типу припадає приблизно 5-10% усіх випадків діабету. Попри те що пік захворюваності спостерігають у період статевого дозрівання і раннього зрілого віку, ЦД 1 типу діагностують в усіх вікових групах.

Ключовими завданнями цього Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги (УКПМД) є організація медичної допомоги пацієнтам із ЦД-1 на основі мультидисциплінарного підходу, навчання пацієнтів із ЦД-1 та членів їхніх сімей правильному контролю рівня глюкози в крові (інсулін, самоконтроль, харчування), факторів ураження артерій (рівень ліпідів у крові, артеріальний тиск (АТ), тютюнокуріння), пізніх ускладнень (стопи, нирки, очі, серце).

Глобальна поширеність ЦД 1 типу становить 5,9 на 10 тис осіб, захворюваність оцінюється в 15 на 100 тис осіб на рік. Згідно з даними Association of research and development pharmaceutical producers (APRaD) і Київської школи економіки (KSE) (2020) станом на 2019 рік, в Україні зареєстровано 207 383 пацієнти з ЦД, які приймають препарати інсуліну (58 954 – ЦД 1 типу, 138 563 – ЦД 2 типу, 9886 – педіатричні пацієнти).

ЦД 1 типу – це метаболічне захворювання, яке характеризується хронічною гіперглікемією, зумовленою розладами або повною недостатністю секреції інсуліну. За ЦД зазначають порушення вуглеводного, жирового і білкового обміну, які зумовлені порушеннями дії інсуліну на тканини-мішені.

ЦД-1 характеризується втратою бета-клітин, які виробляють інсулін, що призводить до абсолютного дефіциту інсуліну.

Первинна медична допомога

Профілактика

Відсутні докази щодо специфічної профілактики ЦД-1, але своєчасне виявлення і лікування ЦД-1 позитивно впливає на перебіг захворювання.

Діагностика

Діагностичні заходи спрямовані на раннє виявлення лікарем загальної практики – сімейним лікарем ознак ЦД-1 та направлення пацієнта до лікаря-ендокринолога з метою встановлення діагнозу і призначення лікування.

Принципи діагностики ЦД на етапі первинної медичної допомоги передбачають оцінку загрозливих симптомів, сімейного анамнезу і лабораторні дослідження.

Необхідні дії. Обов'язкові:

- Збір анамнезу, звернути увагу на наявність захворювання на ЦД-1 у сім'ї.
- Оцінка наявності загрозливих симптомів: спраги, полідипсії, поліурії, втрати маси тіла.
- Проведення фізикального обстеження.
- Призначення лабораторних методів обстеження: визначення рівня глюкози в крові; визначення рівня глюкози та кетонів у сечі.
- Скерувати пацієнта на консультацію до ендокринолога за підозри щодо ЦД-1.

Лікування

Лікування призначає лікар-ендокринолог після встановлення діагнозу ЦД-1, а лікар загальної практики – сімейний лікар здійснює спостереження, контроль за виконанням призначень, інформує пацієнтів із ЦД-1 і їхні сім'ї про розвиток, наслідки та лікування захворювання.

Існують докази, що для оптимізації результатів терапії та зниження ризику ускладнень лікування пацієнтам із ЦД-1 мають призначати фахівці з надання допомоги при діабеті з відповідною підготовкою в аспектах дієтичного харчування, клінічних, освітніх, а також способу життя, психічного здоров'я та догляду за ногами в пацієнтів із ЦД-1.

Необхідні дії. Обов'язкові:

Моніторинг виконання пацієнтом призначень лікаря-ендокринолога.

Пацієнт має бути скерований до закладу охорони здоров'я (ЗОЗ), що надає спеціалізовану ендокринологічну медичну допомогу, у разі:

- неефективності лікування та потреби в його корекції (розвиток гострих станів, зумовлених ЦД-1);
- недостиження цільових показників глікемічного контролю;
- виявлення ознак ускладнень із метою уточнення діагнозу та корекції лікування;
- прогресування хронічних ускладнень ЦД-1;
- у разі вагітності пацієнтки з ЦД-1;
- у разі виявлення супутніх захворювань.

Спостереження за пацієнтом із ЦД-1 за наявності супутніх захворювань для профілактики та своєчасного виявлення розвитку гіпоглікемії та кетоацидозу.

Надання допомоги в разі виникнення невідкладних станів:

- за легкої і помірної гіпоглікемії надати пацієнту, який може ковтати, будь-яку рідину, що містить глюкозу/сахарозу, в обсязі 1-2 хлібні одиниці (ХО);
- якщо гіпоглікемія зумовлена інсуліном тривалої дії, особливо в нічний час, слід додатково вжити 1-2 ХО повільно засвоюваних вуглеводів (хліб, каша тощо);
- за тяжкої гіпоглікемії організувати екстрену медичну допомогу пацієнту;
- за підозри щодо діабетичного кетоацидозу (порушенні свідомості, підозри щодо набряку мозку) організувати пацієнту екстрену медичну допомогу.

Бажані:

Моніторинг навчання пацієнта у «Школі хворих на цукровий діабет».

Спостереження

Спостереження за пацієнтом із ЦД-1 лікарем загальної практики – сімейним лікарем здійснюється відповідно до плану, визначеного лікарем-ендокринологом. У ЗОЗ, що надають первинну медичну допомогу, сімейні лікарі і медичні сестри мають знати, що в пацієнтів із ЦД-1 наявний вищий ризик емоційних і поведінкових проблем, ніж в осіб без діабету, а також специфічних ускладнень діабету в разі недостиження цільового рівня глікемії.

Необхідні дії. Обов'язкові:

Сприяти виконанню пацієнтом призначень лікаря-ендокринолога.

Під час планових оглядів пацієнта проводити оцінку ускладнень ЦД-1:

- Ідентифікувати діабетичну невротію.
- Провести обстеження очного дна з обов'язковим розширенням зони з приводу скринінгу на діабетичну ретинопатію.
- Терміново скерувати пацієнта до лікаря-офтальмолога в разі раптової втрати зору, почервоніння райдужки; преретинальної або склоподібної кровотечі сітківки. Провести оцінку стану нижніх кінцівок.
- Оцінити судинний ризик.
- За результатами огляду, за потреби, направити до відповідних фахівців до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу.

Екстрена медична допомога в разі гострих ускладнень ЦД-1

Надання екстреної медичної допомоги пацієнтам із проявами тяжкої гіпоглікемії або гіперглікемії на догоспітальному етапі з моменту її виявлення або звернення родичів, законних представників або свідків до моменту госпіталізації здійснюється бригадами екстреної (швидкої) медичної допомоги, Центрів екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, станцій екстреної (швидкої) медичної допомоги, лікарями відділень екстреної (невідкладної) медичної допомоги багатопрофільних лікарень, бригадами пунктів невідкладної медичної допомоги центрів первинної медико-санітарної допомоги, що входять до системи екстреної медичної допомоги.

Медична допомога на догоспітальному етапі має бути надана пацієнтам із проявами тяжкої гіпоглікемії або гіперглікемії в перші хвилини від початку розвитку ознак захворювання.

Пацієнтам із проявами тяжкої гіпоглікемії або гіперглікемії необхідно забезпечити термінову госпіталізацію передусім у ЗОЗ з можливостями надання медичної допомоги в разі тяжкої гіпоглікемії або гіперглікемії (наявність відділення інтенсивної терапії).

Діагностичне і клінічне обстеження пацієнта фіксують у Карті виїзду швидкої медичної допомоги (форма 110/о), до якої необхідно прикріпити дані ЕКГ.

Діагностика

Швидка діагностика ознак тяжкої гіпоглікемії або гіперглікемії на догоспітальному етапі скорочує час для встановлення діагнозу і транспортування пацієнта у відповідний ЗОЗ.

Рання діагностика й госпіталізація пацієнтів із проявами тяжкої гіпоглікемії або гіперглікемії у визначені ЗОЗ з метою проведення комплексного лікування зменшує ризик смерті внаслідок цього захворювання, поліпшує результати лікування та якість життя пацієнтів.

Необхідні дії. Обов'язкові:

Збір анамнезу захворювання:

- необхідно встановити продуктивний контакт з особою, яка опікується пацієнтом, або законними представниками для збору анамнезу й забезпечення спокійного стану пацієнта під час огляду;
- з'ясувати обставини, які виникли перед втратою свідомості (зміна самопочуття, спрага, поліурія, полідипсія, перегрівання, порушення координації, вживання алкоголю, судоми);
- з'ясувати, як швидко розвинувся коматозний стан;
- встановити тривалість захворювання;
- встановити точний час від початку погіршення стану;
- з'ясувати, чи отримує пацієнт інсулін;
- встановити наявність інфекції або травми;
- з'ясувати, чи перебуває пацієнт на обліку з приводу ЦД-1.

Збір анамнезу життя:

- встановити, які лікарські засоби (ЛЗ) приймає пацієнт щоденно;
 - з'ясувати, які ЛЗ пацієнт прийняв до прибуття бригади екстреної (швидкої) медичної допомоги;
 - зібрати загальний алергологічний анамнез та з'ясувати, чи є алергічні реакції на прийом ЛЗ.
- Проведення огляду та фізикального обстеження:
- Оцінка загального стану та життєво важливих функцій: свідомості, дихання, кровообігу за алгоритмом ABCDE (Панель 1).
 - Відповідно до показань усунути порушення життєво важливих функцій організму – дихання, кровообігу.
 - Візуальна оцінка кольору шкіри, її вологості, наявності висипань, огляд видимих слизових оболонок; зміни тургору шкіри й очних яблук.
 - Наявність прикусу язика; наявність запаху ацетону в повітрі, що видихає пацієнт.
 - Оцінка стану серцево-судинної і дихальної системи пацієнта: вимірювання пульсу, частоти дихання (ЧД), АТ, аускультация серця, аускультация легень.

- Оцінка неврологічного статусу.
- Пальпація органів черевної порожнини.
- Огляд на предмет виявлення зовнішніх ознак травми.
- Проведення інструментального вимірювання рівня глюкози крові; визначення кетонів у сечі за допомогою візуальної тест-смужки; вимірювання температури тіла за допомогою термометра; пульсоксиметрія; реєстрація ЕКГ у 12 відведеннях.

Лікування

Медична допомога на догоспітальному етапі пацієнтам із проявами гіпоглікемії або гіперглікемії має бути надана в максимально короткі терміни після початку розвитку ознак захворювання, що сприяє зменшенню смертності й інвалідизації внаслідок цього захворювання, покращує результати лікування пацієнтів.

Гіпоглікемія є основним обмежувальним фактором при лікуванні пацієнтів із ЦД (табл. 1).

Необхідні дії. Обов'язкові:

Пацієнта з порушеною свідомістю, який не може безпечно приймати пероральне лікування, необхідно покласти набік, звільнити ротову порожнину від залишків їжі.

Рівень	Характеристика
1	Рівень глюкози <70 мг/дл (3,9 ммоль/л) або ≥54 мг/дл (3,0 ммоль/л)
2	Рівень глюкози <54 мг/дл (3,0 ммоль/л)
3	Важка подія, що характеризується зміною психіки і/або фізичного стану, що потребує допомоги для лікування гіпоглікемії

Продовження на стор. 16.

Цукровий діабет 1 типу в дорослих: Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 15.

ОЦІНКА СТАНУ ПАЦІЄНТА – ЗА АЛГОРИТМОМ ABCDE

Панель 1

1. А – прохідність дихальних шляхів (Airway)

- Визначте симптоми непрохідності дихальних шляхів (ДШ): виникнення парадоксального дихання та участь у диханні додаткових дихальних м'язів; центральний ціаноз є пізнім симптомом непрохідності ДШ; у пацієнтів, які перебувають у критичному стані, порушення свідомості часто спричиняє порушення прохідності ДШ (западання язика, м'якого піднебіння).
- Кисень у високій концентрації: за допомогою маски з резервуаром; переконайтесь, що подача кисню достатня (>10 л/хв).

2. В – дихання (Breathing)

- Під час оцінки дихання важливо визначити й лікувати стани, які становлять безпосередню загрозу для життя – тяжкий напад астми, набряк легень, напружений пневмоторакс, гемоторакс.
- Визначте симптоми, які можуть свідчити про порушення дихання: надмірна пітливість, центральний ціаноз, робота додаткових м'язів або черевний тип дихання.
- Визначте ЧД – у нормі це 12-20 вдихів за хвилину.
- Оцініть спосіб дихання, глибину вдихів і перевірте, чи симетричні рухи грудної клітки.
- Зверніть увагу на надмірне наповнення шийних вен (наприклад, у разі тяжкої астми або напруженого пневмотораксу), наявність і прохідність плеврального дренажу тощо.
- Проведіть аускультацию і перкусію легень.
- Визначте положення трахеї – її зміщення може свідчити про напружений пневмоторакс, фіброз легень або наявність рідини в плевральній порожнині.

3. С – кровообіг (Circulation)

- Оцініть колір шкіри на відкритих частинах (кисті): синя, рожева, бліда або мармурова.
- Оцініть температуру кінцівок: холодні чи теплі.
- Оцініть капілярне наповнення – у нормі до 2 секунд. Повільніше капілярне наповнення може свідчити про знижену периферійну перфузію.
- Оцініть наповнення вен – можуть бути помірно наповнені або запалі в разі гіповолемії.
- Визначте частоту серцевих скорочень (ЧСС). Знайдіть периферійний пульс і пульс на великій артерії, оцініть його наявність, частоту, якість, регулярність і симетричність.
- Поміряйте АТ.
- Вислухайте тони серця.
- Зверніть увагу на інші симптоми, які свідчили б про зниження викиду серця, такі як порушення свідомості, олігурія (об'єм сечі <0,5 мл/кг/год).

4. D – порушення стану свідомості (Disability)

До частих причин порушень стану свідомості належать тяжка гіпоксія, гіперкапнія, ішемія мозку або застосування заспокійливих чи знеболювальних ліків.

- Оцініть зіниці (діаметр, симетричність і реакцію на світло).
- Швидко оцініть стан свідомості пацієнта за шкалою AVPU: Alert (орієнтується), Vocal (реагує на голос), Pain (реагує на біль), Unresponsive (не реагує на жодні подразники). Можна застосувати також шкалу Глазго (Glasgow Coma Scale).
- Визначте рівень глюкози, щоб виключити гіпоглікемію. Якщо рівень глюкози <3 ммоль/л, забезпечте внутрішньовенне введення 50 мл 20% розчину глюкози.

5. E – додаткова інформація (Exposure)

- Зберіть детальний анамнез у пацієнта, його рідних, друзів.
- Ознайомтесь із документацією пацієнта: перевірте показники життєвих параметрів та їх зміни в динаміці, перевірте, які ліки пацієнтові приписані та які він приймає.

Забезпечити венозний доступ шляхом виконання стандартної процедури венозної пункції з дотриманням заходів асептики/антисептики катетером для внутрішньовенної пункції, який ретельно фіксується пов'язкою.

Провести діагностику та диференційну діагностику невідкладних станів при ЦД.

На догоспітальному етапі прекома лікування не потребує, госпіталізація здійснюється до ендокринологічного відділення закладу, що надає спеціалізовану медичну допомогу і має відділення інтенсивної терапії.

Діабетична кома потребує лікування для відновлення і підтримання життєво важливих функцій організму. Регідратацію проводять у разі гіповолемічного шоку (АТ <70 мм рт. ст.) або анурії.

Використовують ізотонічний розчин натрію хлориду 0,9%, ≥20 мл/кг/год за правилами проведення інфузійної терапії на догоспітальному етапі.

У разі гіперлактацидемичної коми на тлі гіповолемічного шоку обов'язково внутрішньовенно крапельно ввести розчин натрію гідрокарбонату 4% 2 мл/кг. Інсулін на догоспітальному етапі не вводять.

У разі гіпоглікемічних станів:

У разі збереженої свідомості або одночасних жувальних і кашльових рефлексів можливе швидке введення через рот легкозасвоюваних вуглеводів.

У разі гіпоглікемії 3 рівня зі втратою свідомості з/або без судом (зокрема, з блюванням) ввести глюкагон.

У разі відсутності глюкагону, на тлі порушення свідомості, показане внутрішньовенне введення розчину 40% глюкози 0,2 мл/кг до виходу з коми, припинення судом.

У разі відновлення свідомості дати легкозасвоювані вуглеводи перорально. У разі збереження порушення свідомості і судом – повторити введення 40% глюкози до 5 мл/кг. Якщо порушення свідомості і судом зберігаються – продовжувати крапельне введення 5% глюкози під час транспортування пацієнта до стаціонару.

! NB! Протипоказано проводити на догоспітальному етапі інсулінотерапію і корекцію порушень обміну калію, а також вводити лужні розчини.

Госпіталізація

Усі пацієнти у невідкладних станах при ЦД підлягають терміновій госпіталізації. Пріоритетним завданням бригади екстреної (швидкої) медичної допомоги є транспортування пацієнтів до центру (відділення), де можливе надання спеціалізованої медичної допомоги.

Термінова госпіталізація пацієнта у визначені ЗОЗ за підозри на гострі ускладнення ЦД-1 зменшує кількість випадків незворотних порушень життєво важливих функцій організму на ранньому госпітальному етапі.

Необхідні дії. Обов'язкові:

Під час транспортування необхідно забезпечити моніторинг стану пацієнта, проведення лікувальних заходів і готовність до проведення реанімаційних заходів, транспортування здійснюється на транспортній дощці (ношах).

У разі відмови пацієнта або його законних представників від госпіталізації необхідно доповісти про це старшому черговому лікарю оперативно-диспетчерської служби та діяти за його вказівкою.

Будь-яку відмову від огляду, медичної допомоги, госпіталізації керівник бригади має зафіксувати в Kartі виїзду швидкої медичної допомоги (форма 110/о).

Спеціалізована медична допомога

Діагноз ЦД-1 встановлюють відповідно до критеріїв.

Рання діагностика ЦД 1 типу дає можливість своєчасно виявити захворювання, призначити адекватне лікування, запобігти ускладненням або відстрочити їх виникнення.

Необхідні дії:

Зібрати анамнез, звернути увагу на наявність захворювання на ЦД-1 у сім'ї.

Оцінити наявність загрозливих симптомів: спраги, полідипсії, поліурії, втрати маси тіла. Провести фізикальне обстеження.

Призначити лабораторні методи обстеження:

- Визначення рівня глюкози в крові.
- Визначення рівня глюкози і кетонів у сечі.
- Проведення перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ) за наявності показань.
- Провести диференційну діагностику ЦД 1 і 2 типів відповідно до критеріїв.

Лікування

Мета лікування пацієнта з ЦД 1 типу – досягнення цільового рівня глікемії та глікованого гемоглобіну (HbA_{1c} <7,0%) і максимальне зниження ризику розвитку ускладнень ЦД 1 типу.

Основні завдання індивідуального плану лікування пацієнтів із ЦД 1 типу:

- адекватна інсулінотерапія, що дає можливість досягти найкращого глікемічного контролю без частих гіпо- і гіперглікемії;
- корекція харчування; дозовані фізичні навантаження;
- відмова від шкідливих звичок;
- самоконтроль рівня глюкози крові (ГК) і навчання.

Пацієнтам із ЦД-1 рекомендується обирати метод введення інсуліну, урахувавши їх потреби й особисті вподобання.

Лікар-ендокринолог призначає інсулінотерапію в умовах спеціалізованого стаціонару.

Пацієнтам із ЦД-1 пероральні цукрознижувальні препарати (ПЦЗП) призначати не потрібно.

Лікування діабетичного кетоацидозу (ДКА) легкого ступеня проводять в ендокринологічному (за відсутності – у терапевтичному) відділенні, середнього й тяжкого ступеня – у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ).

Лікування гіпоглікемічної коми проводять у ВІТ.

Метою лікування гострих ускладнень ЦД-1 є якнайшвидше надання відповідної допомоги пацієнтам із ЦД-1 у закладах, що надають спеціалізовану стаціонарну допомогу.

Доведено, що досягнення та підтримання цільового рівня глікемії запобігає розвитку і/або прогресуванню ускладнень. Відсутні докази щодо ефективності використання ПЦЗП, зокрема метформіну, у поєднанні з інсулінотерапією в пацієнтів із ЦД-1. Розвиток гострих ускладнень ЦД-1 призводить до загрози життю пацієнта.

Необхідні дії. Обов'язкові:

Розробити індивідуальний план лікування (Панель 2).

При первинному встановленні діагнозу ЦД-1 запропонувати пацієнту стаціонарне лікування, а також комплексний обсяг допомоги при лікуванні діабету та, за можливості, цілодобовий доступ до консультацій.

Призначити пацієнту інсулінотерапію на засадах індивідуальної схеми багаторазових щоденних ін'єкцій (інтенсифікованої базис-болусної схеми):

- обрати метод введення інсуліну, урахувавши потреби й особисті вподобання пацієнта;
- навчити пацієнта і перевірити практичні навички в проведенні ін'єкцій інсуліну та умови зберігання препаратів інсуліну в домашніх умовах;
- попередити про загрозу розвитку гіпоглікемії, її симптоми, методи запобігання й усунення.

Призначити заходи із самоконтролю рівня ГК.

Призначити дієтотерапію; визначити кількість ХО для можливості проведення взаємозаміни продуктів.

Поінформувати пацієнта про те, що він може відчувати тимчасову часткову фазу ремісії (або «медовий місяць»), упродовж якої низької дози інсуліну (<0,5 Од/кг ваги тіла на добу) може бути достатньо для підтримання рівня HbA_{1c} <7%.

Ужити заходів із психосоціальної адаптації пацієнтів із ЦД-1, зокрема:

- емоційне підтримання пацієнта, а також членів його сім'ї;
- своєчасний доступ до лікаря-психіатра для лікування психічних розладів;
- за наявності впродовж тривалого часу незадовільних показників глікемічного контролю запропонувати скринінг на тривогу і депресію;

Індивідуальний план медичної допомоги при ЦД 1 типу

Панель 2

Прізвище, ім'я, по батькові (за наявності) пацієнта _____
 Дата складання _____
 Строк дії (зазвичай 1 рік із регулярним переглядом) _____
 Освітні заходи з ЦД, у тому числі призначення щодо харчування _____
 Схема інсулінотерапії _____
 Опис схеми і засобів самоконтролю _____
 Оцінка факторів судинного ризику з урахуванням рівнів екскреції альбуміну, куріння, контролю рівня глюкози в крові, АТ, повного ліпідного профілю (у тому числі ЛПВЩ і холестерину, ЛПНЩ і тригліцеридів), віку, сімейного анамнезу уражень судин, абдоминального ожиріння) _____
 Оцінка розвитку пізніх ускладнень _____
 Визначення засобів комунікації і частоти візитів до ендокринолога, а також оглядів суміжних спеціалістів (офтальмолога, нефролога, невролога, стоматолога) _____
 Дата обов'язкового наступного щорічного огляду _____
 Прізвище, ім'я, по батькові (за наявності) лікаря _____ (підпис)

- за підозри на тривожний стан або депресію негайно направити до медичного психолога / психіатра;
- оцінити стан когнітивних функцій, за наявності когнітивної дисфункції направити на консультацію до психолога;
- інформувати пацієнтів із уперше діагностованим ЦД про підтримання з боку держави та наявні державні програми для пацієнтів із ЦД.

Запропонувати наставництво та навчання самоконтролю рівня ГК з метою поліпшення самооцінки і глікемічного контролю.

Надати інформацію щодо стану здоров'я в разі ЦД, самоконтролю захворювання та лікування в доступній формі або у вигляді Інформаційного листа (Панель 3).

Направити пацієнта до «Школи самоконтролю хворих на цукровий діабет» (на момент діагностики захворювання, надалі щороку).

Оцінити ступінь виконання пацієнтом раніше наданих рекомендацій та призначень, за необхідності – вносити корективи.

У разі недосягнення цільового рівня глікемії упевнитись, що пацієнт дотримується наданих призначень, і контролювати сформовані практичні навички.

Направити пацієнта до ЗОЗ, що надає спеціалізовану стаціонарну медичну допомогу, у разі:

- неефективності терапії, недосягнення показників глікемічного контролю за виконання пацієнтом усіх призначень;
- гострих ускладнень ЦД-1;
- прогресування хронічних ускладнень ЦД-1, що не корегуються в амбулаторних умовах, або наявності супутніх захворювань, що не корегуються в амбулаторних умовах.

У випадку незадовільного контролю глікемії за допомогою багаторазових щоденних ін'єкцій розглянути можливість безперервної підшкірної інфузії інсуліну з використанням інсулінової помпи.

Рекомендувати постійну підшкірну інфузію інсуліну (інсулінову помпу) за умови, якщо інтенсифікована інсулінотерапія з використанням аналогів інсуліну неефективна – не вдається підтримувати рівень HbA_{1c} не вище 7,0% без розвитку гіпоглікемії, незважаючи на високий рівень самоконтролю. При гіпоглікемії рівня 1 чи 2 надати пацієнту, який може ковтати, будь-яку рідину, що містить глюкозу/сахарозу, в обсязі 1-2 ХО. Якщо гіпоглікемія спричинена інсуліном тривалої дії, особливо в нічний час, треба додатково вжити 1-2 ХО повільно засвоюваних вуглеводів (хліб, каша тощо). У разі гіпоглікемії рівня 3 пацієнтам зі зниженим рівнем свідомості, які не можуть безпечно приймати пероральне лікування, необхідно: ввести внутрішньом'язово глюкагон, контролювати відповідь через 10 хв, а потім ввести внутрішньовенно глюкозу, якщо рівень свідомості істотно не поліпшується; коли відновиться ковтання, дати пероральні вуглеводи. Пацієнтам із ДКА необхідно забезпечити баланс рідини, корекцію ацидозу, профілактику й лікування респіраторного дистрес-синдрому, набряку мозку, корекцію електролітного балансу, моніторинг серцевої діяльності.

За наявності хронічної больової діабетичної невропатії медична допомога надається згідно з відповідними галузевими стандартами медичної допомоги. Визначити наявність і провести оцінку хронічних ускладнень ЦД 1 типу: автономної невропатії, діабетичної ретинопатії, діабетичної нефропатії, проблем, пов'язаних із діабетичною стопою, судинного ризику та за необхідності скерувати пацієнта до відповідного фахівця.

Бажано:

Забезпечити надання інформаційних матеріалів (друкованих, аудіо-, відео-, в електронному вигляді) та здійснювати подальше підтримання пацієнта.

Надавати інформацію пацієнтам щодо громадських діабетичних організацій та їхні контактні дані.

Залучити пацієнта до участі в програмах немедикаментозної корекції (відмова від куріння, психологічна і фізична реабілітація).

Погальше спостереження

Пацієнти потребують щорічної оцінки ризику розвитку судинних ускладнень. Ті, у кого встановлено підвищений ризик, мають отримувати відповідні втручання і регулярно обстежуватися. Необхідно звернути увагу на альбумінурію, наявність ознак метаболічного синдрому, фактори умовного ризику (сімейний анамнез, порушення ліпідного профілю, підвищений АТ, уживання тютюнових виробів).

Пацієнти мають щороку обстежуватися для визначення уражень органів-мішеней, оцінки стану очей, нирок, нервів, стоп і артерій. За результатами оцінювання мають бути запропоновані відповідні втручання і/або направлення з метою зменшення прогресування хронічних ускладнень.

Необхідні дії. Обов'язкові:

Оцінити ступінь виконання пацієнтом раніше наданих рекомендацій і призначень, за необхідності – вносити корективи. У разі недосягнення цільового рівня глікемії упевнитись, що пацієнт дотримується наданих призначень, і контролювати сформовані практичні навички.

Проводити клінічний моніторинг рівня ГК (HbA_{1c}) кожні 3-6 міс, залежно від досягнутого рівня контролю ГК, стабільності контролю рівня ГК, змінити дози інсуліну або схеми введення.

Щонайменше 1 раз на рік мають бути проведені такі обстеження:

- визначення ліпідного профілю;
- аналіз сечі на альбумінурію або визначення співвідношення альбумін/креатинін сечі;
- визначення швидкості клубочкової фільтрації;
- обстеження очного дна з приводу діабетичної ретинопатії;
- обстеження нижніх кінцівок із приводу ішемії, невропатії, загального стану нижніх кінцівок;
- визначення індексу маси тіла, окружності талії;
- оцінка психологічного стану;
- оцінка сексуального здоров'я.

За результатами обстеження, за необхідності, скерувати пацієнта до відповідних фахівців до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу.

Опис етапів медичної допомоги

ЦД можна розділити на такі види:

- ЦД 1 типу (автоімунна деструкція клітин, як правило, призводить до абсолютного дефіциту інсуліну, у тому числі до прихованого автоімунного діабету в зрілому віці).
- ЦД 2 типу (прогресуюча втрата адекватної секреції інсуліну β -клітинами, часто на тлі інсулінорезистентності).
- Специфічні типи ЦД, спричинені іншими причинами, наприклад синдромами моногенного діабету (такими як ЦД новонароджених і молодих людей), екзокринними захворюваннями підшлункової залози (такими як муковісцидоз і панкреатит), а також ятрогенний діабет або ЦД, зумовлений хімічними речовинами (наприклад, при застосуванні глюкокортикоїдів, лікуванні ВІЛ/СНІДу або після трансплантації органів).
- Гестаційний ЦД (діабет, діагностований у II або III триместрі вагітності, у разі якщо не було чітко діагностовано діабет до гестації).

Стадії ЦД 1 типу наведені в таблиці 2.

Класичними симптомами діабету є спрага, полідипсія (підвищене споживання води), поліурія (збільшення діурезу) і втрата маси тіла.

Діабет можна діагностувати на основі визначення рівня глюкози в плазмі крові, критеріями є значення глюкози в плазмі натще (ГПН), або 2-годинне значення глюкози в плазмі (2-год-ГП) під час проведення перорального тесту на толерантність до глюкози (ПТГГ), або рівень HbA_{1c} (рис.).

Майже завжди наявні метаболічні зміни, такі як гіперглікемія (надмірний уміст глюкози в крові), значна глюкозурія (глюкоза в сечі) і кетонурія (надмірний уміст кетонових тіл у сечі).

На момент встановлення діагнозу приблизно 25% пацієнтів мають ДКА. В осіб із тяжкими симптомами діагноз може бути підтверджений шляхом випадкового визначення концентрації глюкози в плазмі $\geq 11,1$ ммоль/л. ПТГГ зазвичай не є доцільним у пацієнтів із симптомами.

У незвичайних ситуаціях, коли немає симптомів, але концентрація глюкози в плазмі $\geq 11,1$ ммоль/л, рекомендується проводити тест на рівень ГПН і/або для підтвердження діагнозу може знадобитися ПТГГ. Вимірювання рівня ГПН має здійснюватися як мінімум через 8 год без споживання калорій. Якщо концентрація глюкози в плазмі $\geq 7,0$ ммоль/л, це може підтвердити діагноз. ПТГГ: пероральний прийом 1,75 г глюкози/кг маси тіла (максимум 75 г глюкози) з вимірюванням рівнів глюкози до і через 2 год після прийому глюкози. Діагноз підтверджується у разі концентрації глюкози в плазмі $\geq 11,1$ ммоль/л у крові, зібраної через 2 год після введення глюкози.

Порушення регуляції глюкози (метаболічний стан проміжний між нормальним гомеостазом і діабетом) спостерігають у двох формах: порушення толерантності до глюкози (концентрація глюкози в плазмі крові натще $< 7,0$ ммоль/л і концентрація глюкози в плазмі $\geq 7,8$ ммоль/л, але $< 11,1$ ммоль/л через 2 год після споживання глюкози); порушення глікемії натще (концентрація глюкози в плазмі натще $\geq 5,6$ ммоль/л, але $< 7,0$ ммоль/л, концентрація глюкози в плазмі $< 7,8$ ммоль/л через 2 год після споживання глюкози).

Порушення толерантності до глюкози та порушення глікемії натще є категоріями ризику майбутнього діабету і/або серцево-судинних захворювань у дорослих, а не клінічними категоріями.

Додатково для визначення ЦД 1 типу в дорослих достатньо визначити тільки антитіла до глютамінооксилої декарбоксілази. Якщо вони відсутні, тоді додатково необхідно визначити антитіла до острівцевої тирозинфосфатази (IA-2) і антитіла до цинкового транспортера (ZNT8).

Диференційна діагностика ЦД-1 і ЦД-2

Особі з порушеннями регуляції глюкози і/або безсимптомною м'якою гіперглікемією можуть мати ЦД не 1 типу (наприклад, ранній початок ЦД 1 типу, інші синдроми резистентності до інсуліну, діабет у молодому віці і молекулярні/ферментативні порушення; табл. 3).

ЦД-1 сумнівний, якщо пацієнт:

- має сімейну історію діабету;
- має ожиріння на момент перших проявів захворювання;
- має африканське або азіатське походження;
- має потребу в інсуліні $< 0,5$ Од/кг ваги тіла на добу поза частковою фазою ремісії;
- не потребує інсулінотерапії;
- рідко або ніколи не мав кетонових тіл у сечі (кетонурія) під час епізодів гіперглікемії;
- має ознаки резистентності до інсуліну (наприклад, акантоз);
- має пов'язані порушення функцій, такі як захворювання очей, глухота чи інші системні захворювання або синдроми.

	Стадія 1	Стадія 2	Стадія 3
Характеристики	Автоімунна Нормоглікемія Пресимптоматична	Автоімунна Дисглікемія Пресимптоматична	Уперше діагностована гіперглікемія Симптоматична
Діагностичні критерії	Наявність антитіл Немає ПГН і ПТГ	Наявність антитіл Дисглікемія ПГН або ПТГ ГПН – 100-125 мг/дл (5,6-6,9 ммоль/л) 2-годинний ПГ 140-199 мг/дл (7,8-11,0 ммоль/л) HbA_{1c} 5,7-6,4% (39-47 ммоль/моль)	Клінічні симптоми Діабет за стандартними критеріями

Примітки. ПГН – порушення рівня глюкози натще; ПТГ – порушення толерантності до глюкози; ГПН – глюкоза плазми натще; ПГ – постпрандіальна глюкоза.

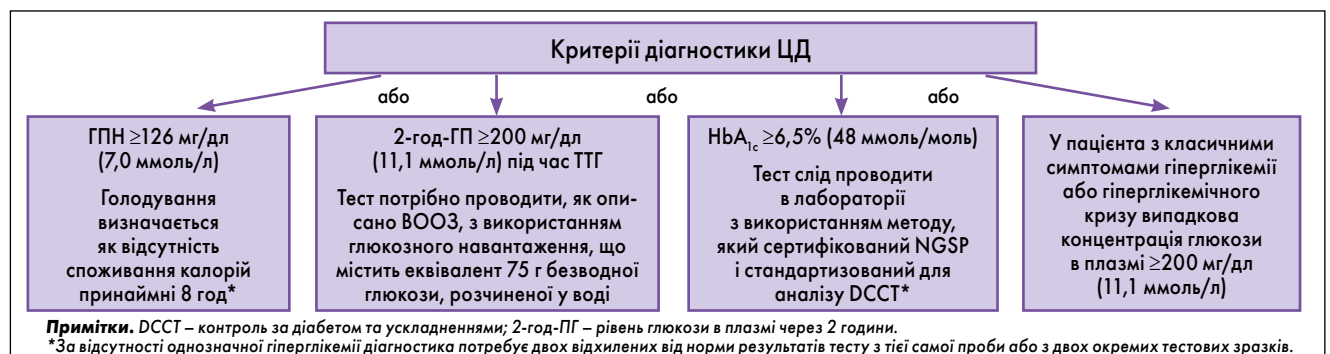


Рис. Критерії діагностики ЦД

Продовження на стор. 18.

Панель 3

Інформаційний лист для пацієнта з ЦД 1 типу

З метою запобігання виникненню ускладнень усім пацієнтам необхідно постійно здійснювати самоконтроль ЦД 1 типу, а саме:

- Дотримуватися дієти та контролювати вміст вуглеводів і жирів у раціоні харчування.
- Здійснювати контроль рівня глюкози крові згідно з рекомендаціями лікаря.
- Відмовитися від вживання тютюнових виробів, зловживання алкоголем.
- Регулювати фізичні навантаження.
- Здійснювати належний догляд за ступнями.
- Контролювати рівень АТ.
- Здійснювати контроль маси тіла і намагатися нормалізувати її.
- Рівень HbA_{1c} потрібно визначити щонайменш двічі на рік. Щонайменш 1 раз на рік проходити такі обстеження:
- Визначення ліпідного профілю.
- Проведення аналізу сечі на альбумінурію.
- Визначення рівня креатиніну сироватки крові, співвідношення альбумін/креатинін (САК) у першій ранковій сечі і швидкості клубочкової фільтрації.
- Обстеження очного дна з приводу діабетичної ретинопатії.
- Обстеження нижніх кінцівок із приводу ішемії, невропатії, загального стану нижніх кінцівок.
- Консультації спеціалістів за наявності показань (офтальмолога, нефролога, ін.).
- Визначення індексу маси тіла, обхвату талії.
- Визначення психологічного стану.
- Перевірка сексуального здоров'я.

Цукровий діабет 1 типу в дорослих: Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 15.

Відповідність даних пре- і постпрандіального рівня глюкози плазми цільовому значенню HbA_{1c} наведена в таблиці 4.

Інсуліноterapia

Більшість пацієнтів із ЦД 1 типу потрібно лікувати за допомогою декількох щоденних ін'єкцій прандіального і базального інсуліну або безперервної підшкірної інфузії інсуліну. Зазвичай потреба в інсуліні може бути визначена на основі маси тіла пацієнта, при цьому типові дози становлять від 0,4 до 1,0 Од/кг/добу. Під час статевого дозрівання, вагітності та певних захворювань існує потреба у збільшенні дози інсуліну. Рекомендована типова стартова доза для лікування метаболічно стабільних пацієнтів із ЦД 1 типу становить 0,5 Од/кг/добу, причому половину цієї дози потрібно вводити у вигляді прандіального інсуліну і використовувати для контролю рівня глюкози в крові після їди, іншу половину – у вигляді базального інсуліну для контролю глікемії в період між прийомами їжі.

Пацієнти з ЦД 1 типу для зниження ризику гіпоглікемії можуть використовувати аналоги інсуліну швидкої дії.

Типові схеми багаторазових ін'єкцій інсуліну в пацієнтів із ЦД 1 типу поєднують введення інсулінів короткої дії (прандіальні) перед уживанням їжі з ін'єкціями інсуліну тривалішої дії (базальний), як правило, на ніч. Дозу базального інсуліну титрують до досягнення цільового рівня глікемії натще. Підвищення рівня глікемії після їди краще контролювати за допомогою своєчасного введення прандіального інсуліну. Оптиміальний час введення прандіального інсуліну варіює залежно від фармакокінетики препарату, рівня глюкози в крові перед їжею та споживання вуглеводів. Отже, рекомендації щодо введення інсуліну мають бути індивідуальними.

Ін'єкції інсуліну на час прийому їжі мають забезпечуватися у вигляді ін'єкцій немодифікованого (розчинного) інсуліну або аналогів інсуліну швидкої дії перед основними прийомами їжі. Аналоги інсуліну швидкої дії рекомендовано

в тому числі використовувати в таких клінічних випадках: за наявності нічної чи пізньої гіпоглікемії між прийомами їжі; у тих, у кого вони дають можливість досягти цільового рівня контролю глюкози в крові без перекусів між основними прийомами їжі і це є необхідним або бажаним. Базове постачання інсуліну (у тому числі нічного) має забезпечуватися шляхом використання ізофан-інсуліну (НПХ) або аналогів інсуліну тривалої дії.

Аналоги інсуліну тривалої дії в тому числі рекомендовано використовувати в таких випадках: нічна гіпоглікемія є проблемою на інсуліні НПХ; вранішня гіперглікемія на інсуліні НПХ призводить до складного контролю денного рівня глюкози в крові.

Схеми інсуліну двічі на день мають використовуватися тими пацієнтами, які вважають кількість щоденних ін'єкцій важливим питанням якості життя: двофазні препарати інсуліну (премікси) часто є препаратами вибору за цих обставин; премікс, двофазний аналог інсуліну швидкої дії, може бути корисним тим, хто схильний до гіпоглікемії в нічний час; такі схеми двічі на день можуть також допомогти тим, кому складно дотримуватися часу обідньої ін'єкції інсуліну, а також пацієнтам із труднощами в навчанні, яким може знадобитися допомога інших.

У разі значних змін із дня на день типу харчування і фізичної активності через умови праці та відпочинку потрібен ретельний і детальний моніторинг їх самоконтролю і схем ін'єкцій інсуліну. Є потреба в розгляді незвичайних типів і комбінацій усіх необхідних препаратів.

У пацієнтів, в яких передбачаються періоди голодування або сну після їди (наприклад, під час релігійних свят і постів або після нічної зміни), необхідно розглянути аналог інсуліну швидкої дії перед їдою.

У пацієнтів із хаотичним і важко передбачуваним контролем рівня глюкози в крові (гіпер- і гіпоглікемія в будь-який час), а не зміною в раніше оптимізованій схемі інсуліну, треба враховувати таке: ресуспендування інсуліну і техніку введення інсуліну; місця ін'єкцій; навички самоконтролю та самообслуговування; характер способу життя; психологічні і психосоціальні труднощі; можливі органічні причини, такі як гастропарез.

Безперервна підшкірна інфузія інсуліну (або інсулінова помпа) рекомендується як варіант за умови, що мультидозова інсуліноterapia була невдалою або пацієнт ставиться до лікування відповідально і компетентно.

ПЦЗП, як правило, не мають використовуватися для лікування ЦД-1.

Характеристика препаратів інсуліну подана в таблиці 5.

Введення інсуліну

Пацієнти, які застосовують ін'єкційний інсулін, потребують доступу до засобів введення інсуліну, які забезпечують їм оптимальне самопочуття, часто з використанням одного або більше типу ін'єкційних інсулінових шприц-ручок.

Ін'єкції інсуліну необхідно робити глибоко в підшкірну жирову клітковину. Щоб добитися цього, мають бути доступні голки відповідної для пацієнта довжини.

Пацієнти мають бути поінформовані, що черевна стінка є терапевтичним вибором для ін'єкцій інсуліну перед їдою.

Пацієнти мають бути поінформовані, що суспензійний інсулін розширеної дії, наприклад інсулін-ізофан (НПХ), може забезпечити триваліший профіль дії у разі введення в підшкірну тканину стегна, а не в руку або черевну стінку.

Пацієнтам необхідно рекомендувати використовувати одну анатомічну ділянку для ін'єкцій у той самий час доби, але зі зміщенням місця ін'єкції в шкіру в цій ділянці.

Пацієнти мають бути забезпечені відповідними контейнерами для збору використаних голок. Потрібно домовитися щодо утилізації цих контейнерів.

Треба перевіряти стан місця ін'єкції, а також проводити контроль рівня глюкози в крові.

Базисні рівні інсуліну в пацієнтів із ЦД-1 наведено в таблиці 6.

Стан	Доза інсуліну
Період ремісії	<0,5 МО/кг/доба
Дорослі	0,5-1,0 МО/кг/доба
Тривала декомпенсація	2,0-2,5 МО/кг/доба

Моніторинг глікемічного контролю

Метою довготривалого глікемічного контролю рівня HbA_{1c} для більшості невагітних дорослих становить <7% (53 ммоль/моль) без гіпоглікемії. Контролювати рівень HbA_{1c} необхідно 2-4 рази на рік (можливий частіший контроль за тривалої декомпенсації вуглеводного обміну). Прагнення досягти низького рівня HbA_{1c} може призвести до підвищеного ризику гіпоглікемії, а високий рівень HbA_{1c} – до розвитку хронічних мікросудинних ускладнень.

Оптимальною метою короткотривалого глікемічного контролю натще є рівень глюкози в крові 4,5-7,5 ммоль/л і після прийому їжі – <10 ммоль/л.

Пацієнтів потрібно заохочувати проводити вимірювання рівня глюкози в крові не менше 4 разів на добу. Моніторинг вмісту глюкози в сечі менш ефективний.

Пацієнтам, які використовують схеми багаторазових щоденних ін'єкцій, необхідно рекомендувати корегувати дозу інсуліну після вимірювання глюкози в крові до їди, перед сном та іноді вночі.

Пацієнтам із частими гіпоглікеміями або гіперглікеміями можна запропонувати безперервний моніторинг рівня ГЛК.

Результати безперервного моніторингу глікемічного контролю показують варіабельність глікемії, яку не відображає рівень HbA_{1c} . Тому саме показники, отримані в результаті безперервного моніторингу рівня глюкози – TIR (час у цільовому діапазоні) і TBR (час нижче діапазону), рекомендують використовувати в поєднанні з рівнем HbA_{1c} для оптимального моніторингу глікемічного контролю.

Необхідно забезпечити можливість навчання пацієнтів із ЦД 1 типу узгодженню дози прандіального інсуліну зі спожитими вуглеводами, а також правильному вживанню вуглеводів, контролю рівня глюкози в крові перед початком їди та передбачуваній фізичній активності.

Вимагати ведення щоденника самоконтролю рівня ГЛК для досягнення цільових параметрів компенсації вуглеводного обміну і зменшення частоти епізодів гіпоглікемії.

Друкується в скороченні.

Продовження – у наступному номері.

Текст адаптовано та уніфіковано відповідно до стандартів тематичного випуску медичної газети «Здоров'я України».

Повний текст Уніфікованого протоколу дивіться за посиланням: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/43348-dn_151_26012023_dod.pdf

Таблиця 3. Диференційна діагностика ЦД-1 і ЦД-2

Ознака	ЦД 1 типу	ЦД 2 типу
Вік пацієнта під час дебюту захворювання	Частіше до 25-30 років	Частіше після 35-40 років
Характер початку захворювання	Раптовий (швидкий)	Поступовий (часто виявляється випадково)
Ожиріння	Немає	Наявне у 60-80% пацієнтів
Динаміка маси тіла після маніфестації ЦД	Різде схуднення від моменту початку захворювання	Можлива незначна втрата маси тіла
Випадки захворювання в родині	Можливі	Наявні
Асоціація з HLA-галлотипами (B8, DR3, B15, DR4)	Є	Немає
Поєднання з аутоімунними захворюваннями	Частіше є	Немає
Антитіла до острівців підшлункової залози	Визначаються	Не визначаються
Антитіла до декарбоксилази глютамінової кислоти	Визначаються	Не визначаються
Уміст інсуліну і с-пептиду в плазмі крові	Знижений або не виявляється	Нормальний або підвищений
Схильність до кетозу	Є	Немає
Потреба в інсуліні	Є (інсулін життєво необхідний)	Немає
Позитивний ефект від застосування ПЦЗП	Відсутній	Наявний

Таблиця 4. Відповідність даних пре- і постпрандіального рівня глюкози плазми цільовому значенню HbA_{1c}

HbA_{1c} , %	Глюкоза плазми перед прийомом їжі (натще), ммоль/л	Глюкоза плазми через 2 год після прийому їжі (постпрандіальна глікемія), ммоль/л
<6,5	<6,5	<8,0
<7,0	<7,0	<9,0
<7,5	<7,5	<10,0
<8,0	<8,0	<11,0

Таблиця 5. Характеристика препаратів інсуліну

Вид інсуліну	Міжнародна непатентована назва	Початок дії	Пік дії	Максимальна тривалість дії
Інсуліни та аналоги інсулінів короткої дії	Інсулін людський. Інсулін аспарт. Інсулін глюлізин. Інсулін лізпро	30 хв 10-20 хв 10-20 хв 15 хв	1-4 год 1-3 год Відсутні дані 30-70 хв	5-9 год 3-5 год Відсутні дані 2-5 год
Інсуліни та аналоги середньої тривалості дії (інсулін НПХ)	Інсулін людський	30-90 хв	2-12 год	11-24 год
Комбіновані препарати інсулінів і аналогів короткої та середньої тривалості дії	Інсулін людський. Інсулін лізпро. Інсулін аспарт	0-1,5 год 15 хв 10-20 хв	1-8,5 год 30-70 хв 1-4 год	12-24 год 13-22 год 24 год
Комбіновані препарати інсулінів і аналогів короткої дії з інсулінами середньої і тривалої дії	Інсулін аспарт/деглюдек	Після введення	72 хв	>24 год
Аналоги інсуліну тривалої дії	Інсулін гларгін 100 Од/мл Інсулін гларгін 300 Од/мл Інсулін детемір Інсулін деглюдек	Після введення Після введення Після введення Після введення	Відсутній Відсутній Відсутній Відсутній	<24 год <36 год <24 год (залежно від дози) ¹ >42 год (залежно від дози) ¹

Примітки. ¹ – при введенні в дозі 0,2-0,4 Од/кг маси тіла 50% максимальний ефект розвивається через 3-4 год, тривалість – приблизно 14 годин.

АЙЛАР®

ІНСУЛІН ГЛАРГІН

КОНТРОЛЬ ГЛІКЕМІЇ ЗА СУЧАСНИМИ БІОТЕХНОЛОГІЯМИ



- ✓ біосиміляр оригінального лікарського засобу¹
- ✓ використовується в схемах інсулінотерапії для лікування ЦД у дорослих, підлітків та дітей віком від 2 років²
- ✓ 5 років застосування на фармацевтичному ринку України³

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Айлар®(Ilgar®):

Склад: діюча речовина: інсулін гларгін. Лікарська форма: Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група:** Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ А10А Е04. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 2 років. **Противоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу лікарського засобу. **Застосування у період вагітності та годування груддю.** Препарат Айлар® можна призначати під час вагітності, якщо у цьому є потреба. Жодних метаболічних ефектів, спричинених проникненням інсуліну гларгіну в організм новонародженого/немовля із грудним молоком, не очікується. **Діти.** Застосовується дітям віком від 2 років. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну набагато перевищує потребу у ньому. Як і при застосуванні будь-яких інших препаратів інсуліну, у місці ін'єкційного введення можуть виникати розлади шкіри та підшкірної клітковини – ліподистрофія та амілоїдоз шкіри, внаслідок чого швидкість всмоктування інсуліну у місці ін'єкції зменшується. Постійна зміна місця ін'єкції в межах ділянки ін'єкції може допомогти зменшити або запобігти цим реакціям. **Особливості застосування.** Айлар® не є препаратом вибору для лікування діабетичного кетоацидозу. Замість нього у таких випадках рекомендується внутрішньовенне введення звичайного (регуляр) інсуліну. Якщо у результаті лікування не вдається досягти достатнього контролю рівня глюкози або спостерігається тенденція до збільшення епізодів гіпо- чи гіперглікемії, перед тим як змінювати дозування препарату, слід перевірити, чи дотримується хворий рекомендацій щодо режиму лікування, місця введення препарату, належної техніки ін'єкційного введення, а також оцінити інші важливі фактори, які впливають на ефективність лікування. Перед використанням шприц-ручки слід уважно прочитати інструкцію з її застосування. Айлар® потрібно використовувати відповідно до інструкції. Докладну інформацію про особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Айлар®. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці! **Невідкриті картриджі.** Зберігати при температурі від +2 °С до +8 °С (у холодильнику). Не заморозувати! **Умови зберігання див. у розділі «Термін придатності».** **Упаковка.** По 3 мл у картриджі. По 5 картриджів у блістері, по 1 блістеру в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Біокон Байолоджикс Лімітед, Bioson Biologics Limited. АТ «Фармак». Р.П. № UA\15749\01\01, наказ МОЗ України № 56, зміни внесені наказом МОЗ України № 1053 від 20.06.2022 р. Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування дивіться в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Айлар®.

1. Оригінальним лікарським засобом є Лантус, ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Айлар®(Ilgar®). 3. За даними PROXIMA RESEARCH 2023.

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.

Тел.: +38 (044) 496-87-87; e-mail: info@farmak.ua; веб-сайт: www.farmak.ua

УКР/ПРОМО/04/2023/АЙЛ/Л/001



Можливості фармакологічної профілактики і корекції нейрокогнітивних розладів і деменції

У людини з віком розмір головного мозку, його васкуляризація та когнітивні функції змінюються. Описані процеси відбуваються на молекулярному і морфологічному рівнях. Так, об'єм головного мозку та його вага зникаються приблизно на 5% кожні 10 років починаючи із 40 і до 70 років, при нормальному старінні мієлінові оболонки пошкоджуються в 40 років (Peters R., 2006). Певні фактори можуть посилювати вираженість цих процесів і призводити до нейрокогнітивних розладів (НКР) і деменції.

Ключові слова: деменція, хвороба Альцгеймера, екстракт гінґко білоба, когнітивні розлади, профілактика, Тебокан, цукровий діабет, судинні порушення, Монреальська шкала, EGb 761®, COVID-19, шум у вухах, запаморочення.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), в усьому світі налічується приблизно 50 млн осіб із деменцією і майже 10 млн нових випадків захворювання реєструють щороку. За прогнозами, у 2030 р. на деменцію страждатиме приблизно 82 млн світової популяції, а до 2050 року ця цифра зросте майже вдвічі. З огляду на такі невтішні прогнози, не дивно, що ВООЗ визнала деменцію однією з пріоритетних проблем охорони громадського здоров'я і розробила глобальний план із контролю цього захворювання (ВООЗ, 2020).

Причини й механізми розвитку НКР і деменції

Незважаючи на те що вік є одним із найважливіших відомих факторів ризику розвитку деменції, НКР при старінні не є неминучими. І навпаки, молодий вік не виключає вірогідність деменції – у 9% усіх випадків захворювання симптоми манифестують у віці до 65 років (ВООЗ, 2020).

Спектр захворювань, на тлі яких розвиваються НКР, доволі широкий. Це (Дзяк Л.А., 2021):

- нейродегенеративні захворювання, зокрема хвороба Альцгеймера (ХА);
- серцево-судинна патологія та захворювання головного мозку;
- дисметаболическі розлади;
- змішані судинно-дегенеративні захворювання;
- нейроінфекції та демієлінізуючі захворювання нервової системи;
- черепно-мозкові травми та їх наслідки;
- пухлини головного мозку;
- розлади ліквородинаміки, у тому числі нормотензивна гідроцефалія.

Деякі з цих захворювань більш поширені в популяції, і, відповідно, їх роль у розвитку НКР вагоміша. Так, згідно з результатами міжнародних епідеміологічних досліджень, судинна патологія – третя за поширеністю причина деменції в осіб похилого і літнього віку після ХА і дегенеративного процесу з тільцями Леві. Судинна деменція може розвинути на тлі артеріальної гіпертензії (АГ), гіперліпідемії, ішемічної хвороби серця (ІХС), цукрового діабету (ЦД) або в разі поєднання цих патологій.

У низці досліджень оцінювали взаємозв'язок між кардіоваскулярною патологією і ризиком розвитку деменції.

! Було встановлено, що в 55-70% пацієнтів, які перенесли судинну катастрофу (гіпертонічний криз, транзиторну ішемічну атаку, інсульт, інфаркт), протягом 5 років після події спостерігали значні когнітивні порушення: зниження пам'яті, уваги, дезорієнтацію в часі й просторі, прогресування АГ та іншої соматичної патології, поведінкові та тривожно-депресивні розлади.

До розвитку НКР призводять не лише судинні катастрофи, а навіть наявність факторів кардіоваскулярного ризику. Так, згідно з даними, отриманими Н.С. Дієнер, у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком висока ймовірність розвитку в майбутньому не лише серцево-судинних подій, але й деменції (Diener H.C., 2018). Своєю чергою, Kaffashian та співавт. встановили, що наявність факторів кардіоваскулярного ризику в середньому віці є потужним предиктором розвитку деменції впродовж наступних 10 років (Kaffashian S. et al., 2017).

Згодом усі ці стани призводять до хронічної ішемії головного мозку (ХІГМ), раніше відомої як дисциркуляторна енцефалопатія. Цим терміном називають повільно прогресуючу

порушення мозкового кровообігу багатовогнищового або дифузного характеру, зумовлене поступовим накопиченням ішемічних і вторинних дегенеративних змін у головному мозку, що є наслідком повторних епізодів ішемії. Розвиток ХІГМ треба запідозрити в усіх пацієнтів із судинними факторами ризику і симптомами, що вказують на зниження когнітивної функції.

Патогенез зниження когнітивної функції при ЦД не менш складний і охоплює:

- порушення утилізації мозком глюкози внаслідок гіпоглікемії і значної варіативності глікемії;
- структурні зміни в головному мозку, які прогресують у часі (ураження гіпокампа, зниження щільності сірої речовини, зміни в мікроструктурі білої речовини, прогресування атрофії кори);
- формування «парадигми діабетичного мозку», яка розвивається поступово, манифестує у вигляді астенії та емоційних розладів, а в подальшому призводить до виражених НКР (Soares et al., 2012).
- хронічну ішемію мозку, апогеєм якої є інсульт, і макроваскулярні ускладнення, відповідні за розвитком АГ, ІХС та інфаркту.

Інфекційні захворювання, зокрема SARS-CoV-2-інфекція, також підвищують ризик розвитку НКР, адже вони спричиняють ендотеліальні ураження, які призводять до цереброваскулярних і неврологічних порушень (Sardu C. et al., 2020). Систематичний огляд довгострокових симптомів, які спостерігають у пацієнтів після перенесеного COVID-19, виявив, що зниження пам'яті та когнітивний дефіцит виникають у 30-40% пацієнтів (Nasseri et al., 2021). Варто зауважити, що розвиток і прогресування НКР під час пандемії пов'язані не лише з інфікуванням SARS-CoV-2, але й із соціальною ізоляцією та впливом стресу (Peavy et al., 2012). Відомо, що тривале обмеження спілкування наживо з родичами і друзями є одним із предикторів когнітивного дефіциту, тоді як соціальна активність запобігає зниженню когнітивної функції. Van Tiburg та співавт. опитали 1679 осіб похилого віку і виявили в них достовірне підвищення рівня самотності впродовж локадауну (Van Tiburg et al., 2020).

Таким чином, лікарю-практику необхідно пам'ятати, що НКР – це не синонім ХА, а багато ширше поняття, чий судинні та інфекційні (SARS-CoV-2) причини доволі поширені в загальній популяції.

Симптоми і прояви НКР і деменції

Під НКР розуміють зниження порівняно з преморбідним рівнем однієї або декількох вищих мозкових функцій, що забезпечують процеси сприйняття, збереження, перетворення і передачі інформації (DSM-5; Діагностичне і статистичне керівництво з психічних розладів-5). Потрібно зауважити, що за відсутності адекватного менеджменту НКР прогресують, що формує так звані неврологічний континуум розвитку деменції.

Неврологічний континуум складається з кількох етапів (ранній – доклінічний, переддементний і стадія деменції), відповідно, спектр НКР при старінні можна підрозділити на:

- легкі НКР (наприклад, вікові зміни, синдром легких НКР);
- помірні (синдром помірних НКР);
- тяжкі (деменція) розлади.

Легкий НКР є клінічно важливою патологією і вважається проміжним станом між фізіологічним процесом старіння мозку і деменцією. Розмежування між природним старінням мозку і легким НКР залишається

клінічно складним, оскільки за обох цих станів не виявляють відхилень від норми під час оцінки за допомогою рутинних тестів. Простіше кажучи, легкий НКР – це стан, який ще не може діагностувати лікар, але вже помічає сам пацієнт, тому такий стан ще називають суб'єктивним НКР. Особи з легким НКР можуть скаржитися на те, що почали менш ефективно працювати чи навчатися; водночас це не супроводжується порушенням функцій або зниженням активності повсякденного життя (Kandiah N. et al., 2021).

Симптоми помірних і тяжких НКР вираженіші і можуть виявлятися за допомогою стандартних опитувальників і тестів. Діагностичні критерії помірних і тяжких НКР відображені в таблиці.

Прояви НКР варіюють залежно від причини їх виникнення. Так, зниження когнітивної функції в пацієнтів із ХІГМ може супроводжуватися (Фролова М., 2020):

- головним болем;
- погіршенням пам'яті;
- зниженням уваги;
- безсонням;
- емоційною нестабільністю;
- запамороченням;
- поганою координацією;
- хиткою ходою;
- дзвоном або шумом у вухах (тинітус).

Діагностика НКР і деменції

Рання діагностика НКР є основою успішного лікування і запобігання прогресуванню неврологічного континууму розвитку деменції. Першим спеціалістом, який може виявити легкі й помірні НКР, є сімейний лікар. Саме він має довірчі і тривалі стосунки з пацієнтом, обізнаний щодо наявності в нього факторів ризику і може проводити активний скринінг населення, а в разі виявлення порушень направляти пацієнтів до невролога і психіатра.

Для виявлення НКР різної тяжкості створено прості й швидкі опитувальники: Коротка шкала оцінки психічного статусу (Mini-Mental Scale Examination – MMSE) і Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment – MoCA).

Шкала MoCA зручніша для виявлення порушень на початкових етапах, і саме її краще за все використовувати для первинної діагностики НКР в осіб віком старше 60 років і пацієнтів будь-якого віку з груп ризику розвитку НКР. Обстеження пацієнта за допомогою MoCA триває приблизно 10 хвилин. Шкала має ранжування, яке дає можливість не лише виявити НКР, але й оцінити їх тяжкість.

Таблиця. Діагностичні критерії тяжкого і помірного НКР (DSM-5)

Тяжкий НКР	Помірний НКР
<p>A. Наявність вираженого зниження когнітивної функції проти вихідного рівня в ≥1 домені (увага, виконавчі функції, навчання і пам'ять, мова, перцептуально-моторні здібності або соціальне впізнавання) на таких підставах:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Пацієнт, обізнаний близькі або лікуючий лікар пацієнта зазначають суттєве зниження когнітивних функцій і 2. Виявляють виражені їх порушення, переважно підтверджені під час стандартизованого нейропсихологічного тестування або, за його відсутності, у процесі іншої кількісної клінічної оцінки 	<p>A. Наявність помірного зниження когнітивної функції проти вихідного рівня в ≥1 домені (увага, виконавчі функції, навчання і пам'ять, мова, перцептуально-моторні здібності або соціальне впізнавання) на таких підставах:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Пацієнт, обізнаний близькі або лікуючий лікар пацієнта зазначають легке зниження когнітивних функцій і 2. Виявляють помірні їх порушення, переважно підтверджені під час стандартизованого нейропсихологічного тестування або, за його відсутності, у процесі іншої кількісної клінічної оцінки
<p>B. Когнітивний дефіцит знижує незалежність у побуті (тобто як мінімум потрібна допомога у складних продуктивних рутинних діях, наприклад під час оплати рахунків або потреба в контролі прийому ліків)</p>	<p>B. Когнітивний дефіцит не знижує незалежність у побуті (тобто пацієнт може здійснювати складні продуктивні рутинні дії: оплату рахунків, контроль прийому ліків, але це потребує чималих зусиль, компенсаторних стратегій або зміни звичок)</p>
<p>C. Когнітивний дефіцит не може бути пов'язаний виключно з розвитком деліріїю</p>	
<p>D. Когнітивний дефіцит не пов'язаний із наявністю в пацієнта інших захворювань (наприклад, затяжної депресії або шизофренії)</p>	

Лікування НКР і деменції

Фармакотерапія НКР і деменції має бути:

- ранньою, тобто починатися якомога раніше після виявлення зниження когнітивної функції, в ідеалі на етапі легких НКР;
- тривалою (не менше 1-2 років), а часто – пожиттєвою;
- комплексною, за допомогою як препаратів для корекції та усунення причинних факторів (антигіпертензивні препарати, цукрознижувальні засоби, статини та ін.), так і засобів, безпосередньо спрямованих на профілактику прогресування НКР (EGb 761®, інгібітори ацетилхолінестерази, мемантин).

EGb 761®: механізм дії та показання

Одним із засобів, який можна застосовувати при НКР незалежно від їхньої етіології, є EGb 761® (Тебокан) – оригінальний високостандартизований екстракт гінґко білоба з достатньою доказовою базою доцільності його застосування при НКР будь-якої тяжкості, що знайшло своє відображення в рекомендаціях Всесвітньої федерації товариств біологічної психіатрії (WFSBP) і настанов із лікування деменції таких провідних країн, як Швейцарія, Чехія і Німеччина.

Рецептори до EGb 761® містяться у фронтальній корі, смугастому тілі, гіпокампі і мозочку, а ефективність високостандартизованого екстракту гінґко білоба пояснюється сукупністю його фармакодинамічних ефектів, зокрема:

- покращенням мозкового кровообігу і забезпеченням мозку киснем і глюкозою;
- нормалізацією обміну речовин у клітинах, реологічних властивостей крові і мікроциркуляції;
- зменшенням проникності судинної стінки (протинабряковий ефект як на рівні головного мозку, так і на периферії);
- антиоксидантною та антигіпоксичною дією;
- нормалізацією вивільнення, повторного поглинання і катаболізму нейромедіаторів (норепінефрину, дофаміну, ацетилхоліну) та їхньої здатності зв'язуватися з рецепторами;
- запобіганням агрегації еритроцитів, гальмуванням фактора активації тромбоцитів;
- антитромботичною дією (за рахунок стабілізації мембран тромбоцитів і еритроцитів, впливу на синтез простагландинів, зниження дії біологічно активних речовин і тромбоцит-активуючого фактора);
- стимуляцією продукування ендотеліально-залежного послаблюючого фактора (оксид азоту – NO).

Ексклюзивне право на молекулу EGb 761® належить світовому лідеру в галузі фітотерапії – компанії Dr. Willmar Schwabe Pharmaceuticals. Незалежна в 5-му поколінні сімейна компанія Dr. Willmar Schwabe Pharmaceuticals розробляє та виробляє оригінальні патентовані лікарські засоби на рослинній основі з 1866 року. Компанія має безліч

представництв у провідних країнах Європи і світу; офіційним представником в Україні виступає компанія «Альпен Фарма АГ». Пакує продуктів цієї компанії складається з кількох лікарських засобів, активною діючою речовиною яких є EGb 761®:

- Мемоплант Форте (80 мг/1 таблетка).
- Мемоплант (40 мг/1 таблетка).
- Тебоккан (120 мг/1 таблетка).

Кожен із цих препаратів безпечно поєднується з антикоагулянтами, гіпотензивними, антидіабетичними та іншими препаратами для лікування АГ, аритмії, ІХС, ЦД 2 типу та метаболічного синдрому.

Різне дозування цих лікарських засобів спрямоване на зручність використання в різних клінічних ситуаціях. Так, Мемоплант Форте більше показаний пацієнтам на ранніх (переддементних) стадіях НКР, наприклад на тлі хронічної ішемії мозку, тоді як Тебоккан, у доказовій дозі 240 мг/добу, доцільно призначати при виражених НКР і деменції, у тому числі ХА, та після судинних катастроф в анамнезі.

Порівняльна ефективність оригінального EGb 761® (Тебоккан) та інших екстрактів гінкго білоба

Перевагами оригінального EGb 761® (Тебоккан) проти інших фітосимілярів або біологічно активних добавок (БАДів) є високотехнологічний і високостандартизований процес його виробництва з багаторівневим контролем якості і високим ступенем очищення, що гарантує стабільний уміст діючих речовин у кожній серії препаратів, від партії до партії.

Варто зауважити, що не кожен екстракт гінкго білоба однаково ефективний при НКР. Різні торгові марки гінкго не завжди відповідають якості й ефективності оригінального EGb 761®, що показали результати дослідження В.М. Bader та співавт. (2018). Учені оцінювали протекторний ефект різноманітних екстрактів гінкго білоба на експериментальній моделі електрофізіологічних порушень у мозку, спричинених впливом β -амілоїду. У результаті було встановлено, що різні екстракти гінкго проявляли різну дію. Так, найбільш виражений рятівний ефект мав еталонний препарат Ginkgo biloba L. (Тебоккан), зразки С, D та Е виявляли менший протекторний ефект, а зразок В взагалі не продемонстрував захисного впливу (Bader et al., 2018). Тебоккан продемонстрував найкращий рятівний ефект від руйнівної дії β -амілоїду за всіма параметрами оцінок, та повернув активність нейронів найближче до рівнів контрольної неушкодженої групи, на відміну від 5 зразків гінкго білоба інших виробників. Тебоккан продемонстрував поліпшення нейротрансмісії та нейропластичності нейронів головного мозку.

Доказова база ефективності й безпеки оригінального EGb 761® при НКР

Ефективність і безпека EGb 761® підтверджені як результатами рандомізованих клінічних досліджень (РКД), системних оглядів і метааналізів (рівень доказовості 1А), проведених у Канаді, Японії, Швейцарії та Китаї, так і досвідом його використання в умовах реальної клінічної практики (Gauthier S. et al., 2014; von Gunten A. et al., 2015; Tan M.-S. et al., 2015; Hashiguchi M. et al., 2015).

Монотерапія НКР і ХА

У клінічному дослідженні Grass-Karanke та співавт. (2011) спостерігали позитивні ефекти EGb 761® при легкому НКР (Grass-Karanke et al., 2011). Триста пацієнтів із дуже легким НКР віком 45-65 років отримували EGb 761® або плацебо протягом 12 тиж. Після закінчення дослідження в учасників групи EGb 761® спостерігалось покращення здатності до запам'ятовування за шкалою пам'яті Векслера III (розпізнавання людського обличчя на картинках) і значне поліпшення уваги, оціненої за допомогою віденської тест-системи виконання серії завдань (комп'ютеризований математичний тест на утримання концентрації).

Гаврилова та співавт. у 2014 р. оцінили ефективність EGb 761® (240 мг/добу) проти плацебо протягом 24 тиж у 160 пацієнтів із легким НКР (вік >55 років). Усі нейропсихіатричні симптоми, оцінені за допомогою нейропсихіатричного опитувальника,

покращилися в пацієнтів, які лікувалися EGb 761®, зокрема увага, перемикання задач і виконавча діяльність. Крім того, у пацієнтів групи EGb 761® спостерігалися кращі показники параметрів тривожності, депресії, а також зорово-рухових і когнітивних характеристик (Gavrilova S.I. et al., 2014).

У дослідженні RAQUID узяли участь 3612 учасників без деменції віком ≥ 65 років, чия когнітивну функцію оцінювали впродовж 20 років: 589 пацієнтів приймали EGb 761® і 149 – пірацетам. Оцінювали зниження суми балів за короткою шкалою оцінки психічного стану (MMSE) та пам'яті. У результаті в групі EGb 761® спостерігали значно менше зниження показників за шкалою MMSE порівняно з групою, яка отримувала пірацетам. Таким чином, був зроблений висновок, що тривале застосування EGb 761® може запобігти розвитку вікових НКР і деменції або затримувати його (Amieva et al., 2013).

Ефективність EGb 761® у профілактиці ХА вивчали в ще одному рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому багаточисловому дослідженні GuidAge. Загалом у дослідженні взяли участь 2854 особи віком старше 70 років із спонтанними скаргами на зниження пам'яті. Учасників було рандомно розділено на 2 групи, одна з яких приймала EGb 761® у дозі 240 мг/добу, інша – плацебо протягом 5 років. Первинною кінцевою точкою був розвиток ХА, вторинними кінцевими точками – зміни в загальній оцінці (CDR) та зниження когнітивної функції. Виявилось, що в тих, хто отримував лікування EGb 761® як мінімум упродовж 4 років без перерви, ризик виникнення ХА був майже на 50% нижчим, ніж у групі плацебо. Був підтверджений високий рівень безпеки і переносимості EGb 761® (Vellas et al., 2012).

У 2019 р. Tian та співавт. провели метааналіз 9 РКД, в яких оцінювали ефективність і безпеку EGb 761® у 2561 пацієнта із зниженням когнітивних функцій і деменцією (Tian et al., 2019). Результати цієї роботи продемонстрували переваги EGb 761® щодо стабілізації або уповільнення зниження когнітивних функцій, поліпшення активності щоденної життєдіяльності та зменшення нейропсихіатричного дефіциту в пацієнтів із помірними НКР, ХА та деменцією (з/без нейропсихіатричних симптомів). Цей метааналіз мав належний дизайн і оцінював якісні плацебо-контрольовані дослідження за участю щонайменше 200 рандомізованих пацієнтів. Ефективність EGb 761® була продемонстрована на шкалах когнітивних функцій ($p=0,03$), активності щоденної життєдіяльності ($p<0,001$) і клінічної оцінки ($p=0,01$).

Комбінована терапія (сумісність інгібіторів ацетилхолінестерази, мемантин і EGb 761®) у разі НКР легкого і помірного ступеня тяжкості

Досліджували поєднання EGb 761® з іншими препаратами для лікування деменції. Перший результат був отриманий із дослідження GINDON, в якому аналізували потенційну перевагу комбінованої терапії EGb 761® і донепезилу в 96 хворих на ХА з нейропсихіатричними розладами (Yancheva S. et al., 2009). Через 22 тиж лікування спостерігали помірну користь від використання режиму терапії EGb 761® у дозі 240 мг/добу + донепезил у дозі 5/10 мг/добу проти монотерапії EGb 761® у дозі 240 мг/добу або донепезилом у дозі 5/10 мг/добу, яка виражалася в покращенні когнітивних, фізичних і функціональних характеристик, а також зменшенні вираженості нейропсихіатричних розладів.

Іще одні докази переваг використання комбінації інгібіторів ацетилхолінестерази і EGb 761® для поліпшення когнітивної функції були отримані в проспективному дослідженні ICTUS, яке тривало рік і в яке було залучено 828 пацієнтів із ХА від легкого до помірного ступеня тяжкості (Canevelli M. et al., 2014). Ці пацієнти лікувалися донепезилом (55%), ривастигміном (27%) або галантаміном (18%) з одночасним уведенням EGb 761® (120 мг/добу). Через 12 міс у пацієнтів, які додатково приймали EGb 761®, спостерігали кращу оцінку за MMSE, ніж у пацієнтів, яким були призначені тільки інгібітори ацетилхолінестерази (+1,9 бала за шкалою MMSE; $p=0,005$).

Порівняльна ефективність інгібіторів ацетилхолінестерази, пентоксифіліну та бетагестину з EGb 761®

М. Rapp та співавт. порівнювали ефективність і безпеку EGb 761® з донепезилом. Пацієнти були випадковим чином розподілені на 2 групи, одна з яких ($n=93$) отримувала донепезил у дозі 5 або 10 мг, а інша ($n=97$) – EGb 761® у дозі 240 мг на добу. Терапія тривала 12 міс, а результати оцінювали за шкалою MMSE. Після закінчення випробування оцінка за шкалою MMSE для групи донепезилу становила $21,68 \pm 3,13$, а для групи EGb 761® – $22,67 \pm 4,00$. Отримані результати підтверджують, що проти донепезилу терапевтичний ефект EGb 761® у лікуванні пацієнтів із деменцією та ХА зрівняний, а профіль безпеки кращий (Rapp M. et al., 2018).

У низці досліджень виявлено, що в 40-50% осіб віком ≥ 65 років спостерігається порушення слуху, що доволі чітко верифіковано, а в пацієнтів віком >70 років цей показник досягає вже 83%. Зниження слуху, або розвиток нейросенсорної туговухості, – 3-й за поширеністю хронічний стан в осіб похилого віку, який введено спричинює розвиток НКР (Дзяк Г.В., 2021). Саме тому вплив EGb 761® (Мемоплант Форте) на шум у вухах і запаморочення, якщо порівняти з пентоксифіліном і бетагестиним, став предметом досліджень Procházková і Соколової. У результаті було встановлено, що ефективність препарату Мемоплант Форте і пентоксифіліну (Procházková et al., pub. in prep.) в лікуванні шуму у вухах і ефективність препаратів Мемоплант Форте і бетагестину у зменшенні запаморочення (Соколова, 2014) є порівняними, тоді як профіль переносимості і безпеки Мемопланту Форте достовірно кращий за такий препаратів порівняння.

Висновки

Таким чином, лише оригінальний EGb 761® можна вважати препаратом вибору як у разі

легких (додементних) НКР, так і у складі комбінованої терапії з інгібіторами ацетилхолінестерази і мемантином у випадку помірних НКР та деменції для підвищення ефективності терапії і покращення якості життя. Це підтверджується вагомою доказовою базою (РКД, системними оглядами і метааналізами) і знайшло відображення в рекомендаціях WFSBP і міжнародних протоколах із лікування деменції таких провідних країн, як Швейцарія, Чехія і Німеччина.

Бренди оригінального екстракту гінкго білоба – Мемоплант Форте і Тебоккан – лікарські засоби високої якості, запатентовані світовим лідером у галузі фітотерапії – компанією Dr. Willmar Schwabe Pharmaceuticals.

Мемоплант Форте показаний пацієнтам із дуже легкими і легкими проявами НКР, наприклад із ХІГМ. Ефективність цього препарату в лікуванні запаморочень і шуму у вухах можна порівняти з такою в пентоксифіліну та бетагестину, а профіль переносимості і безпеки – достовірно кращий.

Тебоккан у доказовій дозі 240 мг/добу за ефективністю не поступається інгібіторам ацетилхолінестерази, крім того, має кращий профіль безпеки і переносимості, тому має бути рекомендований у разі більш виражених НКР і деменції, у тому числі ХА.

Для максимального терапевтичного ефекту лікування цими засобами має розпочинатися якомога раніше і тривати не менше 1-2 років. За такого режиму застосування EGb 761® не лише профілактує й уповільнює прогресування деменції (у тому числі ХА), але й допомагає поліпшити якість життя і ментальні функції в осіб із ХІГМ на тлі таких захворювань, як АГ, атеросклероз, ЦД.

Список літератури – у редакції.

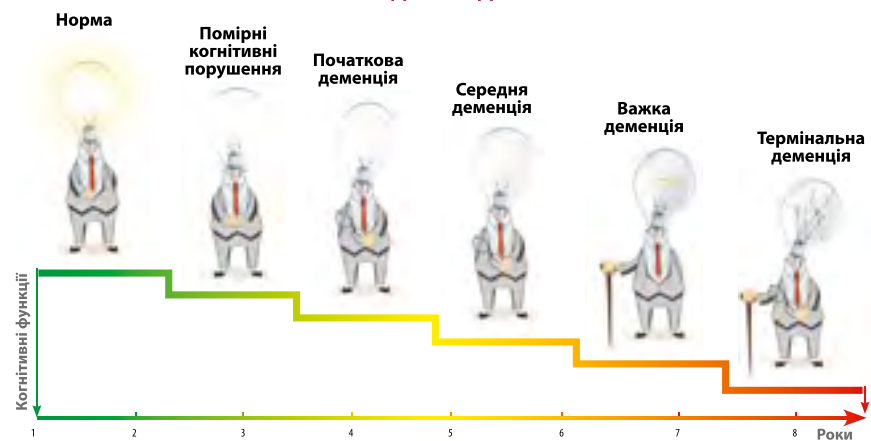
Підготувала Ганна Кирпач



ТЕБОКАН

СТАНДАРТ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПОСТІНСУЛЬТНИХ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ТА ДЕМЕНЦІЇ, КОЛИ ВИ ПОКЛАДАЄТЕСЬ НА ДОКАЗИ!^{1,2}

АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ДЕМЕНЦІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПЕРІОДУ ЗАХВОРЮВАННЯ^{1,2}



*Дивись повну інструкцію для медичного застосування

1. R. Ih 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; 14. DOI 10.1186/s40786-015-0014-7

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. Максимальна температура зберігання: 25°C. Термін придатності: 3 роки з дня виготовлення. Застосування: по 1 таблетці 2 рази на день. Підприємство: Альпен Фарма АГ (Швейцарія). Електронна адреса: pharma@willmar-schwabe.com.ua. 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: pharma@willmar-schwabe.com.ua

Виробник: Dr. Willmar Schwabe Pharmaceuticals (Німеччина)

Ексклюзивний дистрибутор: ПрАТ «Натурфарм», вул. Лиска, 30-А, м. Київ, Пуш-Водича, 04075; телефон: (044) 401-81-03.

Постачальник: Альпен Фарма АГ (Швейцарія)

КАРДІО АГНІЛ ФОРТЕ

тепер в програмі
«ДОСТУПНІ ЛІКИ»



КАРДІОМАГНІЛ ФОРТЕ №30¹

Роздрібна ціна	61,25 грн.
Держава відшкодовує	33,05 грн.
ПАЦІЄНТ ДОПЛАЧУЄ	28,20 грн.



КАРДІОМАГНІЛ ФОРТЕ №100¹

Роздрібна ціна	164,15 грн.
Держава відшкодовує	110,15 грн.
ПАЦІЄНТ ДОПЛАЧУЄ	54,00 грн.

Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ В01А С06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. Антиагрегантні властивості збільшують час кровотечі. Саліцилова кислота (активний метаболіт ацетилсаліцилової кислоти) чинить протизапальну дію, а також впливає на процеси дихання, стан кислотно-лужного балансу та слизову оболонку шлунка. Саліцилати стимулюють дихання, головним чином здійснюючи пряму дію на кістковий мозок. Саліцилати здійснюють непрямий вплив на слизову оболонку шлунка шляхом інгібування її вазодилаторних та цитопротекторних простагландинів та підвищують ризик виникнення виразок. **Показання.** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця. **Протипоказання.** Препарат Кардіомагніл Форте протипоказаний при таких станах / захворюваннях: відома або підозрювана гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти, інших саліцилатів, нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЛЗ) або до будь-якого компонента препарату, схильність до кровотеч (дефіцит вітаміну К, тромбоцитопенія, гемофілія), гострі пептичні виразки, ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень клубочкової фільтрації < 0,2 мл/с (10 мл/хв)), печінкова недостатність тяжкого ступеня, серцева недостатність тяжкого ступеня, III триместр вагітності. **Категорія відпуску.** Без рецепта – 30 таблеток, за рецептом – 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** № UA/10141/01/02. **Виробник.** Такеда ГмБХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина/Takeda GmbH Betriebsstätte Oranienburg, Germany. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «АСІНО УКРАЇНА». 1. Наказ МОЗ України від 21.02.2023 року № 351 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 14.02.2023 року»

Представник в Україні ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, б. 8.

 **acino**

Антитромбоцитарна терапія в пацієнтів із діабетом і серцево-судинними захворюваннями: обґрунтування, методи, сучасні тенденції

Протягом останніх чотирьох десятиліть у світі спостерігають стрімке зростання поширеності цукрового діабету (ЦД). Сьогодні з цим захворюванням в одних лише Сполучених Штатах живуть понад 34,2 млн осіб [1]. Станом на 2017 рік вважали, що 60 млн дорослих європейців живуть із ЦД 2 типу (половина – із недиагнованим). Зважаючи на стрімке зростання поширеності ЦД, за прогнозами, до кінця 2045 року більш як 600 млн людей у світі житимуть із ЦД 2 типу і приблизно стільки ж матимуть предіабет [2].

Ключові слова: цукровий діабет, серцево-судинний ризик, первинна профілактика, вторинна профілактика, ацетилсаліцилова кислота, Європейська асоціація кардіологів, гострий коронарний синдром, черезшкірне коронарне втручання.

Метаболічні порушення, які виникають за ЦД, насамперед негативно позначаються на здоров'ї серцево-судинної системи. Як результат, серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються основною причиною захворюваності і смертності від ЦД 1 і 2 типів [3]. З 1998 по 2015 рік рівень серцево-судинної смертності в західноєвропейських країнах знизився як у загальній популяції, так і серед пацієнтів із ЦД, причому в останніх показники зниження смертності були на 25% вищими, ніж в осіб без ЦД. Утім смертність від серцево-судинних причин у пацієнтів із ЦД все ще перевищує таку в загальній популяції. Таким чином, менеджмент серцево-судинного ризику в діабетичній популяції залишається актуальною задачею у сфері охорони здоров'я.

Обґрунтування доцільності антитромбоцитарної терапії в менеджменті серцево-судинного ризику пацієнтів із ЦД

Однією з найважливіших складових комплексного лікування пацієнтів із ССЗ і ЦД залишається антитромбоцитарна терапія. Насамперед це пов'язано з підвищеною схильністю діабетичної популяції до тромбозів. Вона зумовлена зміненою коагуляцією та порушенням функції тромбоцитів, ці зміни поглиблюються на тлі поширених супутніх захворювань, наприклад хронічної хвороби нирок (ХХН) [4].

Погіршення тромбогенного статусу в пацієнтів із ЦД відбувається на клітинному рівні. Тромбоцити виділяють цитокіни, що впливають на активність моноцитів і поліморфноядерних нейтрофілів, значною мірою зумовлюючи виникнення запального процесу в судинній стінці та формування ендотеліальної дисфункції. За ЦД відбувається збільшення об'єму і маси тромбоцитів без зміни їх кількості, а в середині клітин посилюється метаболізм арахідонової кислоти та синтез тромбоксану А₂. Процес активації тромбоцитів супроводжується також збільшенням внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію і зменшенням – магнію; підвищується активність простагландинсинтетази та протеїнази С, знижується синтез і біодоступність оксиду азоту [5].

Вплив ЦД на утворення та розчинення тромба [4]:

- Активація тромбоцитів.
- Підвищений оборот тромбоцитів.
- Зниження кількості цАМФ тромбоцитів.
- Зниження кількості цГМФ тромбоцитів.
- Підвищення синтезу тромбоксану.
- Збільшення щільності рецепторів глікопротеїну ІІb/ІІІa на більших тромбоцитах.
- Збільшення кількості вітронектину в циркулюючому фібриногені та комплексів тромбін/антитромбін ІІ.

- Підвищення рівня Р-селектину.
- Активація коагуляційного каскаду.
- Підвищення рівня фібриногену.
- Підвищення рівня фактора фон Віллебранда та прокоагулянтної активності.
- Підвищення кількості фібриногену А (підвищення активності тромбіну).
- Зниження активності антитромбіну ІІІ.
- Зниження сульфатації ендогенного гепарину.
- Хронічне запалення низької активності.
- Порушення фібринолізу.
- Підвищення синтезу й активності інгібітора активатора плазміногену типу 1 (безпосередньо посилене інсуліном та інсуліноподібним фактором росту 1).
- Зниження концентрації альфа-2-антиплазміну.

Таким чином, активація тромбоцитів є однією з ключових ланок у патогенезі прогресування судинних уражень у пацієнтів із ЦД, і, заблокувавши цей процес, можна знизити ризик багатьох серцево-судинних ускладнень.

АСК: золотий стандарт антитромбоцитарної терапії

Основою антитромбоцитарної терапії наразі залишається ацетилсаліцилова кислота (АСК). Сьогодні її найчастіше використовують в усьому світі, і в 2017 р., незважаючи на деякі суперечки щодо справжньої «дати народження» аспірину, він відзначив своє 120-річчя [6]. Використання АСК в профілактиці серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань стало одним із найбільших досягнень фармацевтики ХХ століття. Так, перше клінічне дослідження ефективності АСК в профілактиці інфаркту міокарда було проведено ще в 1974 р. Пітером Елвудом, епідеміологом Ради з медичних досліджень Великої Британії. На рубежі 70-80-х років також досліджували використання АСК для профілактики цереброваскулярних захворювань. Перше велике рандомізоване клінічне дослідження (РКД) було зосереджене на вторинній профілактиці інсульту. Згодом, крім знеболювальних, жарознижувальних і протизапальних ефектів, була доведена ефективність застосування АСК в разі гострих коронарних синдромів і для вторинної профілактики серцево-судинних подій.

Ще одна перевага використання АСК для первинної і вторинної профілактики серцево-судинних подій полягає в оптимальному фармакокінетичному профілі препарату. Після прийому всередину АСК швидко всмоктується із шлунково-шлункового тракту. Абсорбція нейонізованої форми АСК відбувається в шлунку

та кишечника. Швидкість абсорбції знижується в разі прийому їжі та в пацієнтів із нападами мігрені, підвищується – у пацієнтів з ахлоргідрією або в пацієнтів, які приймають полісорбати або антациди. С_{max} у плазмі крові досягається через 1-2 години. Зв'язування АСК з білками плазми крові становить 80-90% [7].

Величезна доказова база ефективності і безпеки АСК послугувала основою для внесення рекомендацій з її застосування в настанови Європейської асоціації кардіологів (ESC) від 2019, 2021 та 2022 років.

Якщо доцільність використання АСК для вторинної профілактики ССЗ не залишає сумнівів, то докази щодо її переваг у пацієнтів без ССЗ (первинна профілактика) залишаються менш очевидними. Загалом, незважаючи на те що АСК не можна призначати рутинно пацієнтам без встановленої ішемічної хвороби серця (ІХС), у деяких пацієнтів із високим або дуже високим ризиком ССЗ переваги переважають над ризиками. Дослідження ASCEND повідомило про зниження ризику на 12% і достовірне збільшення частоти кровотеч у пацієнтів із ЦД без видимих проявів ІХС, але не про летальні або внутрішньочерепні кровотечі. Метааналіз ефективності й безпеки використання АСК для первинної профілактики серцево-судинних подій у пацієнтів із ЦД виявив, що необхідно пролікувати 95 хворих для того, щоб запобігти одній серйозній несприятливій ішемічній події через 5 років. Саме тому під час вибору осіб, які могли б отримати користь від застосування АСК для первинної профілактики, потрібно обов'язково враховувати співвідношення користь-ризик, виходячи з індивідуальних характеристик пацієнта [8].

Настанови, засновані на доказах, рекомендують приймати АСК для первинної профілактики пацієнтам із серцево-судинним ризиком, визначеним як ≥ 1 -2 серйозні серцево-судинні події (смерть, інфаркт міокарда або інсульт) на 100 людино-років, які не мають підвищеного ризику кровотечі [6]. Рекомендації щодо застосування антиагрегантної терапії для первинної профілактики серцево-судинних подій у хворих на ЦД відображені в таблиці 1.

Таким чином, загалом АСК виявляє помірний сприятливий ефект як засіб для первинної профілактики в дорослих віком 50-70 років із ЦД і підвищеним серцево-судинним ризиком на основі додаткових клінічних факторів ризику або результатів візуалізації [4]. В аспекті вторинної профілактики АСК у низьких дозах (75-160 мг), окремо або в комбінації з іншими препаратами, залишається рекомендованим препаратом для пацієнтів із ЦД [2].

Відомо, що АСК стійко пригнічує активність циклооксигенази-1 (ЦОГ-1) і агрегацію тромбоцитів, залежну від тромбоксану А₂. Утім невеликі РКД фармакодинаміки для підтвердження ефективності й безпеки послідовно показали, що прийом низьких доз АСК 1 раз на добу може бути недостатнім для повного пригнічення активності тромбоцитарної ЦОГ-1 у пацієнтів із ЦД 2 типу та підвищеним оборотом тромбоцитів. Це сприятиме вивченню різних схем прийому (наприклад, двічі на добу) низьких доз АСК в пацієнтів із ЦД у подальших РКД [2].

У 2022 р. була опублікована Настанова Європейської асоціації кардіологів (ESC) щодо серцево-судинної оцінки та ведення пацієнтів, яким показане некардіальне оперативне втручання (НКОВ). Основні рекомендації щодо застосування антиагрегантної терапії в цієї категорії пацієнтів наведені в таблиці 2.

У пацієнтів, які приймають АСК для первинної профілактики, ризик ішемічних подій низький, і АСК перед НКОВ можна відмінити. Потрібно розглянути можливість остаточного припинення прийому АСК після операції в пацієнтів із низьким і помірним ризиком розвитку ІХС і/або в пацієнтів із високим ризиком кровотечі на основі негативних/нейтральних досліджень і рекомендацій щодо первинної профілактики ССЗ, викладених у Настанові ESC з профілактики ССЗ у клінічній практиці 2021 року.

Призначаючи пацієнту АСК, необхідно обов'язково наголосити на важливості щоденного прийому препарату. Низка досліджень підтверджує, що більшість випадків «нечутливості до АСК» пов'язані саме з порушенням комплаєнсу і пропуском доз. Так, у дослідженні Tantry та співавт. оцінювали рівень «нечутливості до АСК» серед 223 пацієнтів з ІХС, які, як повідомлялося, регулярно вживали АСК. У 8 пацієнтів виявили «резистентність до АСК», яку визначали за допомогою індукованої арахідоновою кислотою світлової агрегації і тромбеластографії [10]. Проте 7 із цих 8 пацієнтів під час повторних опитувань визнали, що не приймали препарат належно і стали «чутливими до АСК» після її введення в лікарні, і лише 1 пацієнт (~0,4%) був справді стійким до лікування АСК.

Висновки

Таким чином, ССЗ залишаються однією з провідних причин смерті пацієнтів із ЦД. Це пов'язано зі складним каскадом патогенетичних змін, які призводять до схильності пацієнтів із ЦД до тромбозів. АСК – це найбільш вивчений антитромбоцитарний препарат із відмінним фармакокінетичним профілем. Ефективність і безпека АСК для первинної і вторинної профілактики серцево-судинних подій підтверджені як результатами РКД, так і послідовним внесенням рекомендацій з її використання до Настанови Європейської асоціації кардіологів. Зниження ризику серцево-судинних подій чітко корелює з дотриманням пацієнтами рекомендацій щодо її прийому, що обов'язково потрібно пояснювати пацієнту для досягнення належного комплаєнсу.

Список літератури – у редакції.

Підготувала Ганна Кирпач



Таблиця 1. Застосування антиагрегантної терапії для первинної профілактики серцево-судинних подій у хворих на ЦД

Рекомендації	Клас	Рівень
У пацієнтів із ЦД із високим / дуже високим серцево-судинним ризиком застосування АСК (75-100 мг/добу) можна розглядати як первинну профілактику за відсутності чітких протипоказань	IIb	A
Пацієнтам із ЦД із помірним серцево-судинним ризиком не рекомендується застосовувати АСК для первинної профілактики	III	B

Таблиця 2. Рекомендації щодо застосування антиагрегантної терапії в пацієнтів, які підлягають некардіальному оперативному втручанням

Рекомендації	Клас	Рівень
Рекомендується відкласти планове НКОВ на 6 міс після планового ЧКВ і на 12 міс після ГКС	I	A
Після планового ЧКВ рекомендується відкласти більш термінові НКОВ доти, доки не мине мінімум місяць після початку застосування подвійної антиагрегантної терапії	I	B
Під час планування НКОВ пацієнтам, яким нещодавно було проведено ЧКВ, рекомендується обговорення хірургом, анестезіологом і кардіологом можливості призначення антитромбоцитарної терапії	I	C
У пацієнтів із високим ризиком, які нещодавно перенесли ЧКВ (наприклад, пацієнти з ГКС із підйомом сегмента ST або пацієнти з високим ризиком і ГКС без підйому ST), треба розглянути можливість застосування подвійної антитромбоцитарної терапії тривалістю щонайменше 3 міс перед більш терміновими НКОВ	IIa	C
Продовження прийому ліків		
Пацієнтам, яким було проведено ЧКВ, рекомендується продовжувати прийом АСК під час операції, якщо це дозволяє їхній ризик кровотечі	I	B
Рекомендований часовий інтервал для припинення прийому препаратів перед НКОВ		
Якщо показане переривання прийому інгібітора P2Y12, рекомендується припинити прийом тикагрелору за 3-5 днів, клопідогрелю – за 5 днів і прасугрелю – за 7 днів до НКОВ	I	B
Пацієнтам, яким планується хірургічне втручання з високим ризиком кровотечі (наприклад, внутрішньочерепне, спінальне, нейрохірургічне втручання або вітреоретинальна хірургія ока), рекомендується припинити прийом АСК щонайменше за 7 днів до операції	I	C
У пацієнтів без ЧКВ в анамнезі для зменшення ризику кровотечі можна розглянути можливість припинення прийому АСК принаймні за 3 дні до НКОВ, якщо ризик кровотечі перевищує ризик ішемії	IIb	B
Відновлення прийому ліків		
Якщо антитромбоцитарну терапію перед хірургічною процедурою було припинено, рекомендується відновити її якнайшвидше (протягом 48 год) після операції, враховуючи міждисциплінарну оцінку ризику	I	C

Примітки. ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання; НКОВ – некардіальне оперативне втручання; ГКС – гострий коронарний синдром.

З'їж мене: 10 продуктів, якими можна «заїдати» стрес

Якщо під час стресу рука тягнеться за улюбленим сніком або іншим смаколиком, знайте – ви не самотні. Багато людей за допомогою їжі задовольняють емоційні потреби та знижують тривожність. Якщо «заїдання» стресу дає вам можливість почуватися краще, це називають емоційним харчуванням. Зазвичай воно не пов'язане з фізичним голодом, а лише допомагає приглушити дискомфортні почуття. Якщо ж упоратися зі стресом вдається лише за допомогою їжі, радимо звернутися до спеціаліста з психічного здоров'я. За відсутності такої можливості читайте матеріал від платформи доказової інформації про здоров'я під час війни «Бережи себе» про 10 корисних продуктів, які здатні позитивно впливати на нашу нервову систему.

Субпродукти

Субпродуктами називають печінку, серце, нирки та інші органи тварин, які ми вживаємо в їжу. Вони є багатим джерелом вітамінів групи В (особливо В₁₂, В₆, рибофлавіну (В₂) та фолієвої кислоти (В₉), які необхідні для контролю стресу). Вітаміни групи В беруть активну участь у виробництві нейромедіаторів – дофаміну і серотоніну. Вони допомагають регулювати і поліпшувати настрій. Шматочок яловичої печінки (85 г) забезпечує понад 50% добової норми вітаміну В₆ і фолієвої кислоти, понад 200% – рибофлавіну і більш як 2000% – вітаміну В₁₂.

Яйця

Яйця містять багато поживних речовин: вітамінів, мінералів, амінокислот та антиоксидантів, необхідних для здорової реакції на стрес. Особливо цінним є холін (вітамін В₄). Він відповідає за загальне здоров'я мозку і, як свідчать дослідження, захищає від стресу. Джерелом вітаміну В₄ також є субпродукти, капуста, соя та шпинат.

Жирна риба

Жирна риба (лосось, скумбрія, сардини, форель та оселедець) багата на ненасичені жирні кислоти омега-3, які впливають на когнітивні функції і сприяють психічному здоров'ю. Такі продукти містять альфа-ліноленову кислоту (ALA), у процесі метаболізму якої можуть утворюватися дві інші жирні кислоти – ейкозапентаєнова (EPA) та докозагексаєнова (DHA). Вони сприяють здоровій роботі мозку.

Рекомендується вживати не більше 2-3 порцій жирної риби на тиждень, адже дисбаланс омега-3-6-9 може збільшити ризик розвитку розладів настрою та підвищити тривожність.

Петрушка

Петрушка насичена каротиноїдами, флавоноїдами та фітонцидами. Це – антиоксиданти, сполуки, які нейтралізують вільні

радикали (нестабільні молекули) і захищають наші клітини від окислювального стресу. Учені пов'язують його з багатьма захворюваннями, зокрема з психічними розладами – депресією та тривогою. Дослідження показують, що дієта, багата на антиоксиданти, може допомогти запобігти стресу та тривожності, а також зменшити запалення в організмі, які часто спостерігають у людей із хронічним стресом.

Часник

Часник містить багато сполук сірки, що сприяють підвищенню рівня глутатіону. Цей антиоксидант стоїть «на передовій» захисту організму від стресу. Дослідження доводять, що він зменшує симптоми тривоги та депресії.

Тахіні

Тахіні – це кунжутна паста, яка є чудовим джерелом амінокислоти L-триптофану. Вона бере участь у синтезі нейромедіатора серотоніну, який відповідає за поліпшення настрою.

Насіння соняшника

Соняшникове насіння не тільки ефективно зменшує бажання «щось погризти», воно є ще й джерелом вітаміну Е, магнію, марганцю, селену, цинку, вітамінів групи В і міді.

Броколі

Раціон, багатий на хрестоцвіті овочі (наприклад, броколі чи цвітну капусту), може знизити ризик розвитку деяких видів раку, серцевих захворювань та психічних розладів, зокрема депресії. Хрестоцвіті овочі містять велику кількість магнію, вітаміну С і фолату – вони, як показують деякі дослідження, ефективно борються із симптомами депресії. Броколі також багата на сульфорафан – сполуку сірки, яка має нейрозахисні властивості і чинить заспокійливий та антидепресивний ефект.

БЕРЕЖИ СЕБЕ



субпродукти



яйця



жирна риба



петрушка



часник



тахіні



насіння соняшника



броколі



ромашка



чорниця

Ромашка

Ще з давніх часів ромашку використовували як головний природний антистрес. І наші пращури мали рацію: сучасні дослідження показують, що чай із ромашки та ромашковий екстракт сприяють спокійному сну та зменшують симптоми тривоги й депресії.

Чорниця

Ці ягоди містять багато флавоноїдних антиоксидантів, які виявляють потужну протизапальну та нейропротекторну дію. Вони можуть допомогти зменшити запалення, пов'язане зі стресом, і захистити від ушкодження клітин нервової системи. Ба більше, уживання продуктів, багатих на флавоноїди, може вберегти від депресії та поліпшити настрій.

Більше матеріалів на ресурсах: <https://berezhy-sebe.com/>; https://www.instagram.com/berezhy_sebe/; https://t.me/berezhy_sebe

За матеріалами <https://moz.gov.ua>



Анкета читача



Заповніть анкету та надішліть за адресою:

ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання»
Вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

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

Прізвище, ім'я, по батькові

Спеціальність, місце роботи

Індекс

місто

село

район область

вулиця будинок

корпус квартира

Телефон контактний:

E-mail:

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

Підпис

Здоров'я України

Анкету також можна заповнити тут:



Для нас важливо знати вашу думку!

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

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1.
2.
3.

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

Публікації яких авторів вас цікавлять?

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

На яку тему?

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

Синдром нетиреоїдної патології: як запобігти гіпердіагностиці захворювань щитоподібної залози

Згідно з даними світової статистики, захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) спостерігають практично в 30% населення планети, утім, не завжди зміни рівнів тиреотропного гормону (ТТГ) і тироксину пов'язані з тиреоїдною патологією. Саме це питання, серед інших важливих тем галузі, обговорювали експерти в рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії». Про нюанси нетиреоїдної патології та практичні аспекти діагностики захворювань ЩЗ розповіли у своїй доповіді завідувач кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Юлія Ігорівна Комісаренко.

Ключові слова: щитоподібна залоза, гіпотиреоз, гіпертиреоз, синдром нетиреоїдної патології, ТТГ, T_3 , T_4 , COVID-19.



Ю.І. Комісаренко

У разі підозри на субклінічну дисфункцію ЩЗ варто пам'ятати, що на рівень тиреоїдних гормонів впливає безліч факторів. Так, еутиреоїдне зниження та підвищення рівня ТТГ і/або тироксину може спостерігатися під час вагітності і прийому певних ліків. Найчастіші причини лабораторних відхилень при оцінці тиреоїдної функції відображено в таблиці 1.

Важливо пам'ятати і про таку можливу причину відхилень лабораторних показників, як варіабельність секреції тиреоїдних гормонів. Так, натще рівень ТТГ знижується, добова варіація становить 58% (знижується вдень), місячна – до 43%, а річна – 20%. Концентрація тироксину також змінюється в часі, хоч і не так виражено: добові коливання становлять 10%, тижневі – 4, а річні – 9,5%. Саме тому повторні дослідження рекомендовано робити в той самий час доби, в умовах однакової підготовки (ETA, 2013).

Однією з провідних причин відхилення показників вмісту тиреоїдних гормонів у сироватці крові є синдром нетиреоїдної патології, зумовлений периферичними змінами в метаболізмі і/або транспорті гормонів ЩЗ на тлі відсутності супутньої патології ЩЗ, гіпофіза і/або гіпоталамуса.

Патогенез цього синдрому є мультифакторним і охоплює:

- порушення периферичного перетворення вільного тироксину (T_4 вільн.) на вільний трийодтиронін (T_3 вільн.) шляхом дейодування;
- посилене перетворення T_4 на реверсивний (неактивний) T_3 ;
- підвищення або зниження зв'язування тиреоїдних гормонів із білками плазми;
- підвищення утилізації T_3 тканинами;
- порушення секреції ТТГ за дії різних агентів і відсутність реакції на зміни рівнів тиреоїдних гормонів унаслідок відсутності порушень дейодування в гіпофізі.

Виділяють 4 типи синдрому нетиреоїдної патології, кожен з яких має свої особливості.

Тип I, або синдром низького T_3 зумовлений:

1. Ураженням органів, в яких відбувається периферичний метаболізм тиреоїдних гормонів при:

Лабораторні зміни	Можливі причини
Еутиреоїдне ↓ТТГ (1% випадків)	<ul style="list-style-type: none"> • Медикаментозний вплив (допамін і аналоги, високі дози глюкокортикоїдів (ГК), амфетаміни, аналоги соматостатину, препарати йоду). • Нетиреоїдна патологія, що супроводжується дефіцитом ТТГ (психіатрична патологія, гіпоталамо-гіпофізарні розлади тощо). • Тиреоїдити (підгострий і післяпологовий). • 1-й триместр вагітності (18% вагітних). • ↓рівнів ТТГ і T_3 вільн. у разі вікового зниження 5'-дейодиназної активності. • Тривалий стаж куріння
Еутиреоїдне ↑ТТГ (1% випадків)	<ul style="list-style-type: none"> • Медикаментозний вплив (аміодарон, літій, бром). • 2-й триместр вагітності (транзиторне підвищення). • Циркуляція гетерофільних антитіл (Ат). • Феномен макротиреотропінемії (циркуляція макроізоформ ТТГ зі значним підвищенням рівня ТТГ без підвищення рівня T_4 вільн. і клінічних проявів)
Еутиреоїдна гіпертироксинемія	<ul style="list-style-type: none"> • Зниження рівнів тиреоїдзв'язувальних білків унаслідок сімейної дизальбумінемії, гепатитів, гострої порфірії, прийому ліків (5-флуороурацилу, нейролептиків, деяких наркотиків). • Інгібування конверсії T_4 у T_3 внаслідок гострих психозів або прийому певних лікарських засобів (аміодарон, пропранолол, амфетаміни)
Еутиреоїдна гіпертироксинемія, вільна фракція	<ul style="list-style-type: none"> • Циркуляція гетерофільних Ат. • Терапія гепарином (витіснення зі зв'язку з транспортними білками). • Надлишок вільних жирних кислот

Синдром низького T_3	Первинний гіпотиреоз
T_3 ↓ більшою мірою, ніж T_4	T_4 ↓ більшою мірою, ніж T_3
ТТГ в нормі або дещо ↑	ТТГ значно ↑
Вільний T_4 в нормі	Вільний T_4 ↓
Реверсивний (р) T_3 ↑	р T_3 ↓

- захворювання печінки (хронічні гепатити, цироз, гострий гепатит і гостра печінкова недостатність);

- гострих і хронічних порушеннях мозкового кровообігу, набряку мозку;
- поліорганній недостатності;
- захворюванні нирок (гостра ниркова недостатність, гломерулонефрит).

2. Пригніченням дейодиназної активності внаслідок дії біологічно активних речовин і медикаментів, зокрема:

- ↑вільних жирних кислот;
- ↑лептину;
- ↑прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-α), інтерлейкінів (ІЛ) ІЛ-1, ІЛ-6);
- селено-, залізодефіциту;
- ліків (ГК, аміодарон, β-адреноблокатори, рентгенконтрастні речовини).

3. Пригніченням дейодиназної активності внаслідок:

- ожиріння;
- залізодефіцитної анемії;
- запальних процесів, інфекційних захворювань;
- гіперліпідемії;
- травм;
- ЦД;
- гострих серцево-судинних порушень.

У клінічній практиці доволі часто доводиться диференціювати синдром низького T_3 з первинним гіпотиреозом. Основні відмінності між цими станами відображені в таблиці 2.

Тип II, або синдром низького T_4 . Часто виникає в разі тяжких декомпенсованих захворювань. Його реєструють у 70% пацієнтів, що потребують госпіталізації внаслідок голодування, інфаркту міокарда, гострих порушень мозкового кровообігу, масивних травм тощо.

Тип III, або синдром високого T_4 . Виникає на тлі легеневої патології, зокрема:

- активних проявів туберкульозу (у 60% хворих на туберкульоз) – розпаду, обсіменіння, бактеріовиділення);
- гострих гнійних процесів у легенях;
- злоякісних пухлин легень.

Нарешті, розвиток **IV типу синдрому нетиреоїдної патології (синдром низького ТТГ)** зумовлений впливом біологічно активних речовин і медикаментів, що знижують секрецію ТТГ: ГК, антидепресантів, антиконвульсантів, дофаміну, прозапальних цитокінів (ФНП-α, ІЛ-1, ІЛ-6, С-реактивного білка) і лептину.

Сьогодні неможливо не сказати і про вплив COVID-19 на функцію ЩЗ. Відомо, що в частини пацієнтів коронавірусна хвороба супроводжується підвищеною імунною реакцією та поширеним запаленням, так званім цитокіновим штормом. Активація імунної системи може спричинити розвиток аутоімунного процесу та дисфункції ЩЗ. При цьому вона може бути уражена опосередковано, унаслідок загальної тяжкості інфекції. Крім того, SARS-CoV-2 може призвести до дисфункції ЩЗ. Зазвичай вона є оборотною і розвивається за типом субклінічного й атипичного тиреоїдиту. Зі свого боку наявність гіпотиреозу чи тиреотоксикозу не впливає на прогресування COVID-19.

Необхідно зазначити, що жодна диференційна діагностика й адекватна корекція стану неможливі без точного визначення такого чутливого показника, як ТТГ. Для цього потрібно звертатися до перевірених і валідованих лабораторій, які функціонують згідно з міжнародними стандартами лабораторної діагностики.

Основними перевагами визначення рівня ТТГ в МЛ ДІЛА є:

- використання біотин-незалежної методики, що мінімізує ризик впливу на рівень ТТГ сторонніх домішок у продуктах гігієни і кремах;
- визначення проводять на високочутливій тест-системі ІІІ покоління, яка фіксує мінімальні відхилення рівня ТТГ;

- лабораторія надає референси для вагітних, що дає можливість відрізнити фізіологічні відхилення вмісту тиреоїдних гормонів у сироватці крові від патологічних;

- дослідження ТТГ акредитовано за ДСТУ EN ISO 15189, тобто відповідає міжнародним стандартам якості;

- у складних клінічних випадках ви маєте можливість у будь-який час отримати професійну допомогу кваліфікованих лікарів-лаборантів.

Підсумовуючи сказане, ще раз наголосимо, що за підозри на субклінічну дисфункцію ЩЗ обов'язково треба пам'ятати про нетиреоїдні причини відхилень показників вмісту тиреоїдних гормонів у сироватці крові, варіабельність рівнів ТТГ і тироксину і для точного їх визначення обирати надійну сертифіковану лабораторію, яка у своїй роботі дотримується міжнародних стандартів якості.

Список літератури – у редакції.

Підготувала **Ганна Кирпач**



ДИЛА МЕДИЧНА ЛАБОРАТОРІЯ

НОВІ МОЖЛИВОСТІ В ОЦІНЦІ ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

РЕВЕРСИВНИЙ ТРИЙОДТИРОНІН (рТ3)

Регламентований

- для уточнення функції щитоподібної залози при сумнівних результатах ТТГ, вільн. T_3 , вільн. T_4 , відсутності кореляції між ними

Допоможе Вам

- достовірно провести диференційну діагностику синдрому еутиреоїдної патології та гіпотиреозу
- обрати правильну тактику лікування

Гаряча лінія для лікарів: **0 800 219 696**

Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2015 № UA279861 від 11.11.2020. Аттестат про акредитацію видано до ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189:2013) № 30001 від 04.09.2020. Акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ МЗ № 014792 від 27.02.2020. Ліцензія на медичну практику МОЗУ АД № 071280 від 22.11.2012.

Діагностика й лікування неалкогольної жирової хвороби печінки в закладах первинної медичної допомоги та ендокринологічних клінічних установах



Клінічні рекомендації Американської асоціації клінічної ендокринології (AACE) спільно з Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (AASLD). Частина 1

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішою причиною хронічної хвороби печінки, яка вражає 25% населення світу. Попри її значну та зростаючу поширеність, обізнаність про хворобу залишається обмеженою: поінформовані про свою хворобу <5% пацієнтів із НАЖХП проти 38% осіб із вірусним гепатитом. 12-14% пацієнтів із НАЖХП має агресивний перебіг неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), що може прогресувати до вираженого фіброзу, цирозу або раку печінки. Ризик розвитку НАСГ у 2-3 рази вищий в осіб з ожирінням і/або цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. НАСГ у США є однією з найпоширеніших причин раку печінки та другим за поширеністю після гепатиту С показанням до трансплантації печінки. На сьогодні немає ліків, схвалених Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для лікування НАЖХП, однак деякі ліки від діабету та ожиріння можуть бути ефективними.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, позапечінкові ускладнення, ендокринні захворювання, цукровий діабет, ожиріння.

НАЖХП не пов'язана з надмірним уживанням алкоголю чи іншими причинами захворювання печінки, її діагностують за результатами аномальних печінкових тестів (хоча результати можуть бути нормальними) та даними візуалізаційних досліджень. Діагноз НАСГ підтверджують за допомогою біопсії печінки, проте спеціалізовані аналізи крові та візуалізація можуть допомогти визначити ризик значного фіброзу. З НАЖХП пов'язана низка кардіометаболічних розладів: ожиріння, резистентність до інсуліну, ЦД 2 типу, високий артеріальний тиск і атерогенна дисліпідемія – ці чинники підвищують ризик виникнення серцевого нападу або інсульту, що є найпоширенішою причиною смерті.

Основним принципом лікування НАЖХП є зниження ваги за допомогою низькокалорійної дієти; обмеження споживання насичених жирів, крохмалю та цукру; поліпшення режиму харчування (наприклад, середземноморська дієта та цільні продукти з мінімальною обробкою); фізична активність. У разі втрати ваги >5% можна спостерігати кардіометаболічний ефект і зменшення кількості жиру в печінці. Більша втрата ваги має більше переваг і може сприяти регресу стеатогепатиту або фіброзу печінки (у разі втрати ваги на 10%).

Епідеміологія

Який масштаб проблеми/захворювання в ендокринній системі та клініці первинної медичної допомоги?

НАЖХП є мультисистемним захворюванням і тісно пов'язана з ожирінням, інсулінорезистентністю (ІР), ЦД 2 типу, гіпертензією та атерогенною дисліпідемією [1, 2]. Визначення НАЖХП передбачає наявність стеатозу печінки в >5% гепатоцитів за відсутності значного поточного або нещодавнього вживання алкоголю та інших відомих причин захворювання печінки [1, 2]. НАСГ, який частіше прогресує до виражених стадій фіброзу, окрім стеатозу характеризується ще й активним ураженням гепатоцитів (балонування) і запаленням.

В усьому світі загальна поширеність НАЖХП становить 25%, тоді як її потенційно прогресуючої форми або НАСГ – від 12% до 14% [5]. Найвищі показники поширеності НАЖХП і НАСГ зафіксовані в країнах Близького Сходу [1]. Крім того, показники поширеності значно вищі в осіб із ЦД 2 типу та вісцеральним ожирінням. Насправді серед людей з ожирінням поширеність НАСГ становить від 25% до 30%, тоді як приблизно 30-40% хворих на діабет страждають на НАСГ [1, 6-8]. Нещодавно проведене дослідження продемонструвало, що відповідно до останніх популяційних досліджень у США в амбулаторних стаціонарах сімейної медицини, внутрішньої медицини та ендокринологічних клініках приблизно 70% пацієнтів із ЦД 2 типу страждають на НАЖХП (стеатоз) і приблизно 15% – мають клінічно значущий фіброз печінки (стадії F2) [9-11].

Є привід думати, що поширеність НАЖХП продовжуватиме зростати, імовірно, з непропорційним збільшенням поширеності хвороби [12, 13]. Поточні дані демонструють, що в приблизно 20% осіб із НАСГ є ймовірність розвитку серйозних захворювань печінки, насамперед цирозу та його ускладнень [14]. Сьогодні НАСГ є однією з головних причин виникнення гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) та другою за поширеністю причиною ГЦК у пацієнтів, які очікують на трансплантацію печінки в США після гепатиту С [1, 15, 16].

Незважаючи на значне зростання поширеності НАЖХП, обізнаність про хворобу залишається досить обмеженою: лише <5% людей із НАЖХП знають про своє захворювання проти 38% осіб із вірусним гепатитом [19]. Крім того, нещодавно проведене глобальне опитування понад 2200 лікарів показало прогалину в знаннях щодо НАЖХП серед постачальників

послуг, передусім у лікарів первинної медичної допомоги (ПМД) та ендокринологів [20]. Інше нещодавно проведене опитування 751 клініциста в США, у тому числі лікарів ПМД, ендокринологів, гастроентерологів і гепатологів, виявило, що зазначені спеціалісти недооцінюють поширеність НАЖХП у групах високого ризику (наприклад, у пацієнтів із тяжким ожирінням або ЦД 2 типу) і що в разі НАСГ мало місце недостатнє використання лікарських засобів із доведеною ефективністю [21]. Урешті-решт, діагностика та направлення до спеціалістів для лікування залишаються серед ендокринологів на низькому рівні [21, 22]. На відміну від інших широко поширених неінфекційних хронічних станів, таких як ожиріння, ЦД і серцево-судинні захворювання (ССЗ), до НАЖХП прикуто менше уваги з боку громадської охорони здоров'я [23]. Ця головоломка зростаючого тягаря захворювань, обмеженої обізнаності та клінічної інерції загострює проблему громадської охорони здоров'я, що особливо важливо, беручи до уваги той факт, що переважна більшість людей із ЦД 2 типу, які можуть мати супутню НАЖХП, зазвичай спостерігаються у клініцистів первинної ланки та ендокринологів, проте залишаються недиагностованими та нелікованими. Таким чином, метою розробки цієї науково-обґрунтованої настанови є підвищення обізнаності щодо НАЖХП і НАСГ та наведення простих і практичних рекомендацій, що допоможуть клініцистам в оцінці НАЖХП у своїй практиці.

Що відомо про природний перебіг НАЖХП?

ЦД 2 типу – основний фактор прогресування НАЖХП. Дослідження, проведене в 20 країнах, виявило тривожну поширеність НАЖХП серед осіб із ЦД 2 типу, що свідчить про недооцінку реальної поширеності стеатозу, оскільки скринінг у майже 90% досліджень проводився за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) печінки [60]. Цей метод вважається менш чутливим для виявлення стеатозу печінки, ніж еластографія, тобто контрольований параметр ослаблення хвилі (САР), або магнітно-резонансна томографія (МРТ) [24]. На основі 8 досліджень, проведених у 2020 та 2021 роках в Європі, Південно-Східній Азії та США з використанням для скринінгу НАЖХП, НАСГ та фіброзу транзитornoї еластографії (ТЕ) і/або МРТ, були представлені вищі показники поширеності НАЖХП і фіброзу печінки в пацієнтів із ЦД 2 типу [25]. Вік (>50 років), ІР та особливості метаболічного синдрому (МС) підвищують ймовірність виникнення НАСГ із тяжкою стадією фіброзу і цирозом печінки [5, 26-28]. Попри те що стеатогепатит і ЦД 2 типу тісно пов'язані, це не допомагає встановити причинно-наслідковий зв'язок, але демонструє вплив діабету на печінку через більшу поширеність ожиріння серед латиноамериканців, якщо порівняти з європейцями [29].

Тоді як швидкість прогресування захворювання в більшості людей є відносно повільною, воно може бути швидшим у деяких осіб із факторами ризику (наприклад, ожирінням і ЦД 2 типу), і в приблизно одній третині людей хвороба зрештою прогресує до НАСГ, з них у приблизно 20% розвивається фіброз із високим ризиком позапечінкових ускладнень, цирозу та печінкової недостатності [40, 41]. Розвиток фіброзу є ключовим предиктором наслідків, пов'язаних із печінкою. Наявні суттєві докази, що підтверджують дозозалежний вплив фіброзу на смертність, пов'язану з печінкою, та смертність від усіх причин (підвищення відносного ризику від 5 до 12 разів) з більшим ризиком декомпенсації печінки, ГЦК, трансплантації печінки та смерті [42, 43]. Причиною високої смертності, пов'язаної з НАЖХП, здебільшого є позапечінковий рак, цироз, ССЗ та ГЦК. Усі гістологічні стадії НАЖХП (Панель 1), у тому числі ізольований стеатоз без фіброзу, пов'язані

зі значним підвищенням загальної смертності, що прогресує з тяжкістю захворювання печінки [44].

У зв'язку з почастищенням випадків ожиріння та ЦД поширеність НАЖХП-ГЦК зростає. Тому НАЖХП, імовірно, замінить віруси гепатиту В і С як головну причину ГЦК в усьому світі. Деякі варіанти генів, такі як PNPLA3 або TM6SF2, пов'язані з набагато вищим ризиком виникнення не лише цирозу, але й ГЦК, причому обидва ризики посилюються за наявності ожиріння чи діабету [38]. Збільшується кількість доказів зв'язку НАЖХП і раку, що дає можливість пояснити патолофізіологію, що лежить в основі тривалого спостереження, згідно з яким діабет пов'язаний із удвічі вищим ризиком розвитку ГЦК та позапечінкових ракових захворювань [17, 45, 46]. У ході декількох попередніх довгострокових когортних досліджень було виявлено, що позапечінковий рак є другою основною причиною смерті після ССЗ, особливо в пацієнтів із вираженим (мостовим) фіброзом [41, 47]. Таким чином, зростаюча частота НАЖХП-ГЦК потребує ефективніших стратегій скринінгу раку в цій популяції.

Які позапечінкові ускладнення стосуються роботи ендокринологів і лікарів-практиків, які спостерігають пацієнтів з ендокринними і кардіометаболічними захворюваннями?

ЦД 2 типу і ССЗ є двома найважливішими позапечінковими захворюваннями, що тісно пов'язані з НАЖХП, вісцеральним ожирінням та ІР. Зв'язок між НАЖХП і ЦД 2 типу є двонаправленим, причому вісцеральне ожиріння й ІР є посередниками [48, 49]. Відомо, що вісцеральна жирова тканина посилює глюконеогенез *de novo*, а жир у печінці пов'язаний із печінковою ІР [48]. НАЖХП, особливо НАСГ, посилює ІР печінки та жирової тканини, що може сприяти розвитку ЦД 2 типу [50].

Оскільки приблизно одна третина хворих на ЦД 1 типу мають ожиріння, більше уваги приділяється ризику розвитку НАЖХП [55].

Зв'язок між НАЖХП й діабетичними ускладненнями залишається недостатньо вивченим. Є дані, що ті, хто страждає на стеатоз і ЦД 1 типу, мають більший ризик розвитку ССЗ, аритмій та інших серцевих ускладнень [58-60]. Наявність НАЖХП також асоціюється з мікросудинними діабетичними ускладненнями, особливо з хронічною хворобою нирок (ХХН) [61, 62].

Жінки із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) мають підвищений ризик розвитку ЦД 2 типу і НАЖХП.

Механізми, що лежать в основі розвитку НАЖХП у разі СПКЯ, є багатофакторними, однак ІР є ключовим [68]. Потрібно зазначити, що жінки із СПКЯ та гіперандрогенією мають утричі більшу поширеність НАЖХП, яка тісно пов'язана з тяжким перебігом ІР [69, 70]. Ожиріння, ІР та розвиток ЦД 2 типу є основними чинниками НАЖХП за низки ендокринних захворювань; найбільш вивченими є гіпотиреоз, дефіцит гормону росту (ГР) і гіпогонадизм. Дефіцит ГР асоціюється з НАЖХП, з урахуванням широкого впливу ГР на метаболізм глюкози [77]. Пангіпотітаризм також пов'язаний із НАЖХП [78]. Замісна терапія ГР продемонструвала певну користь у разі завчасної рекомендації пацієнтам з ендокринопатіями регулярно обстежуватися на НАЖХП, поза межами ризику, пов'язаного з наявністю ожиріння або ЦД 2 типу [79].

З огляду на високу поширеність НАЖХП і ССЗ та їхній зв'язок із МС, не є несподіванкою коморбідність цих двох станів. Незважаючи на те що термінальна стадія захворювання печінки і ГЦК є найпоширенішими причинами смерті людей із цирозом печінки, ССЗ та позапечінкові злоякісні

новоутворення є основними причинами захворюваності і смертності в більшості осіб із менш розвиненим захворюванням [60, 81, 82].

Із НАЖХП, окрім атеросклеротичного ССЗ, можуть бути пов'язані інші ускладнення.

Під час проведення метааналізу в 2020 р. було виявлено, що інші серцеві ускладнення, такі як кардіоміопатія, кальцифікація серцевого клапана та серцеві аритмії, також були поширеними серед пацієнтів із НАЖХП [84].

Нарешті, є декілька інших ускладнень, зокрема хвороба жовчного міхура, обструктивне апное уві сні, колоректальні новоутворення та інші види раку, а також саркопенія, які частіше спостерігаються в пацієнтів із НАЖХП [87, 90-94]. Цікавим є той факт, що особи з НАЖХП і саркопенією мають вищий ризик розвитку ССЗ (OR1,83; p=0,014), ніж особи без НАЖХП та саркопенії [95]. Крім того, нещодавно отримані дані свідчать про те, що саркопенія в разі НАЖХП пов'язана з підвищеною смертністю [96].

Мета

З огляду на високу поширеність НАЖХП у клінічній ендокринології та практиці ПМД, а також обмеженість рекомендацій щодо метаболічних і ендокринологічних аспектів, наявна мала кількість рекомендацій для лікарів первинної ланки, що ведуть хворих із НАЖХП, більшість із яких не діагностовані. Метою цієї настанови є надання ендокринологам і клініцистам первинної медичної ланки практичних рекомендацій із діагностики й лікування НАЖХП, заснованих на доказах (Див. Резюме рекомендацій із діагностики та лікування НАЖХП).

Область застосування

Настава розглядає ключові питання лікування і зосереджена на метаболічних та ендокринологічних аспектах профілактики, діагностики, лікування та довгострокового прогнозу для всієї популяції людей із НАЖХП. Поза межами рекомендації лишається огляд епідеміології в загальній популяції або розгляд спірних аспектів НАЖХП, призначених для спеціалістів із захворювань печінки. Огляд має на меті надання практичних рекомендацій, орієнтованих на пацієнта, для ендокринологів і терапевтів, які часто мають справу з пацієнтами з групи високого ризику розвитку НАСГ (тобто тих, хто має ожиріння, МС і/або ЦД 2 типу). Також огляд не стосується втручань суто дослідницького характеру, а лише втручань, доступних клініцисту-практику: зміни способу життя, бариатрична хірургія, препарати для зниження ваги та лікування ЦД й будь-які інші засоби з переконливими доказами, отриманими в рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), що вважаються безпечними і ефективними.

Рекомендації з доказовою базою

1. Діагностика НАЖХП у дорослих

1.1. Кого з дорослих, які страждають на НАЖХП, слід віднести до групи високого ризику клінічно значущого фіброзу (стадії F2-F4) і ризику цирозу?

Доказова база щодо пункту 1.1.1. Діагноз НАЖХП ґрунтується на: наявності стеатозу печінки на додачу до відсутності значного вживання алкоголю (визначається як постійне або нещодавнє вживання алкоголю >21 стандартної дози алкоголю (Standard drink) [1 drink = 14 г чистого алкоголю]/тиж для чоловіків і >14 drinks/тиж для жінок) та виключення інших захворювань печінки [101]. Початкове обстеження осіб із підозрою або випадковим виявленням стеатозу печінки за допомогою візуалізації має охоплювати дослідження для виключення конкуруючих причин стеатозу та захворювання печінки (наприклад, серологічні дослідження на гепатит В і С, визначення антимітохондріальних антитіл, антинуклеарних антитіл, антитіл до гладеньких м'язів, сироваткового рівня феритину, альфа-1-антитрипсину та оцінка МС (див. панель 1).

За останні 20 років стало очевидним, що в пацієнтів із ЦД 2 типу дуже висока поширеність НАЖХП та пов'язаного з ним фіброзу [5, 6, 9-11, 52, 102-104].

Крім того, особи зі стало відхиленими рівнями амінотрансфераз за відсутності інших причин захворювання печінки (наприклад, вірусного гепатиту та надмірного вживання алкоголю) також мають високий ризик НАЖХП і розвитку фіброзу печінки (панель 2) [105, 106].

Насправді особи з декількома компонентами МС або ІР, ожирінням чи предіабетом також мають ризик розвитку значного фіброзу та підвищеної смертності [5, 6, 9-11, 52, 102-104]. Групи високого ризику НАЖХП із фіброзом печінки – це особи віком ≥50 років і/або мають ожиріння від середнього до тяжкого ступеня (ІМТ >35 кг/м²), у тому числі ті, хто звертається за консультацією з приводу бариатричної хірургії, або ЦД 2 типу і/або МС [6, 30, 103, 111, 113-115]. Варто також зазначити, що метою

скринінгу на НАЖХП є виявлення осіб, в яких є ризик прогресування захворювання та розвитку фіброзу печінки. Скринінг є важливим, оскільки раннє втручання може зупинити або сприяти регресу захворювання. У нещодавно проведеному дослідженні за участю осіб із ЦД 2 типу скринінг на НАЖХП з подальшим інтенсивним втручанням у спосіб життя або застосуванням піоглітазону був ефективним, і забезпечив підтримання рекомендацій щодо скринінгу [113, 115].

Доказова база щодо пункту 1.1.2. Бариатрична хірургія може забезпечити стійку втрату ваги, покращити перебіг ЦД і знизити ризик розвитку ССЗ і раку, які є поширеними супутніми захворюваннями при НАЖХП [116-121].

Тоді як переважна більшість людей, яким показана бариатрична хірургія, страждають на НАЖХП, лише приблизно 8,5% мають F3 і F4 (цироз) під час інтраопераційної біопсії печінки, а у 2% до 4% під час операції виявляють неочікуваний цироз [125, 126]. Певною мірою це пов'язано з доопераційним скринінгом та ймовірним небажанням продовжувати хірургічне втручання в пацієнтів із діагностованим стабільним раннім або прогресуючим цирозом печінки. Бариатричну хірургію не можна застосовувати особам із декомпенсованим цирозом через підвищену післяопераційну смертність.

1.2. Які аналізи крові (наприклад, діагностичні панелі та специфічні біомаркери) можна використовувати для діагностики НАЖХП з клінічно значущим фіброзом (стадії F2-F4) у дорослих?

Доказова база щодо пункту 1.2.1. Рівні печінкової амінотрансферази в плазмі крові можуть бути ненадійними та не виходити за межі референтних значень у багатьох випадках НАЖХП, тому їх не можна використовувати окремо для діагностики НАЖХП [128]. У дослідженні за участю осіб із ЦД 2 типу до 50% пацієнтів мали НАЖХП, незважаючи на нормальні рівні АЛТ (у цьому дослідженні рівні визначені як <40 Од/л) [30]. Проведені згодом дослідження підтвердили, що переважна більшість пацієнтів із НАЖХП із клінічно значущим фіброзом (F2)

Панель 1	
Причини вторинного стеатозу печінки [101] та лабораторна оцінка другорядних причин захворювань печінки [22, а]	
Причини:	<ul style="list-style-type: none"> • Надмірне вживання алкоголю. • Гепатит С (генотип 3). • Ліподистрофія. • Різка втрата ваги (бариатрична хірургія та голодування). • Неправильне харчування. • Парентеральне харчування. • Абеталіпопротеїнемія. • Синдром Рея. • Асоційовані з вагітністю: <ul style="list-style-type: none"> – синдром HELLP; – гостра жирова дистрофія печінки під час вагітності. • Ліки (наприклад, кортикостероїди, міпомерсен, ломітапід, амідарон, метотрексат, тамоксифен, вальпроат та антиретровірусні препарати). • Рідкісні причини: аутоімунний гепатит, дефіцит А1АТ, синдром Вільсона тощо
Лабораторна оцінка:	<ul style="list-style-type: none"> • Гепатит С. • Антитіла до HCV з рефлексорним тестуванням РНК HCV. • Додаткові тести для розгляду: <ul style="list-style-type: none"> – гепатит В: HBsAg, HBsAb і HbcAb; – АНА; – АМА; – ASMA; – імуноглобуліни; – феритин; – А1АТ
Примітки.	<p>АМА – антимітохондріальні антитіла; АНА – антинуклеарні антитіла; А1АТ – альфа-1 антитрипсин; ASMA – антитіла до гладеньких м'язів; HBsAb – антитіла до ядерного антигену гепатиту В; HBsAg – антитіла до поверхневого антигену гепатиту В; HbcAb – поверхневий антиген гепатиту В; HCV – вірус гепатиту С; HELLP – гемоліз, підвищений рівень печінкових ферментів, низький рівень тромбоцитів; РНК – рибонуклеїнова кислота.</p> <p>^аВ осіб із високим ризиком розвитку НАЖХП (наприклад, ЦД 2 типу, ожиріння та МС), УЗД черевної порожнини не потрібне для діагностики стеатозу печінки – доцільно перейти безпосередньо до стратифікації ризику після виключення вторинних причин захворювань печінки.</p> <p>^бНе всі пацієнти мають проходити тест на HBsAb через високий рівень позитивних результатів та невизначену клінічну значущість.</p>

Панель 2	
Додаткові причини підвищених рівнів амінотрансферази [22, а]	
Причини:	<ul style="list-style-type: none"> • Ліки, вітаміни та добавки. • Вірусний гепатит (А, В і С). • Ендокринні розлади (гіпер- або гіпотиреоз, синдром Кушинга, гіпогонадізм, дефіцит гормону росту, хвороба Аддісона тощо)^б. • Гемохроматоз. • Аутоімунний гепатит. • Первинний біліарний холангіт. • Дефіцит альфа-1 антитрипсину. • Синдром Бадда-Кіарі. • Масові ураження
Примітки.	<p>^аПричини підвищених рівнів амінотрансфераз, які потрібно враховувати під час клінічної оцінки на додачу до вторинних причин стеатозу печінки.</p> <p>^бСтеатоз при кількох ендокринопатіях, пов'язаних із розвитком ожиріння, ІР і/або ЦД 2 типу.</p>

у клініках ПМД або в ендокринологічних клініках мають рівень амінотрансферази в плазмі <40 Од/л [9, 10, 102, 114]. Діагноз «стеатоз печінки» можна підтвердити за допомогою візуалізації, у тому числі УЗД печінки, САР, комп'ютерної томографії або 2 найбільш точних і чутливих методів, ІН-MRS і МРТ з визначенням протонної густини жирової фракції (MRI-PDFF).

УЗД печінки сильно залежить від оператора та не дає інформації про ступінь тяжкості фіброзу печінки (за відсутності цирозу). Методи на основі МРТ (ІН-MRS і MRI-PDFF) для діагностики стеатозу сьогодні здебільшого зарезервовані для клінічних досліджень. Магнітно-резонансна еластографія (МРЕ) має призначатися певними особами, насамперед фахівцями з хвороб печінки для діагностики фіброзу печінки, але тест є дорогим і не замінює біопсію печінки як золотий стандарт для діагностики НАСГ [2, 130-133, 134].

Найважливішим для ендокринологів і клініцистів первинної медичної ланки є визначення показників фіброзу печінки для діагностики клінічно значущого фіброзу, зокрема за допомогою FIB-4. FIB-4 добре себе зарекомендував завдяки своїй здатності передбачати розвиток фіброзу печінки з часом і дає можливість проводити стратифікацію ризику в людей із погляду майбутньої захворюваності та смертності, пов'язаної з печінкою [135].

Ендокринологи та клініцисти первинної медичної ланки мають бути обізнаними щодо обмеженої інформативності біохімічних панелей в порівнянні з біопсією печінки (золотим стандартом). Їм бракує адекватної чутливості та позитивної прогностичної цінності (PPV) для встановлення поширеного фіброзу; тому деякі особи потраплять у групу «невизначеного ризику».

Доказова база щодо пункту 1.2.2. У клініках ендокринологічної та первинної медичної допомоги першим кроком у веденні осіб із високим ризиком НАЖХП (предіабет, ЦД 2 типу, ожиріння і/або МС або підвищений рівень амінотрансферази в плазмі крові) є оцінка ризику НАЖХП. Стеатоз печінки оцінюють за допомогою простих неінвазивних показників стеатозу печінки (індекс ожиріння печінки, індекс жирової дистрофії печінки та індекс стеатозу печінки), хоча ці методи діагностики мають характерні обмеження [11, 115, 152]. УЗД печінки не рекомендується для рутинної клінічної діагностики [115]. Натомість ТЕ є кращим варіантом у порівнянні з УЗД печінки, оскільки дає змогу визначити кількість печінкового жиру (САР) і фіброз (перехідна еластографія з контрольованим вібрацією [VCTE]) для стратифікації ризику під час того самого тестування. Для осіб із високою претестовою ймовірністю НАЖХП, таких як 3 групи ризику, визначені в діагностичному алгоритмі (рис. 1), доцільно проводити стратифікацію ризику (FIB-4) без УЗД для діагностики стеатозу печінки (тобто в 3 групах ризику ймовірність стеатозу печінки дуже висока і становить 70%) [5, 9-11, 52, 102-104]. Важливо зібрати повну історію хвороби та провести звичайні клінічні лабораторні дослідження, які дадуть клініцистам можливість виключити вторинні причини стеатозу печінки (див. панель 1) та підвищення рівня амінотрансферази в плазмі крові (див. панель 2). Необхідно провести ретельне обстеження, щоб виключити конкуруючі причини стеатозу та значне зловживання алкоголем.

Має значення додаткова оцінка ризику клінічно значущого фіброзу (стадії F2-F4), який надає прогностичну інформацію щодо майбутнього ризику цирозу печінки та може допомогти в розробці стратегії лікування, а також визначає потребу в направленні до гепатолога/гастроентеролога. Комбінація FIB-4 із подальшою VCTE є найкращим підходом. Якщо показник FIB-4 >1,3, потрібно виконати тест другого рівня, наприклад VCTE або ELF (рис. 2). Використання FIB-4 як тесту першої лінії, а VCTE – другої може допомогти стратифікувати осіб у «невизначеній зоні» та значно зменшити кількість направлень до спеціалістів [130, 134, 137, 147, 148, 153]. Варто підкреслити, що для визначення прогресуючого фіброзу в осіб літнього віку (65 років) були запропоновані вищі межі FIB-4 у діапазоні від 1,9 до 2,0 (а не >1,3) [154, 155].

Така комбінація або послідовне використання тестів дає вищий PPV у разі виявлення осіб групи ризику з активним НАСГ і фіброзом. У дослідженні за участю 968 осіб із підтвердженою за допомогою біопсії НАЖХП послідовне тестування за допомогою FIB-4 або NFS з подальшою ТЕ у пацієнтів із невизначеним балом було точнішим, ніж виконання будь-якого тесту окремо [156]. В іншому перехресному дослідженні за участю 3202 осіб із мостоподібним фіброзом і компенсованим цирозом печінки застосування неінвазивних тестів окремо або в поєднанні з візуалізацією (VCTE) зменшувало потребу в біопсії печінки під час спроби розрізнити розвинений фіброз, спричинений НАСГ [150]. Особи з високим або середнім ризиком розвитку фіброзу мають бути направлені до гепатолога для подальшого обстеження та розгляду питання про біопсію печінки. Вона залишається золотим стандартом діагностики НАСГ, однак її не варто використовувати як метод скринінгу

Продовження на стор. 28.

Діагностика й лікування неалкогольної жирової хвороби печінки в закладах первинної медичної допомоги та ендокринологічних клінічних установах

Продовження. Початок на стор. 26.

Резюме рекомендацій із діагностики та лікування НАЖХП

1. Діагностика НАЖХП у дорослих

<p>1.1. Кого з дорослих, що страждає на НАЖХП, слід вважати групою високого ризику розвитку клінічно значущого фіброзу (стадії F2-F4) і цирозу?</p> <p>1.1.1. Клініцисти мають розглядати осіб з ожирінням і/або ознаками МС, пацієнтів із предіабетом або ЦД 2 типу, а також осіб зі стеатозом печінки за результатами будь-якого візуалізаційного дослідження і/або стійко підвищеними рівнями амінотрансфераз у плазмі (понад 6 міс) як «високий ризик» та проводити скринінг НАЖХП і розвиненого фіброзу. клас В; Середня сила доказів; BEL 2</p> <p>1.1.2. Особи, яким планується проведення баріатричної хірургії, мають бути обстежені на наявність і тяжкість НАСГ, а під час проведення оперативного втручання треба розглянути можливість проведення біопсії печінки. Біопсія печінки має бути рекомендована, якщо передопераційна стратифікація передбачає невизначений або високий ризик фіброзу печінки. клас В; Середня сила доказів; BEL 2</p>
<p>1.2. Які аналізи крові (наприклад, діагностичні панелі та специфічні біомаркери) можна використовувати для діагностики НАЖХП із клінічно значущим фіброзом (стадії F2-F4) у дорослих?</p> <p>1.2.1. Лікарі мають використовувати розрахунки прогнозу фіброзу печінки для оцінки ризику НАЖХП із фіброзом печінки. Переважним неінвазивним початковим тестом є FIB-4. клас В; Середня сила доказів; BEL 2</p> <p>1.2.2. Лікарям потрібно розглядати осіб, які належать до груп високого ризику (як визначено в 1.1.1) і мають невизначений або високий бал FIB-4, для подальшого дослідження за допомогою LSM (перехідної еластографії) або тесту ELF, якщо це доступно. клас В; Середня сила доказів; BEL 2</p>
<p>1.3. Які візуалізаційні дослідження можна використовувати для діагностики НАЖХП із клінічно значущим фіброзом (стадії F2-F4) у дорослих?</p> <p>1.3.1. Для визначення стадії ризику фіброзу в осіб із НАЖХП клініцистам треба віддавати перевагу використанню VCTE, оскільки це перевірений метод для виявлення прогресуючої хвороби та прогнозування результатів, пов'язаних із печінкою. Варто розглянути альтернативні підходи до візуалізації, у тому числі еластографію зсувної хвилі (менш перевірену) і/або магнітно-резонансну еластографію (найточніша, але дорога та з обмеженою доступністю; найкраще, якщо її замовляє фахівець із хвороб печінки для окремих випадків). клас В; Середня сила доказів; BEL 2</p>
<p>1.4. Чи всі пацієнти з ЦД мають проходити скринінг на клінічно значущий фіброз (стадії F2-F4), пов'язаний із НАЖХП?</p> <p>1.4.1. В осіб із ЦД 2 типу клініцистам потрібно розглянути можливість проведення скринінгу на клінічно значущий фіброз (стадії F2-F4) за допомогою FIB-4, навіть якщо в них нормальний рівень печінкових ферментів. клас В; Середня сила доказів; BEL 2</p> <p>1.4.2. Для осіб із ЦД 1 типу лікарі можуть розглянути можливість скринінгу НАЖХП із клінічно значущим фіброзом (стадії F2-F4) за допомогою FIB-4 лише за наявності таких факторів ризику, як ожиріння, ознаки МС, підвищені рівні амінотрансфераз у плазмі (>30 Од/л) чи стеатоз печінки під час візуалізації. клас С; Середня/слабка сила доказів; BEL 2; знижений на основі неоднорідності досліджень і від середньої до високої ймовірності упередження.</p> <p>1.4.3. Клініцисти мають додатково класифікувати ризик пацієнтів із ЦД 2 або ЦД 1 типу за кардіометаболічними факторами ризику і/або підвищеними рівнями амінотрансфераз у плазмі (>30 Од/л) за допомогою FIB-4, еластографії і/або тесту ELF. клас В; Середня сила доказів; BEL 2</p>
<p>1.5. Коли дорослого потрібно направити до гастроентеролога/гепатолога для лікування?</p> <p>1.5.1. Особи зі стійко підвищеним рівнем АЛТ або АСТ і/або зі стеатозом печінки за даними візуалізації та невизначеним ризиком (FIB-4: 1,3-2,67; LSM: 8-12 кПа; або тест ELF: 7,7-9,8) або високим ризиком (FIB-4: >2,67; LSM: >12 кПа; або тест ELF: >9,8) на основі аналізів крові і/або візуалізації (як описано в пунктах 1.2.1, 1.2.2 та 1.3.) необхідно направити до гастроентеролога або гепатолога для подальшого обстеження, що може передбачати біопсію печінки. клас В; Середня сила доказів; BEL 2</p> <p>1.5.2. Клініцисти мають направити осіб із клінічними ознаками прогресуючого захворювання печінки (асцит, печінкова енцефалопатія, варикозне розширення вен стравоходу або ознаки синтетичної дисфункції печінки) до гастроентеролога/гепатолога для подальшого лікування. клас В; Середньої сили/сильні докази; BEL 2</p>
<p>2. Лікування НАЖХП у дорослих</p>
<p>2.1. Як треба вести пацієнтів із кардіометаболічним ризиком та іншими позапечінковими ускладненнями за наявності НАЖХП?</p> <p>2.1.1. Клініцисти мають вести пацієнтів із НАЖХП з урахуванням ожиріння, МС, предіабету, ЦД, дисліпідемії, гіпертензії та ССЗ на основі поточних стандартів медичної допомоги. клас А; Сильні/середньої сили докази; BEL 1</p>
<p>2.2. Які модифікації способу життя (зміна дієти та фізичні вправи) потрібно рекомендувати дорослим із НАЖХП?</p> <p>2.2.1. Клініцисти мають рекомендувати зміну способу життя особам з ожирінням і НАЖХП із цільовою втратою ваги щонайменше на 5%, бажано 10%, оскільки більша втрата ваги часто пов'язана з більшими гістологічними та кардіометаболічними перевагами, залежно від індивідуальної оцінки ризиків. Клініцисти мають рекомендувати участь у структурованій програмі зниження ваги, з урахуванням способу життя людини та особистих уподобань. клас В; Середньої сили/сильні докази; BEL 1; знижений через невеликі розміри вибірки, велику гетерогенність втручання, коротку тривалість і невелику кількість досліджень з біопсією печінки.</p> <p>2.2.2. Клініцисти мають рекомендувати модифікацію дієти людям із НАЖХП, у тому числі зменшення вмісту макронутрієнтів, щоб спричинити енергетичний дефіцит (з обмеженням насичених жирів, крохмалю та доданого цукру) і прийняття більш здорових моделей харчування, таких як середземноморська дієта. клас А; Середня сила доказів; BEL 1</p> <p>2.2.3. Для людей із НАЖХП клініцисти мають рекомендувати фізичну активність, яка покращує конституцію тіла та кардіометаболічний стан. Потрібно рекомендувати участь у структурованій програмі тренувань, з урахуванням способу життя людини та особистих уподобань. клас А; Середня сила доказів; BEL 1</p>
<p>2.3. Які препарати виявилися ефективними для лікування захворювань печінки та кардіометаболічних станів, пов'язаних із НАЖХП або НАСГ?</p> <p>2.3.1а. Піоглітазон і арГПП-1 рекомендовані особам із ЦД 2 типу і підтвердженим біопсією НАСГ. клас А; Висока сила доказів; BEL 1</p> <p>2.3.1б. Клініцисти мають розглянути можливість лікування ЦД піоглітазоном і/або арГПП-1, у разі підвищеної ймовірності НАСГ на основі підвищених рівнів амінотрансфераз у плазмі та неінвазивних тестів. клас А; Сильні докази; BEL 1</p> <p>2.3.2. Щоб запропонувати кардіометаболічні переваги в осіб із ЦД 2 типу і НАЖХП, клініцисти мають розглянути можливість лікування арГПП-1, піоглітазоном або іНЗКТГ-2; однак доказів користі лікування стеатогепатиту іНЗКТГ-2 немає. клас А; Сильні докази; BEL 1</p> <p>2.3.3. Через відсутність доказів ефективності метформін, акарбоза, інгібітори дипептидилпептидази IV та інсулін не рекомендуються для лікування стеатогепатиту (немає користі щодо некрозу чи запалення гепатоцитів), але можна продовжувати їх застосування, якщо це необхідно для лікування гіперглікемії в осіб із ЦД 2 типу та НАЖХП або НАСГ. клас В; Сильні докази; BEL 1; знижено через використання сурогатних показників результатів у багатьох дослідженнях.</p> <p>2.3.4. Вітамін Е можна розглядати для лікування НАСГ в осіб без ЦД 2 типу, але наразі недостатньо доказів, щоб рекомендувати його особам із ЦД 2 типу або прогресуючим фіброзом. клас В; Сильні докази; BEL 1; знижено через ризик/користь</p> <p>2.3.5. Інша фармакотерапія для осіб із НАСГ наразі не може бути рекомендована через відсутність надійних доказів клінічної користі. клас А; Сильні докази; BEL 1</p>
<p>2.4. Яка фармакотерапія ожиріння має доведену користь для лікування захворювань печінки та кардіометаболічних станів, пов'язаних із НАЖХП або НАСГ у дорослих?</p> <p>2.4.1. Клініцисти мають рекомендувати фармакотерапію ожиріння як допоміжну до зміни способу життя особам з ожирінням і НАЖХП або НАСГ з метою втрати ваги принаймні на 5%, бажано на 10%, оскільки більша втрата ваги часто пов'язана з більшою гістологічною та кардіометаболічною користю для печінки, у разі коли цього не вдається ефективно досягти лише за допомогою зміни способу життя. клас В; Середня сила доказів; BEL 1</p> <p>2.4.2. Для постійного контролю ваги в осіб із ІМТ 27 кг/м² і НАЖХП або НАСГ клініцистам потрібно віддавати перевагу семаглутиду 2,4 мг/тиж (найкращий доказ) або ліраглутиду 3 мг/добу. клас В; Сильні/середньої сили докази; BEL 1; знижено через різний склад і дози, які використовувалися в дослідженнях семаглутиду і ліраглутиду в лікуванні НАСГ.</p> <p>2.4.3. Щодо пацієнтів із НАСГ та компенсованим цирозом печінки клініцистам треба пропонувати семаглутиду в дозі 2,4 мг/тиж [найкращий доказ] або ліраглутиду 3 мг/добу як допоміжну терапію до зміни способу життя в осіб з ожирінням і НАЖХП або НАСГ для сприяння кардіометаболічному здоров'ю та лікування або профілактики ЦД 2 типу, ССЗ та інших термінальних проявів ожиріння. клас А; Сильні/середньої сили докази; BEL 1</p>
<p>2.5. Яким є вплив баріатричної хірургії на захворювання печінки та кардіометаболічні стани, пов'язані з НАЖХП або НАСГ у дорослих?</p> <p>2.5.1. Лікарі мають розглядати баріатричну хірургію як варіант лікування НАЖХП (клас В; середня/слабка сила доказів; BEL 2); поліпшення кардіометаболічного здоров'я (клас А; сильні/середньої сили докази; BEL 2; оновлено на основі кардіометаболічних переваг і смертності від усіх причин в осіб із НАЖХП або без неї) в осіб із НАЖХП та ІМТ 35 кг/м² (32,5 кг/м² в азійських популяціях), особливо якщо наявний ЦД 2 типу. Її також необхідно розглядати як варіант для тих, хто має ІМТ від 30 до 34,9 кг/м² (від 27,5 до 32,4 кг/м² для населення Азії). (Рівень В; середня/слабка сила доказів; BEL 2)</p> <p>2.5.2. Щодо пацієнтів із НАСГ та компенсованим цирозом печінки клініцистам треба пропонувати баріатричну хірургію, яка має бути строго індивідуалізованою, якщо призначається та виконується в спеціалізованих центрах (клас В; середня/слабка сила доказів; BEL 2). Людям із декомпенсованим цирозом не можна рекомендувати баріатричну хірургію через обмежені докази та потенційну шкоду (клас В; середня/слабка сила доказів; BEL 2).</p> <p>2.5.3. Ендоскопічну баріатричну та метаболічну терапію, пероральні засоби не можна рекомендувати людям із НАЖХП через недостатню доказову базу. клас С; Середня/слабка сила доказів; BEL 2; знижено через якість досліджень і малий розмір вибірки</p>
<p>3. Діагностика та ведення дітей із НАЖХП</p>
<p>3.1. Хто має пройти скринінг на НАЖХП та супутні захворювання?</p> <p>3.1.1. Діти будь-якого віку та підлітки з ожирінням або ЦД 2 типу, але не з ЦД 1 типу мають пройти скринінг на НАЖХП з урахуванням рівня АЛТ у сироватці крові. клас В; Середньої сили/сильні докази; BEL 2</p> <p>3.1.2. Клініцисти мають проводити скринінг дівчат-підлітків із СПКЯ на НАЖХП з урахуванням сироваткового рівня АЛТ. клас В; Середньої сили/сильні докази; BEL 2</p> <p>3.1.3. Лікарі мають проводити скринінг дітей і підлітків із НАЖХП на предіабет або ЦД 2 типу за допомогою перорального тесту на толерантність до глюкози, якщо рівень глюкози натще становить 100 мг/мл або якщо рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) є в межах предіабету (5,7% до 6,4%). клас В; Середня сила доказів; BEL 2</p>
<p>3.2. Які тести варто використовувати для діагностики НАЖХП в педіатрії?</p> <p>3.2.1. Клініцисти мають використовувати рівні амінотрансферази в плазмі крові для тестування дітей із високим ризиком НАЖХП. клас В; Середня сила доказів; BEL 2</p> <p>3.2.2. Діагноз НАЖХП у дітей можна поставити за допомогою візуалізації (ультразвукова або магнітно-резонансна томографія – жирова фракція протонної щільності) або біопсії печінки в поєднанні з виключенням інших причин стеатозу печінки, таких як синдром Вільсона, мітохондріальна хвороба та захворювання печінки, зумовлене впливом медикаментів. клас В; Середня сила доказів; BEL 2</p> <p>3.2.3. Для розрахунку прогнозу фіброзу печінки в педіатрії не варто використовувати патентовані біомаркери, оскільки вони неточні або потребують подальшої перевірки, попри те що є доступними для діагностики прогресуючого фіброзу в дорослих. клас В; Середня сила доказів; BEL 2</p>

Резюме рекомендацій із діагностики та лікування НАЖХП (продовження)

3.3. Які зміни способу життя, медикаменти чи хірургічні втручання потрібно застосовувати для лікування НАЖХП в педіатрії і яка роль фармакотерапії, розробленої для ендокринних розладів, у лікуванні педіатричної НАЖХП?

3.3.1. Клініцисти мають рекомендувати зміну способу життя дітям із НАЖХП, сприяючи прийняттю змін у харчуванні для створення енергетичного дефіциту, зі зниженням споживання цукру, як першочергової зміни способу життя та збільшенням фізичної активності з метою оптимізації ІМТ.

Клас В; Середня сила доказів; BEL 1; знижено через обмежену кількість РКД і малий розмір вибірки.

3.3.2. Клініцисти можуть розглянути призначення арГПП-1 для лікування дитячого ожиріння та ЦД 2 типу (клас D; експертна думка; BEL 4), який також може бути корисним для педіатричної НАЖХП, хоча не схвалений FDA (клас D; експертна думка; BEL 4).

Примітки. АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза; BEL – найкращий рівень доказовості; ІМТ – індекс маси тіла; ССЗ – серцево-судинні захворювання; ELF – генералізований фіброз печінки; FIB-4 – індекс фіброзу-4; арГПП-1 – агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1; LSM – вимірювання жорсткості печінки; Q – питання; R – рекомендація; ІНЗГП-2 – інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2; VCTE – перехідна еластографія з вібрацією.

для діагностики НАЖХП, з огляду на численні застереження: вона є інвазивною, є схильність до помилок під час інтерпретації, і її важко застосовувати у великих популяціях [157]. Саме тому було запропоновано алгоритм скринінгу НАЖХП та виявлення осіб із ризиком клінічно значущого фіброзу (рис. 2).

1.3. Які візуалізаційні методи дослідження можна використати для діагностики НАЖХП із клінічно значущим фіброзом (стадії F2-F4) у дорослих?

Доказова база щодо пункту 1.3.1. Сучасним золотим стандартом діагностики стеатогепатиту є біопсія печінки. Незважаючи на те що метод є безпечним, це все-таки інвазивна процедура, пов'язана з потенційними побічними ефектами, такими як біль, кровотеча та інфекція. Крім того, біопсія має інші обмеження, такі як недостатня прийнятність пацієнтами, варіабельність всередині та між спостерігачами, мінливість вибірки та вартість [157]. Як зазначалося раніше, VCTE (рис. 2) є найширше використовуваним неінвазивним методом визначення щільності печінки (LSM) для встановлення ризику розвитку фіброзу печінки та остаточного виключення цирозу [158-160].

Також доступні інші методи виявлення фіброзу печінки. Треба ще раз наголосити, що МРТ є найбільш точною, проте дороговартісною та обмежено доступною; за певних обставин, коли необхідне додаткове обмеження, вона має призначатися гепатологом [130-133]. Гепатологи мають значний досвід щодо еластографії зі зсувом хвилі (SWE), двовимірною (2DSWE) або точковою (pSWE) [165-167]. Точність 2DSWE і pSWE подібна до TE, але менша, ніж у МРТ.

1.4. Чи всі пацієнти з ЦД мають проходити скринінг на наявність клінічно значущого фіброзу (стадії F2-F4), пов'язаного з НАЖХП?

Доказова база щодо пунктів 1.4.1, 1.4.2, 1.4.3. Між НАЖХП і ЦД 2 типу існує двонаправлений зв'язок, за якого наявність одного захворювання підвищує ризик і тяжкість іншого [174]. Обґрунтування універсального скринінгу базується на нових доказах того, що ЦД 2 типу є основним чинником, що підвищує ризик тяжкості захворювання та його прогресування до цирозу печінки в осіб із НАЖХП. Дослідження переконливо доводять взаємозв'язок між НАЖХП, ІР, МС і ЦД 2 типу [29, 53].

Наявність НАЖХП пов'язана з використанням вищих доз інсуліну для порівнянного глікемічного контролю в популяціях як із ЦД 1 типу, так і з ЦД 2 типу [57, 177, 178]. Ожиріння та ІР є рушійними факторами, зі значною гетерогенністю серед досліджень, що ускладнюють повну оцінку впливу ЦД 1 типу на розвиток НАЖХП. Загалом, скринінг є виправданим лише в осіб з ожирінням, МС, підвищеним рівнем амінотрансферази в плазмі крові (>30 Од/л) або стеатозом печінки за результатами візуалізаційних досліджень [152, 179-183].

Є ймовірність, що втручання, які покращують перебіг НАЖХП та ІР печінки, можуть зменшити ризик розвитку ЦД 2 типу, як це запропоновано щодо піоглітазону, який зменшує прогресування предіабету до ЦД 2 типу на 70-80% в осіб із ризиком розвитку ЦД 2 типу [2, 52, 53, 184-187]. Особи з ЦД 2 типу та НАЖХП також мають підвищений ризик розвитку НАСГ із прогресуючим фіброзом, особливо особи старше 50 років із ЦД 2 типу або ожирінням [81]. Очевидно, що це прискорює прогресування захворювання печінки до НАЖХП та сприяє її розвитку в молодшому віці [6].

1.5. Коли дорослого треба направити до гастроентеролога/гепатолога для лікування?

Доказова база щодо пунктів 1.5.1, 1.5.2. Початкові кроки у веденні осіб із НАЖХП передбачають оцінку та лікування кардіометаболічних ризиків, таких як вісцеральне ожиріння, ЦД 2 типу, гіпертензія та дисліпідемія, пов'язаних із НАЖХП [192]. Особи з ожирінням і ЦД 2 типу мають підвищений ризик розвитку НАЖХП, ускладнений НАСГ та прогресуючим фіброзом [9, 10, 102, 110, 114, 188-190]. Незважаючи на те що лише в незначній кількості осіб НАЖХП прогресує до тяжкого захворювання печінки та потребує спеціальної допомоги, її виявлення часто може бути ускладнене. Ще одна проблема полягає в тому, що більшість хворих із прогресуючим захворюванням печінки в контексті НАЖХП можуть не мати симптомів. Таким чином, стратифікація високого ризику в осіб або тих, хто має діагностовану НАЖХП, за допомогою простих клінічно доступних методів дослідження має вирішальне значення для виявлення пацієнтів із вищим ризиком пов'язаних із печінкою наслідків, у тому числі смертності, які потрібно мати на увазі в спеціальних практиках, а також тих, кого можна лікувати в закладах ПМД або в ендокринологічній клініці.

Додаткове лікування осіб із НАЖХП залежить від стадії та тяжкості захворювання печінки. Стадія фіброзу є важливим предиктором віддалених наслідків [43, 148, 195]. Знову ж таки, початкові кроки стратифікації ризику з використанням алгоритмів, наведених на рисунках 1 і 2, мають виконуватися ендокринологами та в установах ПМД [194, 196-198]. Особи, які мають докази прогресуючого захворювання печінки (наприклад, асцит, печінкова енцефалопатія, варикозне розширення вен стравоходу, гіперспленізм / низька кількість тромбоцитів або ознаки синтетичної дисфункції печінки, що характеризується низьким рівнем альбуміну і/або ознаками подовженого протромбінового часу / міжнародного нормалізованого співвідношення), можуть потребувати консультації та лікування в гастроентеролога чи гепатолога. У цьому контексті може знадобитися оцінка ризику з використанням додаткових тестів, у тому числі біопсії печінки. Насправді біопсія печінки важлива не лише для виключення супутніх причин захворювання печінки (наприклад, аутоімунного гепатиту та перевантаження залізом), але й для точного встановлення стадії захворювання, оскільки аналізи крові та візуалізація дають суперечливі результати. Крім того, біопсія печінки необхідна для участі в більшості клінічних випробувань нового фармакологічного лікування НАСГ. На додачу до біопсії печінки гастроентерологи або гепатологи вестимуть пацієнтів із прогресуючими захворюваннями печінки, що передбачає періодичний скринінг на ГЦК, великі варикозні розширення вени стравоходу, прогресування захворювання печінки та своєчасне направлення на трансплантацію печінки.

Продовження – у наступних номерах.

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд статті Cusi K. et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Endocrine Practice. 28 (2022). 528-562.

Підготувала **Дарина Павленко**

Повну версію дивіться: [https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X\(22\)00090-8/fulltext](https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(22)00090-8/fulltext)

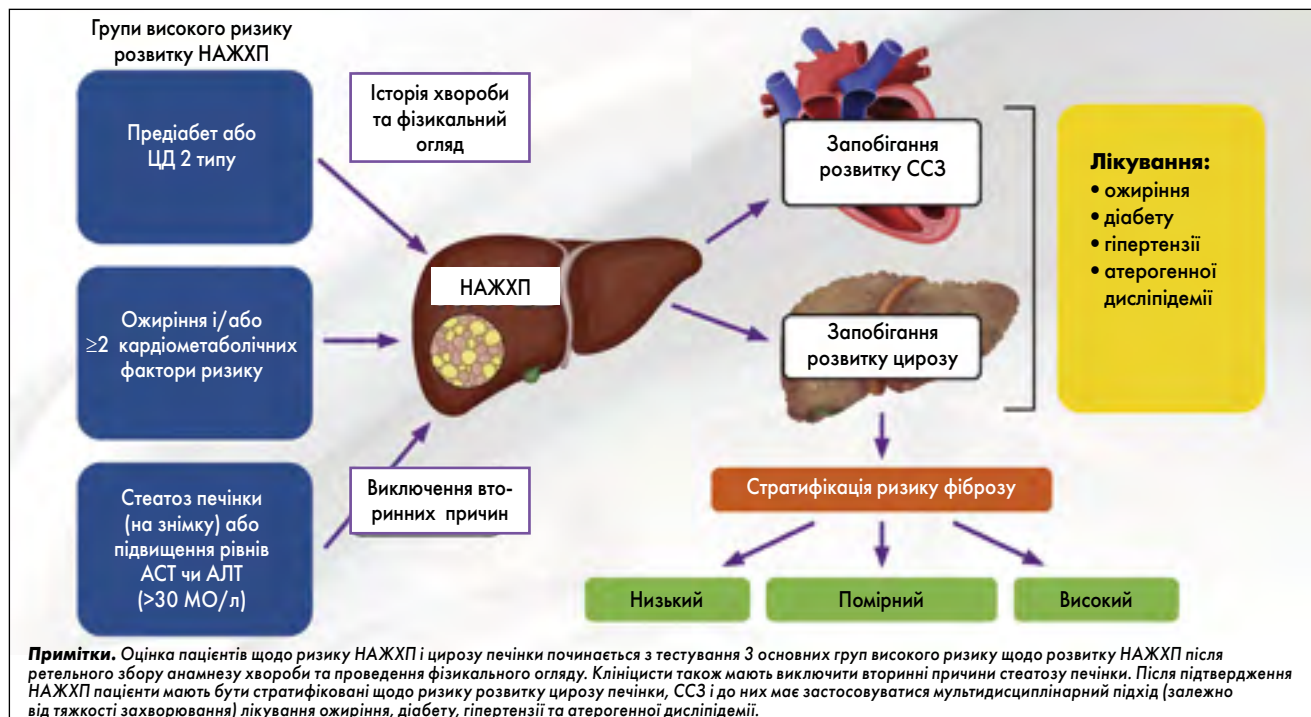


Рис. 1. Огляд діагностичного алгоритму ведення НАЖХП

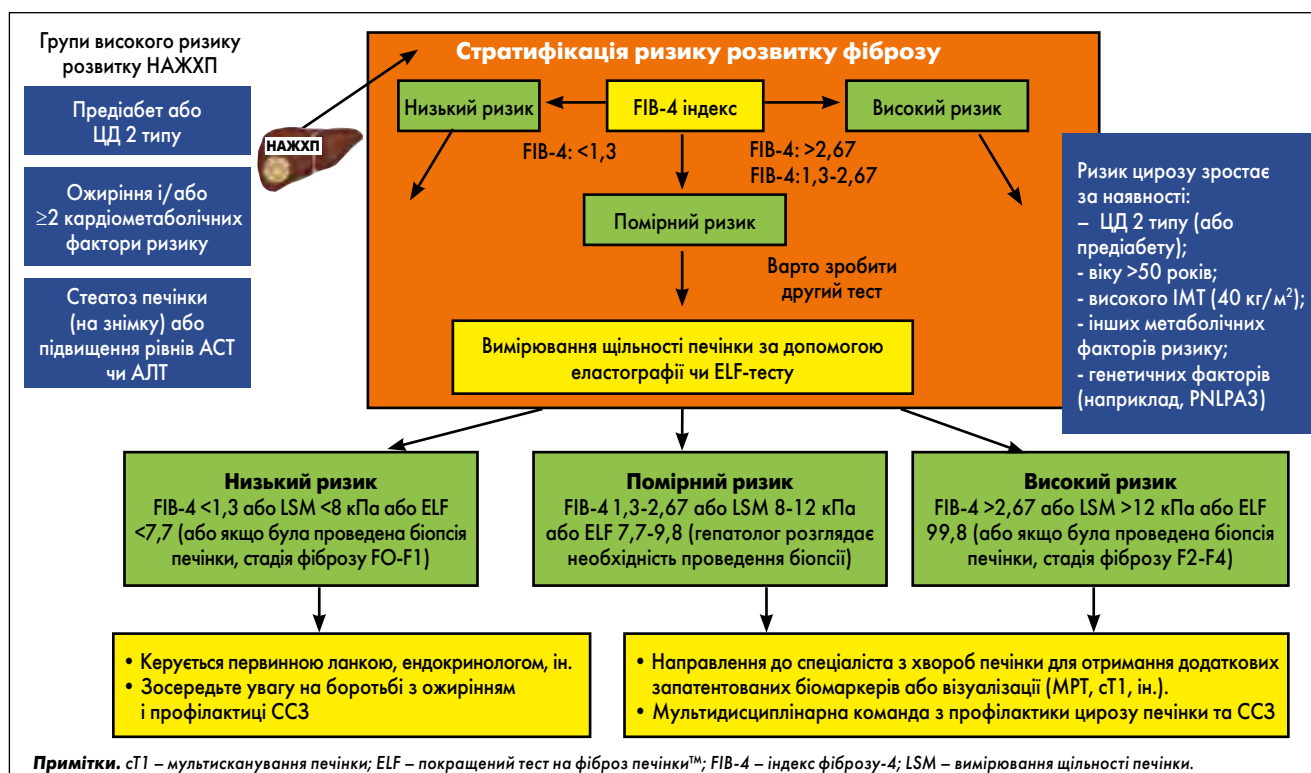


Рис. 2. Профілактика цирозу при НАЖХП.

Після встановлення діагнозу НАЖХП важливою є стратифікація ризику фіброзу. Першим рекомендованим тестом є FIB-4, який дає можливість відокремити пацієнтів із низьким ризиком розвитку фіброзу печінки від пацієнтів із високим. Однак значна частка пацієнтів потрапить у «сіру зону» невизначеного ризику, що потребує додаткового тестування для прийняття рішення щодо направлення до фахівця з хвороб печінки. Другим рекомендованим тестом є LSM або, якщо він недоступний, аналіз крові ELF. Це має визначити ризик для більшості людей. Особи з низьким ризиком розвитку цирозу печінки мають отримувати лікування в клініках ПМД і/або ендокринологічних клініках, тоді як особи з невизначеним або високим ризиком фіброзу печінки потребують направлення до фахівця з хвороб печінки та мультидисциплінарного підходу до лікування.

Механізми дії метформіну при цукровому діабеті 2 типу

Однією з причин тісного взаємозв'язку цукрового діабету (ЦД) 2 типу та гіперглікемії вважають окислювальний стрес, зумовлений збільшенням кількості продуктів активних форм кисню (АФК), основним джерелом яких у більшості клітин є мітохондрії. Результати різних клінічних досліджень демонструють, що глікемічний контроль є ключовим фактором зменшення серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із діабетом (дослідження UKPDS). І тут потрібно зазначити, що метформін та інші гіпоглікемічні препарати захищають ендотелій судин і запобігають розвитку атеросклерозу.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, метформін, окислювальний стрес, патофізіологія, лікування, атеросклероз, мітохондрії.

На тлі високого рівня глюкози в крові посилюється мітохондріальна продукція АФК, що призводить до окислювального стресу, перекисного окислення ліпідів та пошкодження тканин. Крім того, мітохондріальна дисфункція стає причиною формування інсулінорезистентності (ІР) та зниження чутливості тканин до глюкози з подальшим розвитком мікро- та макросудинних патологій, оскільки енергетичний стан регулюється мітохондріальним гомеостазом. Своєю чергою, мітохондріальний гомеостаз суворо модулюється кількома механізмами, у тому числі поділом і синтезом мітохондрій. Тому важливо зазначити, що мітохондрії – це не статична органела, а, скоріше, надзвичайно динамічна структура, яка постійно змінює форму, розмір та розташування, що надає їй високої пластичності та метаболічної універсальності. Ще одним важливим механізмом, пов'язаним із гомеостазом клітин, є мітофагія. «Адаптивне» збільшення мітофагії може уповільнити розвиток ЦД 2 типу, зберігаючи функцію β-клітин.

Метформін: фармакологічні характеристики, клінічне використання та механізми дії

Відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association – ADA) та Європейського кардіологічного товариства (The European Society of Cardiology – ESC), метформін призначають як першу лінію терапії ЦД 2 типу з 2009 року завдяки високій ефективності, безпеці і доступності. Незважаючи на довгу історію застосування метформіну, зростають докази його ефективності в лікуванні ЦД 2 типу та інших метаболічних патологій.

Біодоступність метформіну в разі перорального застосування становить приблизно 70%, досягаючи концентрації 40–70 мкм у ворітній вені і 8–24 мкм – у системному кровотоці. Метформін поглинається ентероцитами за допомогою плазматичного транспортера моноаміноксидази (ПТМАО Т) і транспортера органічних катіонів-3 (ТОК-3) на апікальній мембрані і проникає в порталну вену з ентероцитів через ТОК-1 на базолатеральній мембрані. Він накопичується у значній кількості в кишечнику, печінці, нирках і сечовому міхурі. Виводиться із сечею в незмінному вигляді й не утворює метаболітів.

Незважаючи на величезний клінічний досвід застосування метформіну, механізм його дії до кінця ще не вивчений. Передбачається, що його ефект реалізується не лише через взаємодію з певною білковою мішенню, а є результатом декількох механізмів. Численні наукові дані свідчать про те, що первинна функція метформіну в регуляції гомеостазу глюкози здійснюється завдяки інгібуванню вироблення глюкози печінкою внаслідок пригнічення за допомогою різних механізмів глюконеогенезу і глікогенолізу. Переважаюча дія метформіну на гепатоцити пов'язана з експресією ТОК-3 і ТОК-1, які сприяють поглинанню препарату клітинами. Відповідно до цього в печінці накопичується набагато більше метформіну порівняно з іншими тканинами (до 5 разів вище порівняно з плазмою крові).

Метформін підвищує чутливість до інсуліну, що збільшує поглинання глюкози периферичними тканинами, переважно скелетними м'язами, значуще знижуючи рівень інсуліну натще. Збільшення чутливості до інсуліну може бути пов'язане зі впливом метформіну на експресію інсулінових рецепторів і активність тирозинкінази, а не зі стимуляцією вироблення ендогенного інсуліну, що характерно для іншими антидіабетичних препаратів. Завдяки цьому виключаються ризики гіпоглікемії.

Крім того, антигіперглікемічний ефект та інші корисні метаболічні дії метформіну асоціюють із його здатністю модулювати вісь інкретину в кишечнику. Було показано, що метформін збільшує секрецію глюкагоноподібного пептиду (ГПП-1), який знижує рівень глюкози. Він синтезується у відповідь на прийом їжі та нормалізує постпрандіальну глікемію, стимулюючи залежну від глюкози секрецію інсуліну та інгібуючи вивільнення глюкагону в підшлунковій залозі. Крім того, зниження рівня глюкози на тлі застосування метформіну також пов'язане з його позитивною взаємодією з мікрофлорою кишечника.

Метформін застосовується як препарат із плейотропним ефектом, і подальше вивчення відкриває все більше його властивостей і механізмів дії. Так, крім специфічного впливу на метаболізм метформін посилює антиоксидантний захист і регулює процеси апоптозу, поліпшує різні метаболічні й клітинні процеси, такі як автофагія та клітинне старіння. Також метформін чинить прямий вплив на запалення. Він діє на передачу сигналів ядерного транскрипційного фактора NF-κB (NF-κB) та диференціацію моноцитів у макрофаги і здатний пригнічувати запальні цитокіни в плазмі крові в пацієнтів без діабету.

Молекулярні механізми дії метформіну

Незважаючи на те що первинний ефект метформіну, а саме пригнічення утворення глюкози в печінці, вивчалось і не викликає питань, його вторинні механізми є предметом дискусій. Велика кількість описаних механізмів дії і розбіжності, імовірно, пов'язані з тривалим використанням супратерапевтичних доз у дослідженнях на тваринах і тривалою історією використання аналога метформіну – фенформіну, який був вилучений через підвищений ризик розвитку лактацидозу (у 20 разів вищий) і серцево-судинної смертності на тлі його застосування.

Метформін і глюконеогенез

Величезна кількість даних підтверджує, що основний ефект метформіну в печінці пов'язаний із його мітохондріальною дією. Метформін знижує рівень АТФ, що призводить до підвищення рівня АМФ і АДФ та зміни співвідношення АМФ/АТФ. Підвищене співвідношення АМФ/АТФ, своєю чергою, запускає активацію АМФ-активованої протеїнкінази (АМПК) – основного датчика біоенергетичного сенсора в еукаріотичних клітинах, що сприяє катаболічній реакції, яка призводить до утворення більшої кількості АТФ та інгібує енергозатратні анаболічні шляхи, у тому числі глюконеогенез. Низький рівень внутрішньоклітинної енергії може пригнічувати глюконеогенез, не зменшуючи експресію глюконеогенного ферменту, завдяки активації конкуруючого шляху печінкового гліколізу, але, наскільки це є справедливим для метформіну, питання ще вивчається.

Активізація АМПК і пригнічення mTORC1

Зниження енергії в клітині призводить до активації АМПК – білка, що контролює енергетичний баланс клітини. Зокрема, АМПК інгібує комплекс mTORC1, головний анаболічний фактор, який неадекватно активується при ожирінні та бере участь у розвитку діабету. Зниження чутливості до інсуліну, характерне для діабету, призводить до стійкої активності mTORC1 в умовах, які зазвичай його інгібують, наприклад під час голодування. Більш детальне дослідження молекулярних механізмів дії метформіну показало, що його ефект опосередковується АМПК-залежним фосфорилуванням білків Raptor і TSC2, які інгібують mTORC1. Також було з'ясовано, що білок STAT3, що бере участь у запальному процесі, регулюється mTORC1, тому протизапальний ефект метформіну може бути пояснено його впливом на шлях АМПК/mTORC1/STAT3 (фактор транскрипції, що бере участь у запальній реакції). Подальші дослідження показали, що метформін дійсно впливає на активність генів, які визначають активність молекул mTORC1. Також виявилось, що зменшення запалення в печінці завдяки застосуванню метформіну пов'язане зі зниженням активності STAT3, що, своєю чергою, супроводжується з непрямим інгібуванням АМПК mTORC1.

Метформін і мітохондрії

Найкраще вивчений мітохондріальний ефект метформіну – це тимчасове специфічне інгібування Комплексу І (НАДН: убіхінон оксидоредуктаза) дихального ланцюга, який допомагає перетворити НАДН на окислену форму НАД⁺. Результатом інгібування цього комплексу є збільшення концентрації відновленої форми (НАДН), що призводить до підвищення рівня АМФ у цитозолі і тим самим запускає природний шлях активації АМПК.

Іншим аспектом дебатів є здатність метформіну проникати та накопичуватися в мітохондріях, що пов'язано з його

специфічними фізичними та хімічними властивостями. Це гідрофільна, позитивно заряджена хімічна сполука, яка обмежує її проникнення крізь ліпідну мембрану і передбачає наявність транспортерів. Однак ця гіпотеза не була підтверджена, і, імовірно, накопичення відбувається через окислювально-відновлювальну здатність препарату, що дає можливість проникати крізь мітохондріальну мембрану.

Метформін накопичується в мітохондріях, досягаючи концентрації в 1000 разів вищої порівняно з позаклітинним середовищем. Таким чином, якщо припустити, що загальний об'єм мітохондрій становить приблизно 20% від загального об'єму гепатоцитів, накопичення метформіну в мітохондріях забезпечує приблизно у 200 разів більше накопичення в печінці, не враховуючи накопичення препарату в цитозолі, що вдвічі вище, ніж в інших тканинах.

Метформін як антиоксидантний фактор

Є численні дані щодо антиоксидантного ефекту метформіну не лише в разі діабету, але й при інших патологіях, що було продемонстровано як *in vivo*, так і *in vitro*. Однак цей механізм не вивчений повністю. В одному з останніх досліджень на мишах метформін пригнічував окислювальний стрес через SIRT3-залежний шлях у мітохондріях підшлункової залози. Більше того, було показано, що метформін відновив активність параоксонази-1, що має антиоксидантні й антиатерогенні властивості, запобігаючи окисленню ліпідів у ЛПНЩ шляхом їх гідролізу. Було зазначено зниження рівнів АФК (мітохондріальна дисфункція) завдяки активації антиоксидантного білка тиоредоксину через шлях АМПК-FoxO3. Кілька експериментальних досліджень довели здатність метформіну знижувати рівень НАДФ-оксидази – основного постачальника АФК. Таким чином, декілька механізмів забезпечують метформіну антиоксидантний ефект.

Вплив метформіну на взаємодію лейкоцитів і ендотелію

Зв'язок ендотеліальної дисфункції та ЦД 2 типу безперечний. Під час атерогенного процесу активовані лейкоцити внаслідок окислювального стресу за участю факторів адгезії (VCAM-1, ICAM-1 і селектини) прикріплюються до ушкодженого ендотелію. Протизапальний і захисний ефект метформіну при серцево-судинних захворюваннях опосередковується множинними механізмами, зокрема поліпшенням стану ендотелію в пацієнтів з ІР.

Метформін продемонстрував позитивні ефекти на окислювально-відновлювальний баланс у різних дослідженнях, в одному з яких, наприклад, повідомлялося про зниження рівня мітохондріальних АФК, збільшення антиоксидантної мРНК, у тому числі рівнів GPX1 та SIRT3, а також зниження вмісту ICAM-1 та P-селектинів і, відповідно, зменшення взаємодії лейкоцитів з ендотелієм. Також було виявлено позитивний вплив на метаболізм холестерину (ЛПВЩ і ЛПНЩ) в пацієнтах із діабетом, що знижує ризик атерогенезу.

Метформін також може модулювати вплив гіперглікемії на ендотеліальну функцію за рахунок збільшення фосфорилування ендотеліальної NO-синтази (eNOS) і протеїнкінази B (Akt). Відповідно, було продемонстровано можливості метформіну здійснювати захисний серцево-судинний ефект завдяки зменшенню активності полі-(АДФ-рибози)-полімеризи-1 (ПАРП-1) через каскад АМПК-ПАРП-1 в ендотеліальних клітинах.

Висновки

Метформін продемонстрував значні позитивні результати при лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу з мінімальними небажаними наслідками. Препарат забезпечує підвищення чутливості до інсуліну і гіпоглікемічний ефект. Є велика кількість даних, що вказують на виражений позитивний вплив метформіну на судинний ендотелій. Було показано, що метформін у пацієнтів із ЦД 2 типу модулює окислювальний стрес, мітохондріальну функцію, автофагію та взаємодію лейкоцитів з ендотелієм. Попри те що молекулярні механізми його дії на скелетні м'язи і печінку, а також його вазопротекторний ефект ще потребують уточнення, здається, вплив на окислювальний стрес і мітохондріальну функцію є вторинним по відношенню до дихального ланцюжка переносу електронів. Інша дія метформіну заснована на регуляції АМПК і пов'язаних із нею шляхів, таких як активація ENOS і SIRT1, гальмування mTOR на тлі активації АМПК.

Треба зазначити, що метформін чинить прямий і непрямий позитивний вплив на мітохондріальну функцію, що поліпшує стан судинної стінки в пацієнтів із ЦД 2 типу. Необхідні подальші дослідження *in vivo* та *in vitro* для детальнішого вивчення механізмів, що обумовлюють ефективність препарату.

Реферативний огляд статті N. Apostolova et al. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: Effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions, Redox Biology (2020).

Підготувала **Ірина Чумак**

Повну версію дивіться: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231719315393?via%3Dihub>

UA-GLUC-PUB-032023-130

Довідка ЗУ

На фармацевтичному ринку України доступний оригінальний препарат метформіну Глюкофаж® від компанії Merck, який має більш як 65-річну історію клінічного застосування в багатьох країнах Європи, а також у США і Канаді. У рамках дослідження, яке було проведено проф. Sicras Mañera та співавт., продемонстровано не лише значну ефективність саме оригінального метформіну – Глюкофаж® у зниженні глікемічного рівня, ризику госпіталізацій, але й кращу прихильність до лікування. Крім того, препарат має високу безпеку та широкий спектр дозувань – 500, 850 і 1000 мг, а також зручне фасування – по 30 і 60 таблеток в упаковці. Оригінальний Глюкофаж® від компанії Merck – це якість і ефективність цукрознижувальної терапії світового рівня, яка доступна українським пацієнтам із цукровим діабетом.



ГЛЮКОФАЖ® ГЛЮКОФАЖ® XR

оригінальний метформін

Потужний захист від прогресування
та розвитку ускладнень

- **ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ КРОВІ**^{1,2,3}
- **ДОВЕДЕНЕ ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ І СМЕРТНОСТІ**⁴
- **ЗНИЖУЄ РИЗИК РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ НА 31%**⁵



**ПОНАД 65 РОКІВ
КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ**

MERCK

acino

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж®, Глюкофаж® XR
Діюча речовина: metformin hydrochloride. Лікарська форма. Глюкофаж®: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж® XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. Фармакологічні властивості. Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози в плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не сприяє гіпоглікемічному ефекту, опосередкованого цим механізмом. Показання. Глюкофаж®, Глюкофаж® XR: цукровий діабет 2-го типу при неефективності дієтералії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих із надлишковою масою тіла. Глюкофаж®: для зменшення ускладнень діабету в дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і надмірною масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтералії. Глюкофаж® XR: зменшення ризику або затримка початку цукрового діабету 2-го типу в дорослих пацієнтів. Протипоказання. Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату, будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); гострі стани, перебіг яких супроводжується ризиком розвитку порушень функції нирок, таких як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок, захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби); декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гострі отруєння алкоголем, алкоголізм. Побічні реакції. Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. Інструкція для медичного застосування). Категорія відпуску: за рецептом. Річ. МОЗ України. Глюкофаж®: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. Глюкофаж® XR: № UA/3994/02/01, № UA/3994/02/02. Виробник: Мерк Санте, Франція / Merck Santé, France. Мерк, СІ, Іспанія / Merck, S.L., Spain. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики. I. Garber A. et al. Am J Med 1997; 103(6): 649-6497. 2. Fujjoka Ket al. Clin Ther. 2003 Feb; 25(2): 515-529. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж®, Річ. МОЗ України: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. 4. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-865. 5. Diabetes Prevention Program Research Group. N. Engl J Med 2002; 346: 393-403.
ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8, Київ | 03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua (http://www.acino.ua/)
UA-GLUC-EIM-122022-123
UA-GLUP-00008

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