



Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади



№ 1 (65) 2024 р.

12 750 примірників*
Передплатний індекс 37632



Академік НАМН України

Микола Тронько

Сучасний стан
проблеми COVID-19
у світі і в Україні

Читайте на сторінці 8



Доктор медичних наук

Любов Соколова

Нутрицевтичний супровід
пацієнта в ендокринології
і в разі супутніх патологій

Читайте на сторінці 10



Кандидат медичних наук

Оксана Меліховець

Нові можливості
в стратегії зниження
ризиків прогресування
атеросклерозу у хворих
на цукровий діабет

Читайте на сторінці 20



Рекомендації
АДА, 2024

Діагностика
та класифікація
цукрового діабету

Читайте на сторінці 21



Від минулого
до сьогодення

Профілактика
йододефіциту:
історія

Читайте на сторінці 28



Сіофор[®] XR

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

Розширення ваших можливостей в лікуванні цукрового діабету 2 типу¹

▶ Один раз на добу¹

▶ 24-годинна дія¹

▶ Пролонговане
вивільнення¹



СІОФОР[®] XR 1000, СІОФОР[®] XR 500¹

Склад: діюча речовина: метформін гідрохлорид; 1 таблетка пролонгованої дії містить 500 або 1000 мг метформіну гідрохлориду; Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії. Фармакотерапевтична група. Гіпоглікемічні засоби за винятком інсулінів. Бігуаніди. Код АТХ А10В А02.

Клінічні характеристики.

Показання.

• Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів з надмірною масою тіла та з ПТГ* та/або ПГН* та/або підвищеним рівнем НbA1C.

*ПТГ: Порушена толерантність до глюкози; ПГН: Порушена глікемія натще.

• Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, особливо у пацієнтів з надмірною масою тіла, коли лише дієтація та фізичні навантаження не забезпечують адекватний глікемічний контроль.

Лікарський засіб СІОФОР[®] XR 1000 можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном.

Спосіб застосування та дози. Спосіб застосування. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не слід розжовувати або подрібнювати.

Дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв).

Метформін слід призначати лише тоді, коли зміни в способі життя протягом 3-6 місяців не забезпечують адекватного глікемічного контролю.

• Лікування слід починати з однієї таблетки препарату СІОФОР[®] XR 500 1 раз

на добу під час вживання їжі ввечері.

• Через 10-15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози в кров. Максимальна рекомендована доза препарату СІОФОР[®] XR становить 2000 мг 1 раз на добу під час вживання їжі ввечері.

• Рекомендується регулярно контролювати (кожні 3-6 місяців) глікемічний статус.

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); гострий стан, що протікає з ризиком розвитку порушень функції нирок: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби); декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм.

Побічні реакції. Згідно з даними постмаркетингових та контрольованих клінічних досліджень побічні реакції у пацієнтів, які застосовували препарат СІОФОР[®] XR 1000, були подібними за природою та ступенем тяжкості до тих у пацієнтів, які застосовували препарат СІОФОР[®] (із негатайним вивільненням активної речовини). Найчастішими побічними реакціями на початку

лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці

симптоми у більшості випадків минають самостійно.

Виробник. BERLIN-CHEMIE AG. Місцезаходження виробника та адреса місця

проведення його діяльності. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів Сіофор[®] XR 500 та Сіофор[®] XR 1000 затверджених Наказом МОЗ України №937 від 23.05.2023 Р.П.

№UA/20045/01/01, Р.П. №UA/20045/01/02.

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

1. Інструкції для медичного застосування препаратів Сіофор[®] XR 500 та Сіофор[®] XR 1000, затверджені Наказом МОЗ України №937 від 23.05.2023 Р.П.

UA_SioXR_01_2024_V1_Press. Затверджено до друку: 27.02.2024

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



Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.
1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 22.02.2019 р. зі змінами від 20.07.2020.
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14



Пацієнтам із попередньо наявними основними серцево-судинними захворюваннями (наприклад інфарктом міокарда, інсультом або нестабільною стенокардією) слід уникати лікування фебуксостатом, за виключенням випадків, коли немає інших належних варіантів терапії.¹

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг: Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІКУ® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність** - у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирки. Після перорального застосування ¹⁴C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрю були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник. Менаріні-Фон Хейден ГмБХ. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

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

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною Інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протиповазань та особливостей застосування) препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України №464 від 22.02.2019 зі змінами від 20.07.2020 №1637

Р. П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02.

Аденурік® є зареєстрованою торгівельною маркою «Teijin Limited» Tokyo, Japan

UA_Adn_03_2022_V1_Press. Затверджено до друку: 14.10.2022.

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Багатогранність фебуксостату і його терапевтичне застосування

Фебуксостат – інгібітор ксантиноксидази, спочатку заявлений як препарат для лікування гіперурикемії в пацієнтів із подагрою, сьогодні трансформується в багатогранний терапевтичний засіб із широким спектром дії [1]. У цьому комплексному огляді розглянуто різноманітний спектр впливу фебуксостату на різні фізіологічні системи, механізми його дії, а також ефективність у лікуванні подагри, серцево-судинних ускладнень, вплив на нирки і печінку, скелетно-м'язову систему, профіль побічних ефектів і нові перспективи для майбутніх досліджень.

Ключові слова: порушення обміну пуринів, фебуксостат, подагра, метаболічний синдром, порушення обміну речовин.

Ефективність фебуксостату в лікуванні подагри загальноновизнана: препарат знижує рівень сечової кислоти (СК), полегшує симптоми подагри і сприяє довгостроковому контролю цього виснажливого стану. Застосування фебуксостату особливо важливо у хворих на подагру, в яких є протипоказання до призначення алопуринолу [6, 7].

Однак окрім загальновідомої ролі в лікуванні подагри фебуксостат продемонстрував ширший спектр дії. Дослідження серцево-судинних ефектів препарату показали, що його профіль безпеки та вплив на серцево-судинну систему можна порівняти з такими алопуринолу. Більш того, він виявляє мінімальну гепатотоксичну дію, що робить його призначення важливим у пацієнтів із подагрою і супутніми захворюваннями печінки [8, 9].

Фебуксостат також чинить нефропротекторний ефект, захищаючи тканини нирок від ушкоджень, пов'язаних із гіперурикемією, знижуючи рівень СК та запобігаючи утворенню каменів у нирках [10, 11].

Що стосується опорно-рухового апарату, фебуксостат є потенційним засобом для лікування не лише подагри, а й остеоартриту завдяки його протизапальним властивостям [12].

Таким чином, універсальність фебуксостату як терапевтичного засобу пропонує нові можливості його використання в різноманітних клінічних ситуаціях.

Ефективність у лікуванні подагри

Фебуксостат виявився ефективним у лікуванні подагри – болючого запалення суглобів, що характеризується підвищеним рівнем СК у крові [7]. З огляду на ефективне зниження рівня СК в організмі, препарат полегшує симптоми та забезпечує тривалий контроль захворювання [1, 2]. Фебуксостат є хорошою альтернативою алопуринолу [3].

Завдяки забезпеченню стійкого контролю рівня СК препарат показаний для довгострокового лікування подагри, дає змогу запобігати розвитку загострень і появи тофусів – відкладень кристалів уратів, які призводять до ушкодження і деформації суглобів [3].

Важливо визнати, що цілі лікування подагри полягають не лише в зниженні і контролі рівня СК. Модифікація способу життя, зміни в харчуванні та лікування супутніх захворювань відіграють важливу роль у профілактиці загострень хвороби і поліпшенні загального стану здоров'я пацієнтів.

Серцево-судинні ефекти та профіль безпеки

Широкий порівняльний дослідження [5] фебуксостату й алопуринолу показали, що серцево-судинні ефекти обох препаратів порівнянні. Крім того, фебуксостат демонструє сприятливий профіль безпеки в різних клінічних ситуаціях. Повідомлення про небажані явища на тлі прийому фебуксостату, як правило, рідкісні, що свідчить про його хорошу переносимість. Безпека і хороша переносимість фебуксостату були підтверджені в окремих групах пацієнтів, у тому числі із супутніми захворюваннями, такими як артеріальна гіпертензія та цукровий діабет [14].

У статті Уайта та співавт. «Серцево-судинна безпека фебуксостату та алопуринолу в пацієнтів із подагрою» (2018) наведено результати рандомізованого клінічного дослідження серцево-судинної безпеки препаратів у хворих на подагру з наявними чинниками серцево-судинного ризику. Дослідження показало порівнянну безпеку препаратів. Частота загострень подагри між двома групами лікування суттєво не відрізнялася. Результати клінічного дослідження підкреслюють необхідність прийняття індивідуальних рішень у лікуванні

подагри в пацієнтів із супутніми серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) [15].

Вплив на тканини і функцію нирок

Фебуксостат становить інтерес завдяки потенційному нефропротекторному ефекту та профілактиці нефролітіазу у хворих на подагру [16]. Істотною перевагою препарату є його безпека та ефективність у пацієнтів із подагрою і нирковою недостатністю.

Кімура та співавт. провели рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 467 пацієнтів із 3 стадією хронічної хвороби нирок (ХХН) і безсимптомною гіперурикемією. Метою було визначення здатності фебуксостату уповільнювати прогресування ХХН. Первинним результатом стала зміна розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) протягом 108 тижнів. Дослідження показало, що фебуксостат істотно не впливає на зниження рШКФ у групі загалом. Водночас у підгрупах без протеїнурії і з нижчими сироватковими рівнями креатиніну була показана потенційна ефективність препарату. Також у групі фебуксостату спостерігали нижчий рівень захворюваності на подагричний артрит [17].

Дослідження Elcisi мало на меті вивчити потенційні нефропротекторні ефекти фебуксостату, міртазапіну та їх комбінації щодо запобігання ураження нирок, пов'язаному з лікуванням гентаміцином. Зазначені препарати призначали до та під час застосування гентаміцину. Результати показали, що і фебуксостат, і міртазапін ефективно пом'якшували біохімічні та гістопатологічні зміни, зумовлені гентаміцином, значно знижували ниркові рівні протеїнази ERK1/2 і моноцитарного хемоатрактантного білка-1 (MCP-1), асоційованих з ушкодженням нирок. Поєднання фебуксостату та міртазапіну продемонструвало синергічний ефект у захисті від нефротоксичної дії гентаміцину. Ці дані дають підстави припустити, що непуринові інгібітори ксантиноксидази (фебуксостат) у поєднанні з міртазапіном можуть у майбутньому стати перспективними нефропротекторами в лікуванні ушкоджень нирок, зумовлених нефротоксичними засобами [18].

Вплив фебуксостату на печінку

Фебуксостат зазвичай добре переноситься з боку печінки. У клінічній практиці він демонструє мінімальну гепатотоксичність, що робить його придатним для лікування пацієнтів із подагрою та супутніми захворюваннями печінки. Побічні ефекти препарату, пов'язані з печінкою, зазвичай безпечні [5].

Потенційний вплив фебуксостату на запалення та цитокіни

Нещодавні дослідження фебуксостату показали, що він демонструє додаткові переваги, пов'язані із запаленням та регуляцією цитокінів [8].

Вплив на сироваткові цитокіни

Дослідження Хао Г. та співавт. (журнал «Експериментальна та терапевтична медицина», 2019) [8] виявило інтригуючі результати щодо впливу фебуксостату на сироваткові цитокіни інтерлейкін-1 (IL-1), IL-4, IL-6, IL-8, фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) та циклооксигеназу-2 (COX-2), які відіграють ключову роль у запальній реакції та регуляції імунної системи.

Зокрема, модулювання фебуксостатом прозапальних цитокінів IL-1, IL-6 і TNF- α може сприяти пригніченню надмірного запалення [8]. Це має клінічне значення в разі подагри та супутніх артритів, де запалення відіграє центральну роль.

Серцева недостатність, фіброз аорти та запалення

Численні великі популяційні дослідження показують, що рівень СК є незалежним предиктором смертності в разі гострої та хронічної серцевої недостатності. Високий рівень СК у сироватці крові також пов'язаний зі збільшенням захворюваності на серцеву недостатність.

М. Кондо та співавт. («Американський журнал гіпертонії», 2019) досліджували пригнічення фебуксостатом ксантиноксидази в макрофагах і вплив препарату на фіброз аорти, індукований ангіотензином II [10].

У результаті були зроблені варті уваги висновки:

- фебуксостат може мати здатність пригнічувати розвиток фіброзу аорти завдяки можливим протизапальним властивостям;
- уже наявний фіброз аорти, часто асоційований із запальним процесом, може бути пом'якшений за допомогою протизапальної дії фебуксостату.

Подагричний артрит та мікробіота кишечника

Фебуксостат продемонстрував зв'язок із мікробіотою кишечника та її можливим впливом на розвиток подагричного артрити. У дослідженні, проведеному Ліндо та співавт. (Frontiers in Pharmacology, 2020), вивчали вплив традиційного китайського лікарського засобу «відвар Сіміао», що містить фебуксостат, на подагричний артрит і екосистему кишечника. Фебуксостат, що входить до складу засобу, полегшував перебіг подагричного артрити, знижував болючість під час запалення суглобів шляхом модулювального впливу на прозапальні цитокіни.

Зміни мікробіоти кишечника пов'язані з різними запальними станами, зокрема з подагрою [11]. Потенційний вплив фебуксостату на мікробіоту кишечника та перебіг подагричного артрити підкреслює складну взаємодію між препаратом, екосистемою кишечника та запаленням.

Розуміння цих складних взаємозв'язків може допомогти розробити нові підходи до лікування подагричного артрити шляхом впливу на склад кишкової мікробіоти та пов'язані з ним запальні реакції.

Виразковий коліт і запалення

У дослідженні К. Аміршахрохі, опублікованому в журналі International Immunopharmacology (2019), вивчали потенціал фебуксостату в пом'якшенні виразкового коліту в мишей. Результати свідчать: фебуксостат здатний виявляти протизапальну дію при виразковому коліті [8]. Це може бути пов'язано з інгібуванням ключового регулятора запалення – сигнального шляху NF- κ B, що сприяє зменшенню вироблення прозапальних цитокінів і забезпечує протизапальну дію [8].

Ушкодження нирок і сигнальні шляхи

У дослідженні Абдель-Вахаба та співавт., опублікованому в журналі Biochemical Pharmacology у 2023 р., вивчали нефропротекторну дію фебуксостату [16], засновану на перехресній взаємодії сигнальних шляхів, що беруть участь в ушкодженні нирок, у тому числі NLRP3/TLR4, Sirt-1/NF- κ B і TGF- β .

Фебуксостат виявляє протизапальні ефекти на тканини нирок, захищає їх від ушкодження, зменшує окислювальний стрес, сповільнює темпи фіброзу нирок, спричиненого їх ушкодженням. Таким чином, фебуксостат можна розглядати як засіб, що забезпечує комплексний підхід для збереження функції нирок [20, 21].

У ретроспективному аналізі досліджували застосування фебуксостату при церебральних і серцево-судинних подіях (FREED). У ньому взяли участь 1070 літніх пацієнтів

Продовження на стор. 4.

Багатогранність фебуксостату і його терапевтичне застосування

Продовження. Початок на стор. 3.

із безсимптомною гіперурикемією та серцево-судинними чинниками ризику. Учасники були розділені на 2 групи: які отримували фебуксостат і які не отримували. Результати показали, що у групі фебуксостату відносний ризик розвитку або погіршення макроальбумінурії був на 56% нижчим, ніж у групі, що не отримувала препарат. Це свідчить про нефропротекторну дію фебуксостату. Однак ризики інших ниркових результатів в обох групах були подібними. У пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією без подагри фебуксостат знижував ризик розвитку або погіршення макроальбумінурії [22].

Потенційний вплив фебуксостату на запалення легень

А.Н. Фахмі та співавт. опублікували дослідження (журнал *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2016), в якому вивчали захисні ефекти фебуксостату в шурів із запаленням легень, спричиненим ліпополісахаридом [23]. Показано, що фебуксостат у дозозалежний спосіб може зменшувати прояви запалення легень [23]. Для встановлення точних механізмів протизапальної дії на легені потрібні додаткові клінічні випробування на людях. Препарат може ефективно знижувати ступінь запалення в легенях не лише в разі пневмонії, а й у випадку хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) та інших захворювань і небезпечних для життя станів.

Роль фебуксостату в модуляції мікрочасточок тромбоцитів (Platelet-Derived Microparticles – PMP) і адипонектину

Високий рівень PMP пов'язаний із підвищеним серцево-судинним ризиком [24]. Адипонектин, відомий своїми вазопротекторними та протизапальними ефектами, відіграє вирішальну роль у здоров'ї серцево-судинної системи.

Взаємодія фебуксостату (з описаними вище протизапальними ефектами), PMP та адипонектину становить особливу сферу інтересу як явище, що відкриває нові можливості для лікування та профілактики ССЗ та їх ускладнень. Дослідження впливу фебуксостату на рівні PMP і адипонектину сьогодні перебувають на ранніх стадіях. Надалі необхідні клінічні дослідження для оцінки впливу фебуксостату на ці фактори, особливо в пацієнтів із гіперурикемією і подагрою, які мають вищий ризик розвитку ССЗ.

Нові сфери застосування фебуксостату

Недавні дослідження розкривають ширший терапевтичний потенціал фебуксостату крім його стандартного застосування.

Здоров'я серцево-судинної системи

У численних дослідженнях препарат продемонстрував сприятливий профіль серцево-судинної безпеки, що робить його привабливим кандидатом для подальших досліджень у кардіології [27, 28].

Потенційні протизапальні властивості можуть бути цікаві в терапії хворих на атеросклероз, із серцевою недостатністю та іншими кардіологічними захворюваннями [29, 30].

Деякі дослідження показали, що фебуксостат знижує інтенсивність запальних процесів, асоційованих з атеросклерозом. Тим самим він міг би сприяти стабілізації атеросклеротичних бляшок і запобіганню серцево-судинним подіям: інфарктам та інсультам.

Протизапальний потенціал фебуксостату зумовлює необхідність пошуку інноваційних підходів у кардіологічній терапії, нових можливостей для лікування запалення в пацієнтів із серцевою недостатністю з метою поліпшення їх серцевої функції та якості життя [33].

Неврологічні розлади

Останніми роками зростає інтерес до розкриття потенціалу фебуксостату в галузі неврологічних станів

[36] як багатогранного препарату з протизапальними, антиоксидантними і, можливо, нейропротекторними ефектами.

У доклінічних дослідженнях [37] на тваринах вивчали дію препарату за різних нейродегенеративних захворювань, особливо хвороб Паркінсона та Альцгеймера. Ці дослідження продемонстрували протизапальні властивості фебуксостату, які сприяють зниженню ступеня запальних процесів, що призводять до дегенерації дофамінергічних нейронів [35]. Крім того, антиоксидантні ефекти препарату можуть відігравати вирішальну роль у зниженні окисного стресу при хворобі Паркінсона [39].

Аналогічно, дослідження на тваринах виявило багатообіцяючі результати: протизапальна дія фебуксостату потенційно здатна зменшувати запалення в нервовій тканині в разі хвороби Альцгеймера. А його антиоксидантні властивості можуть допомогти боротися з окислювальним ушкодженням, яке відіграє важливу роль у прогресуванні захворювання [37, 40].

Метаболічний синдром

Метаболічний синдром (МС) (ожиріння, інсулінорезистентність (ІР) і гіпертензія) є серйозною проблемою для здоров'я світової популяції. Деякі дослідження показують, що фебуксостат здатний поліпшувати симптоми МС, імовірно, завдяки своїм протизапальним ефектам і впливу на окислювальний стрес [24, 41].

У порівняльному дослідженні ефектів фебуксостату й алопуринолу на моделях шурів зі змінами, пов'язаними з МС (Nadva et al.), дослідники індукували в дорослих шурів чоловічої статі ІР та розсіяний склероз, застосовуючи упродовж 8 тиж раціон із високим вмістом фруктози. Оцінювали різні параметри, у тому числі вагу тварин, кров'яний тиск, біохімічні показники сироватки та рівні антиоксидантних ферментів. В обох групах (фебуксостат і алопуринол) виявили значне поліпшення здоров'я: зменшення маси тіла, тиску, рівня глюкози, інсуліну, поліпшення ліпідного профілю та функції нирок, а також цілісності ендотелію, у порівнянні з шурами, які не отримували лікування. Варто зазначити, що фебуксостат показав кращі результати щодо нормалізації рівня глюкози, СК та антиоксидантних ферментів порівняно з алопуринолом [17].

Ревматоїдний артрит

Ревматоїдний артрит (РА) – аутоімунне запальне захворювання, яке являє собою цікаву для дослідження сферу застосування фебуксостату. Деякі дослідження припускають, що він може доповнити існуючі методи терапії РА, впливаючи на шляхи розвитку запалення. Клінічні дослідження ролі фебуксостату в лікуванні РА тривають, а початкові висновки вже свідчать про потенційну ефективність препарату [42, 43].

Терапія онкопатології та окисного стресу

Оновлені дані свідчать про те, що багатогранні властивості фебуксостату виходять за рамки його традиційного терапевтичного застосування, нові потенційні можливості з'явилися і в галузі онкології [44]. Протизапальні та антиоксидантні ефекти фебуксостату [45, 46] зацікавили дослідників у контексті лікування онкологічних захворювань [47]. Рання стадія дослідження показує його здатність підвищувати ефективність деяких видів лікування пухлин, одночасно пом'якшуючи ятрогенне запалення [48, 49].

Дослідження Фукуї та співавт. [50] показало можливість впливу фебуксостату на окислювальний стрес. У дослідженні взяли участь 43 амбулаторних пацієнти з гіперурикемією, яких було розділено на 2 групи: пацієнти першої отримували фебуксостат як первинне лікування, пацієнти другої були переведені на фебуксостат після застосування алопуринолу. Результати в групі фебуксостату показали значне зниження рівня СК, похідних реактивних форм кисню (d-ROMs) як свідчення наявності в препараті антиоксидантних властивостей. А зниження рівня маркерів окислятивного стресу, своєю чергою, відіграє значну роль за певних видів раку.

Обговорення

Спектр дії і можливостей використання фебуксостату виходить далеко за рамки терапії подагри і подагричного артриту. У наведеному огляді відображено різноманітність впливу фебуксостату на різні фізіологічні системи організму, проливаючи світло на його різнобічні механізми дії, ефективність у лікуванні подагри, серцево-судинних ускладнень, ниркові та печінкові ефекти, вплив на опорно-руховий апарат і потенціал у модулюванні запалення і регуляції цитокінів.

Механізм дії фебуксостату переважно полягає у вираженому селективному інгібуванні ксантиноксидази, ключового ферменту, що бере участь у синтезі СК. Розуміння фармакокінетики препарату має важливе значення для адаптації лікування до індивідуальних потреб пацієнта з урахуванням таких чинників, як вік, стать, функція нирок та ін. Ефективність у лікуванні подагри є «візитною карткою» фебуксостату. Він не лише ефективно знижує рівні СК, забезпечуючи полегшення симптомів подагри, але й дає можливість підтримувати довгостроковий контроль захворювання. Це допомагає розширити спектр доступних методів лікування, що особливо важливо для пацієнтів із подагрою з протипоказаннями до алопуринолу.

Порівняльні дослідження показують, що серцево-судинні ефекти фебуксостату подібні до таких алопуринолу. З цього випливає, що серцево-судинні ризики під час терапії цим препаратом не підвищуються. Сприятливий профіль безпеки з низькою частотою негативних наслідків указує на доцільність його призначення різним групам пацієнтів, у тому числі з коморбідністю.

Фебуксостат демонструє потенційні нефропротекторні ефекти. Він допомагає запобігати ушкодженню нирок, зумовленому гіперурикемією, і водночас демонструє хороший рівень безпеки й ефективності в пацієнтів із подагрою і порушенням функції нирок. Така подвійна перевага дає змогу зберігати функцію нирок і знижувати ризик розвитку нефролітіазу.

Протизапальні властивості фебуксостату можуть бути корисними в лікуванні патології опорно-рухового апарату, у тому числі остеоартриту. До того ж препарат може полегшувати патологічні стани і симптоми, пов'язані з гіперурикемією, і навіть бути корисним у лікуванні МС.

Останні дослідження показують, що фебуксостат може відігравати роль у модуляції запалення та регуляції цитокінів. Вивчення його впливу на цитокіни сироватки, фіброз аорти, запалення, пов'язане з подагрою, виразковий коліт, ушкодження нирок, запалення легень, рівні мікрочасточок тромбоцитів і адипонектину дають підстави розглядати фебуксостат як препарат із широким терапевтичним потенціалом за різних запальних станів.

Однак для виявлення повного терапевтичного діапазону фебуксостату необхідні подальші дослідження в різних галузях медицини.

Висновок

Шлях фебуксостату від препарату для лікування подагри до багатофункціонального терапевтичного засобу є захоплюючим свідченням того, як змінюється сучасний світ медицини. У той час як здатність препарату контролювати рівень СК добре відома, поточні дослідження виявляють нові можливості його застосування з різною метою: від модуляції запалення до нейропротекторних ефектів та ін.

З огляду на дедалі глибше вивчення механізмів і точок застосування фебуксостату, він обіцяє стати перспективним засобом і основою для розвитку персоналізованої, таргетної терапії широкого спектра медичних станів.

Реферативний огляд K.I. Kraev et al. Celebrating Versatility: Febuxostat's Multifaceted Therapeutic Application, *Life* 2023.

Підготувала **Ірина Чумак**

Повну версію статті дивіться: <https://www.mdpi.com/2075-1729/13/11/2199>

З М І С Т

ЮВІЛЕЙ

До 80-річчя академіка НАМН України Миколи Дмитровича Тронька

80 років від дня народження директора ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», віцепрезидента НАМН України, академіка НАМН України, члена-кореспондента НАН України, заслуженого діяча науки та техніки, лауреата Державної премії України, доктора медичних наук, професора Миколи Дмитровича Тронька. 6

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Багатогранність фебуксостату і його терапевтичне застосування

У цьому комплексному огляді розглянуто різноманітний спектр впливу фебуксостату на різні фізіологічні системи, механізми його дії, а також ефективність у лікуванні подагри, серцево-судинних ускладнень, вплив на нирки і печінку, скелетно-м'язову систему, профіль побічних ефектів і нові перспективи для майбутніх досліджень. 3-4

Сучасний стан проблеми COVID-19 у світі і в Україні

«Школа ендокринолога» 20-24 лютого

Сьогодні, через тягар війни та економічної нестабільності, тема COVID-19 не сприймається так гостро, як ще кілька років тому, хоча насправді вона не втратила своєї актуальності.

Про сучасний стан проблеми COVID-19 у світі та в Україні.

М. Д. Тронько 8-9

Негормональні стратегії менеджменту клімактеричних симптомів у жінок

Позиційна заява Північноамериканського товариства менопаузи (NAMS) 2023 року

Замісна гормональна терапія залишається найефективнішим методом лікування вазомоторних симптомів, який треба призначати жінкам у менопаузі протягом 10 років після останньої менструації. Жінкам із ВМС, які не є кандидатами для застосування замісної гормональної терапії через протипоказання (естроген-залежний рак чи серцево-судинні захворювання) або особисті уподобання, лікар-гінеколог має запропонувати альтернативу – сучасні стратегії негормонального лікування ВМС. 16-17

Нові можливості в стратегії зниження ризику прогресування атеросклерозу

у хворих на цукровий діабет

Конференція «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології»

(XXIII Данилевські читання) 21-22 березня

Сучасні досягнення в ендокринології і нові тенденції в лікуванні найпоширеніших ендокринних захворювань. Зокрема про нові можливості в стратегії зниження ризику прогресування атеросклерозу у хворих на цукровий діабет.

О.К. Меліховець 20

Замісна терапія тестостероном у контексті серцево-судинної безпеки

Результати дослідження TRAVERSE

Результати дослідження The Testosterone Replacement Therapy for Assessment of Long-term Vascular Events and Efficacy Response in Hypogonadal Men (TRAVERSE), мета якого полягала у визначенні впливу замісної терапії тестостероном на частоту серйозних несприятливих серцево-судинних подій у чоловіків середнього та похилого віку з гіпогонадизмом та наявною кардіоваскулярною патологією або високим ризиком її виникнення.

М. Лінкофф, С. Бхасін, П. Флеваріс та співавт. 26-27

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, віцепрезидент 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, віцепрезидент 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. Пасєчнікова, 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»
М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
В.П. Черних, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України
Л.О. Яшина, д. мед. н., професор, завідувач відділення діагностики, клінічної фармакології і терапії захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

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

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Черкасов**

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Анна Артюх**

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: квітень 2024 р.

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ-ІНК»

Офіс 1, вул. Зодчих, 50-а, м. Київ, 03162.

Замовлення № 0159

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.



Тронько Микола Дмитрович

До 80-річчя академіка НАМН України Миколи Дмитровича Тронька

Двадцять восьмого лютого 2024 року виповнилося 80 років від дня народження директора ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі – Інститут), віцепрезидента НАМН України, академіка НАМН України, члена-кореспондента НАН України, заслуженого діяча науки та техніки, лауреата Державної премії України, доктора медичних наук, професора Миколи Дмитровича Тронька.

М.Д. Тронько виріс у сім'ї військового лікаря, успішно закінчив медичний інститут і 1967 року вступив до аспірантури видатного вченого, засновника вітчизняної ендокринології академіка В.П. Комісаренка. Учень В.Я. Данилевського і О.О. Богомольця, блискучий експериментатор, В.П. Комісаренко прищепив М.Д. Троньку любов до науки та прагнення застосовувати результати фундаментальних досліджень у практичній медицині. Велике значення в науковій творчості М.Д. Тронька має і зворотний зв'язок – запити практичної медицини, що багато в чому визначали напрями фундаментальних досліджень очолюваного ним Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка. Цей науковий заклад, нині широко відомий дослідникам і лікарям у нашій країні та за кордоном, був створений у 1964 р. академіком В.П. Комісаренком, який окреслив найважливіші напрями досліджень та зібрав колектив, здатний плідно ці напрями розвивати. Цукровий діабет, патологія щитоподібної залози, надниркових залоз та гіпоталамо-гіпофізарної системи стали

центральними проблемами клінічних і фундаментальних розробок. У 1986 р. В.П. Комісаренко передав своє дітище М.Д. Троньку.

Катастрофа на Чорнобильській атомній електростанції поставила перед медиками та, особливо, ендокринологами нові завдання, виконання яких мало дуже велике значення. Це стало першим випробуванням для молодого директора. У колишньому СРСР Інститут був головною координаційною установою з проблем радіаційної ендокринології. Було налагоджено наукові контакти з університетами Хіросіми й Нагасакі (Японія), університетами та медичними центрами Європи і США. Потім були розроблені спільні наукові програми, які функціонують донині. Чорнобильська катастрофа супроводжувалася викидом в атмосферу величезної кількості радіоактивного йоду, що призвело до його значного накопичення в тканинах щитоподібної залози, особливо в дітей і підлітків, в яких ця залоза функціонує особливо активно.

У керованому М.Д. Троньком науковому закладі було сформовано спеціалізовані виїзні бригади, які обстежували дітей у постраждалих областях України. Було виявлено, що випадки раку щитоподібної залози в дітей почастішали – їх кількість, проти дочорнобильського періоду, зросла в 3-5 разів. Метод ультразвукового обстеження був доповнений цитологічним аналізом тканини із застосуванням тонкоголкової пункції.

Сьогодні ці підходи в Інституті настільки вдосконалені, що дають можливість уже на початкових етапах захворювання поставити точний діагноз. Наступне хірургічне лікування доповнюється лікуванням радіоактивним йодом, і це допомагає майже в 100% випадків досягти повної ремісії захворювання. Інститут пишається тим, що понад 500 жінок із діагностованим раком щитоподібної залози прооперовані та мають здорових дітей.

Дослідники Інституту під керівництвом М.Д. Тронька продовжують інтенсивно вивчати молекулярно-генетичні механізми виникнення та розвитку раку щитоподібної залози. Аналізуються маркери злоякісності та відмінності радіоіндукованих пухлин. Результати цих досліджень становлять значний інтерес для зарубіжних колег – роботи М.Д. Тронька широко цитуються закордонними дослідниками. Адже Микола Дмитрович Тронько вважається засновником молекулярної та радіаційної ендокринології в Україні.

Свідченням високого авторитету вченого є той факт, що М.Д. Тронько двічі був запрошений виступити з доповідями на конференціях у штаб-квартирі ООН у Нью-Йорку, а також був доповідачем на конференціях у багатьох провідних країнах світу (Німеччині, Японії, Великій Британії, Франції, США). У 2012 р. в Японії відбулася церемонія нагородження М.Д. Тронька «Меморіальною премією миру імені доктора Нагаї», яку присуджують раз на два роки вченим, лікарям і громадським

діячам різних країн за значущий внесок у розвиток радіаційної медицини. Після катастрофи на атомній електростанції в японському місті Фукусіма уряд та вчені Японії неодноразово залучали М.Д. Тронька як експерта для розв'язання складних питань.

Центром величезної уваги вченого-медика вже багато років є проблема йодного дефіциту в Україні. Грунт багатьох областей України бідний на йод, відповідно, це зумовлює низький його вміст у воді та харчових продуктах. Дефіцит йоду спричинює затримку розвитку мозку у внутрішньоутробному періоді та негативно позначається на інтелектуальних показниках дітей і дорослих. В усьому світі цю проблему вирішують за допомогою йодування солі, але в Україні немає певної законодавчої бази для розв'язання цього питання. За участю співробітників Інституту підготовлено законопроект щодо боротьби з дефіцитом йоду в Україні. Нині цей документ перебуває на розгляді у Верховній Раді.

Найсуттєвіші проблеми практичної медицини завжди перебували в полі зору М.Д. Тронька. Свого часу – ще молодим дослідником – він брав участь у створенні препарату хлоридан для лікування пухлин кори надниркових залоз і хвороби Іценка–Кушинга. Під керівництвом ученого було розроблено та впроваджено у виробництво препарати тироксину, життєво необхідного хворим на рак щитоподібної залози після її повного видалення.

Особливої поваги заслуговує участь М.Д. Тронька та керованого ним колективу у створенні вітчизняного виробництва інсулінів. Після розпаду СРСР забезпечення хворих на діабет інсуліном зазнало величезних труднощів. Створення компанії «ІНДАР» та виробництво інсуліну потребувало чималих зусиль, які врешті-решт дали змогу країні розв'язати проблему такого дефіциту.

Проте замісне введення інсуліну, що суттєво поліпшує стан хворих і знижує розвиток ускладнень захворювання, не ліквідує основної причини хвороби – недостатньої кількості гормону в організмі. Крім того, у здорової людини секреція інсуліну регулюється у точній відповідності до потреб. Найкращим способом лікування діабету було б відновлення необхідного рівня інсуліну в організмі, і М.Д. Тронько спільно з науковцями Інституту молекулярної біології та генетики НАН України шукає підходи до цього, по суті ідеального, лікування. Передбачають, що введення в організм гена, що кодує синтез інсуліну, допоможе відновити нормальний рівень гормону та його регуляцію. Звичайно, це поки що досліди на тваринах, але описаний підхід привертає увагу дослідників усього світу.

Розповідь про таку непересічну особистість, як Микола Дмитрович Тронько, була б неповною, якщо б ми не згадали про його любов до літератури та мистецтва. Як написав колись Альберт Ейнштейн, релігія, мистецтво і наука – це гілки того самого дерева. М.Д. Тронько з юності захоплюється живописом і зібрав солідну бібліотеку та велику кількість альбомів видатних митців. Під час закордонних поїздок він завжди знаходить можливість відвідати художні музеї та виставки, аби долучитися до прекрасного.

Колись Шарль де Голль порадив: завжди обирайте найважчий шлях – на ньому ви не зустрінете конкурентів. Академік М.Д. Тронько добре знає, куди спрямувати свої зусилля і в практичній медицині, і в розвитку фундаментальних аспектів ендокринології. І ми щиро бажаємо йому якнайбільше сил і здоров'я на цьому шляху.

Кажуть, що не так важливо, скільки днів у вашому житті, важливіше – скільки життя у ваших днях. За плечима М.Д. Тронька велике, надзвичайно насичене важливими подіями життя, і ми впевнені, що попереду в нього ще багато плідної роботи, нових досліджень та організаційних зусиль з розвитку української ендокринології і медицини. Щиро бажаємо йому якнайбільше сил і здоров'я на цьому шляху.

Член-кореспондент НАН України,
доктор біологічних наук, професор **О.І. Ковзун**

Редакція Медичної газети «Здоров'я України»
приєднується до привітань і бажає професійного натхнення
та подальших наукових звершень.



**Орден Святого Пантелеймона
М.Д. Троньку в номінації
«За досягнення у міжнародному
співробітництві», 2019 р.**

З М І С Т

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Нутрицевтичний супровід пацієнта в ендокринології і в разі супутніх патологій

«Школа ендокринолога» 20-24 лютого

Слухачі мали можливість ознайомитися із сучасною актуальною інформацією та новими напрямками в ендокринології та медицині загалом. Зокрема, кілька доповідей було присвячено питанням нутрицевтичної підтримки в ендокринології та в разі супутніх патологій.

Л.К. Соколова, Л.М. Міщенко, В.В. Чернявський, А.М. Соколова 10-11

Призначення та ефективність вітаміну D при ендокринних захворюваннях:

автоімунна патологія щитоподібної залози (хвороба Грейвса і Хашимото), цукровий діабет та ожиріння

Нещодавні дослідження показали, що прогноз за різних поширених захворювань, ендокринних, автоімунних розладів і навіть прогресування раку пов'язані з концентрацією вітаміну D у плазмі. Метою огляду є вивчення впливу вітаміну D, наслідків його дефіциту та корисної ролі добавок із ним при деяких ендокринних розладах, які часто спостерігають у клінічній практиці..... 18-19

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Метформін: оновлення щодо механізмів дії та розширення потенціалу

застосування

Сьогодні понад 200 млн осіб із ЦД 2 типу в усьому світі щодня застосовують метформін як монотерапію або в комбінації. Препарат усе частіше використовують для лікування гестаційного ЦД та в пацієнтів із синдромом полікістозних яєчників. 12-13

Діагностика та класифікація цукрового діабету

Рекомендації Американської діабетичної асоціації – 2024

Цукровий діабет – це група розладів метаболізму вуглеводів, коли глюкоза недостатньо використовується як джерело енергії та утворюється у надлишковому рівні через невідповідний глюконеогенез і глікогеноліз, що призводить до виникнення гіперглікемії. 21-24

ТИРЕОІДОЛОГІЯ

Вибір правильного дозування левотироксину в дорослих із гіпотиреозом:

можливості та проблеми вибору сучасних препаратів

В огляді проаналізовано практичні аспекти терапії левотироксином залежно від рівня тиреотропного гормону у пацієнтів із гіпотиреозом, особливо в разі необхідності застосування нижчих доз. Акцент зроблено на важливості точного і ретельного підбору початкової дози, подальшого титрування та врахування різних перешкод на шляху до побудови відповідної схеми лікування. 15

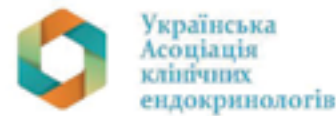
Ефективність селенумісних добавок у пацієнтів із тиреодитом Хашимото:

систематичний огляд і метааналіз рандомізованих досліджень

Метою цього дослідження було проведення оновленого систематичного огляду та метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень ефективності добавок селену при тиреодиті Хашимото, з акцентом на функції щитоподібної залози, рівнях антитіл проти щитоподібної залози, імунних маркерів та безпеці застосування. 25

Профілактика йододефіциту: історія

Йод є необхідним для життя ссавців компонентом гормонів щитоподібної залози. В огляді йдеться про важливі наукові відкриття і досягнення в галузі харчування, пов'язані з профілактикою йододефіцитних захворювань. Огляд присвячено сторіччю заснування Американської тиреоїдної асоціації. 28-29



Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

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

Науково-освітній Проект

Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ)
НУОЗ імені П.Л. Шутника, кафедра ендокринології

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, хірурги,
лікарі загальної практики

Календар*

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2024:

– 20-24 лютого м. Київ
– 16-20 квітня м. Ужгород
– 11-15 червня локація уточнюється
– 03-07 вересня м. Львів
– 29 жовтня - 02 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

*Дати/локації можуть бути змінені з урахуванням ситуації у країні

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів



100%
відшкодовується

ДОСТУПНІ
ЛІКИ
Урядова
програма

Наказ Міністерства охорони здоров'я
України 2023 року № 1495



БІОЕКВІВАЛЕНТНИЙ
ОРИГІНАЛЬНОМУ
МЕТФОРМІНУ

BIOEQUIV

Інформація для споживачів:
Генератори ліків: ВАТ «Київський Вітамінний Завод» (код ЄДРПОУ 34201001)
*Препарат може бути використаний для розповсюдження в рамках ініціативи з фінансуванням Міністерства охорони здоров'я України: лікування, профілактика, діагностика та медичні дослідження.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Зісто без компромісів!

Сучасний стан проблеми COVID-19 у світі і в Україні



М.Д. Тронько

Збудник COVID-19, SARS-CoV-2, з яким людство вперше стикнулося у 2019 р., поширився по всьому світу, заразивши мільйони людей. Сьогодні, через тягар війни та економічної нестабільності, тема COVID-19 не сприймається так гостро, як ще кілька років тому, хоча насправді вона не втратила своєї актуальності. Саме сучасному стану проблеми COVID-19 у світі та в Україні була присвячена доповідь директора ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», академіка Національної академії медичних наук України, члена-кореспондента НАН України, віце-президента НАМН України, президента Асоціації ендокринологів України, професора Миколи Дмитровича Тронька під час першого у 2024 р. засідання науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога», яке відбулося 20-24 лютого.

Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, ВООЗ, епідеміологія, постковідний синдром, вакцинація, цукровий діабет.

Епідеміологічні дані

Наприкінці січня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила, що спалах COVID-19 є надзвичайною ситуацією в галузі охорони здоров'я міжнародного значення. Одинадцятого березня цього ж року Генеральний директор ВООЗ назвав спалах COVID-19 пандемією. Глобальне впровадження вакцин із 2021 року різко зменшило тягар COVID-19, навіть, коли з'явилися нові, більш трансмісивні варіанти збудника. Завдяки цьому 5 травня 2023 року Генеральний директор ВООЗ оголосив про припинення пандемії та визначив, що, незважаючи на вищий рівень імунітету населення та зменшення випадків госпіталізацій і смертей, усе ще є невизначеності щодо того, як може розвиватися SARS-CoV-2.

За останні 12 міс спостерігали хвилі зараження приблизно кожні 2-3 міс із загальною тенденцією до зниження висоти відповідних піків зареєстрованих випадків, госпіталізацій у відділення інтенсивної терапії та смертей. Утім станом на 2 лютого 2024 року у світі було інфіковано 702683732 людини і зареєстровано 6978405 смертельних випадків унаслідок COVID-19. Таким чином, останнім часом зазначається збільшення кількості випадків COVID-19, що відображено на рисунку 1.

В Україні COVID-19 (пневмонія нового типу) уперше було діагностовано 3 березня 2020 року в Чернівцях. Тринадцятого березня був зафіксований перший летальний

випадок унаслідок коронавірусної інфекції. Станом на 2 лютого 2024 року в Україні налічувалося 5557995 захворілих, із них померло 112418 осіб, понад 80% з яких – особи віком від 18 до 60 років, тобто найактивніша частина суспільства. Щодо гендерного розподілу серед інфікованих, то спостерігають дещо вищу захворюваність серед жінок порівняно з чоловіками (60 проти 40% відповідно).

Клінічно значущі аспекти патогенезу і перебігу COVID-19

COVID-19 спричинюється вірусом родини коронавірусів і належить до роду бета-коронавірусів. Сьогодні існує 7 різних типів коронавірусів людини, 4 з яких зумовлюють респіраторні захворювання легкого і середнього ступеня тяжкості, такі як застуда. Інші 3 стають причиною серйозніших, іноді смертельних, захворювань. Клінічно найбільш значущими є:

- SARS-CoV-1, відповідальний за тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS);
- MERS-CoV, відповідальний за Близькосхідний респіраторний синдром (MERS);
- SARS-CoV-2, відповідальний за COVID-19.

Як і всі віруси, SARS-CoV-2 еволюціонує та адаптується шляхом мутацій. Деякі мутації або комбінації мутацій надають вірусу селективну перевагу, наприклад підвищену трансмісивність або здатність уникати імунної відповіді хазяїна. У таких випадках мутації можуть збільшувати ризик для здоров'я

людини внаслідок підвищення патогенності вірусу. Ризик дуже тяжкого захворювання зростає з віком і наявністю супутніх захворювань і дещо вищий у чоловіків, ніж у жінок.

Низка станів пов'язана з важкими клінічними наслідками щодо госпіталізації та смертності. До них належать:

- гіпертензія;
- цукровий діабет (ЦД);
- хронічна хвороба нирок (ХХН);
- ішемічна хвороба серця (ІХС);
- хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ);
- цереброваскулярні хвороби;
- хронічні хвороби печінки;
- застосування імуносупресивних препаратів;
- порушення серцевого ритму;
- серцева недостатність (СН);
- онкологічні захворювання;
- ожиріння.

Серед чинників ризику окремо потрібно виділити куріння, яке також асоціювалося з вищим ризиком тяжких наслідків.

Якщо говорити про перебіг COVID-19 у дітей, варто зауважити, що симптоми в них зазвичай легкі (переважно лихоманка і кашель), якщо є, а ризик госпіталізації або смерті дуже низький.

Однак у деяких дітей після зараження SARS-CoV-2 може розвинути тяжке захворювання, яке визначається як мультисистемний запальний синдром. Цей рідкісний стан має спільні клінічні ознаки з іншими педіатричними запальними синдромами, такими як хвороба Кавасакі, синдром токсичного шоку та синдром активації макрофагів.

У деяких пацієнтів можуть спостерігатися довгострокові симптоми з неясною етіологією, які називають постковідом («тривалий COVID»). Його визначають як «стан, який виникає в осіб з імовірною або підтверженою SARS-CoV-2-інфекцією в анамнезі, як правило, через три місяці після початку COVID-19, із симптомами, що тривають щонайменше два місяці та не пояснюються альтернативним діагнозом». Прояви тривалого COVID характеризуються значною гетерогенністю і можуть супроводжуватися ураженням різноманітних систем та органів (табл. 1).

Пацієнти із супутніми захворюваннями, люди з ожирінням, особи літнього віку (>50 років, особливо старші за 85 років), жінки та госпіталізовані пацієнти частіше повідомляють про тривалі симптоми.

Нові штаму SARS-CoV-2

Від самого початку SARS-CoV-2 зазнав змін (мутацій) із появою нових варіантів оригінального вірусу. ВООЗ почала давати кожному новому варіанту назву за допомогою грецького алфавіту. До кінця 2020 року вихідний штаму SARS-CoV-2 зазнав багатьох мутацій.

Перший варіант – альфа, з'явився у Великій Британії у вересні 2020 року. Альфа-штаму спричинив сплеск заражень COVID-19 в усьому світі ще до появи будь-яких вакцин. Цей варіант був смертоноснішим за вихідний штаму вірусу.

Наступним був бета-штаму SARS-CoV-2. Він швидко поширився в інших країнах і виявився на 50% контагіознішим, ніж вихідний штаму SARS-CoV-2, що спричиняв COVID-19.

Гамма-штаму був виявлений у Бразилії в листопаді 2020-го і зумовив сплеск нових випадків COVID-19 у світі.

У липні 2020 року виявили новий варіант SARS-CoV-2 – епсилон. Мутації спайкового білка давали йому можливість уникати антитіл, які утворювалися після перенесеного COVID-19 або вакцинації, що зумовлювало його широку поширеність. Хронологію появи решти варіантів SARS-CoV-2 відображено в таблиці 2.

У грудні 2023 року було виявлено новий варіант омїкрону – Дженні (JN). Цей варіант легше передається і краще ухиляється від імунітету. ВООЗ вважає, що він становить більший ризик для громадського здоров'я, ніж будь-які інші циркулюючі варіанти. Найновіша мутація вірусу під назвою Дженні JN.1 стала домінуючим варіантом за останні кілька місяців (рис. 2).

Варто зауважити, що штаму Дженні JN.1 зумовив зростання частоти позитивних результатів тестів на COVID-19 на 1%, збільшення кількості відвідувань відділень невідкладної допомоги на 12%, госпіталізацій – на 17%, а смертей, пов'язаних із COVID-19, – на 10%. Новий варіант

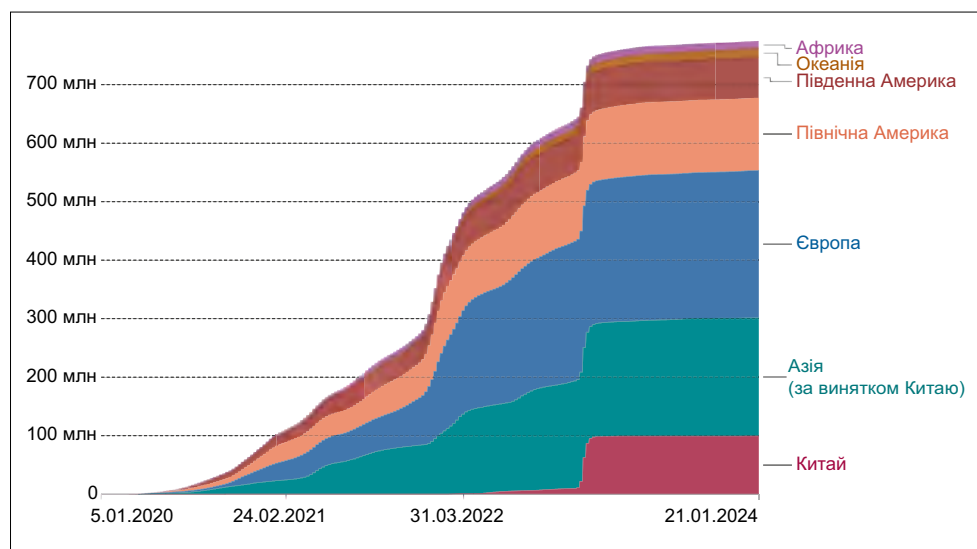


Рис. 1. Підтверджені випадки COVID-19 у регіонах світу станом на січень 2024 року (ВООЗ, 2024)

Таблиця 1. Клінічні варіанти тривалого COVID-19	
Прояви	Симптоми
Респіраторні	Задишка, кашель, біль у горлі. Зазвичай спостерігають зниження дифузійної здатності та аномалії під час візуалізації легень
Нейропсихіатричні та когнітивні	Хронічна втома (найчастіше), головний біль і втрата нюху, труднощі зосередження, порушення сну та депресія
Серцево-судинні	Біль у грудях і аритмії, фібриляція передсердь, що проявляється у вигляді серцебиття або тахікардії, а також СН і тромбоемболічні події
Інші	Прояви з боку інших систем, таких як ендокринна (ЦД)

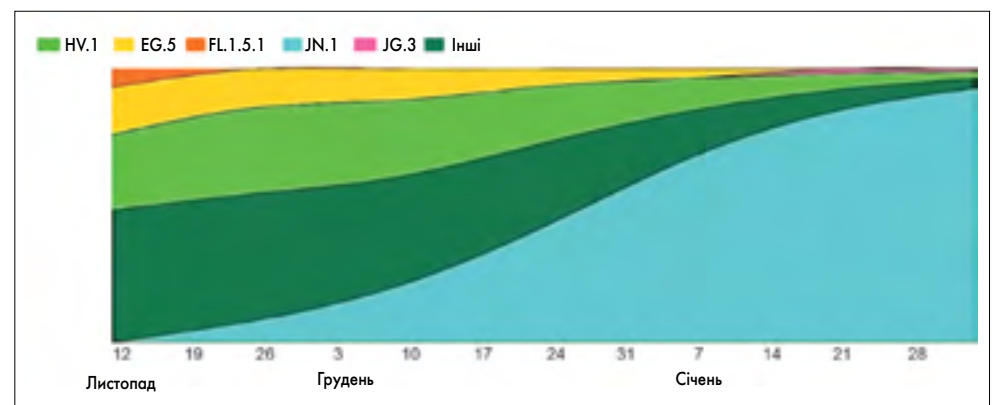


Рис. 2. Превалювання варіанту Дженні JN.1 серед наявних варіантів SARS-CoV-2 станом на 1.02.2024 (CDC, 2024)

Таблиця 2. Хронологія появи та ключові особливості нових штамів SARS-CoV-2

Штам	Уперше виявлено	Примітки
Варіанти з легким перебігом		
Каппа	Індія, осінь 2020 року	До кінця березня 2021 року підваріант каппа спричинив понад 50% випадків COVID-19 в Індії
Лямбда	Перу, грудень 2020 року	Цей штам не спричинив стільки випадків, як інші варіанти
Ета	Велика Британія та Нігерія, грудень 2020 року	Не мав значної патогенності
Мю	Колумбія, січень 2021 року	Не набув широкого поширення
Йота	Нью-Йорк (США), лютий 2021 року	Дуже контагіозний, супроводжувався тяжким перебігом і вищим рівнем смертності, ніж інші варіанти
Зета	Бразилія, лютий 2021 року	Не супроводжувався важкими ускладненнями
Омікрон BA.2.86 – «Пірола»	Данія, червень 2021 року	Інфікував людей, які вже перехворіли на COVID-19 або були щеплені; менш патогенний, ніж інші варіанти
Омікрон BA.2.75.2 – «Центавр»	Індія, травень 2022 року	Омікрон BA.2.75, ХВВ.2.3, ХВВ.1.9.2 і ХВВ.1.9.1 також є варіантами, які перебувають під моніторингом. З них виділяють підваріант «Центавр», бо він має багато мутацій порівняно з попередніми варіантами
Омікрон HV.1/FL.1.5.1	липень 2023 року	У вересні 2023 р. почали з'являтися два варіанти омікрона HV.1 і FL.1.5.1 («Fogpax»). Як і EG.5, FL.1.5.1 мав мутацію, що полегшила його поширення. Восени також вийшов на перший план інший варіант HV.1. До листопада у США на нього припадало приблизно чверть випадків COVID-19. Він обігнав EG.5, який домінував улітку
Варіанти з тяжким перебігом		
Дельта зі смертельною хвилею зараження	Дельта-варіант SARS-CoV-2 було виділено навесні 2021 року. Спочатку він став домінуючим варіантом в Індії та поширився на більш ніж 130 країн, зумовивши смертельну хвилю зараження COVID по всьому світу	Численні дослідження показали, що варіант дельта спричинив серйозніші захворювання та госпіталізації у невакцинованих людей порівняно з іншими варіантами. Згідно зі звітом ВООЗ понад 70% випадків інфікування відбулися у повністю вакцинованих. Ці сплески спонукали органи охорони здоров'я у всьому світі закликати людей отримати бустерну вакцину
Дженні (JN) з тяжким респіраторним перебігом	Грудень 2023 року	Станом на початок грудня було відомо, що на Дженні припадало 15-29% заражень COVID-19 у США з прогнозованою тенденцією до зростання кількості нових випадків. Цей варіант суттєво збільшив тягар респіраторних інфекцій у багатьох країнах протягом зимових місяців
JN.1 Дженні	Січень 2024 року	Найновіша мутація

JN.1 додав до інших основних симптомів COVID-19 кілька нових неспецифічних симптомів, і тепер для типової клінічної картини характерні лихоманка, озноб, задишка, втома, головний біль, біль у м'язах/тілі, втрата смаку або нюху, біль у горлі, нежить, нудота, блювання та діарея.

За даними МОЗ України, з 22 по 28 січня 2024 року на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), грип і COVID-19 захворіли 185402 українці, з них 96120 – діти віком до 17 років. Зафіксовано 17 штамів SARS-CoV-2, зокрема і новий штам Дженні. До лікарень госпіталізовано 6120 хворих, з них 2607 дітей. Позитивний результат на COVID-19 виявлено у 3492 осіб, у тому числі в 472 дітей. Померло 34 людини,

які мали позитивний результат тесту на COVID-19. Усі померлі не мали профілактичних щеплень проти COVID-19.

Таким чином, вакцинація все ще залишається єдиним методом ефективної профілактики тяжкого перебігу COVID-19. Відповідно до останнього звіту про вакцинацію, оприлюдненого 26 січня 2024 року Європейськими центрами профілактики та контролю захворювань (ECDC), приблизно 19,4 млн людей віком ≥ 60 років отримали одну дозу вакцини проти COVID-19 у період із вересня 2023 року по січень 2024 року.

Протягом того самого періоду часу приблизно 5,5 млн людей віком ≥ 80 років отримали одну дозу вакцини проти COVID-19. Згідно з даними ECDC, середній рівень

охоплення вакцинацією проти COVID-19 серед осіб віком ≥ 60 років в Європі становив 11,1%. Для людей віком ≥ 80 років середній показник охоплення був дещо вищим – 16,3%.

Щодо ситуації з вакцинацією в Україні, варто зауважити, що станом на 1 лютого 2024 року рівень охоплення вакцинацією становив усього 38,24%, з яких 36,96% осіб повністю вакциновано. Бустерну дозу отримало всього 1,76% населення, а додаткову дозу – мізерні 0,07%. Ці цифри свідчать про неефективність групового імунітету проти COVID-19 в Україні, що створює потенціал для циркуляції вірусу і подальших мутацій із появою нових штамів SARS-CoV-2.

Зв'язок між COVID-19 і цукровим діабетом

Немає жодних доказів, які свідчили б про вищий рівень інфікування SARS-CoV-2 серед хворих на ЦД порівняно із загальною популяцією. Водночас було виявлено тяжкі ускладнення внаслідок прямого і непрямого впливу COVID-19 на хворих із ЦД.

Епідеміологічні дані дають можливість чітко прослідкувати, що люди з хронічними захворюваннями, у тому числі з ЦД, постраждали від пандемії непропорційно більше, ніж загальна популяція, насамперед через вищий ризик госпіталізації та смерті.

Чоловіча стать, старший вік, ожиріння, поганий контроль глікемії, порушення функції нирок, попередні інсульти та СН пов'язані зі збільшенням смертності від COVID-19 при ЦД як 1, так і 2 типу. Крім того, спостерігалося протягом пандемії і спостерігається нині почастищення дебютів ЦД, оскільки синдром тривалого COVID-19 пов'язаний із розвитком нових випадків ЦД як 1, так і 2 типу.

У пацієнтів із ЦД 1 або 2 типу також вищий ризик розвитку тривалого COVID-19 порівняно з особами без діабету. Крім того, тривалий COVID-19 може поглиблювати мікросудинну дисфункцію в пацієнтів з уже діагностованим ЦД.

Якщо респіраторні, нейропсихіатричні та серцево-судинні прояви тривалого COVID-19 широко обговорюються та відомі більшості лікарів, то про ураження інших органів і систем, зокрема ендокринної, відомо значно менше. За даними ADA 2024, деякі віруси пов'язують із ЦД 1 типу, зокрема ентеровіруси, такі як вірус Коксаки В. Під час пандемії COVID-19 зросла кількість випадків гіперглікемії та дебютів ЦД, що свідчить про те, що коронавірус є тригером ЦД 1 типу або може бути чинником його попереднього доклінічного розвитку. Можливі механізми ушкодження бета-клітин охоплюють спричинену вірусом загибель бета-клітин, імунну втрату бета-клітин підшлункової залози та їх ушкодження у результаті інфікування оточуючих екзокринних клітин. Цитокиновий шторм, пов'язаний із COVID-19, є сильним запальним станом, який також може сприяти цьому. Щоб краще охарактеризувати і зрозуміти патогенез розвитку діабету, пов'язаного з COVID-19, було створено глобальний реєстр CovIDIAB.

Цукровий діабет характеризується наявністю двонаправленого зв'язку з тривалим COVID-19, патогенез якого схематично зображено на рисунку 3 (Kreutzenberg, 2023).

Таким чином, SARS-CoV-2-інфекція спричиняє дебют ЦД 2 типу внаслідок ушкодження бета-клітини підшлункової залози та розвитку інсулінорезистентності (Kreutzenberg, 2023). З іншого боку, наявність ЦД зумовлює розвиток тривалого COVID-19. Цей стан визначається збереженням ознак і симптомів упродовж більш як 12 тиж і характеризується наявністю загальних для обох патологій рис:

ЦД і COVID-19 мають пандемічний вимір, їм притаманні запальне середовище і двонаправлений зв'язок. У пацієнтів із ЦД більша ймовірність розвитку тривалого COVID-19, ніж у пацієнтів без діабету, тоді як хронізація COVID-19 зумовлює появу нових випадків ЦД.

Зважаючи на те що ЦД має двонаправлений зв'язок із тривалим COVID-19 і є причиною та наслідком хронізації SARS-CoV-2-інфекції, у пацієнтів із діагностованим ЦД діагностика, лікування і профілактика постковідного синдрому стають нагальними потребами систем охорони здоров'я. Щоб зосередитися на цьому новому питанні, потрібні додаткові дослідження.

Висновки

Незважаючи на те що 5 травня 2023 року Генеральний директор ВООЗ оголосив про припинення пандемії COVID-19, усе ще існують невизначеності щодо того, як може розвиватися SARS-CoV-2, а рівні захворюваності залишаються достатньо високими, для того щоб ця патологія була однією з ключових проблем популяційного здоров'я.

Дослідження показали, що довгостроковими наслідками COVID-19 є легеневі і позалегаєні ускладнення, які спричинюють розвиток різноманітних захворювань. У постгострій фазі COVID-19 має місце підвищений ризик розвитку різних неінфекційних патологій, таких як серцево-судинні захворювання і ЦД, зокрема в осіб віком ≥ 65 років, а також у пацієнтів із високим індексом маси тіла. На сьогодні достовірно встановлено, що захворюваність на ЦД набагато вища в перші 30 днів після завершення гострої SARS-CoV-2-інфекції, але молекулярні механізми, які відповідають за це почастищення нових випадків діабету в разі тривалого COVID-19, до кінця не відомі.

Накопичені результати останніх досліджень указують на такі механізми, відповідальні за збільшення частоти діабету в пацієнтів із тривалим COVID-19:

- руйнування екзокринних і ендокринних клітин підшлункової залози внаслідок SARS-CoV-2-інфекції;
- трансдиференціювання бета-клітин підшлункової залози через активацію сигнального шляху;
- індукування аутоімунітету і посилення запалення.

Однак ці дані потребують подальших досліджень для статочного їх підтвердження. Проте вже сьогодні лікарі-практики мають пам'ятати про ризики, пов'язані з COVID-19, і проводити моніторинг ускладнень не лише в гострому, але й у віддаленому періоді після захворювання, особливо в осіб із групи ризику.

Рік за роком науково-освітній проєкт «Школа ендокринолога» надає якісно новий рівень циклової освіти для фахівців, які займаються діагностикою та лікуванням хворих із різною ендокринною патологією. Оригінальна подача теоретичного матеріалу, міждисциплінарна практична спрямованість одержуваної інформації, інтерактивне спілкування з аудиторією і кожним учасником Школи сприяли високій популярності цього заходу і допомогли не лише ендокринологам, а й лікарям суміжних спеціальностей отримати найактуальнішу практично-орієнтовану інформацію щодо ведення пацієнтів з ендокринною та метаболічною патологією.

Підготувала **Ганна Кирпач**

Vigili de Kreutzenberg S. Long COVID-19 and diabetes mellitus: a short review. *Metabolism and Target Organ Damage*. 2023; 3(1): 4. <http://dx.doi.org/10.20517/mtod.2022.30>

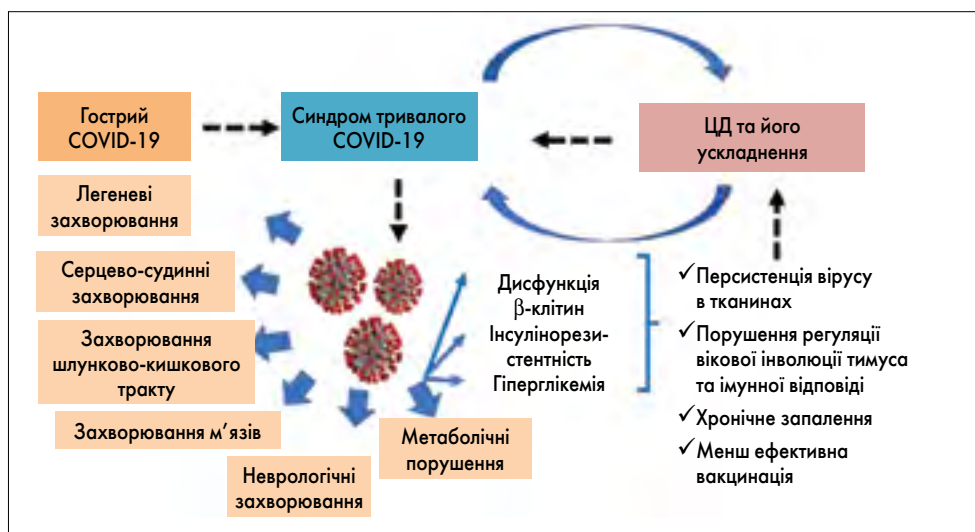


Рис. 3. Двонаправлений зв'язок між патогенезом COVID-19 і ЦД 2 типу (Kreutzenberg, 2023)

Нутрицевтичний супровід пацієнта в ендокринології і в разі супутніх патологій

Наприкінці лютого 2024 року в Києві відбулося чергове засідання науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога». Захід був розрахований на фахівців, які займаються діагностикою та лікуванням хворих з ендокринною патологією. Слухачі мали можливість ознайомитися із сучасною актуальною інформацією та новими напрямками в ендокринології та медицині загалом. У рамках заходу керівник відділу клінічної діабетології НДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова, завідувачка відділу гіпертонічної хвороби ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, доктор медичних наук Лариса Анатоліївна Міщенко, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук Володимир Володимирович Чернявський та лікар-ендокринолог, дієтолог, асистент кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ) Анастасія Максимівна Соколова розглянули питання нутрицевтичної підтримки в ендокринології та в разі супутніх патологій.

Ключові слова: інсулінорезистентність, метаболічний синдром, стеатогепатит, нутрицевтична підтримка, Ліводінол®, Атеродінол®.

Крім препаратів, передбачених протоколами у разі тих чи інших захворювань, за певних клінічних умов увагу потрібно приділяти нутрицевтикам. Для кращого розуміння можливостей їх використання розглянемо клінічний випадок.

Пацієнтка 3., 40 років, направлена кардіологом на консультацію до ендокринолога зі скаргами на погане самопочуття: проблеми зі сном, плаксивість, головний біль, підвищення артеріального тиску (АТ), виражену пітливість, лабільність настрою, дратівливість, припливи до 12 разів на добу. Протягом останніх двох років спостерігалися порушення менструального циклу у вигляді затримки місячних до 3 місяців. Під час припливів жару АТ підвищувався до 160/100 мм рт. ст. За 10 років пацієнтка набрала 13 кг.

Гінекологічний анамнез:

6 вагітностей, 2 пологів (кесарів розтин), 4 завмерлі вагітності в термінах 5-7 тижнів.

Об'єктивний огляд:

зріст 164 см, вага 83 кг, індекс маси тіла (ІМТ) 30,7 кг/м², окружність талії (ОТ) – 88 см.

За наявності в пацієнта подібних скарг доречно визначити рівні тиреотропного гормону (ТТГ), глікованого гемоглобіну та індекс інсулінорезистентності (ІР) НОМА. Крім оцінки традиційної ліпідограми (холестерин, тригліцериди (ТГ), ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ), холестерин (ХС) не-ЛПВЩ, коефіцієнт атерогенності) потрібно проводити визначення вмісту ліпопротеїну (а) та аполіпопротеїну В.

У пацієнтки було виявлено незначне підвищення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) (62 Од/л), аспартат-амінотрансферази (АСТ) (44 Од/л), гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) (72 Од/л). Уміст загального ХС становив 6,5 ммоль/л, ТГ – 3,72 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,26 ммоль/л, ЛПНЩ – 3,9 ммоль/л. Також було діагностовано дефіцит вітаміну D і незначне підвищення індексу НОМА. УЗД органів черевної порожнини показало збільшення печінки на 1 см.

У період перименопаузи і постменопаузи спостерігається дефіцит естрогенів, що зменшує метаболізм жирів, проковує розвиток вісцерального ожиріння, виникнення ІР, метаболічного синдрому та порушення толерантності до вуглеводів, які відіграють ключову роль у розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу й атеросклерозу. Саме ІР є ключовим чинником розвитку метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП).

У разі всіх хронічних ендокринних захворювань варто дати шанс немедикаментозній терапії, зокрема – зміни способу життя, що передбачає зниження маси тіла, фізичну активність, обмеження вживання насичених жирів і вуглеводів, а також відмову від алкоголю та куріння. Загалом, рекомендації при порушенні обміну ліпідів є схожими, однак для зниження рівнів ХС ЛПНЩ особливу увагу треба приділяти обмеженню вживання насичених жирів. Для зниження рівня ТГ важливим є обмеження вживання алкоголю, тоді як підвищенню ЛПВЩ сприяє регулярна фізична активність.

Нашій пацієнтці ми порекомендували зменшити масу тіла, обмежити вживання алкоголю, збільшити фізичну активність, зменшити вживання моно- і дисахаридів, увести в раціон продукти, які містять омега-3-кислоти, і замінити насичені жири.

Рекомендації з нормалізації маси тіла

Зменшення ваги можна досягти шляхом скорочення споживання високоенергетичної їжі (дефіцит калорій має становити 300-500 ккал/добу). Немедикаментозне втручання має охоплювати дієту і фізичні вправи, такий підхід сприяє значному поліпшенню працездатності та якості життя. Регулярно займатися фізичними вправами помірної інтенсивності впродовж >30 хв/день доцільно рекомендувати й особам без надмірної ваги.

Алкоголь і куріння

Помірне споживання алкоголю (<10 г/добу (1 од.) для чоловіків і жінок) є прийнятним для тих, хто вживає алкогольні напої, якщо рівень ТГ не підвищений. Відмова від куріння має очевидні переваги щодо загального серцево-судинного ризику, зокрема щодо рівня ХС ЛПВЩ.

Довголанцюгові жирні кислоти

Дані спостережень свідчать про те, що споживання риби (принаймні двічі на тиждень) і рослинної їжі, багатої на омега-3 жирні кислоти (альфа-лінолева кислота міститься у волоських горіхах, деяких овочах і деяких насінневих оліях), пов'язане з меншим ризиком серцево-судинної смерті та інсульту, але суттєво не впливає на метаболізм ліпопротеїнів плазми.

Фармакологічні дози довголанцюгових омега-3 жирних кислот (2-3 г/добу) знижують рівень ТГ приблизно на 30%, а також зменшують постпрандіальну ліпемію.

Жири і трансжири

Уникнення вживання трансжирів є ключовим заходом харчової профілактики серцево-судинних захворювань. Трансжирні кислоти, що утворюються в результаті часткової гідрогенізації рослинних олій, становлять 80% від загального споживання. Зниження споживання насичених жирних кислот до менш ніж 10% (7%) енергії може мати додаткові переваги в разі холестеринемії.

Клітковина

Клітковина добре переноситься, є ефективною і рекомендована для контролю рівня ліпідів у плазмі. Уживання 25-40 г харчових волокон на добу сприяє зниженню рівня ЛПНЩ на 3-5%. Клітковина є розчинна (у разі змішування з водою створює желеподібну суміш) і нерозчинна. Розчинна клітковина здатна зменшувати пікове підвищення рівня глюкози після їди, а нерозчинна діє як «наповнювач», сприяє кращому проходженню вмісту по кишечнику.

Фітостероли

До фітостеролів належать ситостерин, кампестерол і стигмастерин. Вони містяться в рослинних оліях і, у меншій кількості, в овочах, свіжих фруктах, горіхах, зернових і бобових. Щоденне споживання 2 г фітостеролів може знижувати рівні ХС і ХС ЛПНЩ на 7-10%. Ці сполуки показані до вживання:

- особам із високим рівнем ХС у разі середнього або низького ризику;
- як доповнення до фармакологічної терапії в пацієнтів із високим і дуже високим ризиком;
- у дорослих і дітей (віком >6 років) із серцевою недостатністю відповідно до поточних рекомендацій.

Місце нутрицевтиків у гіполіпемічній терапії

Червоний дріжджовий рис (red yeast rice – RYR) – це нутрицевтик, отриманий шляхом бродіння рису за допомогою дріжджів. Під час ферментації дріжджі збагачують рис монаколінами, які виявляють статиноподібну дію – інгібують гідроксиметилглутарил-коензим А (ГМГ-КоА) редуктазу. Доцільність прийому нутрицевтиків з очищеним RYR (у дозі 2,5-10 мг монаколіну на добу) можна розглянути в людей із гіперхолестеринемією, терапія яким не показана, зважаючи на низький серцево-судинний ризик.

До метааналізу гіполіпемічної активності RYR увійшло 20 досліджень (n=6663). Прийом RYR протягом 2-24 міс, на відміну від плацебо, супроводжувався зниженням рівня ЛПНЩ у середньому на 1,02 ммоль/л. Таке зниження схоже за ефектом із прийомом статинів у низьких дозах (правастатину 40 мг, симвастатину 10 мг, ловастатину 20 мг).

Для нашої пацієнтки зниження рівня ЛПНЩ на 1 ммоль/л було б значущим.

На фармацевтичному ринку України доступний комплекс Атеродінол®, який у своєму складі містить екстракт RYR – 100 мг (що еквівалентно 3 мг монаколіну К), екстракт бергамоту (*Citrus bergamia*) – 250 мг, 5-метилтетрагідрофолат – 0,2 мг. Цей комплекс застосовують по 1-2 капсули на добу (після або під час їди). Рекомендований курс становить 3 міс (згідно з наявними дослідженнями він може бути подовжений до 2 років).

Чи будуть достатніми для пацієнтки лише немедикаментозні методи лікування?

Жирова хвороба печінки (ЖХП) є інтегральною проблемою внутрішньої медицини, адже печінка – це центральна біохімічна лабораторія організму, в якій відбувається обмін багатьох речовин, у тому числі ХС. Лікування стеатотичної хвороби печінки (СХП) може сповільнити прогресування дисліпемії. Встановлено, що в пацієнтів із жировою інфільтрацією печінки рівень ЛПВЩ достовірно (p<0,001) нижчий, ніж у пацієнтів із ЖХП. Водночас гіперліпідемія зумовлює надмірне надходження ліпідів у гепаточит, що призводить до прогресування ЖХП. Остання і дисліпемія є взаємообтяжливими станами, причому печінка – це той орган, в якому замикається «порочне коло» при метаболічному синдромі.

ЖХП збільшує загальний ризик фатальних і нефатальних серцево-судинних подій на 64%, а ризик криптогенного цирозу печінки – на 74%.

За своїм патогенезом стеатоз є «універсальною» відповіддю печінки на ушкодження. Для встановлення діагнозу потрібна наявність жирового гепатозу й одного з таких станів, як надмірна вага / ожиріння, ЦД 2 типу або дані про порушення регуляції метаболізму. Під час встановлення діагнозу не можна виключати пацієнтів, які вживають алкоголь чи мають інші хронічні захворювання печінки. Стеатоз печінки та інші хронічні захворювання печінки



Л.К. Соколова



Л.А. Міщенко



В.В. Чернявський



А.М. Соколова

(алкогольна хвороба печінки, вірусні гепатити) вважають супутніми захворюваннями, які посилюють один одного. При цьому метаболічні чинники, алкоголь, віруси та медикаменти є окремими, співіснуючими етіологічними чинниками жирового гепатозу.

Лікування СХП передбачає:

- фізичні навантаження;
- дієтотерапію;
- медикаментозне лікування (у тому числі патогенетичні препарати);
- профілактику серцево-судинних захворювань (ССЗ) (статири, антиагреганти, гіпотензивні препарати);
- лікування ЦД (метформін не є специфічним лікуванням СХП, проте знижує загальну смертність; агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) (ліраглутид) – поліпшують гістологічну картину);
- чітке дотримання правил онкоскринінгу.

Узагальнення наших рекомендацій пацієнту з МАСХП

- 30-хвилинна ходьба у темпі 100-120 кроків на хвилину 5 разів на тиждень.
- Їсти повільно, добре пережовуючи їжу.
- Зменшити розмір порцій удвічі.
- Не переїдати.
- Віддавати перевагу домашній їжі.
- Схуднути на 5-10% за 6-12 місяців.
- Приймати ліки.

Нутрицевтична підтримка – це патогенетично обґрунтований довготривалий вплив на перебіг захворювання. Патогенетичне лікування Пацієнтки 3. може охоплювати ліки, які містять есенціальні фосфоліпиди, урсодезокси-холеву кислоту, 1-карнітин, силімарин, амінокислоти (адеметіонін) чи глутатіон (комплекс Ліводінол®).

Комплекси, які містять амінокислоти, поліпшують детоксикаційні функції печінки, в основі яких лежить відновлення запасів глутатіону та інших антиоксидантних систем. Відновлений глутатіон відновлює вільні радикали, перетворюється на окислений і виводиться з клітини.

Збалансована комбінація похідних амінокислот в одному комплексі

Антиоксидантна сульфгідрильна група (SH) є основним інструментом глутатіону в реалізації антиоксидантної і детоксикаційної дії: використовується як донор електрона в антиоксидантних реакціях нейтралізації понад 3 тис токсичних окислених субстратів в організмі. У разі перорального застосування γ-глутаміл-пептидний зв'язок забезпечує стійкість глутатіону до пептидази. Синтезується ця сполука переважно вдень.

Концентрація глутатіону (GSH) у плазмі крові підтримується завдяки печінковому синтезу, окисно-відновним реакціям, позапечінковому поглинанню та розщепленню, а також абсорбції GSH. У печінці його розподіл є неоднорідним, що може відігравати значну роль

у схильності до гострої гепатотоксичної дії різних токсичних сполук, таких як метаболіти ацетамінофену, сполуки окислювально-відновного редокс-циклу, пероксиди.

Ліводінол® – комплексний засіб, який має у своєму складі адеметіонін – 400 мг, L-глутатіон редукований – 250 мг, N-ацетилцистеїн – 250 мг, завдяки чому може забезпечувати багатоконпонентний вплив на стан печінки. Так, комплекс здатний сприяти відновленню клітин печінки та зниженню жирової інфільтрації; мати потужний детоксикаційний та антиоксидантний вплив, сприяти виведенню токсичних жирних кислот та знижувати рівні печінкових проб.

У складі комплексу Ліводінол® є червоні (1 капс. – 400 мг адеметіоніну) і білі (1 капс. – 250 мг глутатіону і 250 мг N-ацетилцистеїну) капсули. Пацієнтам призначають по 1-2 червоні капсули зранку за 30 хв до або через 1 год після їди і по 1-2 білі капсули ввечері, незалежно від прийому їжі. В одній упаковці міститься 60 капсул (30 червоних і 30 білих). Рекомендований курс прийому: 1-3 місяці.

Ліводінол® показаний до застосування як додаткове джерело похідних амінокислот для нормалізації функціонального стану печінки при:

- токсичному впливі алкоголю, медикаментів та інших шкідливих сполук;
- неалкогольної жировій хворобі печінки;
- вірусних гепатитах;
- гепатозах, стеатозах, цирозах;
- печінковій енцефалопатії.

Чому саме Ліводінол®?

Ліводінол® чинить потужний детоксикаційний вплив завдяки поєднанню глутатіону і компонентів, що сприяють його ендogenous синтезу. Прийом комплексу забезпечує швидкий безпосередній фізіологічний вплив і відновлення власних запасів глутатіону, які в подальшому посилюватимуть власні детоксикаційні ресурси печінки.

Унаслідок антиоксидантного впливу Ліводінол® не лише допомагає печінці, а й сприяє нормалізації обміну речовин, що в майбутньому знижує серцево-судинний ризик.

Вердикт гастроентеролога після обстеження пацієнтки З.:

Діагноз: Стеатотична хвороба печінки: метаболічно-асоційований стеатогепатит.

Дообстеження: УЗ-еластометрія, стеатометрія, анти-M2-антитіла.

Коментар. Визначення анти-M2-антитіл пацієнтці показане для виключення первинного біліарного холангіту. Незважаючи на низьку частоту цієї патології, вік, стать і наявність маркерів холестази (підвищення рівня ГГТ) в нашій пацієнтки є притаманними для згаданого захворювання. Пацієнтці було призначено комплекс Ліводінол® по 2 червоні капсули зранку і по 2 білі капсули ввечері впродовж 12 тиж (з контролем біохімічного аналізу крові через 4 і 12 тиж). Отже, включення комплексу Ліводінол® дасть можливість нормалізувати процеси цитолізу, а згодом зменшити процеси запалення, фіброзу й холестази.

Чи призначати статинотерапію?

Питання про доцільність призначення статинів для кардіолога завжди є доволі рутинним і звичним. Не виникає сумнівів щодо призначення цих комплексів пацієнтам високого і дуже високого ризику (наприклад, хворим на ЦД або особам після перенесеного інфаркту міокарда). Якщо йдеться про жінок у період менопаузи чи в ранній перименопаузальний період, то дуже важливим є визначення серцево-судинного ризику за шкалою SCORE. На жаль, в умовах клінічної практики терапевти, сімейні лікарі, ендокринологи і навіть кардіологи практично ніколи цього не роблять.

Оцінка ризику розвитку ССЗ є вкрай важливою, адже від цього залежить рішення про початок статинотерапії (див. табл.). Визначити ризик ССЗ за шкалою SCORE потрібно в осіб, які мають лише фактори серцево-судинного ризику (практично здорові люди).

Визначити ризик виникнення фатальних і нефатальних атеросклеротичних ССЗ за шкалою SCORE2 доволі легко. Для цього потрібно знати стать, вік, статус куріння, рівень ХС не-ЛПВЩ та показники АТ.

У нашому випадку питання виникає лише відносно рівня АТ. Саме в таких жінок визначення АТ може бути проблематичним. Під час визначення офісного АТ ми отримали показники 143/92 мм рт. ст. Це вже гіпертонічна хвороба чи «гіпертензія білого халата»? Звісно, у подібних випадках ідеальним є проведення добового моніторингування АТ.

У пацієнтки З. можна встановити діагноз гіпертонічної хвороби I, але діагноз потребує повторної оцінки. У жінки ризик серцево-судинних ускладнень за шкалою SCORE2 становив 4% (помірний серцево-судинний ризик). Статини обов'язково потрібно призначити пацієнтам із групи дуже високого ризику (червоний колір на шкалі SCORE2).

Щоб визначитися, чи зможемо ми обійтися без статинів, необхідно провести обстеження на виявлення асимптомного атеросклеротичного ураження судин, принаймні сонних артерій. У нашій пацієнтки під час проведення доплерографії артерій голови та шиї ознаки атеросклерозу були відсутні, тому ми змогли віддати перевагу немедикаментозному лікуванню.

Звісно, навіть в ідеальних умовах у разі проведення немедикаментозних заходів не можна розраховувати на зниження рівня ХС ЛПНЩ на 30-50%, як це спостерігають на тлі прийому статинів. Проте, незважаючи на цей факт, ми маємо можливість не тільки вплинути на ліпідний профіль пацієнтки, а й поліпшити кардіометаболічний профіль і стан печінки.

У подібній ситуації доцільно призначити добавки з RYR, застосування яких обґрунтовано в настанові Європейського товариства з лікування дисліпідемій 2019 року. На основі цих рекомендацій ми можемо призначити добавки з RYR не лише пацієнтам групи невисокого серцево-судинного ризику, а й особам високого чи дуже високого ризику в разі непереносимості статинів чи відмови від їх прийому.

Рекомендації Міжнародної експертної ліпідної панелі щодо використання RYR у клінічній практиці

- RYR треба розглянути в пацієнтів із неоптимальним ліпідним профілем, незважаючи на дієту та зміну способу життя (II aB).
- RYR можна розглядати як частину підтримувальної стратегії для управління дисліпідемією та серцево-судинним ризиком при статин-асоційованих м'язових симптомах (II bC).
- Для первинної профілактики пацієнтам, які не бажають приймати статини, нутрицевтики RYR рекомендовані окремо чи в комбінації з іншими доступними ліпідознижувальними комплексами (IC).
- У пацієнтів із непереносимістю статинів RYR потрібно розглядати як альтернативу (II aB).

Безпека застосування нутрицевтиків RYR

Поточний метааналіз, в якому було проаналізовано дані понад 8500 осіб, підтверджує безпеку прийому RYR без збільшення ризику виникнення побічних ефектів з боку м'язів, що свідчить про можливість його використання для підтримання здоров'я в загальній популяції з помірно підвищеним СС-ризиком та в пацієнтів із непереносимістю статинів.

Сфера застосування нутрицевтиків на основі RYR (2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk).

Харчові добавки і функціональна їжа для лікування дисліпідемії

Доцільність призначення нутрицевтиків, що містять очищений RYR, можна розглядати в осіб із підвищеним рівнем ХС в плазмі тоді, коли статинотерапія не показана, з огляду на сумарний серцево-судинний ризик. Однак існує потреба в кращому регулюванні препаратів, які містять добавки RYR.

Комплекс Атеродінол® містить врегульовану кількість інгредієнтів відповідної чистоти. Комбінація позитивно впливає на рівні ТГ (зниження на 30-40%), ЛПНЩ, ЛПВЩ, глюкози крові, а також поліпшує функцію ендотелію незалежно від рівня гомоцистеїну в плазмі.

Поліфенольна фракція бергамоту сприятливо впливає на пацієнтів із метаболічним синдромом, що проявляється поліпшенням ліпідного і глікемічного профілю, а також ендотеліо-залежної вазодилатації. У пацієнтів із метаболічним синдромом і НАЖХП поліфенольна фракція бергамоту суттєво зменшує вираженість стеатозу печінки. Вплив похідних бергамоту на патогенез метаболічного синдрому і зменшення окислювального стресу сприяють зниженню кардіометаболічного ризику в осіб із метаболічним синдромом.

У пацієнтів із МАСХП комплекс також чинить позитивний вплив. Це є логічним, адже зменшення рівня ТГ поліпшує стан печінки.

Наша пацієнтка, безумовно, має всі шанси на доволі тривалий період немедикаментозної терапії. Тобто в неї можна відстрочити і зменшити ризик серцево-судинних ускладнень за допомогою немедикаментозних засобів.

Стратегія модифікації додаткових серцево-судинних ризиків у жінок у менопаузі

- Моніторинг рівнів глюкози, ліпідів і рівня АТ протягом менопаузального переходу.
- Менопауза може впливати на працездатність – підвищення обізнаності роботодавців.

• Здоровий спосіб життя, у тому числі правильне харчування і регулярні фізичні вправи.

• Менопаузальна гормональна терапія (МГТ) показана для полегшення менопаузальних симптомів.

• У молодих жінок у «ранній» менопаузі МГТ може мати кардіопротекторні властивості.

• МГТ не рекомендована жінкам із високим СС-ризиком і після перенесених ССЗ.

Висновки

Після проведення всіх обстежень і консультацій спеціалістів нашій пацієнтці було встановлено діагноз: «Менопаузальні та інші перименопаузальні розлади (N95). Період менопаузального переходу. Ожиріння I ступеня. Комбінована дисліпідемія. Стеатотична хвороба печінки: метаболічно-асоційований стеатогепатит».

Наші рекомендації були такими:

1. Модифікація способу життя.
2. Атеродінол®: 1 капсула 2 рази на добу (контроль ліпідогаміа через 4 тиж).
3. Ліводінол®: 2 червоні капсули зранку, 2 білі капсули ввечері – 12 тиж (контроль біохімічного аналізу крові через 2, 4 і 12 тиж).
4. Консультація гінеколога.

Отже, лікар-практик будь-якої спеціальності має у своєму арсеналі комплекси Атеродінол® і Ліводінол® від фітофармацевтичної компанії «Нутрімед» (Україна), які можуть стати незамінним інструментом у корекції і нормалізації ліпідного обміну, функціонального стану гепатобілярної системи. Вони зменшують ризик розвитку ССЗ, захищають організм від токсичного впливу зовнішніх чинників і сприяють гальмуванню вікових змін організму, а також можуть мати фізіологічний вплив на організм як джерело Монаколіну К, біофлавоноїдів і комплекс похідних амінокислот та є одним із важливих ланок модифікації способу життя.

Підготував **Валерій Палько**

3



АТЕРОДИНОЛ®

ПРИРОДНИЙ КОНТРОЛЬ ХОЛЕСТЕРИНУ

Склад: капсула містить: ЕКСТРАКТ ЧЕРВОНОГО ФЕРМЕНТОВАНОГО РИСУ – 100 мг, що еквівалентно 3 мг монаколіну К, ЕКСТРАКТ БЕРГАМОТУ – 250 мг, 5-МЕТИЛТЕТРАГІДРОФАЛАТ (5-МЕТІЛТЕТРАГІДРОФОЛАТ) – 200 мг

- СПРІЯЄ ПОКРАЩЕННЮ БІОМАРКЕРІВ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ
- ВПЛИВАЄ НА ПОПЕРЕДЖЕННЯ ДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗМІН СТІНОК СУДИН
- ВОЛОДІЄ БЕЗПЕЧНИМ ПРОФІЛЕМ ЗАСТОСУВАННЯ

Добавка дієтична. Не є лікарським засобом. Перед використанням ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Висновок державної санітарної епідеміологічної експертизи № 12.2-18-2/5544 від 09.09.2022 р.



ЛІВОДИНОЛ®

ПОТРІЙНИЙ ЗАХИСТ ПЕЧІНКИ

Склад: 1 червона капсула містить активний інгредієнт: АДЕМЕТОНИН – 400 мг, 1 біла капсула містить активні інгредієнти: L-ГЛУТАТІОН РЕДУКОВАНИЙ – 250 мг, N-АЦЕТИЛЦИСТЕЇН – 250 мг

- СПРІЯЄ ВІДНОВЛЕННЮ РІВНЯ АДЕМЕТОНИНУ ТА ГЛУТАТІОНУ В ГЕПАТОЦИТАХ
- ДОПОМАГАЄ ПОКРАЩИТИ ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГЕПАТОБІЛАРНОЇ СИСТЕМИ
- ЧИНИТЬ НЕЙТРАЛІЗУЮЧУ ДІЮ НА ВІЛЬНІ РАДИКАЛИ В ПЕЧІНЦІ

Добавка дієтична. Не є лікарським засобом. Перед використанням ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Висновок державної санітарної епідеміологічної експертизи № 12.2-18-2/28713 від 22.12.2020 р.

Виготовлено із стандартизованих екстрактів та природних компонентів (EUSA, Франція) у відповідності до міжнародних стандартів ISO/НАССР

ТОВ НУТРИМЕД ■ ВУЛ. ПРЕДСЛАВИНСЬКА, 43/2 ■ 03150 КИЇВ ■ УКРАЇНА ■ 044 454 01 01 ■ WWW.NUTRIMED.UA

Таблиця. Рекомендації з діагностичної візуалізації для оцінки ризику ССЗ		
Рекомендація	Клас	Рівень
Наявність атеросклеротичного ураження артерій (каротидних або феморальних) має розглядатися як модифікатор ризику в пацієнтів низького і помірного ризику	IIa	B
Індекс кальцію за даними МСКТ має розглядатися як модифікатор ризику під час його оцінки в асимптомних пацієнтів низького і помірного ризику	IIa	B

Метформін: оновлення щодо механізмів дії та розширення потенціалу застосування

Протягом останніх 60 років метформін є найпоширенішим цукрознижувальним засобом і рекомендований як препарат першої лінії для осіб з уперше виявленим цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Сьогодні понад 200 млн осіб із ЦД 2 типу в усьому світі щодня застосовують метформін як монотерапію або в комбінації. Препарат усе частіше використовують для лікування гестаційного ЦД та в пацієнтів із синдромом полікістозних яєчників.

Ключові слова: метформін, цукровий діабет, цукрознижувальний механізм, протизапальний механізм, імуномодулювальний механізм, COVID-19.

Ключові тези

- ▶ Печінка і кишечник є основними органами-мішенями для метформіну.
- ▶ Мітохондрії та лізосоми є органелами-мішенями цукрознижувального ефекту метформіну.
- ▶ Взаємодія мікробіоти хазяїна та кишечника сприяє терапевтичному ефекту метформіну.
- ▶ Метформін має протизапальні та імуномодулювальні властивості за різних імунозалежних захворювань, що реалізуються за допомогою АМФК [АМФ-активована протеїнкіназа]-залежних і АМФК-незалежних механізмів і зачіпають як вроджений, так і адаптивний імунітет.
- ▶ Терапія метформіном у пацієнтів із ЦД 2 типу посилює вивільнення фактора росту і диференціювання-15 (growth differentiation factor 15, GDF15), що може сприяти втраті ваги, але не є обов'язковим для зниження рівня глюкози в крові.

Метформін був синтезований у 1922 р., перший звіт про його використання для зниження рівня глюкози в крові у кроликів був оприлюднений у 1929-му. У 1949 р., на тлі лікування метформіном спалаху грипу на Філіппінах, у деяких пацієнтів було помічено зниження рівня глюкози в крові. За останні роки були проведені дослідження з використанням метформіну для лікування грипу та коронавірусної хвороби (COVID-19) у пацієнтів із ЦД 2 типу та ожирінням (Панель 1).

Панель 1

Метформін і COVID-19

Під час пандемії COVID-19 похилий вік, ожиріння та ЦД 2 типу були визначені як чинники ризику тяжкої форми коронавірусної хвороби. Вважають, що цей ризик і підвищена смертність частково пов'язані з хронічним неспецифічним запаленням (low-grade inflammation), а саме зумовленим віком системним запаленням легкого ступеня, запальним старінням (inflammaging) і/або пов'язаним з ожирінням (індукованим надмірною масою тіла) метазапаленням. Обсерваційні ретроспективні дослідження показали, що, незважаючи на почастішання випадків лактоацидозу, метформін може відігравати як захисну, так і терапевтичну роль у разі COVID-19 завдяки своїй активності проти старіння та противірусним і протизапальним властивостям. Однак позитивний вплив метформіну на пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, переважно може бути результатом забезпечення ефективного контролю глікемії в пацієнтів із ЦД. Діабет є одним із найважливіших чинників, що визначають результат виживання в разі тяжкої форми COVID-19. У дослідженні TOGETHER вивчали, чи може раннє лікування метформіном знизити загрозу госпіталізації та потребу в невідкладній допомозі в пацієнтів із високим ризиком COVID-19. Однак відбір у це дослідження було зупинено, тому що під час проміжного оцінювання встановили, що лікування метформіном не вплинуло на досліджувані результати. Аналогічно, подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження III фази COVID-OUT, яке проводили за участю дорослих амбулаторних пацієнтів з ожирінням або надмірною вагою, також виявило, що лікування метформіном протягом 3 днів після інфікування не запобігає розвитку гіпоксемії, потребі в невідкладній допомозі, госпіталізації або смерті. Чи може лікування метформіном знизити захворюваність на тривалий COVID-19, ще належить підтвердити.

У 1957 р. французький лікар Жан Стерн започаткував клінічне застосування метформіну для лікування ЦД у дорослих. Перевагами терапії метформіном при ЦД 2 типу є безпека й ефективність, низький ризик гіпоглікемії, користь для серцево-судинної системи, зниження смертності, адитивні або синергічні ефекти в комбінованій терапії, низька вартість і широка доступність. Метформін сповільнює приріст маси тіла, імовірно, завдяки активації аноректичного цитокіну GDF15 (Панель 2).

Метформін є синтетичним бігуанідом, який переважно всмоктується у верхній частині тонкої кишки та демонструє «flip-flop» фармакокінетичний феномен (коли швидкість всмоктування нижча за швидкість виведення) з обмеженою пероральною біодоступністю. Період напіввиведення метформіну з плазми становить 2-6 години. Метформін накопичується в багатьох тканинах. Дослідження кінетики та біорозподілу препарату за допомогою позитронно-емісійної комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ) з ¹⁴C-метформіном показали, що найбільше його поглинання відбувається в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), печінці та нирках.

Панель 2

Метформін, GDF15 і контроль маси тіла

Підвищені рівні GDF15, цитокіну з родини трансформуючого фактора росту-β (TGF-β), привернули увагу до нього як до нового біомаркера для використання метформіну. Зв'язок між GDF15 і метформіном може надати нові підказки щодо механізму дії, за допомогою якого метформін забезпечує сприятливі клінічні результати. Лікування метформіном підвищує рівень мРНК GDF15 у кишечнику, нирках, скелетних м'язах і печінці мишей, яких годували їжею з високим вмістом жиру. Проте роль сигнального шляху АМФК у регуляції гена GDF15 метформіном залишається суперечливою. У дослідженнях на людях було показано вивільнення GDF15 зі ШКТ у відповідь на метформін. Цікаво, що підвищення експресії і рівнів циркулюючого GDF15 асоціюються зі втратою ваги і зниженням апетиту в людей і мишей. Цей пептидний гормон функціонує через α-подібний рецептор родини гліального нейротрофічного фактора (glial cell-derived neurotrophic factor family receptor-α-like, GFRAL), який експресується лише в задньому мозку та полегшує втрату ваги. Метформін може сприяти втраті маси тіла в людей із ЦД 2 типу або без нього. Наприклад, підвищені рівні GDF15 пов'язані з індукованою метформіном втратою ваги в пацієнтів із ЦД 2 типу. Цей ефект може бути опосередкований зменшенням споживання їжі в результаті прийому метформіну незалежно від його цукрознижувального ефекту. Підтверджуючи участь сигнальної осі GDF15–GFRAL, спричинена метформіном втрата ваги не відбувалася в мишей із виключенням як GDF15, так і GFRAL. Але дослідження поставили під сумнів цю концепцію, показавши, що метформін може знижувати масу тіла та споживання їжі в мишей з ожирінням незалежно від сигналювання GDF15–GFRAL. Також зв'язок між індукованим метформіном підвищенням рівнів GDF15 та змінами маси тіла після прийому метформіну протягом 13 тиж в осіб із предіабетом і надмірною вагою підтверджено не було. Ці результати ставлять питання щодо довготривалої дії препарату та індивідуальної чутливості щодо зниження маси тіла в результаті спричиненого метформіном підвищення рівня GDF15 і потребують подальшого уточнення.

Мета наведеного огляду полягає в оновленні поточного розуміння молекулярних механізмів дії метформіну. Завдяки плейотропним ефектам із кількома сигнальними шляхами показання до застосування метформіну як потенційного протизапального препарату і засобу проти старіння, раку і COVID-19 розширюються.

Зміни парадигми глюкорегуляторної дії

Органи-мішені для метформіну

Шлунково-кишкова система

Вважають, що цукрознижувальна дія метформіну забезпечується завдяки пригніченню глюконеогенезу в печінці, однак з'являються нові дані її позапечінкових механізмів. ШКТ перебуває в центрі уваги як додаткове або навіть альтернативне місце впливу метформіну при лікуванні ЦД 2 типу внаслідок прямої дії препарату на клітини кишечника або зміни складу мікробіоти та її метаболічного профілю. Кишечник слугує важливим резервуаром метформіну внаслідок значного накопичення препарату в ньому в концентраціях, що в 30-300 разів перевищують такі в плазмі та інших тканинах. У людини метформін проникає в ентероцити

шляхом апікального транспорту, але його вивільнення крізь базолатеральну мембрану є неефективним. Щоб потрапити з просвіту кишечника в кровотік, метформін може зазнавати переважно насиченого парацелюлярного транспорту.

Метформін пригнічує всмоктування харчової глюкози в кишечнику внаслідок тимчасового зменшення активності натрій-глюкозного транспортера на апікальній мембрані ентероцитів у тонкій кишці. Після введення метформіну в порожню кишку збільшується вивільнення глюкагоноподібного пептиду, що свідчить про уповільнене всмоктування глюкози в кишечнику. Після внутрішньовенного введення ¹⁸F-фтордезоксиглюкози (¹⁸F-ФДГ) було продемонстровано її накопичення як у кишкової стінці, так і в просвіті клубової та товстої кишки осіб із ЦД 2 типу, які отримували метформін; отже, метформін також сприяє вивільненню глюкози з ентероцитів у кишковий просвіт.

Таким чином, у відповідь на метформін кишечник може виступати резервуаром глюкози через її поглинання ентероцитами. Анаеробний метаболізм глюкози в ентероцитах призводить до накопичення і вивільнення в кровообіг лактату й ацетату. Останні взаємодіють із кишково-печінковою системою, пригнічуючи продукування глюкози в печінці внаслідок зниження активності печінкової піруваткарбоксилази та печінкових мітохондріальних переносників пірувату.

Бура жирова тканина

Бура жирова тканина (БЖТ) є метаболічно високоактивною структурою, що бере участь у термогенезі та сприяє регуляції гомеостазу глюкози в усьому організмі. Є припущення, що вона може бути терапевтичною мішенню в лікуванні ЦД 2 типу. За допомогою ПЕТ-зображення ¹⁴C-метформіну було продемонстровано поглинання метформіну в міжлопатковому депо БЖТ мишей, що підтверджує це припущення (Панель 3).

Органели-мішені для метформіну

З початку 2000-х років мітохондрії вважали класичними органелами-мішенями для цукрознижувальної дії метформіну, заснованої на інгібуванні комплексу дихального ланцюга мітохондрій I. За допомогою криоелектронної мікроскопії та кінетики ферментів виявили три можливі незалежні центри зв'язування або взаємодії для бігуанідів на різних субодинаціях білка комплексу I. Як альтернативні механізми дії метформіну було запропоновано інгібування мітохондріальної гліцерин-3-фосфатдегідрогенази (mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase, mGPDH) і мітохондріального комплексу дихального ланцюга IV. Альтернативною або додатковою функціональною мішенню метформіну є лізосоми.

АМФК-залежні та АМФК-незалежні механізми

Спочатку вважали, що метформін діє переважно через активацію сигнального шляху печінкової протеїнкінази та АМФК. Активація АМФК може відбуватися за участю АМФ-залежних і незалежних шляхів. Задокументовані АМФК-незалежні механізми дії метформіну. Індукована метформіном активація АМФК безпосередньо не пригнічує глюконеогенез у печінці, але тривале введення метформіну може поліпшити здатність інсуліну знижувати продукування глюкози в печінці в результаті АМФК-залежного зниження резистентності до інсуліну. Окрім АМФК-механізмів у плейотропній дії метформіну можуть брати участь інші стрес-кінази.

Нові цукрознижувальні механізми дії метформіну

Метформін пригнічує комплекс I дихального ланцюга мітохондрій печінки, що призводить до помірного зниження синтезу АТФ і збільшення співвідношення АМФ до АТФ. Оскільки глюконеогенез є витратним АТФ-залежним процесом, зниження клітинного енергообміну може бути достатнім для зменшення глюконеогенезу. Індуковане

Панель 3

Функції БЖТ як мішені для метформіну

Аналіз біорозподілу виявив поглинання та накопичення метформіну в депо БЖТ між лопатками в мишей через октамерзв'язувальний фактор транскрипції-3 до рівнів, подібних до таких у нирках і кишечнику. Лікування метформіном збільшувало активність клітинної проліферації та маркерів диференціації (транскрипційного корегулятора PR-домену) в коричневих адипоцитах поряд зі збільшенням маси БЖТ. Метформін зберігає масу і функціональну активність БЖТ у потомства самок мишей з ожирінням. Метформін безпосередньо впливає на метаболізм коричневих адипоцитів і сприяє поліпшенню ліпідного профілю крові шляхом підвищення кліренсу ліпопротеїнів дуже низької щільності в мишей. Збільшуючи активність гормоночутливої ліпази та АМФК, метформін сприяє внутрішньоклітинному ліполізу тригліцеридів і окисненню мітохондріальних жирних кислот у БЖТ. Препарат також підвищує рівень ферментів, що беруть участь в окисненні жирних кислот, і збільшує експресію генів, пов'язаних з адаптивним термогенезом БЖТ у гризунів, але виявляє обмежений вплив на витрати енергії в більшості досліджень на людях і тваринах. Важливою є вісь кишкової АМФК–кишкової мікріоти–БЖТ для регуляції функції останньої метформіном. АМФК у кишечнику необхідна для реалізації впливу метформіну на термогенну активність БЖТ шляхом модулювання кишкової мікріоти та зниження циркулюючих рівнів метаболіту бактерій метилглюксалоу в мишей. Протизапальну дію метформіну вивчали в контексті метазапалення БЖТ, через регуляцію взаємодії між макрофагами і коричневими адипоцитами в мишей. Метформін зменшує запалення, сприяючи розщепленню індукованого гіпоксією фактора-1 α в результаті зниження споживання кисню в макрофагах БЖТ мишей. Метформін послаблює опосередковані макрофагами прозапальні сигнальні каскади в коричневих адипоцитах і відновлює реакцію БЖТ на холод у мишей з ожирінням. Ці результати ілюструють захисну дію метформіну на функцію БЖТ і можуть мати терапевтичне значення для корекції дисфункції БЖТ у разі метаболічних розладів.

метформіном підвищення рівнів АМФ призводить до пригнічення ферментів (фруктозо-1,6-бісфосфатази та аденілатциклази), які беруть участь у печінковому глюконеогенезі, однак активація АМФК не виявляє прямого впливу на продукування глюкози.

Лізосомальна вісь *PEN2–АТР6АР1*

У дослідженнях на мишах встановлено, що метформін активує АМФК у лізосомах гепатоцитів за допомогою АМФ-незалежного механізму, а також інгібує вакуолярну H^+ -АТФазу (АТР6АР1) лізосом. Мембранний білок пресенілін-підсилювач-2 (protein presenilin enhancer 2, *PEN2*) був ідентифікований як спільник метформіну. Вісь *PEN2–АТР6АР1* призводить до активації пулу АМФК у лізосомах, не впливаючи на інші пули АМФК ендоплазматичного ретикулу та мітохондрій.

Мітохондріальна гліцерол-3-фосфатдегідрогеназа

Інші механізми пригнічення глюконеогенезу в печінці охоплюють зміни в окислювально-відновному стані печінки. Метформін підвищує співвідношення цитозольного НАДН до НАД⁺ у печінці (співвідношення лактату до пірувату), що призводить до пригнічення продукування глюкози з відновлених глюконеогенних субстратів (лактату і гліцерину). Активація цитозольного окислювально-відновного стану, індукована метформіном, опосередковується прямим інгібуванням активності *mGPDH*.

Мітохондріальний комплекс дихального ланцюга IV

Альтернативна гіпотеза полягає в тому, що метформін пригнічує активність комплексу IV, який блокує ланцюг транспортування електронів і призводить до непрямого пригнічення активності *mGPDH* за рахунок зменшення пулу убіхінону, акцептора електронів *mGPDH*. Унаслідок підвищення цитозольного окисно-відновного стану знижується глюконеогенез.

Let-7 мікроРНК

Метформін може пригнічувати глюконеогенез у печінці завдяки окисно-відновній регуляції транскрипції. Метформін індукує експресію мікроРНК *let-7* (the lethal-7 gene, *let-7*) окисно-відновним шляхом унаслідок збільшення співвідношення відновленого глутатіону до окисненого глутатіону. Своєю чергою, *let-7* опосередковано пригнічує експресію генів, залучених у глюконеогенез.

Взаємодія метформіну та мікріоти
Модуляція мікробних спільнот

Метформін сприяє змінам у загальній структурі та функціях кишкових мікробних спільнот, що полегшує перебіг пов'язаного з ЦД 2 типу дисбактеріозу. Мікробний склад кишечника після лікування метформіном характеризується підвищенням рівня *Escherichia* spp. і зниженням рівня *Intestinibacter* spp. як у здорових людей, так і у хворих на ЦД 2 типу.

Дія метформіну може бути наслідком прямого впливу на ріст бактерій і змін у кишковому середовищі. Метформін посилює бар'єрну функцію слизової оболонки кишечника шляхом збільшення відносної чисельності *Akkermansia muciniphila* і кількості келихоподібних клітин.

Метформін сприяє експресії оклюдину, який зменшує транслокацію ліпополісахариду, запалення товстої кишки та дисфункціональну кишкову проникність.

Взаємозв'язок метформін–мікріота

Дослідження, засновані на підході «хазяїн–мікріота–ліки–поживна речовина», виявили бактеріальний сигнальний шлях, який об'єднує сигнали метформіну та поживних речовин для зміни продукування метаболітів мікріотою, у тому числі біосинтезу тіаміну.

Застосування метформіну модулює пул жовчних кислот шляхом зменшення кількості *Bacteroides fragilis*, що супроводжується підвищенням рівня глікоурсодезоксихолевої кислоти, яка поліпшує гомеостаз глюкози.

Оскільки дисбактеріоз також пов'язаний з іншими патологіями, розглядають можливу здатність метформіну модулювати мікріотом незалежно від антидіабетичного ефекту.

Непереносимість метформіну

Шлунково-кишкові побічні ефекти метформіну можуть бути пов'язані з вуглекислим газом і сірководнем, що виробляються кишковою мікріотою, імовірно, через спричинене метформіном моделювання метаболізму *Escherichia* spp. і *A. muciniphila*. Використання модуляторів мікріоти, у тому числі пробіотичних, пребіотичних і симбіотичних добавок, може бути дієвим підходом для поліпшення переносимості метформіну.

Метформін та імунна система

Зменшення інтенсивності (мета)запалення

Метформін поліпшує функції мітохондрій у мононуклеарних клітинах периферичної крові в пацієнтів із ЦД 2 типу, що пов'язано з підвищенням фосфорилуванням АМФК, мітофагією та зниженням рівнів активних форм кисню і сироваткових прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлини (TNF) та інтерлейкіну-6 (IL-6). Метформін знижує концентрацію компонентів позаклітинної пастки нейтрофілів, еластази, протеїнази-3, гістонів і дволанцюгової ДНК, незалежно від його впливу на глікемію.

Метформін зменшує прозапальну активацію макрофагів *in vitro*, знижує синтез жирних кислот у стимульованих ліпополісахаридом макрофагах кісткового мозку мишей, інгібує інфламасоми в альвеолярних макрофагах. Застосування метформіну на мишачих моделях гострого респіраторного дистрес-синдрому зменшує спричинене ліпополісахаридом і SARS-CoV-2 запалення легень.

Профілактика запального старіння

Метформін розглядають як засіб для пом'якшення згубних наслідків старіння. Він зменшує кількість прозапальних В-клітин у крові літніх пацієнтів (>70 років) із ЦД 2 типу, посилює гуморальну відповідь після вакцинації проти грипу та запобігає появі індукованих віком запальних Т-хелперів-17.

Вплив на імунотуляцію

Туберкульоз

Метформін може сповільнювати прогресування активного туберкульозу та знижувати смертність як у мишей, так і в людей шляхом посилення антимікобактеріальної імунної відповіді хазяїна. Вивчають можливість використання метформіну в пацієнтів із туберкульозом і/або як додатковий препарат до вакцини проти туберкульозу.

Рак

Метформін сприяє зміцненню протипухлинного імунітету шляхом модулювання імунного мікрооточення пухлини в разі плоскоклітинного раку стравоходу людини. Препарат також посилює інфільтрацію і цитотоксичність природних кілерів при плоскоклітинній карциномі голови та шиї. Метформін індукує метаболічне перепрограмування печінкових CD8⁺-Т-клітин, що поліпшує ефективність терапії антитілами на мишачих моделях гепатоцелюлярної карциноми.

Розширення показань для призначення метформіну

Метформін має довгу історію застосування як пероральний гіпоглікемічний препарат першого вибору для лікування ЦД 2 типу з високим профілем безпеки. За останнє десятиліття метформін продемонстрував багатообіцяючі ефекти за межами ЦД 2 типу, які зараз досліджують у кількох запланованих і активних клінічних випробуваннях.

Протипухлинний засіб

Ретроспективне обсерваційне дослідження 2005 року показало зниження ризику діагностики раку в людей, які приймають метформін. Згодом було досліджено вплив метформіну на запобігання розвитку та прогресуванню різних видів раку. Перевірка переваг лікування метформіном як монопрепарату або як допоміжного засобу в терапії раку, особливо через його роль у регулюванні протиракового імунітету, очікує на подальші роз'яснення.

Запальні та імунотуляючі захворювання

Дослідження припускають, що метформін можна призначати в разі деяких інфекційних, аутоімунних і гіперзапальних захворювань. Необхідна подальша робота, щоб з'ясувати, чи є модулювання імунної відповіді результатом прямої дії метформіну на різні підгрупи імунних клітин і/або переважно наслідком непрямого впливу препарату на їх мікрооточення (наприклад, поживні речовини, уміст кисню та неімунні клітини).

Старіння

Метформін був запропонований як засіб проти старіння, оскільки він подовжував середню і максимальну тривалість життя в дослідженнях на *C. elegans*, *Drosophila melanogaster*, гризунах і людях. Застосування метформіну асоціювалося зі збільшенням загальної виживаності щодо частоти раку та серцево-судинних захворювань у пацієнтів із ЦД 2 типу. Є сподівання, що клінічні випробування MILES (Метформін у дослідженні довголіття) і TAME (Протидія старіння за допомогою метформіну) дадуть більше інформації про позитивний вплив метформіну на здоров'я та тривалість життя людей.

Висновки

Метформін є одним із найпоширеніших ліків в усьому світі, однак механізми, що лежать в основі його терапевтичних ефектів, залишаються не до кінця вивченими. Останні досягнення виявили нові потенційні механізми дії метформіну. Залишається належним чином розглянути, чи змінюється енергетичний обмін клітини у відповідь на низькі концентрації метформіну в печінці, зокрема використовуючи чутливі методи кількісного визначення аденінових нуклеотидів. Необхідно з'ясувати, чи є ці біоенергетичні ефекти унікальним наслідком інгібувальної дії метформіну на комплекс I або на інші мітохондріальні мішені. Крім того, розгляд лізосом як додаткової мішені для органотидів дає змогу зрозуміти нові механізми дії метформіну через сигнальний шлях АМФК.

Довгий час вважали, що цукрознижувальний ефект метформіну пояснюється його виключною дією на печінку, але тепер є переконливі докази, що до його різноманітних клінічних переваг залучені позапечінкові механізми дії, наприклад кишечник і його мікріота.

Метформін має імунотуляючі властивості за різних патологій (таких як рак, гіперзапальні та інфекційні захворювання), у тому числі забезпечує пряму або непряму регуляцію вродженої та адаптивної імунної відповіді хазяїна. Деякі з цих нових ідей із доклінічних досліджень зараз вивчають у клінічних випробуваннях, які розширюють показання до застосування метформіну у разі цілої низки захворювань, а не лише ЦД 2 типу.

M. Foretz, B. Guigas, B. Viollet. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol.* 2023 Aug;19(8):460-476. doi: 10.1038/s41574-023-00833-4.

Адаптований переклад – к.мед.н. Світлана Опімах

Сінторікс

левотироксин натрію

і життя заграє
новими фарбами

25 • 50 • 75 • 100 • 125 • 150



- ▶ доведена біоеквівалентність до референтного левотироксину¹
- ▶ широкий спектр дозувань для зручної та безпечної титрації²
- ▶ відсутність лактози²

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Сінторікс

1. Comparative, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, single dose, open-label, crossover bioequivalence study of Levothyroxine sodium 150 µg tablets (JSC «Фармак», Ukraine) versus Euthyrox® 150 µg tablet (MAH: Merck Serono GmbH Alsfelder Straße 17 64289 Darmstadt) in healthy subjects under fasting conditions.

2. **Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІНТОРІКС (SINTORIX).** Склад: діюча речовина: левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксин натрію у перерахуванні на 100 % речовину 25 мкг або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг; допоміжні речовини: маніт (Е 421), крохмаль кукурудзяний, желатин, натрію кроскармелоза, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. Код АТХ Н03А А01. **Клінічні характеристики. Показання.** Сінторікс 25–200 мкг • Лікування доброякісного еутиреоїдного зоба. • Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба, залежно від рівня гормону в післяопераційний період. • Як замісна терапія при гіпотиреозі. • Супресивна терапія раку щитоподібної залози. Сінторікс 25–100 мкг • Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. Сінторікс 100/150/200 мкг • Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. **Протипоказання.** • Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента лікарського засобу. • Недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися. • Гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит. • Комбінована терапія левотироксином і антитиреоїдними засобами у період вагітності не призначається (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). **Спосіб застосування та дози. Дозування.** Для лікування кожного окремого пацієнта залежно від його індивідуальної потреби Сінторікс випускається у таблетках, які містять від 25 мкг до 150 мкг левотироксину натрію. Тому пацієнтам, як правило, призначають тільки по 1 таблетці на добу. Інформація щодо дозування має лише рекомендаційний характер. Добову дозу визначають індивідуально, залежно від лабораторних показників та клінічної картини захворювання. Добову дозу лікарського засобу приймати вранці натще, за 30 хвилин до їди, запиваючи невеликою кількістю води (пів склянки води). **Побічні реакції.** Клінічні симптоми гіпертиреозу можуть виникати при передозуванні, у разі перевищення індивідуальної переносної дози левотироксину, якщо дозу швидко збільшувати на початку лікування. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Фармак». **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74. **Дата останнього перегляду.** 11.09.2023.

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.

Сінторікс 25 мкг Р.П. № UA/20184/01/01, Сінторікс 50 мкг Р.П. № UA/20184/01/02, Сінторікс 75 мкг Р.П. № UA/20184/01/03, Сінторікс 100 мкг Р.П. № UA/20184/01/04, Сінторікс 125 мкг Р.П. № UA/20184/01/05, Сінторікс 150 мкг Р.П. № UA/20184/01/06 від 13.09.2023 р. (наказ МОЗ України від 11.09.2023 р. № 1605.).

УКР/ПРОМО/03/2024/СНС/БАН/00

Виробник: АТ «Фармак»,
04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.
тел.: +38 (044) 496-87-87
e-mail: info@farmak.ua
www.farmak.ua



Вибір правильного дозування левотироксину в дорослих із гіпотиреозом: можливості та проблеми вибору сучасних препаратів

Основою лікування осіб з явним гіпотиреозом і деяких пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом є довільна замісна гормональна терапія (ЗГТ) левотироксином (LT4) в адекватних дозах [1, 2]. Звичайна добова доза LT4 залежно від індивідуальних обставин варіює від 12,5 до 150 мг. Більшості пацієнтів літнього віку, із супутніми захворюваннями щитоподібної залози (ЩЗ) та інших органів і систем (особливо серцево-судинної), а також особам із низькою масою тіла необхідно стартувати з низьких доз LT4, наприклад 25-50 мг. В огляді проаналізовано практичні аспекти терапії LT4 залежно від рівня тиреотропного гормону (ТТГ) у пацієнтів із гіпотиреозом, особливо в разі необхідності застосування нижчих доз. Акцент зроблено на важливості точного і ретельного підбору початкової дози, подальшого титрування та врахування різних перешкод на шляху до побудови відповідної схеми лікування.

Ключові слова: гіпотиреоз, субклінічний гіпотиреоз, діагностика гіпотиреозу, левотироксин.

Роль левотироксину в лікуванні гіпотиреозу

У 70-х роках минулого століття відбулося два відкриття. Перше, ТТГ було визначено найбільш чутливим і доступним для тестування маркером гормонального статусу ЩЗ, і після цього стало зрозуміло, що пацієнти, яких лікували екстрактами ЩЗ тваринного походження, отримували надлишкові дози гормонів. По-друге, було виявлено, що Т4 на периферії під дією дейодинази перетворюється на активний Т3. Це стало фізіологічним підґрунтям для рутинного застосування синтетичної форми Т4 в лікуванні гіпотиреозу [5].

Лікування дорослих пацієнтів з явним гіпотиреозом у разі, якщо рівень ТТГ >10 мМО/л, не викликає питань і передбачає ЗГТ LT4 (див. Панель). Тоді як лікування субклінічного гіпотиреозу (підвищений рівень ТТГ і нормальний – Т3/Т4) має деякі нюанси. Як правило, з віком рівень ТТГ зростає, але рандомізовані дослідження не продемонстрували переваг застосування LT4 у літніх пацієнтів із помірно підвищеним рівнем ТТГ [6]. Тяжке ожиріння також супроводжується підвищенням рівня ТТГ [7], однак не всі особи з помірно підвищеним рівнем ТТГ потребуватимуть терапії LT4, особливо за відсутності симптомів гіпотиреозу. Крім цього, рекомендації не охоплюють вагітних і дітей із дисфункцією ЩЗ, їх ведення описано у відповідних посібниках [1, 2]. Однак зазначений підхід ефективний для усунення симптомів явного гіпотиреозу в переважній більшості пацієнтів. А ретельна оптимізація дози дає змогу домогтися хороших результатів, повністю усунути симптоми і виключити ймовірність розвитку ятрогенного гіпертиреозу. Проте, незважаючи на можливості оптимізації, 30-40% пацієнтів, яким призначають LT4, отримують надмірну або недостатню його кількість [9].

Регулюючи органи як у Європі, так і в США класифікували LT4 як препарат із вузьким терапевтичним індексом (ВТІ) у зв'язку з тим, що навіть незначні зміни дози LT4 можуть призводити до клінічно значущих наслідків [10]. Уведення жорсткіших стандартів якості для таблеток LT4 зменшило ймовірність відмінностей у фактичній ефективності одних і тих самих доз LT4 таблеток різних партій і в разі заміни одного препарату LT4 на інший [8]. Однак гіпотиреоз є динамічним процесом, у ході якого тяжкість стану може змінюватися, що потребує періодичного дослідження функції ЩЗ та корегування дози LT4 [15, 16]. Крім того, з віком необхідна доза LT4 може зменшуватися через супутній розвиток саркопенії [16]. Таблетки LT4 випускають у різних дозуваннях, які можуть відрізнятися в різних країнах і в різних постачальників, що ще більше ускладнює отримання пацієнтом точної належної дози.

Практичні питання LT4-терапії при гіпотиреозі

Стартова і підтримувальна LT4-терапія

Пацієнти з гіпотиреозом дуже неоднорідні, тому початкові дози LT4 широко варіюють. Основним чинником, що визначає початкову дозу, є залишковий рівень функції ЩЗ: у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом, незначним порушенням функції ЩЗ потрібна лише незначна корекція препаратами LT4. Навпаки, пацієнтам із незначною залишковою функцією ЩЗ або взагалі без неї потрібна повна замісна терапія вже на першому етапі терапії [1, 2].

Для пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом початкова доза LT4 зазвичай коливається в діапазоні 25-50 мг, а середньодобова доза, необхідна для нормалізації рівня ТТГ, становить 50-100 мг [2]. У пацієнтів з явним гіпотиреозом, але відносно помірним підвищенням рівня ТТГ також можна починати з дози 25-50 мг. Додатковими факторами, що впливають на рівень ТТГ, а відповідно, і на початкову дозу LT4, є вага/ожиріння, вагітність, вік і наявність супутніх захворювань (наприклад, хворим з ішемічною хворобою серця (ІХС) або пацієнтам літнього віку рекомендована початкова доза становить 25 мг або менше) [2]. Особи середнього віку або молодші, а також здорові пацієнти можуть розпочати прийом LT4 у дозі, яка, за оцінками, забезпечує повне заміщення гормону (приблизно 160-200 мг для пацієнта вагою 100 кг) [1].

Можливості таблетованих форм і точність дозування LT4

Як описано вище, переважна більшість пацієнтів починають терапію з низьких доз, поступово титруючи їх до досягнення цільового рівня ТТГ. Сьогодні є величезне різноманіття лікарських форм і дозувань LT4: капсули, таблетки, розчини для перорального застосування по 12,5 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150-200 мг, 63 мг, 88 мг, 112 мг, 137 мг [22, 23]. Але найбільш універсальними і часто вживаними є саме таблетки по 50 і 75 мг.

У ході титрування дози LT4 наявність форм із невеликим кроком дозування може бути корисною, оскільки навіть незначне підвищення дози LT4 може призвести до клінічно значущої зміни рівня ТТГ. Але крок дозування зменшується зі збільшенням дози. Тому на етапі підбору і титрації важлива наявність різних проміжних дозувань саме серед низькодозових форм випуску. Тут важливо зазначити, що існують жорсткі нормативні вимоги до виробництва LT4 (стабільна концентрація діючої речовини в різних препаратах і в різних партіях), тому навіть незначне підвищення дозування (наприклад, з 25 мг до 38 мг), імовірно, матиме клінічний ефект. Крім того, оптимальна доза препарату для пацієнта може перебувати в діапазоні між двома доступними дозуваннями, що може потребувати прийому більш ніж однієї таблетки. У цих випадках

наявність форм із проміжними дозами підвищує комплаєнс, поліпшуючи довгострокові перспективи лікування і знижуючи ймовірність розвитку ускладнень і супутніх захворювань.

Взаємозамінність різних препаратів LT4

Генеричні препарати LT4 перед уведенням у терапевтичну практику перевіряють на біоеквівалентність з еталонним препаратом, що продається на ринку, тому загалом, підбираючи оптимальну дозу для підтримувального лікування певного пацієнта, можна замінювати один препарат на інший. Дійсно, в оглядовій заяві Британської тиреологічної асоціації від 2016 року зазначено, що в більшості пацієнтів не потрібно обмежуватися призначенням якогось одного препарату LT4 (слабка рекомендація, заснована на доказах низької якості) [36]. Було висловлено занепокоєння щодо взаємозамінності препаратів із ВТІ (зокрема, LT4) різних виробників (або лікарських форм) через спостереження щодо втрати контролю функції ЩЗ або побічних ефектів із боку ЩЗ після такої заміни [37-40]. Однак для початку замісної терапії гормонами ЩЗ оригінальний і генеричні препарати LT4 однаково ефективні [42].

Дві експертні групи, Європейська тиреологічна Асоціація щитоподібної залози і Міжнародна федерація щитоподібної залози, у 2018 р. представили свіжшу консенсусну заяву щодо застосування LT4, зазначивши, що навіть тестування на біоеквівалентність не завжди дає можливість ефективно усувати симптоми в пацієнтів після зміни лікарської форми [40]. Вони рекомендували застосовувати препарат LT4 того самого виробника або в тій самій лікарській формі [40], якщо це можливо.

У рекомендаціях експертів також зазначено, що склад і біоеквівалентність препарату LT4 мають бути заявлені «недвозначним чином» [40]. І поява оновлених рецептур LT4 дає можливість зробити це. Так, у двох фармакокінетичних дослідженнях, проведених серед здорових добровольців, було продемонстровано, що одна рецептура, що відповідає останнім нормативним вимогам, біоеквівалентна стандартному продукту, наявному на ринку [43]. Таким чином, виходячи із зазначеного на етикетці складу таблеток, можна отримати будь-яку сумарну дозу цієї лікарської форми за допомогою будь-якої комбінації, при цьому її ефективність буде передбачуваною.

Інші практичні питання застосування оптимізованої терапії левотироксином

В огляді акцентовано увагу на тому, який потенційний вплив мали зміни регуляторної бази фармацевтичної галузі на точне призначення оптимізованої терапії гіпотиреозу за допомогою препаратів LT4. На шляху до цієї мети існують і інші перешкоди. Наприклад, у 10-15% пацієнтів симптоми гіпотиреозу залишаються, незважаючи на нормалізацію рівня ТТГ після титрованої терапії за допомогою LT4 [7, 44, 45]. У більшості випадків (але не в усіх) за допомогою ретельної клінічної оцінки виявляють інші причини цих симптомів, які не потребують збільшення дози LT4 [46]. Відомо, що деякі лікарські засоби, харчові продукти та ендogenous речовини можуть спотворювати результати визначення рівня ТТГ. Більше того, було висловлено припущення, що кожен пацієнт має свій власний ідеальний рівень ТТГ, який може виходити за нормальний діапазон значень [47, 48]. Активною сферою досліджень наразі є можлива роль поліморфізмів дейодинази, зміни їх активності внаслідок ятрогенних впливів або вікових особливостей у визначенні гормонального статусу ЩЗ [49]. Виявлення та усунення подібних проблем оптимізує інтерпретацію результатів визначення рівня ТТГ і полегшить визначення оптимальної дози LT4 для кожного конкретного пацієнта.

Висновки і перспективи на майбутнє

Багатьом пацієнтам із гіпотиреозом, особливо літнього віку із супутніми захворюваннями (передусім серцево-судинними), потрібна низька стартова доза LT4 (25-50 мг) із подальшим титруванням до досягнення підтримувальної дози на підставі рівня ТТГ і симптомів захворювання. Ураховуючи те що LT4 має вузький терапевтичний діапазон, наявність таблеток із низьким кроком дозування в діапазоні низьких доз може оптимізувати тривалу підтримувальну терапію гіпотиреозу за допомогою LT4. Клінічна ефективність такого підходу має бути доведена. Наразі ми стикаємося з парадоксом, що клінічна ефективність менших кроків титрування на етапі менших доз LT4 не була оцінена через відсутність таких таблеток. Дослідження в реальних умовах допомагають краще зрозуміти, як працюють ліки у звичайній клінічній практиці. Будуть потрібні обсерваційні дослідження у великих групах населення, щоб оцінити вплив невеликих кроків титрування LT4 на контроль рівня ТТГ, якість життя, економічну ефективність, прихильність до лікування і зручність для пацієнтів і лікарів.

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд Ulrike Gottwald-Hostalek et al. Getting the levothyroxine (LT4) dose right for adults with hypothyroidism: opportunities and challenges in the use of modern LT4 preparations, Current Medical Research And Opinion, 2022, VOL. 38, NO. 11, 1865-1870.

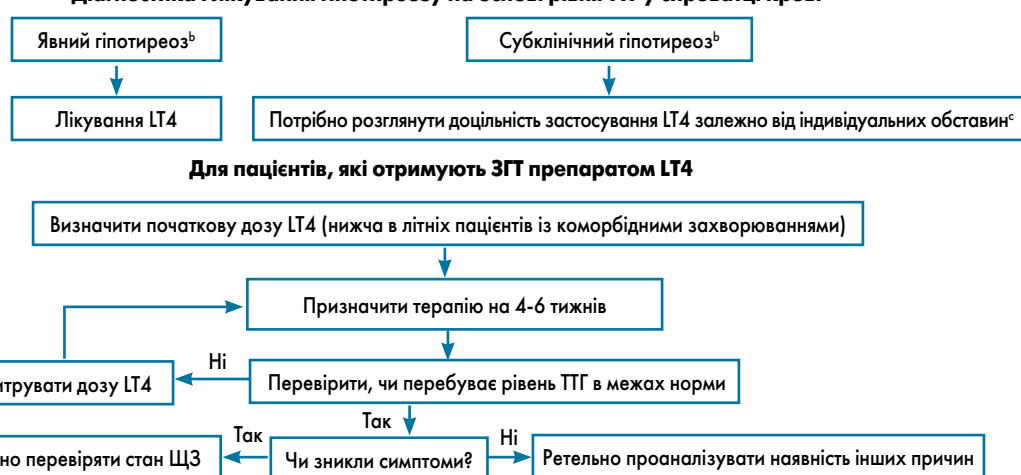
Підготувала Ірина Чумак

Короткий огляд методів лікування первинного гіпотиреозу в невагітних дорослих^a

- Незначна зміна рівня Т4 у сироватці крові призводить до суттєвої зміни рівня ТТГ через логарифмічну залежність між ними та механізмами зворотного зв'язку між ЩЗ і клітинами, що секретують ТТГ у гіпофізі.
- Тому для проведення замісної терапії тиреоїдними гормонами використовують рівень ТТГ (а не Т4) у сироватці крові.
- Основні цілі лікування:
 1. Усунути симптоми гіпотиреозу.
 2. Нормалізувати рівень ТТГ в сироватці крові і поліпшити рівні інших гормонів ЩЗ.
 3. Уникнути ятрогенного тиреотоксикозу (за тривалого лікування).

За підозри на первинний гіпотиреоз

Діагностика і лікування гіпотиреозу на основі рівня ТТГ у сироватці крові



Примітки. a – у різних тестах і регіонах цей показник різний, але типовий еталонний діапазон становить від 0,45 до 4,0 або 4,5 мМО/л.
b – зверніть увагу, що цей огляд стосується лікування первинного гіпотиреозу в невагітних дорослих, діагностованого відповідно до сучасних рекомендацій [1, 2].
c – вагітні або жінки, які планують вагітність, а також діти мають інший протокол лікування [1, 2]. Вважають, що помірно підвищений рівень ТТГ не є патологічним у певних груп пацієнтів, зокрема в дуже літніх людей, в осіб із патологічним ожирінням та ін. У такому разі застосування LT4 може бути небажаним (див. текст).
Складено на основі інформації, наведеної в роботах Pearce та співавт. і Jonklaas та співавт. [2].

Негормональні стратегії менеджменту клімактеричних симптомів у жінок

Позиційна заява Північноамериканського товариства менопаузи (NAMS) 2023 року



Замісна гормональна терапія (ЗГТ) залишається найефективнішим методом лікування вазомоторних симптомів (ВМС), який треба призначати жінкам у менопаузі протягом 10 років після останньої менструації. Жінкам із ВМС, які не є кандидатами для застосування ЗГТ через протипоказання (естроген-залежний рак чи серцево-судинні захворювання) або особисті уподобання, лікар-гінеколог має запропонувати альтернативу – сучасні стратегії негормонального лікування ВМС. У статті представлений огляд Позиційної заяви Північноамериканського товариства менопаузи (The North American Menopause Society – NAMS) 2023 року щодо негормональної терапії ВМС.

Ключові слова: менопауза, вазомоторні симптоми, замісна гормональна терапія, негормональна терапія.

Припливи та нічна пітливість є найпоширенішими ВМС, які реєструють у 80% жінок у період менопаузи [1]. ВМС тривають у середньому від 7 до 9 років, а у третини жінок можуть спостерігатися понад 10 років [2]. ЗГТ, яка залишається найефективнішим методом лікування ВМС, рекомендовано розглядати у жінок у менопаузі віком <60 років протягом 10 років після останньої менструації та за відсутності протипоказань. Незважаючи на це, після публікації Ініціативи з охорони здоров'я жінок (Women's Health Initiative – WHI) призначення ЗГТ суттєво скоротилося [3-5]. Крім того, сучасні дані свідчать, що деякі жінки з ВМС вирішують не використовувати ЗГТ або мають протипоказання до її застосування, такі як наявність в анамнезі естроген-чутливого раку, у тому числі раку молочної залози (РМЗ), ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, інсульту, венозної тромбоемболії або спадкового високого ризику тромбоемболічних захворювань [7]. Тому можливість негормональної корекції ВМС є важливим аспектом сучасної медицини.

Ця Позиційна заява NAMS оновлює сучасні погляди щодо негормональної терапії ВМС і ґрунтується на даних доказової медицини.

Спосіб життя

Методи охолодження

Припливи можуть бути спровоковані невеликими підвищеннями температури тіла [9-11]; тому, цілком можливо, зміна способу життя, яка корегуватиме температуру тіла, може зменшити частоту ВМС.

Методи охолодження передбачають підбір оптимального одягу (наприклад, носіння блузок без рукавів; використання «дихаючих» матеріалів; уникання светрів, топів і шарфів) і контроль умов навколишнього середовища (ручні або електричні вентилятори; холодні пакети під подушку; перевертання подушки, коли відчувається підвищення температури тіла; електричні ковдри з подвійним контролем або постільний вентилятор; зниження температури у приміщенні). (Рівень рекомендацій II; не рекомендовано)

Уникнення тригерів

Жінкам часто радять уникати тригерів, таких як алкоголь, кава, гостра їжа, гарячі страви або напої. Одне перехресне дослідження за участю 4595 китайських жінок виявило позитивний зв'язок між уживанням алкоголю та ВМС; однак цей факт не був підтверджений в інших дослідженнях [15]. Клінічних досліджень, які б оцінювали вплив уникнення тригерів на полегшення перебігу ВМС, не проводилося. (Рівень рекомендацій II; не рекомендовано)

Фізичні вправи та йога

Спостережні дослідження показали, що жінки, які регулярно займаються фізичними вправами, повідомляють про меншу кількість випадків ВМС [16-18]. Однак інші дослідження не виявили зв'язку між рівнем фізичної активності або фізичними вправами та ВМС [19], і, крім того, фізичні вправи можуть спричинити ВМС у жінок у менопаузальному періоді [10]. Систематизувавши дані кількох Кокранівських оглядів, учені дійшли висновку, що немає достатніх доказів, щоб розглядати фізичні вправи як метод лікування ВМС [20-22]. Однією з проблем було те, що методи та умови виконання фізичних вправ у різних дослідженнях дуже різнилися. Вони охоплювали, наприклад, контрольовану ходьбу в порівнянні з йогою або з відсутністю втручання [23] і контрольовані аеробні вправи в порівнянні з йогою або зі звичайною активністю та прийомом омега-3-поліненасичених жирних кислот або плацебо [24]. Не було виявлено жодної різниці між йогою та фізичними вправами. Хоча існують й інші переваги для здоров'я, пов'язані з фізичними вправами або йогою, докази застосування цих утручань для лікування ВМС є нечисленними. (Рівень рекомендацій II; не рекомендовано)

Модифікація дієти

Дослідження з оцінки взаємозв'язку між дієтою та ВМС є обмеженими. В одному з досліджень жінок (n=84) у постменопаузі з більш як двома епізодами ВМС на день було рандомізовано у групу дієти з низьким вмістом жирів і високим – рослинних продуктів і півсклянкою варених соєвих бобів на день та у групу з відсутністю змін у раціоні харчування; було показано, що через 12 тиж після модифікації дієти в жінок із помірними і тяжкими ВМС спостерігалось їх зниження на 88% порівняно з 34% в осіб без змін раціону [27].

У дослідженнях більше споживання овочів і фруктів асоціювалося з меншою кількістю менопаузальних симптомів [28], а жінки, які дотримувалися веганської дієти, повідомляли про меншу кількість турбуючих ВМС, ніж ті пацієнтки, які вживали м'ясо. В обох випадках збільшення споживання овочів було пов'язане з меншою кількістю ВМС [29].

Наразі існує обмежена кількість доказів, отриманих із клінічних досліджень, на підтримку використання модифікації раціону харчування для поліпшення ВМС. (Рівень рекомендацій III; не рекомендовано)

Втрата ваги

Дослідження виявили, що жінки з ожирінням частіше повідомляють про повторювані та сильніші припливи, ніж

жінки з нормальною вагою [32]. Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) показали, що зниження ваги в результаті поведінкових втручань пов'язане зі зменшенням вираженості ВМС [33, 34]. Крім того, зменшення припливів було основним мотиватором для схуднення [33]. Докази свідчать, що роль ожиріння і втрати ваги у виникненні ВМС може різнитися залежно від віку або стадії менопаузи, зокрема що ожиріння виступає фактором ризику ВМС на початку перехідного періоду (перименопауза і рання постменопауза) [35], але не тоді, коли жінки старші або перебувають на більш пізній стадії перехідного періоду [36]. Обмеженість наявних доказів свідчить про те, що втрата ваги може вважатися заходом для купірування ВМС у деяких пацієнток. (Рівні рекомендацій II-III; рекомендовано)

Ключові висновки

- Немає переконливих доказів того, що зміни способу життя, такі як методи охолодження та уникнення тригерів, полегшують ВМС.
- Існуючі докази є недостатніми або неякісними, щоб розглядати фізичні вправи чи йогу як засіб лікування ВМС.
- Здорове харчування є важливим для зміцнення здоров'я та профілактики хронічних захворювань; однак є обмежена кількість доказів того, що здорове харчування та модифікація раціону можуть бути ефективним інструментом купірування ВМС.
- Втрата ваги може розглядатися для зменшення ВМС.

Техніки розуму і тіла

Когнітивно-поведінкова терапія

Доведено, що когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) може полегшити ВМС до ступеня, що не оцінюється як проблема. Початкові докази були отримані у двох подвійних сліпих РКД: MENOS 1, яке показало, що групова КПТ порівняно з традиційним лікуванням ефективніше усувала ВМС у 96 жінок, які перенесли РМЗ [38], та MENOS 2, результати якого свідчили, що самостійна та групова КПТ порівняно зі звичайним лікуванням більш ефективно усувала ВМС у 140 жінок у пре- та постменопаузі без РМЗ в анамнезі [39].

Дослідження 72 жінок пери- та постменопаузального віку із ВМС та депресивним настроєм показало, що жінки, рандомізовані до групи 12-тижневої КПТ, мали значно більше зниження обтяжливих ВМС [45], а також купірування депресивних симптомів, ніж жінки, рандомізовані до групи контролю очікуваної тактики. Загалом, сучасні літературні джерела підтверджують, що КПТ зменшує обтяжливі симптоми ВМС у жінок як із наявністю в анамнезі РМЗ, так і в менопаузі. (Рівень рекомендацій I; рекомендовано)

Клінічний гіпноз

Клінічний гіпноз є методом терапії «розум – тіло», який передбачає глибоко розслаблений стан та індивідуалізовані уявні образи і сугестії. Метод широко

використовується для лікування інших хронічних симптомів, таких як біль і тривожність. Ефективність гіпнозу вивчалася для лікування припливів у двох дослідженнях: одному рандомізованому дослідженню за участю жінок, які перенесли РМЗ [52], та одному РКД у жінок із щонайменше 7 епізодами припливів на день [53]. В обох дослідженнях клінічний гіпноз охоплював 5 щотижневих очних сеансів гіпнотерапії з практикою самонавіювання вдома. У 60 досліджуваних жінок із РМЗ в анамнезі втручання виявилось значно ефективнішим у зменшенні частоти припливів і поліпшенні настрою і сну, ніж відсутність лікування [52]. Дані сучасних досліджень загалом свідчать на користь застосування клінічного гіпнозу при терапії ВМС. (Рівень рекомендацій I; рекомендовано)

Ключові висновки

- КПТ зменшує занепокоєння, пов'язане з ВМС.
- Доведено, що клінічний гіпноз знижує частоту і тяжкість ВМС.
- Такі заходи, як зменшення стресу на основі практик усвідомленості (Mindfulness Based Stress Reduction – MBSR), для управління ВМС обмежені розміром вибірки та відсутністю контрольних груп і не є дезагрегованими, тому рекомендації щодо лікування ВМС недостатньо.
- Техніка дихання та релаксації не полегшує ВМС і не рекомендована.

Рецептурна терапія

Ученими було оцінено багато негормональних препаратів і встановлено, що вони значно знижують інтенсивність ВМС у жінок із симптомами менопаузи. Однак є лише два препарати, схвалені Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) за цим показанням: пароксетин мезилат 7,5 мг/добу та фезолінтант 45 мг/добу. Інші лікарські засоби, які купірують ВМС, мають у своєму складі селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СІЗЗСіН), габапентин та оксibuтинін. Як правило, початок дії настає протягом двох тижнів. Є обмежена кількість досліджень, які порівнюють негормональні рецептурні препарати з гормональною терапією.

СІЗЗС і СІЗЗСіН

Є докази того, що застосування СІЗЗС і СІЗЗСіН асоціюється з легким або помірним поліпшенням стану в жінок із ВМС, незалежно від того, чи є менопауза природною, чи хірургічною, що підтверджується метааналізами [69-71], об'єднаним аналізом [72], Кокранівським оглядом [73] та оглядом, зосередженим на доказах щодо пацієнтів, які вижили після онкологічного захворювання [74]. Обмеженнями цих оглядів є гетерогенність популяцій і варіації критеріїв включення, а також варіабельність досліджуваної популяції, дозування, тривалості лікування та результатів, що оцінювалися.

У великих подвійних сліпих РКД за участю жінок із менопаузальними симптомами пароксетин [75], есциталопрам [76], циталопрам [77], венлафаксин [78, 79] і десвенлафаксин [80] значно знижували прояви ВМС. У менших дослідженнях було виявлено, що дулоксетин купірував ВМС [81, 82]. При застосуванні цих препаратів зменшення частоти припливів варіювало від 25 до 69% із поліпшенням показника тяжкості та частоти припливів від 27 до 61%. Тенденції до поліпшення спостерігалися при застосуванні сертраліну та флуоксетину, але вони були статистично незначущими, тому використання цих препаратів не рекомендовано [69, 79, 83-86].

Пароксетин у низьких дозах (7,5 мг на добу) став першим негормональним препаратом, схваленим FDA для лікування помірних і тяжких ВМС, при цьому було виявлено зниження ступеня тяжкості та частоти ВМС протягом 24 міс такої терапії, а також поліпшення сну, без збільшення ваги та негативного впливу на лібідо [89, 90]. (Рівень рекомендацій I; рекомендовано)

Габапентиноїди

Габапентин схвалений FDA як проти-епілептичний препарат, який зазвичай використовується для лікування діабетичної нейропатії та постгерпетичної невралгії. Однак кілька досліджень, в яких вивчалася доза 900 мг (300 мг тричі на день), показали, що препарат знижував частоту і тяжкість ВМС [94-96]. Можливими небажаними явищами були запаморочення, нестійкість тіла і сонливість, які зазвичай спостерігаються протягом 1-го тиж лікування, з поліпшенням протягом 2-го тиж і зникненням до 4-го тижня.

У плацебо-контрольованому дослідженні вищі дози габапентину (титровані до 2400 мг/добу) були так само ефективними, як і естрогени, у зниженні бальної оцінки тяжкості припливів [97]. Рекомендована доза габапентину становить від 900 до 2400 мг/добу в декілька прийомів. (Рівень рекомендацій I; рекомендовано)

Прегабалін

Прегабалін є аналогом гама-аміномасляної кислоти, структурно спорідненим із габапентином, який схвалений

FDA для лікування невропатичного болю та судом. Було проведено РКД III фази за участю 163 жінок (40% з онкологічними захворюваннями в анамнезі), яке оцінювало ефективність прегабаліну в купіруванні ВМС [98]. Через 6 тиж лікування прегабалін у дозі 75 мг двічі на день або 150 мг двічі на день знижував частоту ВМС на 59 і 61% відповідно, тоді як застосування плацебо супроводжувалося зменшенням симптомів на 35%. У пацієнток, які приймали прегабалін, частіше спостерігалися запаморочення та когнітивні розлади. (Рівень рекомендацій III; не рекомендовано)

Клонідин

Клонідин – центрально-активний агоніст α_2 -адренорецепторів, який, як було показано, дещо ефективніший за плацебо [69], але менш ефективний, ніж СІЗЗС, СІЗЗСін і габапентин, у зменшенні ВМС [69, 73]. Застосовується нечасто через небажані явища, зокрема артеріальну гіпертензію, запаморочення, головний біль, сухість у роті, седацію та закреп. Раптове припинення прийому може призвести до суттєвого підвищення артеріального тиску. Оскільки існують інші, більш ефективні, методи лікування з меншою кількістю побічних реакцій, клонідин не є рекомендованим. (Рівні рекомендацій I-III, не рекомендовано)

Оксибутинін

Оксибутинін – антимускариновий антихолінергічний засіб, який застосовується для лікування гіперактивного сечового міхура та нетримання сечі. Одне проспективне дослідження [99] і два подвійних сліпих РКД [100, 101] за участю жінок у постменопаузі продемонстрували, що прийом оксибутиніну в дозах від 2,5 або 5 мг двічі на добу до 15 мг на добу з пролонгованим вивільненням достовірно запобігав помірним і тяжким ВМС. Небажані явища оксибутиніну зазвичай залежать від дози, найчастіше це сухість у роті та утруднене сечовипускання. Тривале застосування антихолінергічних засобів може бути пов'язане зі зниженням когнітивних функцій, особливо у людей похилого віку [102-104]. (Рівень рекомендацій I-II; рекомендовано)

Суворексант

Суворексант є антагоністом подвійного орексинового рецептора, який блокує дію гіпоталамічного нейропептиду орексину А, що зумовлює неспання і може бути причетний до виникнення припливів. У жінок у постменопаузі його рівень у плазмі крові втричі вищий, ніж у жінок у пременопаузі, що може сприяти порушенням сну та погіршенню терморегуляції [105]. Доведено, що суворексант зменшує безсоння [106-108], а результати невеликого дослідження за участю жінок у менопаузі показали, що його прийом забезпечує зниження частоти нічних ВМС порівняно з плацебо і добре переноситься [109]. При цьому встановлено, що суворексант не поліпшував денні ВМС. Враховуючи обмеженість даних на підтримку його застосування, суворексант не є рекомендованим. (Рівень рекомендацій II; не рекомендовано)

Антагоністи нейрокініну В

Нові негормональні лікарські засоби, лише один з яких схвалений FDA (фезолінетант), є важливими, оскільки їх розробка ґрунтується на зростаючому розумінні фізіології ВМС. Визнано, що пульсуюча секреція гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) стимулюється ансамблем пейсмейкерних клітин, які

виробляють кіспептин, нейрокінін В і динорфін, що привело до появи аббревіатури KNDу для позначення цієї унікальної підгрупи гіпоталамічних нейронів. Нейрони KNDу оточені щільним сплетенням взаємопов'язаних волокон, що зумовлює їх узгоджене функціонування, і разом вони утворюють генератор імпульсів ГнРГ [110].

Нейрокінін В стимулює, а динорфін пригнічує стійку пульсаційну секрецію кіспептину. Своєю чергою, кіспептин діє безпосередньо на нейрони ГнРГ, активуючи секрецію останнього і, таким чином, стимулюючи вивільнення лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів. Паралельно зі впливом нейронів KNDу на ГнРГ у гіпоталамусі це нейронне сплетення чинить прямий вплив на сусідній центр терморегуляції гіпоталамуса [111]. Після зниження рівня циркулюючого естрадіолу під час менопаузи ВМС запускаються внаслідок гіперактивності нервового сплетення KNDу. Це призводить до гіперсекреції нейрокініну В із нейронів KNDу на сусідній центр терморегуляції в гіпоталамусі і спричиняє порушення контролю температури тіла та виникнення ВМС [111-113].

Розробка антагоністів нейрокініну В була започаткована як нова стратегія боротьби з ВМС. Цей негормональний підхід безпосередньо спрямований на нейронний механізм, що лежить в основі ВМС. Опубліковані результати РКД доступні для трьох різних препаратів, серед яких фезолінетант, схвалений FDA, та елінзанетант [114-116], що перебуває на стадії розробки. (Рівень рекомендацій I; рекомендовано)

Ключові висновки

- Застосування СІЗЗС і СІЗЗСін асоційоване з купіруванням легких та помірних ВМС.
- Прийом габапентину супроводжується зменшенням частоти та тяжкості ВМС.
- Прегабалін не рекомендований для застосування при терапії ВМС через ризик виникнення небажаних явищ.
- Через значущі небажані явища і відсутність нещодавніх досліджень, які б показали більшу ефективність, ніж у плацебо, клонідин не рекомендований.
- Показано, що оксибутинін зменшує помірні й тяжкі ВМС, хоча в осіб похилого віку довготривале застосування може бути пов'язане зі зниженням когнітивних функцій.
- Враховуючи обмеженість даних, суворексант не рекомендований.
- Фезолінетант – антагоніст нейрокініну В, схвалений FDA для лікування ВМС.

Отже, ЗГТ залишається рекомендованим лікуванням першої лінії для полегшення ВМС у жінок під час менопаузи. Однак важливо визнати, що не всі жінки є кандидатами для ЗГТ через протипоказання або особисті уподобання. Ця Позиційна заява підтримує використання і рекомендує КПТ, клінічний гіпноз, прийом СІЗЗС, СІЗЗСін, габапентину, фезолінетанту (рівень рекомендацій I); оксибутиніну (рівні рекомендацій I-II); зниження ваги як інструменти корекції ВМС. Клініцисти мають бути обізнані щодо негормональних методів лікування, які можуть бути запропоновані пацієнткам із ВМС (таблиця).

Реферативний огляд підготувала Анна Хиць

За матеріалами: «The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society» Advisory Panel. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2023 Jun 1;30(6):573-590. doi: 10.1097/GME.0000000000002200.

Категорія	Лікування	Рекомендовано (рівень рекомендацій)	Не рекомендовано
Спосіб життя	Методи охолодження		II
	Уникнення тригерів		II
	Фізичні вправи		II
	Йога		II
	Дієтотерапія		II
	Зниження ваги	II-III	
Техніки розуму і тіла	КПТ	I	
	Інтервенції на основі практик усвідомленості		II
	Клінічний гіпноз	I	
	Дихальні вправи		II
	Релаксація		II
	Рецептурна терапія		
	СІЗЗС/СІЗЗСін	I	
	Габапентин	I	
	Прегабалін		III
	Клонідин		I-III
	Оксибутинін	I-III	
	Суворексант		II
	Фезолінетант	I	
Харчові добавки	Соеві продукти та соєві екстракти		II
	Соеві метаболіти (еквол)		II
	Біологічно активні добавки / трав'яні засоби		I-III
	Канабіноїди		II
Акупунктура, інші методи лікування та техніки	Голкорексфлексотерапія		II
	Блокада зірчастого ганглія	II-III	
	Калібрування нейронних коливань		II
	Хіропрактичне втручання		II

Призначення та ефективність вітаміну D при ендокринних захворюваннях: автоімунна патологія щитоподібної залози (хвороба Грейвса і Хашимото), цукровий діабет та ожиріння

Нещодавні дослідження показали, що прогноз за різних поширених захворювань, ендокринних, автоімунних розладів і навіть прогресування раку пов'язані з концентрацією вітаміну D у плазмі. Завдяки експресії гена 1-гідроксилази (CYP27B1) клітини імунної системи (B-, T- та антигенпрезентувальні клітини) здатні продукувати активний метаболіт кальциферол – речовину з імуномодулювальними властивостями. Рецептори до вітаміну D (vitamin D receptor, VDR) експресують на поверхні імунних клітин. Доведено зв'язок між поліморфізмом генів VDR або CYP27B1 і патогенезом автоімунних ендокринних захворювань. Метою огляду є вивчення впливу вітаміну D, наслідків його дефіциту та корисної ролі добавок із ним при деяких ендокринних розладах, які часто спостерігають у клінічній практиці.

Ключові слова: хвороба Грейвса, хвороба Хашимото, цукровий діабет, ожиріння, 25(OH)-вітамін D

Вітамін D відіграє важливу роль у регуляції гомеостазу кальцію і фосфору та підтриманні стану кісток. Дослідження на тваринах і серед людей доводять, що вітамін D бере участь у патогенезі різних ендокринних розладів, таких, зокрема, як первинний гіперпаратиреоз, цукровий діабет (ЦД) 1 і 2 типів, автоімунний тиреоїдит, патологія надниркових залоз і синдром полікістозних яєчників. Високий інтерес до вітаміну D серед дослідників і клініцистів зумовлений численними публікаціями, які ілюструють плейотропні ефекти сполуки і високу поширеність його гіповітамінозу.

Вітамін D пригнічує синтез деяких прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-12 і фактор некрозу пухлини-α (TNF-α). Завдяки зниженню експресії білків II класу головного комплексу гістосумісності, ко-стимулювальних елементів та IL-12 адекватні рівні вітаміну D пригнічують диференціювання і дозрівання дендритних клітин. Інший аспект полягає у впливі вітаміну D на активність регуляторних T-клітин, що призводить до зниження залежного від T-клітин імунного ефекту при автоімунних захворюваннях.

Зокрема, у генетично сприйнятливих осіб T- і B-клітини реагують на антигени щитоподібної залози (ЩЗ), що може спровокувати розвиток гіпертиреозу. Сироваткові рівні 1,25(OH)₂-вітаміну D₃ <20 нг/мл корелюють із підвищеним синтезом тиреоїдних автоантитіл, таких як антитіла до тиреопероксидази (АТПО) і тиреоглобуліну (АТТГ).

Вітамін D відіграє важливу роль у разі порушень обміну речовин. Є докази поліпшення метаболічного профілю осіб, які отримують добавки вітаміну D, особливо за рахунок позитивних змін ліпідних фракцій, зниження рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) разом зі значним зниженням індексу інсулінорезистентності (HOMA-IR) у хворих на ЦД 2 типу.

Механізм, за допомогою якого відбувається зниження метаболічного ризику, повністю не з'ясований. VDR і ферменти, що метаболізують вітамін D, були виявлені в різних типах клітин, у тому числі в β-клітинах підшлункової залози та інсуліночутливих ефекторах, таких як адипоцити. Вітамін D депонується в адипоцитах – клітинах, які є значущим джерелом адипокінів і цитокінів, що зумовлюють системне запалення. Добре відомий той факт, що ожиріння, особливо вісцеральне, є одним з основних чинників ризику ЦД 2 типу.

Вплив на здоров'я і добова потреба вітаміну D

Вітамін D впливає на транскрипцію деяких генів за допомогою геномних і негеномних механізмів. Ця дія опосередковується VDR, який є ядерним рецептором, що діє як ліганд-активованим фактор транскрипції. Після утворення активної форми

вітаміну D 1,25(OH)₂-вітамін D₃ зв'язується з VDR, утворюючи гетеродимерну молекулу шляхом взаємодії з ретиноїдним рецептором (RXR). Ця складна молекула далі переміщується до ядра. Там відбувається зв'язування цього комплексу з елементами, що реагують на вітамін D (vitamin D-responsive elements, VDRE) у промоторній ділянці генів. Ремодельованню хроматину сприяють корегуляторні елементи, які спричиняють зміни епігенетичних гістонів, а також рекрутинг локальної РНК-полімерази II. Ці ефекти ґрунтуються на зв'язку між 1,25(OH)₂-вітаміном D₃-VDR-RXR і VDRE. Ці процеси впливають на експресію деяких генів, у тому числі тих, що відповідають за проліферацію та диференціювання клітин, імуномодулювальну відповідь та ангиогенез.

Негеномна дія вітаміну D полягає в активації значної кількості сигнальних молекул, які націлені на фактори транскрипції і залучають VDRE до активації генів, що реагують на вітамін D. Синтез вторинних месенджерів (таких як циклічний АМФ, Са²⁺, жирні кислоти та 3-фосфоінозитид) також сприяє вищезазначеному процесу.

Рівень вітаміну D можна контролювати шляхом визначення концентрації його циркулюючого метаболіту 25(OH)-вітаміну D. Ця речовина відображає надходження вітаміну D з їжею та завдяки синтезу в шкірі, має тривалий період напіввиведення (10-19 днів), тому її можна використовувати як надійний діагностичний маркер. Можна вимірювати сироваткові концентрації 25(OH)-вітаміну D і 1,25(OH)₂-вітаміну D₃. Перший чітко відображає метаболічний статус вітаміну D, а останній не дає цінної інформації і його рівень часто може бути нормальним або підвищеним унаслідок вторинного гіперпаратиреозу, який виникає через дефіцит вітаміну D. Попередні рекомендації визначали дефіцит вітаміну D як концентрацію 25(OH)-вітаміну D у сироватці крові <50 нмоль/л (20 нг/мл). При недостатності ці значення становили 50-75 нмоль/л (20-30 нг/мл). Однак сьогодні безпечними з точки зору здоров'я кісток вважають рівні 50-125 нмоль/л (20-50 нг/мл). Критерії дефіциту та недостатності знизилися до значень <30 нмоль/л (12 нг/мл) і 30-50 нмоль/л (12-20 нг/мл) відповідно. Профілактика дефіциту вітаміну D зазвичай досягається добовими

дозами 600-800 МО, рекомендованими кількома товариствами дієтологів в Європі та США.

Роль і ефективність призначення вітаміну D при автоімунній патології ЩЗ. Значення вітаміну D при хворобі Хашимото

Гіпертиреоз є результатом взаємодії генетичної сприйнятливості і факторів довкілля, але точний його механізм залишається невідомим.

Це захворювання було пов'язане з появою папілярної карциноми ЩЗ і нейрозапалення, яке зумовлює емоційні зміни, незважаючи на нормальну функцію ЩЗ. Захворюваність на гіпертиреоз останнім часом зростає, а перебіг патології зазвичай безсимптомний. Лише на пізніх стадіях у пацієнтів можуть спостерігатися порушення функції ЩЗ, інші супутні захворювання та навіть злоякісні пухлини, що спричинює психологічний стрес і є значущим економічним тягарем.

Хвороба Хашимото (ХХ) – це автоімунне захворювання ЩЗ, яке гістологічно проявляється як хронічний лімфоцитарний тиреоїдит. Його етіологія невідома, а важливим патогенетичним механізмом є дисбаланс Th1/Th2, а також підвищена активність клітин Th1.

Імунна відповідь при ХХ може пригнічуватися вітаміном D, який у цьому випадку діє як імуносупресивний засіб.

Біологічні ефекти активного вітаміну D є наслідками дії важливих сигнальних молекул, активованих взаємодією між вітаміном D і рецепторами. 1,25(OH)₂-вітамін D₃ зв'язується з VDR на клітинах-мішенях, утворюючи гетеродимерну молекулу, що забезпечує білково-залежний транспорт.

Вітамін D є важливим елементом для дозрівання макрофагів, сприяє диференціації моноцитів у макрофаги, посилює фагоцитоз, хемотаксис і протипухлинну дію мононуклеарних макрофагів (рис. 1). Вітамін D може інгібувати експресію TLR2 і TLR4 (Toll-подібні рецептори, Toll-like receptors) на поверхні моноцитів, що передбачає пригнічення ідентифікації молекулярних структур, пов'язаних із патогеном. Унаслідок цього знижується імунна реакція та синтез

прозапальних цитокінів, що запобігає надмірній імунній відповіді. Загальним результатом є зменшення ступеня запалення.

Вплив 1,25(OH)₂-вітаміну D₃ на дендритні клітини досліджували з різних аспектів. Один полягає в інгібуванні р38 мітоген-активованої протеїнкінази і ядерного фактора κВ, що впливає на синтез інтерлейкінів у дендритних клітинах. Інший – у збільшенні кількості протизапальних цитокінів (таких як IL-10) і молекул, що інгібують T-клітини. Крім того, через зниження синтезу прозапальних цитокінів, таких як IL-12, IL-23, TNF-α та IFN-γ, порушується диференціювання T-хелперних лімфоцитів.

У дослідженнях, де пацієнти з ХХ мали нижчі рівні вітаміну D порівняно з контрольною групою, у підгрупі еутиреозу після прийому вітаміну D значно знизилася титри антитиреоїдних антитіл. У тій самій підгрупі поліпшився рівень ліпопротеїнів високої щільності. Важливим є те, що дефіцит вітаміну D є поширеним явищем у пацієнтів із ХХ, отже, його лікування може бути корисним для сповільнення прогресування гіпотиреозу, а також зниження ризику серцево-судинних захворювань.

У дослідженні за участю пацієнтів з автоімунними та неавтоімунними захворюваннями ЩЗ та здорових людей дефіцит вітаміну D був більш значущим у пацієнтів з автоімунною патологією проти контрольної групи, і те саме було вірно при порівнянні пацієнтів із ХХ і без автоімунної патології. Низькі рівні вітаміну D також були пов'язані з виявленням антитиреоїдних антитіл і порушенням функції ЩЗ, що припускає участь вітаміну D у патогенезі автоімунної патології та підкреслює необхідність його призначення.

Є зворотний зв'язок між рівнями 25(OH)-вітаміну D у сироватці крові та синтезом АТПО у пацієнтів із гіпертиреозом і нормальною функцією ЩЗ. Пацієнти з дефіцитом вітаміну D мали значно вищі рівні АТПО, ніж пацієнти без дефіциту. У пацієнтів, які отримували вітамін D₃ (1200-4000 МО/добу) протягом 4 міс, спостерігали значне зниження сироваткових рівнів АТПО.

Пацієнти з нещодавно діагностованим автоімунним захворюванням ЩЗ з найнижчим рівнем АТПО. Тримісячне спостереження показало суттєве зниження рівня АТПО у пацієнтів, які отримували добавки вітаміну D₃ протягом 8 тиж (60 000 МО/тиж).

У дослідженні пацієнтів із ХХ було розділено на 2 групи. Одна група отримувала 50 000 МО вітаміну D щотижня впродовж 3 міс, інша – плацебо. У результаті в першій групі було виявлено суттєве зниження рівнів АТТГ і ТТГ після лікування, але без істотних відмінностей у рівнях АТПО між двома групами. Так само несуттєво змінилися рівні тиреоїдних гормонів. Таким чином, добавки вітаміну D були корисними для зниження активності захворювання.

У метааналізі, який охопив 25 досліджень (2695 хворих і 2263 учасники контрольних груп), було показано, що пацієнти з ХХ мали нижчі рівні 25(OH)-вітаміну D у сироватці крові порівняно з контролем. Крім того, в осіб із дефіцитом вітаміну D ризик ХХ був у 3,21 раза вищим як у дорослих, так і в дітей.

Нижчі рівні вітаміну D корелюють з автоімунними захворюваннями ЩЗ, ХХ і гіпотиреозом, що узагальнено на рисунку 2.

Значення дефіциту вітаміну D при хворобі Грейвса

Хвороба Грейвса (ХГ) є ще одним відносно частим автоімунним розладом ЩЗ,

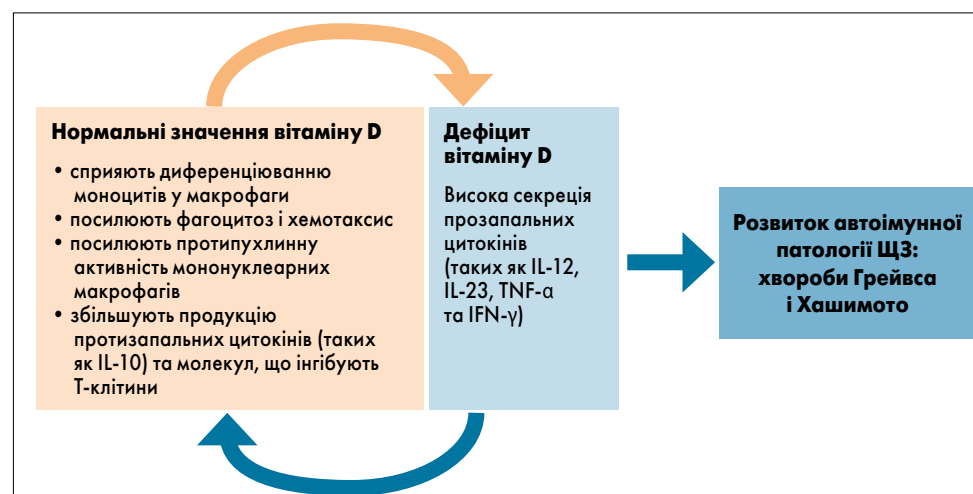


Рис. 1. Вплив вітаміну D на автоімунну патологію ЩЗ

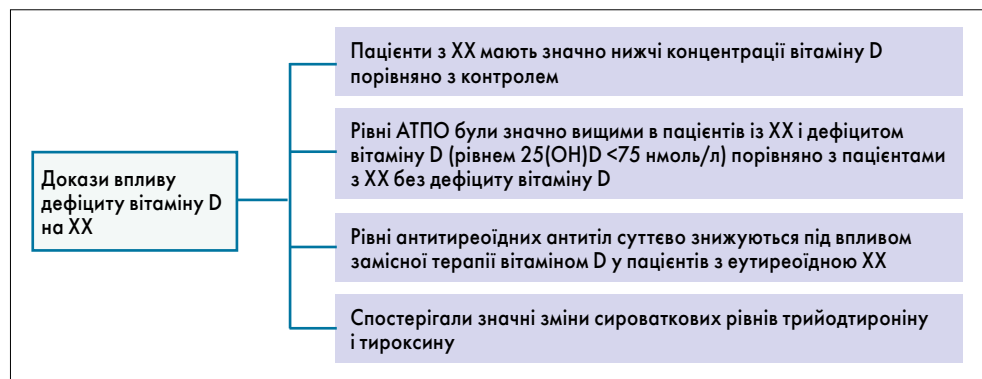


Рис. 2. Вплив дефіциту вітаміну D на хворобу Хашимото

пов'язаним із синтезом антитіл до рецепторів ТТГ (АТрТТГ), що спричиняє гіпертиреоз. Його патогенезу сприяють численні генетичні та екологічні чинники, а нещодавно було показано, що певну роль відіграє і вітамін D, оскільки його концентрація в сироватці має тенденцію до зниження та пов'язана з об'ємом ЩЗ у пацієнтів із шойно виявленою ХГ.

Дані літератури виявили низку поліморфізмів, пов'язаних із геном вітаміну D, зокрема VDR і білок, що зв'язує вітамін D, і ці поліморфізми були пов'язані з ХГ.

Було продемонстровано, що в мишей BALB/c дефіцит вітаміну D модулює гіпертиреоз при ХГ через імунізацію рецептора до тиреотропіну. Він також інгібує CXCL10 у клітинах ЩЗ людини, хемокин Th1, який відіграє вирішальну роль у патогенезі ХГ. Крім того, вітамін D пригнічує запальні реакції, залучені в етіологію ХГ і метаболічного синдрому.

У хворих на ХГ, які не перебувають у ремісії, сироваткова концентрація вітаміну D значно нижча порівняно з пацієнтами в ремісії.

У дорослих із ХГ та гіповітамінозом D виявлено тісний зв'язок між рівнем вітаміну D, об'ємом ЩЗ і ступенем екзофтальму. Додатково до метимазолу призначення вітаміну D₃ у дозі 200 000 МО щомісяця впродовж 3 міс сприяло зменшенню об'єму ЩЗ та зменшувало ступінь екзофтальму.

Хворі на ХГ були більш схильні до дефіциту вітаміну D порівняно з контролем. Таким чином, було доведено, що низький рівень вітаміну D підвищує ризик ХГ. Поширеність дефіциту вітаміну D при ХГ становить 65,4% порівняно з контрольною групою (32,4%). Була виявлена значуща кореляція між рівнями вітаміну D, рівнями кальцію і концентраціями паратиреоїдного гормону. Крім того, значною є кореляція між об'ємом ЩЗ і рівнями 25(OH)-вітаміну D, але цього не спостерігають для рівнів АТрТТГ і функції ЩЗ. Висновки цих досліджень подано на рисунку 3.

Дефіцит вітаміну D і вплив його призначення при ЦД 2 типу

1,25(OH)₂-холекальциферол значною мірою впливає на секрецію інсуліну шляхом збільшення припливу кальцію до β-клітин підшлункової залози. Цей приплив іонів є останнім процесом у каскаді секреції інсуліну як відповідь на високий рівень цукру в крові. Кінцевим результатом є екзоцитоз інсуліну з везикул.

Вітамін D регулює дію інсуліну в тканинах як безпосередньо, за рахунок впливу на рецептори інсуліну, так і опосередковано, через стимуляцію рецепторів пероксисом. Вони діють як ядерні фактори транскрипції та відіграють важливу роль у контролі

метаболізму жирних кислот як в адипоцитах, так і в міоцитах.

Хронічне запалення і порушення функції мітохондрій спричинює резистентність до інсуліну. Вітамін D знижує утворення прозапальних і стимулює синтез протизапальних цитокінів. Дефіцит вітаміну D зазвичай пов'язаний із прозапальними станами.

Вітамін D може підвищувати чутливість периферичних клітин до інсуліну за допомогою кількох механізмів. Очевидно, що 1,25(OH)₂-вітамін D₃ асоціюється з підвищеною чутливістю до інсуліну шляхом стимуляції експресії рецептора інсуліну після зв'язування з VDRE в промоторі гена рецептора інсуліну людини.

Іншим непрямим механізмом є регуляція гомеостазу кальцію. Він модулює внутрішньоклітинні шляхи в тканинах, що реагують на інсулін, і має дуже вузький діапазон оптимальної функції. Як наслідок, незначних змін рівня вітаміну D може бути достатньо для погіршення трансдукції сигналу інсуліну, що, своєю чергою, знижує активність транспортера глюкози.

Вітамін D, кальцитриол, діє як посередник у поліпшенні чутливості до інсуліну. Додатково до метимазолу призначення вітаміну D значно поліпшують показник HOMA-IR.

Прийом вітаміну D сприяє також поліпшенню показників HbA_{1c}, резистентності до інсуліну порівняно зі значеннями, зареєстрованими в групі плацебо в пацієнтів із ЦД 2 типу. Це свідчить про те, що вітамін D може бути додатковою терапевтичною мішенню при ЦД.

Виявлено суттєве зниження ризику маніфестації ЦД 2 типу завдяки прийому вітаміну D, особливо в осіб без ожиріння, без такого ефекту в осіб з ожирінням. Прийом вітаміну D пов'язаний із поверненням предіабету до нормоглікемії, що було продемонстровано у 116 з 548 (21,2%) учасників групи втручання та в 75 із 532 (14,1%) – контрольної групи. Дослідники спостерігали значне зниження ризику виникнення ЦД 2 типу на тлі прийому добавок вітаміну D і часте повернення предіабету до нормоглікемії в осіб із предіабетом. Успіх профілактики ЦД 2 типу в пацієнтів з ожирінням може бути меншим.

Дефіцит вітаміну D при ожирінні та вплив його призначення на зниження ваги

Є припущення, що при дефіциті вітаміну D підвищується рівень паратгормону, який сприяє ліпогенезу внаслідок збільшення надходження кальцію в адипоцити. Інше пояснення передбачає пригнічення адипогенезу активною формою вітаміну D через VDR. У присутності активної форми вітаміну D VDR пригнічують диференціацію

преадипоцитів унаслідок інгібування фактора транскрипції, що стимулює адипоцити.

Нижчі рівні вітаміну D можуть зумовити диференціювання преадипоцитів в адипоцити, що призводить до збільшення ваги й ожиріння. Було виявлено слабку, але статистично значущу зворотну кореляцію між рівнями вітаміну D та індексом маси тіла (ІМТ).

З іншого боку, ожиріння може призвести до зниження рівня вітаміну D, а не навпаки. Збільшення ІМТ на 1 кг/м² було пов'язане зі зниженням рівня 25(OH)-вітаміну D на 1,15%.

Незважаючи на те що дефіцит вітаміну D є більш поширеним у пацієнтів із надмірною вагою та ожирінням, призначення різних схем вітаміну D не впливає на ІМТ.

Епідеміологічні дослідження та систематичні огляди свідчать, що зниження рівня вітаміну D є поширеним явищем у дорослих з ожирінням, але точний його механізм залишається невідомим. Є це причиною чи наслідком, ще належить визначити. Очікують, що механізми, які зв'язують низькі рівні 25(OH)-вітаміну D з ожирінням, у майбутньому стануть зрозуміліші завдяки триваючим молекулярним дослідженням гена CYP2R1, VDR, адипогенезу та адиполізу.

Висновки

Дефіцит вітаміну D часто спостерігають на тлі ендокринних розладів. При ХХ низький рівень вітаміну D пов'язаний із вищим титром АТПО та об'ємом ЩЗ, а в деяких

дослідженнях прийом добавок асоційований зі зменшенням рівнів антитіл. При ХГ об'єм ЩЗ та ступінь екзофтальму корелює з рівнями вітаміну D. У пацієнтів із ЦД 2 типу добавка вітаміну D дещо поліпшують індекс HOMA-IR і рівень HbA_{1c}. Лікування вітаміном D при ЦД значуще впливає на рівень HbA_{1c}, оскільки зменшує інсуліно-резистентність за рахунок кращої відповіді рецепторів до інсуліну в пацієнтів із ЦД 2 типу, а отже, вітамін D можна використовувати як додатковий терапевтичний засіб в осіб із ЦД 2 типу та ожирінням. Метааналіз проілюстрував зниження поширеності ЦД 2 типу та збільшення частоти нормалізації високих значень глікемії, які вважають предіабетом, у пацієнтів із предіабетом, які отримували добавки вітаміну D. Згідно з даними літератури, показники ожиріння під впливом добавок вітаміну D не зменшуються.

З огляду на представлену ґрунтовну доказову базу щодо ефективності добавок вітаміну D та їх користі, зокрема у високих дозах при найпоширеніших ендокринних захворюваннях, визначення концентрації вітаміну D в сироватці крові та корекція його дефіциту має впроваджуватись як додаток до стандартної терапії.

Galusca D, Popoviciu MS, Babes EE, et al. Vitamin D Implications and Effect of Supplementation in Endocrine Disorders: Autoimmune Thyroid Disorders (Hashimoto's Disease and Grave's Disease), Diabetes Mellitus and Obesity. *Medicina*. 2022;58(2):194. doi: 10.3390/medicina58020194.

Підготувала к.мед.н. Світлана Опімах

Довідка 3У

На фармацевтичному ринку України представлений продукт холекальциферолу (вітаміну D₃) – ВІТАГАМА® D₃, компанії «Вьорваг Фарма» (Німеччина). Дієтична добавка доступна в двох дозуваннях – 2000 або 5600 МО (International Unit – IU) вітаміну D₃ (холекальциферолу), що дає можливість обрати потрібну дозу і режим прийому залежно від індивідуальних потреб і клінічної ситуації. Так, ВІТАГАМА® D₃ 2000 рекомендована до застосування у формі таблетки 1 раз на добу. Відтепер доступне нове зручне дозування ВІТАГАМА® D₃ 5600, яке містить 5600 IU вітаміну D₃ (холекальциферолу) і яке рекомендоване до застосування 1 раз на тиждень, що є зручним для пацієнта та підвищує комплаєнс під час лікування. ВІТАГАМА® D₃ від компанії «Вьорваг Фарма» – це німецька якість, перевірена часом.

ВІТАГАМА® D₃ 5600 2000

Кожен день стане сонячним!

- ✓ Нормалізує метаболічну функцію організму
- ✓ Підтримує функцію кісток та м'язів
- ✓ Позитивно впливає на імунну систему



Дізнайтесь більше на сайті vitagama.com.ua

Не містить:

- консервантів
- барвників
- лактози
- глютену

НІМЕЦЬКА ЯКІСТЬ

1. Поворозок В., Пулювскі П. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика та лікування. 2. Листок-вкладки до використання для споживача Вітагама® D₃ 2000. 3. Листок-вкладки до використання для споживача Вітагама® D₃ 5600.

СКОРОВАНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ. ВІТАГАМА® D₃ 2000. Дієтична добавка до раціону харчування, яка містить 2000 міжнародних одиниць (IU) вітаміну D₃ (холекальциферолу), 50 таблеток. **Склад:** 1 таблетка містить 2000 міжнародних одиниць (IU) вітаміну D₃ (холекальциферолу). **Рекомендації до застосування:** рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело вітаміну D₃. Перед вживанням рекомендується проконсультуватися з лікарем. **Протипоказання:** не вживати при індивідуальній непереносимості будь-якого з компонентів добавки, алергійній реакції. Продукт не призначений для діагностики, лікування або профілактики захворювань. Також не застосовується при гіпермагніємії, гіперкальціємії та при гіпервітамінозі D₃. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дорослим: приймати кожної другої доби по 1 таблетці (першу добу вживають 1 таблетку Вітагама® D₃ 2000, другу добу роблять перерву, третю добу вживають 1 таблетку Вітагама® D₃ 2000). Б подальшому потрібно дотримуватися вищезгаданого схеми вживання, якщо лікар не призначив іншої схеми для застосування. У період вагітності або годування грудьми вітамін D₃ повинен надходити до організму у необхідній кількості. Перевищення дози може погано позначитися на здоров'ї матері та дитини. Слід уникати довготривалого передозування вітаміном D₃. У період вагітності вітамін D₃ слід застосовувати тільки після рекомендацій лікаря. **ВІТАГАМА® D₃ 5600.** Дієтична добавка до раціону харчування, яка містить 5600 міжнародних одиниць (IU) вітаміну D₃ (холекальциферолу), 50 таблеток. **Склад:** 1 таблетка містить 5600 міжнародних одиниць (IU) вітаміну D₃ (холекальциферолу). **Рекомендації до застосування:** рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело вітаміну D₃. Перед застосуванням рекомендується проконсультуватися з лікарем. **Протипоказання:** не вживати при індивідуальній непереносимості будь-якого з компонентів добавки, алергійній реакції. Продукт не призначений для діагностики, лікування або профілактики захворювань. Також не вживати при гіпермагніємії, гіперкальціємії та при гіпервітамінозі D₃. **Спосіб використання та рекомендована добова доза:** дорослим: приймати 1 таблетку раз на тиждень. Вітагама® D₃ 5600 споживається під час будь-якого прийому їжі з достатньою кількістю води, без розжовування. Тривалість вживання залежить від рівня вітаміну D₃ у крові. Не перевищувати зазначену рекомендовану кількість (порцію) для щоденного споживання. Дієтичні добавки не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Вагітні або жінки, які годують груддю, люди похилого віку або будь-яка особа з будь-якими захворюваннями перед вживанням цього продукту повинні проконсультуватися з лікарем. **ДІЄТИЧНА ДОБАВКА. НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ.**

Інформація призначена для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для працівників охорони здоров'я. Перед вживанням дієтичних добавок обов'язково ознайомтеся з повною інформацією в листку-вкладці до використання для споживача. Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ & Ко.КГ», Німеччина, 112, Київ, вул. Десятірська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.ua, www.woerwagpharma.ua.

wörwag PHARMA

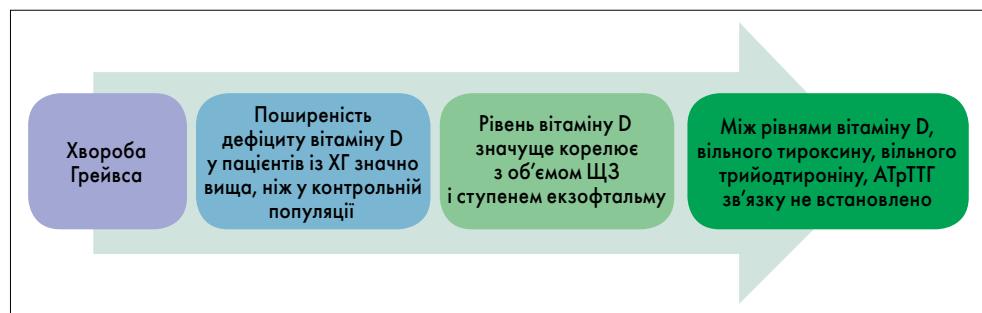


Рис. 3. Вплив дефіциту вітаміну D на хворобу Грейвса

Нові можливості в стратегії зниження ризику прогресування атеросклерозу у хворих на цукровий діабет

21-22 березня 2024 року на базі ДУ «Інституту проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» в режимі онлайн відбулася конференція «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (XXIII Данилевські читання). Слухачі мали можливість ознайомитися із сучасними досягненнями в ендокринології і новими тенденціями в лікуванні найпоширеніших ендокринних захворювань. Професор кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Сумського державного університету МОН України, кандидат медичних наук Оксана Костянтинівна Меліховець розповіла про нові можливості в стратегії зниження ризику прогресування атеросклерозу (АС) у хворих на цукровий діабет (ЦД).

Ключові слова: атеросклероз, цукровий діабет, переміжна кульгавість, антитромбоцитарна терапія, цилостазол.



О.К. Меліховець

За даними світових наукових джерел, захворюваність на АС і смертність від нього в багатьох країнах Європи знижуються, але ця патологія все ще залишається основною причиною смертності в країнах із високим рівнем доходу – щороку від її наслідків помирає 18 млн осіб. Останніми роками спостерігають прискорення прогресування АС в країнах із низьким і середнім рівнями доходу. Подовження тривалості життя населення завдяки досягненням світової медицини щодо зменшення смертності пацієнтів після гострих судинних катастроф призвело до збільшення кількості хворих на АС. До 2045 року прогноують зростання частоти випадків АС на 50%.

Зазначимо, що наявність АС, незалежно від його локалізації, суттєво впливає на тривалість життя. За результатами Фремінгемського дослідження, наявність в анамнезі цереброваскулярного захворювання зменшує тривалість життя на 17,4 року, перенесеного інфаркту міокарда – на 9,2 року, ішемічного інсульту – на 12 років. Усі пацієнти з ЦД і мультифокальним атеросклеротичним ураженням становлять особливу групу високого і надзвичайно високого ризику, що потребує використання доступних методів його контролю.

Рання діагностика АС

Останнім часом з'явилося багато даних, які свідчать, що клінічним проявам АС передують морфологічні зміни судин, які на ранніх етапах розвитку є зворотними за умов адекватної терапії. Так, вимірювання кістково-п'ячково-го індексу (КПІ) є методом інструментальної оцінки когорти пацієнтів із коронарним АС (відповідно до європейських рекомендацій щодо ведення пацієнтів із захворюванням периферичних артерій – ЗПА), а вимірювання товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ) сонної

артерії може бути інформативним раннім маркером мультифокального АС в пацієнтів із захворюваннями артерій нижніх кінцівок (ЗАНК).

Визначення КПІ рекомендовано як неінвазивний тест першої лінії для діагностики ЗАНК (клас доказовості I). Значення КПІ <0,90 асоціюється зі збільшенням ризику серцево-судинної смерті в 3-6 разів. У пацієнтів із безсимптомним перебігом ЗАНК окрім клінічного обстеження та вимірювання КПІ додатково рекомендують визначати ТКІМ сонних артерій.

Стандартне вимірювання ТКІМ в загальній сонній артерії виконують на 1-1,5 см проксимальніше біфуркації по задній (відносно випромінювальної поверхні датчика) стінці артерії. Умовна норма ТКІМ для діагностування патологічних змін в *arteria carotis communis* становить 1,0 мм. ТКІМ під час діагностичного сканування оцінюють у ділянці максимального візуального потовщення. Комплекс інтима-медіа має однорідну ехоструктуру та ехогенність, складається з двох чітко диференційованих шарів – ехопозитивної інтими (за ехогенністю відповідає оточуючим судини тканинам) та ехонегативної медії (за ехогенністю відповідає просвіту судини), поверхня комплексу рівна. Перші зміни ТКІМ виникають у місцях фізіологічної турбулентності, тобто в ділянці біфуркації артерій. Об'єктивними критеріями патоморфологічних змін судин є також зміна діаметра і наявність деформацій в екстракраніальних відділах сонних і вертебральних артерій.

Менеджмент пацієнтів із ЗАНК

Усім пацієнтам із ЗАНК рекомендована модифікація чинників ризику, зокрема:

- відмова від куріння;
- раціональне харчування;
- нормалізація маси тіла;

- збільшення фізичної активності;
- антитромботична терапія (у пацієнтів із наявністю симптомів захворювання);
- нормалізація рівня ліпідів: рівень глікованого гемоглобіну <7%;
- нормалізація артеріального тиску (АТ): 120-129/80 мм рт. ст. для пацієнтів віком <70 років і 130-139/80 мм рт. ст. для пацієнтів віком ≥70 років;
- нормалізація рівня ліпідів: рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) або зниження на ≥50% від вихідного.

У рамках антитромботичної терапії при АС вивчали препарат цилостазол – інгібітор агрегації тромбоцитів, який окрім антитромботичної і антиагрегантної дії має ще й вазодилаторний ефект, а також низку інших корисних у лікуванні АС характеристик. Так, дані Кокранівського центрального реєстру рандомізованих клінічних досліджень щодо ефективності й безпеки цилостазолу при АС продемонстрували результати лікування 1577 пацієнтів, в яких застосування препарату призводило до значущого зменшення ТКІМ сонної артерії на -0,12 мм. Тобто було показано, що цилостазол має виражену антиатеросклеротичну дію та може зупинити прогресування АС навіть у пацієнтів із високим ризиком (наприклад, у хворих на ЦД 2 типу) без підвищення ризику кровотечі.

Оцінка ризику кровотечі для прийняття рішень щодо антитромбоцитарної терапії

Хоча подвійна антитромбоцитарна терапія ацетилсалicyловою кислотою (АСК) і клопидогрелем зменшує частоту ранніх рецидивів ішемічного інсульту, у разі тривалого застосування цих препаратів зростає ризик кровотеч.

Ураховуючи те що цилостазол запобігає рецидиву гострих судинних подій без збільшення частоти серйозних кровотеч, подвійна антитромбоцитарна терапія з цилостазолом визнана безпечною та прийнятною для тривалого застосування.

Значну увагу приділяють використанню цилостазолу в разі судинних когнітивних порушень. Доведено, що антитромбоцитарний ефект препарату запобігає рецидиву ішемічного інсульту. Сьогодні світові інформаційні медичні ресурси свідчать про стрімке накопичення доказової бази використання цилостазолу як препарату первинної і вторинної профілактики фатальних судинних катастроф, що забезпечує ефективну корекцію різних ланок АС у хворих і супроводжується мінімальним ризиком геморагічних ускладнень. Цилостазол забезпечує периферичну вазодилатацію, пригнічення агрегації тромбоцитів, інгібування проліферації гладеньком'язових клітин, неоваскуляризації, зниження рівнів холестерину, ЛПНЩ, тригліцеридів і збільшення ЛПВЩ.

Прогноз для пацієнта

Сучасні керівництва пропонують поетапний підхід до інтенсифікації лікування як до інструменту, який допоможе лікарям і пацієнтам досягати певних цілей таким чином, щоб це відповідало профілю пацієнтів та їхнім уподобанням. Зменшення негативних наслідків мультифокального АС безпосередньо залежить від пацієнта, його розуміння серйозності ситуації та активності в прийнятті рішень. Без невідкладної зміни способу життя, контролю і консультацій лікаря результат може бути сумним.

Довідка

- У 1988 р. цилостазол був схвалений в Японії для лікування виразок, болю та похолодіння, пов'язаних із ЗАНК. Зростаюча кількість клінічних досліджень показала, що терапія цилостазолом супроводжується меншим ризиком ампутації кінцівок і поліпшенням таких ішемічних симптомів, як переміжна кульгавість.
- У проспективних рандомізованих дослідженнях було показано, що цилостазол збільшує дистанцію безболісної ходьби на 40-60% в порівнянні з плацебо після 12-24 тиж лікування.
- Цилостазол перорально в дозі 100 мг 2 р./добу рекомендований для зменшення симптомів і збільшення прохідної дистанції у пацієнтів із ЗПА і переміжною кульгавістю (Клас I, рівень доказів А).
- Застосування цилостазолу в терапевтичній дозі (100 мг перорально 2 р./добу) рекомендовано для всіх пацієнтів із переміжною кульгавістю, яка обмежує якість життя (Клас I, рівень доказів А).
- На сьогодні накопичена фундаментальна база доказів щодо впливу цилостазолу на прогресування АС завдяки комбінованій дії на різні ланки патогенезу. Цилостазол впливає на ТКІМ ефективніше, ніж плацебо, клопидогрель і АСК, а також достовірно зменшував рівень тригліцеридів і підвищував рівень ЛПВЩ. Серед побічних ефектів повідомляли лише про зростання частоти головного болю.
- Антитромботична терапія посідає провідне місце в стратегії первинної і вторинної профілактики АС. Історія успішного застосування АСК для вторинної профілактики кардіоваскулярних подій сягає вже пів століття. Нині вторинна профілактика з використанням АСК рекомендована у провідних керівних настановах. Дедалі поповнюється база даних щодо зростання ризику кровотеч у разі інтенсифікації терапії за допомогою АСК, що ще раз підтверджує перевагу цилостазолу як препарату без значного ризику.

Управління ризиком серцево-судинних захворювань

Понад третини (37%) чоловіків і майже половина (48%) жінок ведуть малорухливий спосіб життя. Навіть у молодому віці (18-24 роки) рівень фізичної активності кожного 4-го чоловіка і кожної 2-ї жінки визначається лікарями як недостатній. Багатоцентровими дослідженнями доведено, що найнижчий ризик загальної і коронарної смертності мають особи з невеликою і помірною фізичною активністю. Активний відпочинок понад 4 год у вихідні, помірна робота в саду або на городі, регулярні щоденні прогулянки протягом ≥40 хв суттєво знижують загальну смертність.

Цилостазол за рекомендаціями багатьох проспективних досліджень використовують у дозі 200 мг/добу. Але за нашими даними і за даними дослідження, яке зараз проводить кафедра сімейної медицини Сумського державного університету, ми намагаємося зменшити середньодобову дозу до 100 мг і продовжити курс терапії мінімум до 6 місяців. У процесі дослідження використовується препарат цилостазолу – Плестазол виробництва АТ «Київський вітамінний завод» (Україна). У ході дослідження ми також визначаємо ТКІМ. На жаль, на момент включення до дослідження в наших пацієнтів було виявлено не лише потовщення ТКІМ, а й зміни медії та інтими. Результати свідчать про зменшення ТКІМ на 0,1-0,12 мм, однак ми ще очікуємо на остаточні результати випробування.

Висновки

Цилостазол – інгібітор фосфодіестерази-3, який підвищує внутрішньоклітинний рівень циклічного аденозинмонофосфату, що призводить до пригнічення агрегації тромбоцитів і забезпечує вазодилатацію. Ефективність цилостазолу в лікуванні пацієнтів із ЗПА було продемонстровано ще понад 20 років тому в метааналізі результатів 8 досліджень. У ньому повідомляли про збільшення максимальної прохідної дистанції на 50% і збільшення дистанції безболісної ходьби на 67% порівняно з плацебо (Thompson P.D., 2002). Оскільки ці результати також були підтверджені нещодавно опублікованим метааналізом (Brown T., 2021), у чинних настановах рекомендовано призначати цилостазол (по 100 мг двічі на добу протягом щонайменше 6 міс) як ефективний засіб для поліпшення симптомів і збільшення дистанції ходьби в пацієнтів із переміжною кульгавістю (Gerhard-Nerman M.D., 2017).

Отже, цилостазол характеризується хорошим профілем ефективності і безпеки, має задовільну переносимість. Препарат забезпечує зменшення болювих відчуттів і збільшення дистанції безболісної ходьби в пацієнтів із ЗПА та переміжною кульгавістю, має переваги з точки зору нормалізації АТ і способу життя. Важливою характеристикою плестазолу також є те, що його застосування не збільшує ризик кровотеч, на відміну від такого при використанні АСК, що в цілому збільшує як ефективність лікування, так і прихильність до нього.

В Україні цилостазол використовується з 2014 року і представлений препаратом Плестазол виробництва АТ «Київський вітамінний завод». За цей час Плестазол зарекомендував себе як ефективний та безпечний препарат.

Підготував **Валерій Палько**



**ЗБЕРЕЖИ
ЗДОРОВ'Я
ПЕРИФЕРИЧНИХ
СУДИН**

КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Лісимо без компромісів!



Діагностика та класифікація цукрового діабету

Рекомендації Американської діабетичної асоціації – 2024



Цукровий діабет (ЦД) – це група розладів метаболізму вуглеводів, коли глюкоза недостатньо використовується як джерело енергії та утворюється у надлишковому рівні через невідповідний глюконеогенез і глікогеноліз, що призводить до виникнення гіперглікемії [1]. Діагноз ЦД встановлюють у разі підвищення рівня глюкози в плазмі венозної крові або рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}). Діабет умовно поділяють на декілька клінічних груп, наприклад ЦД 1 чи 2 типу, гестаційний ЦД (ГЦД) та інші специфічні типи, які виникають від інших причин (наприклад, при генетичних розладах, розладах екзокринної функції підшлункової залози чи внаслідок впливу медикаментів) [2].

Діагностичні тести в разі ЦД

Рекомендації

- 1а. Діагностика ЦД заснована на оцінці рівня HbA_{1c}, чи рівня глюкози в плазмі крові натще (ГПН), або рівня глюкози в плазмі крові за 2 год після навантажувальної проби (2-h plasma glucose, 2-h PG) під час проведення перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ) з 75 г глюкози, чи на випадковому рівні глюкози, які відповідають класичним критеріям гіперглікемічних симптомів/кризів (панель 1). **A**
- 1b. За відсутності явної гіперглікемії (наприклад, у разі гіперглікемічних кризів) встановлення діагнозу потребує додаткових обстежень (див. панель 1). **A**

Діагноз ЦД встановлюють залежно від рівня HbA_{1c}, ГПН чи рівня глюкози крові через 2 год при проведенні ПГТТ з 75 г глюкози, чи випадкового рівня глюкози, які супроводжуються класичними симптомами гіперглікемії (поліурією, полідипсією чи незрозумілою втратою маси тіла) або гіперглікемічними кризами.

При проведенні діагностичного скринінгу можуть використовуватися рівні ГПН, 2-h PG у разі 75-грамового ПГТТ та рівні HbA_{1c}. Треба зазначити, що частота виявлення захворювання у процесі проведення різних скринінгових тестів відрізняється як в окремих популяціях, так і в окремих осіб. ГПН, 2-h PG та HbA_{1c} відображають різні аспекти метаболізму глюкози, а граничні рівні різних тестів при діагностиці можуть виявити різні групи пацієнтів [3].

Панель 1

Критерії діагностики діабету в невагітних

- HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ (≥ 48 ммоль/моль). Тест потрібно проводити в лабораторії, яка використовує методи, сертифіковані NGSP та стандартизовані відповідно до DCCT*
або
- ГПН ≥ 126 мг/дл ($\geq 7,0$ ммоль/л). Під поняттям «натще» розуміється відсутність уживання калорій принаймні за 8 год*
або
- 2-h PG ≥ 200 мг/дл ($\geq 11,1$ ммоль/л) у разі ПГТТ. Тест потрібно проводити відповідно до рекомендацій ВООЗ із навантаженням глюкозою (що еквівалентно 75 г безводної глюкози), розчиненою у воді*
або
- В осіб із класичними симптомами гіперглікемії чи гіперглікемічними кризами та випадковим рівнем глюкози крові ≥ 200 мг/мл ($\geq 11,1$ ммоль/л) у будь-який час доби незалежно від часу попереднього прийому їжі

Примітки. DCCT – Diabetes Control and Complications Trial (дослідження з контролю діабету та його ускладнень); NGSP – National Glycohemoglobin Standardization Program (Національна програма зі стандартизації досліджень глікованого гемоглобіну); ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я.
*За відсутності явної гіперглікемії для встановлення діагнозу необхідні відхилення показників принаймні у двох обстеженнях одночасно (наприклад, HbA_{1c} та ГПН) або у два різні моменти часу.

На відміну від граничного рівня ГПН та HbA_{1c} значення 2-h PG дає можливість виявити більшу кількість людей із предіабетом і діабетом [4]. Крім того, ефективність утручань із первинної профілактики ЦД 2 типу було продемонстровано в осіб із порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ) (з підвищенням рівня глюкози натще або без нього, але не в пацієнтів з ізольованим порушенням глікемії натще [ІПТ]) або в осіб із предіабетом, встановленим за рівнем HbA_{1c} [5–8]. Ці самі тести можна використовувати для скринінгового виявлення осіб із діабетом і предіабетом [9] (див. панель 1 і панель 2). Діагностику ЦД проводять будь-коли, урахувавши спектр клінічних проявів. Обстеження можна проводити в здорових людей, осіб із групи ризику, а також у пацієнтів із симптомами захворювання.

Панель 2

Діагностичні критерії предіабету в невагітних

- HbA_{1c} – 5,7–6,4% (39–47 ммоль/моль)
або
- ГПН від 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) до 125 мг/дл (6,9 ммоль/л) (ІПТ)
або
- 2-h PG під час ПГТТ з 75 г глюкози від 140 мг/дл (7,8 ммоль/л) до 199 мг/дл (11,0 ммоль/л) (ПТГ)

Примітки. Для всіх трьох тестів ризик є постійним, поширюється нижче нижньої межі діапазону та стає непропорційно вищим у верхній частині діапазону.

Використання рівня HbA_{1c} для скринінгу та діагностики ЦД

Рекомендації

- 2а. Визначити рівень HbA_{1c} потрібно за допомогою методу, сертифікованого Національною програмою зі стандартизації досліджень глікованого гемоглобіну (NGSP) як такий, що відповідає еталонному методу DCCT. **B**
- 2b. Експрес-аналіз на визначення рівня HbA_{1c} для скринінгу та діагностики ЦД має проводитися за допомогою пристроїв, ухвалених Управлінням із санітарного контролю якості харчових продуктів і медикаментів США (Food and Drug Administration – FDA), у CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) – сертифікованих лабораторіях, в яких навчений персонал проводить тестування середньої або високої складності. **B**

3. Значуща різниця між показниками HbA_{1c} та повторними вимірами глюкози крові вказує на ймовірну проблему чи порушення при проведенні одного з тестів. **B**
4. В умовах, які супроводжуються порушенням співвідношення рівнів HbA_{1c} та глікемії (наприклад, при певних варіантах гемоглобіну, під час вагітності (у другій і третій триместри, а також у післяпологовий період), у разі дефіциту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, ВІЛ-інфекції, гемодіалізу, нещодавньої втрати крові, гемотрансфузії чи терапії еритропоетином), для діагностики діабету треба використовувати рівень глюкози в плазмі крові. **B**

Підтвердження діагнозу

У разі відсутності чіткого клінічного діагнозу, наприклад за наявності класичних симптомів гіперглікемії чи гіперглікемічного кризу та випадкового рівня глюкози ≥ 200 мг/дл ($\geq 11,1$ ммоль/л), для його підтвердження необхідні відхилення показників у двох скринінгових тестах одночасно [29] або в одному тесті в різні періоди часу. Наприклад, якщо перший показник рівня HbA_{1c} становить 7% (53 ммоль/моль), а повторний – 6,8% (51 ммоль/моль), то це підтверджує діагноз ЦД. Два різні тести (наприклад, рівень HbA_{1c} та ГПН) при перевищенні граничних рівнів (як одночасно, так і в два різні моменти часу) також підтверджують діагноз ЦД. З іншого боку, у разі отримання суперечливих результатів двох різних тестів, обстеження результату якого перевищують порогові значення, необхідно повторити. При цьому треба розглянути чинники, які могли вплинути на рівень HbA_{1c} чи глюкози. Основою для встановлення діагнозу є результати підтверджувального скринінгового тесту. Наприклад, якщо пацієнт відповідає критеріям ЦД за рівнем HbA_{1c} (два результати $\geq 6,5\%$ [≥ 48 ммоль/моль]), а рівень ГПН не виходить за межі норми (< 126 мг/дл [$< 7,0$ ммоль/л]), то пацієнта треба вважати особою з ЦД.

Якщо результати обстежень наближаються до діагностичного порогу, медичний працівник має повідомити пацієнта про можливу появу симптомів гіперглікемії та необхідність повторного обстеження через 3–6 місяців. За наявності стійкої та істотної розбіжності між рівнем глюкози і рівнем HbA_{1c} необхідно запропонувати додаткове спостереження для визначення причини, яка лежить в основі невідповідності, а також оцінки її впливу на клінічні наслідки. Також потрібно враховувати такі біомаркери, як фруктозамін і глікований альбумін, які є альтернативними показниками хронічної гіперглікемії та дозволені для клінічного використання з метою моніторингу глікемічного контролю у хворих на ЦД.

Класифікація цукрового діабету

Рекомендація

5. Розподіляйте пацієнтів із гіперглікемією за відповідними діагностичними категоріями з метою персоналізованого їх ведення. **E**

ЦД умовно поділяють на декілька клінічних категорій, хоча їх класифікація залежить від генетичних і метаболічних особливостей і патофізіології [2]:

1. **ЦД 1 типу** (внаслідок аутоімунного руйнування β -клітин, яке зазвичай призводить до абсолютного дефіциту інсуліну, у тому числі – латентний аутоімунний діабет у дорослих).
2. **ЦД 2 типу** (внаслідок неаутоімунної прогресуючої втрати адекватної секреції інсуліну β -клітинами, часто на тлі інсулінорезистентності та метаболічного синдрому).
3. **Специфічні типи діабету** внаслідок інших причин, наприклад ЦД із моногенним типом успадкування (неонатальний діабет і діабет зрілого віку в молодих, так званий MODY-діабет), захворювання екзокринної частини підшлункової залози (зокрема, муківісцидоз і панкреатит), і діабет, зумовлений дією ліків та хімічних речовин (наприклад, при застосуванні глюкокортикоїдів, лікуванні осіб із ВІЛ-інфекцією або в разі терапії після трансплантації органів).
4. **Гестаційний ЦД**, який уперше діагностували у 2-му чи 3-му триместрі вагітності, чи інші типи діабету, які виникають під час вагітності, у тому числі ЦД 1 типу.

ЦД 1 та 2 типу є гетерогенним захворюванням, клінічні прояви і перебіг якого можуть значно відрізнятися. Класифікація є важливою для вибору персоналізованої терапії, але деякі особи на момент встановлення діагнозу не можуть бути чітко віднесені до 1 або 2 типу діабету. Традиційні парадигми, згідно з якими ЦД 2 типу виникає лише в дорослих, а ЦД 1 типу – лише в дітей, не є точними, оскільки обидві форми захворювання можуть виникати в усіх вікових групах. Для дітей із ЦД 1 типу характерною є наявність поліурії/полідипсії, а майже половина пацієнтів має ознаки діабетичного кетоацидозу (ДКА) [30–32]. Початок ЦД 1 типу в дорослих може відрізнятися; пацієнти можуть не мати класичних симптомів, характерних для дітей. Також може спостерігатися тимчасова ремісія без потреби в замісній інсулінотерапії (ІТ) [33–35]. Провідними ознаками, які допомагають відрізнити ЦД 1 типу, є молодий вік пацієнта на момент встановлення діагнозу (< 35 років), низький індекс маси тіла (ІМТ) (< 25 кг/м²), неспеціальна втрата ваги, кетоацидоз і рівень глюкози плазми > 360 мг/дл (> 20 ммоль/л) (рис. 1).

Такі класичні ознаки ЦД 1 типу, як кетоз без ацидозу, осмотичні симптоми, сімейний анамнез чи наявність в анамнезі аутоімунних захворювань, є слабкими діагностичними ознаками. Іноді в осіб із ЦД 2 типу спостерігають ДКА [37, 38], особливо це стосується

Продовження на стор. 23.

100%

ВІДШКОДОВУЄТЬСЯ



Наказ Міністерства охорони здоров'я
України 2023 року № 1495



ЦД - цукровий діабет * American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes, 2023

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

Реєстраційне свідоцтво МОЗ України №UA/18616/01/01 від 16.03.2021.

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



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Діагностика та класифікація діабету

Рекомендації Американської діабетичної асоціації (2024)

Продовження. Початок на стор. 21.

- Для скринінгу предіабету та ЦД 2 типу можна використовувати рівень ГПН, 2-х PG під час ПГТТ з 75 г глюкози і HbA_{1c} (див. табл. 1 і 2). **B**
- При проведенні ПГТТ як скринінгу для виявлення предіабету або ЦД треба забезпечити адекватний прийом вуглеводів (принаймні 150 г/добу) за 3 дні до обстеження. **A**
- Потрібно розглянути доцільність проведення скринінгу предіабету чи ЦД з початку пубертатного періоду або після 10 років, адже це захворювання виникає раніше в дітей і підлітків із надмірно масою тіла (IMT ≥ 85 -го перцентилу) або ожирінням (IMT ≥ 95 -го перцентилу), і за наявності одного чи більше чинників ризику діабету (панель 4). **B**
- Розгляньте доцільність скринінгу предіабету або діабету в осіб, які приймають певні ліки (наприклад, глюкокортикоїди, статини, тіазидні діуретики, деякі антиретровірусні препарати, антипсихотичні препарати II покоління), які можуть підвищувати ризик виникнення цього захворювання. **E**
- У людей, які отримують антипсихотичні препарати II покоління, скринінг на предіабет і діабет потрібно провести на початку лікування і через 12-16 тиж після початку терапії, а за наявності клінічних показань – раніше. Надалі скринінг проводять щороку. **B**
- У хворих на ВІЛ-інфекцію скринінг діабету і предіабету шляхом визначення рівня ГПН необхідно проводити перед початком антиретровірусної терапії (АРТ), під час переходу на іншу АРТ, а також через 3-6 міс після її початку або зміни. Якщо результати початкового скринінгу в нормі, рівень ГПН треба оцінювати щороку. **E**

Панель 3

Критерії скринінгу діабету і предіабету в дорослих без симптомів

- Розглянути доцільність обстеження в дорослих із надмірною масою тіла чи ожирінням (IMT ≥ 25 або ≥ 23 кг/м² в американців азійського походження), які мають один або більше чинник із таких:
 - Родичі першого ступеня споріднення мають ЦД.
 - Расова та етнічна приналежність до групи високого ризику (наприклад, афроамериканці, латиноамериканці, індіанці, американці азійського походження та жителі Тихоокеанських островів).
 - Наявність в анамнезі серцево-судинних захворювань.
 - Артеріальна гіпертензія (АГ) (АТ $\geq 130/80$ мм рт. ст. або прийом гіпотензивних препаратів).
 - Холестерин ЛПВЩ < 35 мг/дл ($< 0,9$ ммоль/л) і/або рівень тригліцеридів > 250 мг/дл ($> 2,8$ ммоль/л).
 - СПКЯ.
 - Низька фізична активність.
 - Інші клінічні стани, які супроводжуються інсулінорезистентністю (наприклад, ожиріння тяжкого ступеня, чорний акантоз).
- Осіб із предіабетом ($HbA_{1c} \geq 5,7\%$ [≥ 39 ммоль/моль]), ПТГ або ІПТ) необхідно обстежувати щороку.
- Людей із діагностованим ГЦД потрібно обстежувати принаймні кожні 3 роки до кінця життя.
- Решті осіб обстеження потрібно проводити після досягнення ними віку 35 років.
- Якщо результати досліджень у нормі, обстеження проводять принаймні кожні 3 роки, а за потреби – частіше.
- Особам із ВІЛ-інфекцією обстеження показане в разі прийому препаратів високого ризику, за наявності панкреатитів в анамнезі.

Примітки. АТ – артеріальний тиск; ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності; СПКЯ – синдром полікістозних яєчників.

Панель 4

Скринінг ЦД або предіабету в дітей чи підлітків без симптомів залежно від ризику

- Доцільність проведення скринінгу потрібно розглянути в молодих осіб* із надмірною масою тіла (IMT ≥ 85 -го перцентилу) чи ожирінням (IMT ≥ 95 -го перцентилу) **A**, які мають один або більше додатковий чинник ризику ЦД:
- Наявність діабету чи ГЦД у матері під час вагітності. **A**
 - Наявність у сімейному анамнезі ЦД 2 типу в родичів першого чи другого ступеня спорідненості. **A**
 - Расова чи етнічна приналежність (наприклад, корінні жителі Північної Америки, афроамериканці, латиноамериканці, американці азійського походження, жителі Тихоокеанських островів). **A**
 - Ознаки інсулінорезистентності або стани, з нею пов'язані (чорний акантоз, АГ, дисліпідемія, СПКЯ або мала вага при народженні). **B**

Примітки. * – після настання пубертатного періоду чи з 10 років (залежно від того, що виникне раніше). За нормальних результатів обстеження потрібно повторити принаймні через 3 роки (у разі збільшення IMT чи підвищенні ризику – частіше). Є повідомлення про виникнення ЦД 2 типу в дітей віком до 10 років, тому за наявності багатьох чинників ризику треба врахувати можливість виникнення цього захворювання.

Панкреатичний цукровий діабет, або цукровий діабет у контексті захворювань екзокринної частини підшлункової залози

Рекомендація

- Після епізоду гострого панкреатиту скринінг на ЦД необхідно провести через 3-6 міс, а потім – щороку. В осіб із хронічним панкреатитом скринінг ЦД проводять щороку. **E**

Цукровий діабет, асоційований із муковісцидозом

Рекомендації

- В осіб із муковісцидозом скринінг ЦД потрібно проводити з віку 10 років – 1 раз на рік за допомогою ПГТТ. **B**
- Визначення рівня HbA_{1c} як скринінгу для діагностики ЦД при муковісцидозі не рекомендоване, оскільки має низьку чутливість. Однак рівень $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ (≥ 48 ммоль/моль) свідчить про наявність діабету. **B**
- Через 5 років після діагностування ЦД, асоційованого з муковісцидозом, обстеження на виявлення ускладнень ЦД треба проводити щороку. **E**

Післятрансплантаційний цукровий діабет

Рекомендації

- Після трансплантації органів потрібно провести скринінг на виявлення гіперглікемії. Найкраще проводити традиційну діагностику післятрансплантаційного ЦД (ПТЦД) після стабілізації стану пацієнта на імуносупресивній терапії та за відсутності гострої інфекції. **B**
- Найліпшим тестом для встановлення діагнозу ПТЦД є ПГТТ. **B**
- План імуносупресивної терапії має бути спрямований на поліпшення наслідків для пацієнта та кращої виживаності трансплантата, незалежно від ризику виникнення ПТЦД. **E**

Цукровий діабет із моногенним типом успадкування

Рекомендації

- Незалежно від теперішнього віку, усім особам, в яких діагностували ЦД протягом перших 6 міс життя, треба негайно провести генетичне дослідження на наявність неонатальних форм захворювання. **A**
- Діти і молоді особи без типових ознак ЦД 1 чи 2 типу, в яких є ЦД у кожному поколінні (що свідчить про аутосомно-домінантний тип успадкування), мають пройти генетичне тестування на виявлення MODY-діабету. **A**
- В обох випадках рекомендована консультація в центрі, який спеціалізується на генетиці ЦД, для вибору оптимальної подальшої оцінки, лікування та генетичного консультування. **E**

Гестаційний цукровий діабет (панель 5)

Рекомендації

- Оцініть наявність чинників ризику в осіб, які планують вагітність (див. панель 2), **B**, і розгляньте можливість проведення обстежень на виявлення предіабету та діабету в усіх осіб дитородного віку. **E**
- До 15-го тиж гестації потрібно обстежити осіб із чинниками ризику (панель 3) **B** та розглянути можливість обстеження всіх осіб для виявлення недиагностованого ЦД під час першого допологового візиту на основі стандартних діагностичних критеріїв.
- До 15-го тиж проведіть скринінг порушень метаболізму глюкози для виявлення осіб, які мають вищий ризик несприятливих подій під час вагітності чи в неонатальному періоді. Вони можуть потребувати ІТ та мають високий ризик виникнення ГЦД у майбутньому. **B** Раннє лікування осіб із порушеннями метаболізму глюкози може мати певну користь. **E**
- Проводьте ранній скринінг на виявлення порушень метаболізму глюкози з дисглікемією за допомогою визначення рівня ГПН в межах 110-125 мг/дл (6,1-6,9 ммоль/л) чи рівня HbA_{1c} 5,9-6,4% (41-47 ммоль/моль). **B**
- У вагітних без ЦД та високого ризику порушень метаболізму глюкози на ранніх термінах вагітності проводьте скринінг на виявлення ГЦД на 24-28-му тиж вагітності. **A**
- В осіб із ГЦД скринінг на виявлення предіабету та ЦД проводьте на 4-12-му тиж після пологів за допомогою ПГТТ з 75 г глюкози, використовуючи діагностичні критерії для невагітних (панель 5). **A**
- В осіб із ГЦД в анамнезі треба проводити скринінг предіабету та діабету принаймні кожні 3 роки. **B**

Панель 5

Скринінг і діагностика ГЦД

Однокрокова стратегія

В осіб без раніше діагностованого ЦД проведіть ПГТТ з 75 г глюкози (з визначенням глікемії натще через 1 та 2 год після навантаження) на 24-28-му тиж гестації. ПГТТ необхідно проводити вранці, принаймні через 8 год після попереднього прийому їжі. Діагноз ГЦД встановлюють у разі досягнення чи перевищення таких значень рівня глюкози в плазмі крові:

- натще: 92 мг/дл (5,1 ммоль/л)
- 1 год: 180 мг/дл (10,0 ммоль/л)
- 1 год: 153 мг/дл (8,5 ммоль/л).

Двокрокова стратегія

Крок 1. Виконайте ТНГ з 50 г із визначенням рівня глюкози плазми через годину на 24-28-му тиж гестації в осіб, які раніше не мали діагностованого діабету. Якщо рівень глюкози плазми через годину після навантажувальної проби становить ≥ 135 чи 140 мг/дл (7,2; 7,5 і 7,8 ммоль/л відповідно)*, перейдіть до ПГТТ з 100 г глюкози.

Крок 2. ПГТТ зі 100 г глюкози пацієнтам необхідно проводити натще.

Діагноз ГЦД встановлюють, якщо принаймні 2¹ з 4 показників рівня глюкози плазми (виміряних натще, через 1; 2 та 3 год під час ПГТТ) становлять або перевищують такі значення (критерії Карпентера-Кустана [226]):

- натще 95 мг/дл (5,3 ммоль/л)
- 1 год: 180 мг/дл (10,0 ммоль/л)
- 2 год: 155 мг/дл (8,6 ммоль/л)
- 3 год: 140 мг/дл (7,8 ммоль/л).

Примітки. * – Американський коледж акушерів-гінекологів (ACOG) рекомендує будь-який із тих порогових значень, які використовують: 130; 135 або 140 мг/дл через 1 год у разі ТНГ із 50 г глюкози [222]. ¹ACOG означає, що для встановлення діагнозу достатньо підвищення одного показника [222].

Перспективи подальшого вивчення ГЦД

Рекомендації експертних груп показують, що є дані на користь кожної стратегії. Системний огляд економічної оцінки скринінгу ГЦД продемонстрував, що однокроковий метод давав можливість виявити більшу кількість ГЦД і, здається, буде економічно ефективнішим за двокроковий метод [229]. Рішення про вибір стратегії має ґрунтуватися на відносних значеннях чинників, які ще потрібно визначити (наприклад, готовність змінювати практику на основі кореляційних досліджень, а не результатів інтервенційних випробувань, наявності інфраструктури та з міркувань економічної вартості).

Критерії IADPSG (однокрокова стратегія) були затверджені на міжнародному рівні як рекомендований підхід. Дані, які на популяційному рівні порівнювали однокрокову та двокрокову стратегії, на сьогодні є суперечливими [213, 230-232]. Крім того, вагітність, ускладнена ГЦД (за критеріями IADPSG), але не визначена як така, мала ті самі наслідки, що й вагітність із діагностованим ГЦД за суворішими критеріями двокрокового підходу [233, 234]. Є рекомендації, згідно з якими для всіх корисним буде визначення єдиного підходу до діагностики ГЦД. Дослідження щодо вивчення цієї проблеми тривають.

Адаптований переклад Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024, Diabetes Care 2024;47(Suppl. 1): S20-42.

Підготував Валерій Палько

Повну версію дивіться: https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S20/153954/2-Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes

Ефективність селенумісних добавок у пацієнтів із тиреоїдитом Хашимото: систематичний огляд і метааналіз рандомізованих досліджень

Тиреоїдит Хашимото (ТХ), який ще називають хронічним аутоімунним, або лімфоцитарним, тиреоїдитом, є найчастішою причиною гіпотиреозу в регіонах із достатнім умістом йоду [1]. На цю патологію страждають приблизно 160 млн людей в усьому світі, причому жінки у 4-10 разів уразливіші за чоловіків [1, 2]. ТХ характеризується хронічним запаленням щитоподібної залози (ЩЗ), підвищенням рівнів антитіл до антигенів ЩЗ і типовою ультразвуковою картиною [1]. З моменту виникнення гіпотиреозу та пожиттєво пацієнтам рекомендована замісна терапія гормонами (ЗТГЩЗ) [3]. Метою цього дослідження було проведення оновленого систематичного огляду та метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень ефективності добавок селену при ТХ, з акцентом на функції ЩЗ, рівнях антитіл проти ЩЗ, імунних маркерів та безпеці застосування.

Ключові слова: тиреоїдит Хашимото, гіпотиреоз, ТТГ, вТ4, вТ3, Т4, Т3, АТ-ТПО, АТ-ТГ, АТ-рТТГ, селен, селенометіонін.

Для нормального функціонування ЩЗ необхідні декілька мікроелементів. Їх застосування в пацієнтів із ТХ є доволі перспективним, особливо щодо запобігання виникненню гіпотиреозу [4, 5]. Окрім йоду до таких мікроелементів належить селен [6, 7]. Рівень споживання селену відрізняється в різних регіонах та залежить від його вмісту в ґрунті і доступності в харчовому ланцюзі [7]. Найбільше селену міститься в м'ясних субпродуктах і морепродуктах, дещо менше – у м'ясі, злаках і зернях [7]. На добу рекомендовано вживати 55-70 мкг селену (часто в Європі та деяких регіонах Китаю ця доза не досягається) [8, 9]. Багато гормонів ЩЗ є селенопротеїнами (наприклад, дейодинази, які метаболізують гормони ЩЗ, та глутатіонпероксидаза (ГТП), яка допомагає контролювати оксидативний стрес у тироцитах) [7, 10]. У пацієнтів з аутоімунними захворюваннями ЩЗ (у тому числі – ТХ) спостерігають зменшення рівня селену [11]. Через це протягом останнього десятиліття застосуванню селену в пацієнтів із ТХ приділяють значну увагу.

Припускають, що дефіцит селену може погіршувати перебіг ТХ та зумовлює виникнення гіпотиреозу [2, 12]. Таким чином, профілактика дефіциту селену є багатообіцяючим методом запобігання асоційованому гіпотиреозу або модифікації ТХ. Дані попередніх систематичних оглядів і метааналізів щодо дії добавок селену при ТХ були непереконливими [13-21] через відносно малу кількість включених досліджень, малі та неоднорідні групи пацієнтів [17], а також через наявність новіших досліджень. Отже, виникла необхідність у новому сучасному аналізі бази даних.

Результати дослідження та їх обговорення

Вплив добавок селену на функцію ЩЗ

Загалом у 32 когортах досліджували вплив добавок селену на показники функції ЩЗ: рівні тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину вільного (вТ4), трийодтироніну вільного (вТ3), тироксину загального (Т4), трийодтироніну загального (Т3). Доза селену, яку було застосовано в більшості досліджень, складала 200 мкг на добу.

ТТГ: у метааналізі було показано суттєве зниження рівня ТТГ після застосування добавок селену в пацієнтів, які не отримували ЗТГЩЗ. Рівень ТТГ у загальній популяції залишався без змін.

вТ4: з 23 когорт, в яких визначали рівень вТ4 після застосування добавок селену, в 1 когорті спостерігали його підвищення, в 1 – зниження та у 21 – відсутність змін. Метааналіз показав відсутність підвищення рівня вТ4 після застосування добавок селену в порівнянні з контрольною групою (SMD 0,05; 95% ДІ -0,15-0,25; 21 когорта; n=1664). Зокрема, обмежуючи аналіз дорослою популяцією (тобто виключаючи когорти, до яких входили особи віком до 18 років), виявили підвищення рівня вТ4 після прийому

селену (SMD 0,19; 95% ДІ 0,01-0,38; 17 когорт; n=1152). Вік і рівень функції ЩЗ значуще впливали на результати (значення $p < 0,01$ і $p = 0,03$ відповідно).

вТ3: після призначення селену рівень вТ3 значно підвищився у 2 з 11 когорт (18%), тоді як у решті 9 когорт значущого ефекту не спостерігали (82%). Метааналіз не виявив суттєвого підвищення рівня вТ3 після застосування селену порівняно з контрольною групою (SMD 0,51; 95% ДІ -0,11-1,13), подібні результати були отримані в когортах, що не отримували ЗТГЩЗ. Підгруповий аналіз не виявив жодних суттєвих чинників, які впливали б на результат.

Т4 і Т3: рівні Т4, які визначали у 3 когортах, і рівні Т3, які досліджували в 4 когортах, в групі селену і контрольній групі не відрізнялися значуще.

Вплив добавок селену на рівень антитіл до ЩЗ

До цього системного огляду увійшли 34 когорти, в яких оцінювали вплив добавок селену на рівні таких антитиреоїдних антитіл: антитіла до тиреопероксидази (АТ-ТПО), антитіла до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) та антитіла до рецепторів ТТГ (АТ-рТТГ).

АТ-ТПО: з 31 когорти, в яких оцінювали рівні АТ-ТПО після застосування добавок селену, у 10 когортах (32%) спостерігали значне зменшення їх титрів, тоді як у 21 (68%) когорті показники не відрізнялися від таких у контрольній групі. Метааналіз виявив значне зменшення рівнів АТ-ТПО (SMD -0,96; 95% ДІ від -1,36 до -0,56; 29 когорт; n=2358). Результати залишалися подібними або навіть більш значущими щодо зниження рівнів АТ-ТПО у разі обмеження аналізу даними пацієнтів з явним гіпотиреозом, дорослих, а також тих, хто отримував ЗТГЩЗ, та осіб, які отримували селен (селенометіонін) у дозі >100 мкг/добу. У вагітних титри АТ-ТПО суттєво знижувалися під час пологів і впродовж 5-6 міс після пологів.

АТ-ТГ: після застосування добавок селену у 4 (21%) когортах повідомляли про зменшення рівнів АТ-ТГ, в 1 (5%) когорті – про їх підвищення, а в 14 (74%) когортах змін виявлено не було. Метааналіз не виявив значущого впливу застосування селену на рівні АТ-ТГ (SMD -0,27; 95% ДІ -0,59-0,06; 17 когорт; n=1283). Треба зазначити, що зниження рівнів АТ-ТГ спостерігали в пацієнтів із ТХ, які не отримували ЗТГЩЗ.

АТ-рТТГ: в 1 дослідженні оцінювали рівень АТ-рТТГ, причому спостерігали значне його зниження в осіб, які отримували селен [53].

Вплив добавок селену на ультразвукові ознаки патології ЩЗ

Після застосування добавок селену спостерігали значне, проти контрольної групи, зниження ехогенності залози.

Вплив добавок селену на імунологічні маркери

Загалом, у 18 когортах оцінювали такі запальні та антиоксидантні маркери, як рівень інтерлейкінів, хемокінів, цитокінів і селенопротеїнів. У 2 когортах спостерігали зменшення рівня інтерлейкіну 2 (IL-2).

Вплив на антиоксидантні та оксидантні маркери

Рівень малонового діальдегіду (МДА) стійко знижувався в усіх 4 когортах, в яких застосовували добавки селену. Метааналіз показав значуще зниження рівня МДА після застосування добавок селену (SMD -1,16; 95% ДІ від -2,29 до -0,03; 3 когорти; n=148). У 4 когортах повідомляли про підвищення активності ГТП. В 1 когорті спостерігали підвищення активності супероксиддисмутази (СОД) та загальної антиоксидантної здатності [72]. Рівень селенопротеїну Р підвищувався у 2 когортах, проте в інших 2 – залишався незмінним.

Вплив добавок селену на наслідки, про які повідомили пацієнти

Загалом, у 6 когортах оцінювали вплив добавок селену на самопочуття впацієнтів із ТХ. У 2 когортах після застосування селену самопочуття, оцінюване за допомогою неспецифічного опитувальника чи опитувальника SF-12, значно поліпшувалося. В інших 4 когортах (тут самопочуття оцінювали за допомогою опитувальника SF-36 або SF-12) значущих змін в якості життя не спостерігали.

Безпека добавок селену

У 18 когортах оцінювали побічні явища на тлі застосування добавок селену. У наведеному метааналізі не було виявлено суттєвої різниці щодо частоти виникнення побічних реакцій як у групі селену, так і в контрольній групі (відношення шансів [ВШ] 0,89; 95% ДІ 0,46-1,75).

Цей систематичний огляд і метааналіз показали значуще зменшення рівня ТТГ на тлі прийому добавок селену в пацієнтів із ТХ без ЗТГЩЗ. Ці ефекти були відсутні при оцінці пацієнтів, які отримували ЗТГЩЗ. Крім того, позитивна дія добавок селену проявлялася у зниженні рівнів АТ-ТПО та МДА, без статистично значущого впливу на рівні вТ4, вТ3, Т4, Т3, АТ-ТГ, а також на об'єм ЩЗ та рівні IL-2 та IL-10. Добавки селену добре переносилися, що підтверджується відсутністю суттєвої різниці в частоті виникнення побічних явищ у контрольній групі та в групі плацебо.

У дослідженні вивчали широкий спектр параметрів функції ЩЗ, у тому числі рівні Т4

і Т3, а також ультразвукові характеристики, такі як ехогенність та об'єм ЩЗ. Дослідження імунних маркерів виявило значуще зниження рівня МДА, який є маркером оксидативного стресу. Важливо, що отримані дані вказують на безпеку застосування добавок селену в дозі від 80 до 400 мкг на добу протягом 12 місяців. Повідомлення в літературі про побічні прояви на тлі застосування добавок селену в адекватних дозах є рідкісними. Однак прийом надмірної кількості селену може супроводжуватися розвитком гострої токсичної реакції (наприклад, шлунково-кишкових або неврологічних симптомів), яка зазвичай виникає в разі прийому 300-400 мкг селену на добу.

Відповідно до рекомендації Європейського агентства з безпеки харчових продуктів (EFSA) гранична добова доза селену не має перевищувати 255 мкг.

Селенометіонін – це органічна форма селену, яку найчастіше використовують у формі дієтичних добавок. Саме у дієтичних добавках органічні форми мають переваги завдяки здатності зберігатися та зв'язуватися з білками організму. Грунтуючися на даних з Китаю (Wu et al., 2022), дефіцит селену розглядають як модифікуючий чинник ризику виникнення гіпотиреозу. Ураховуючи широку популярність рослинних дієт, очікують подальше зростання поширеності дефіциту селену. Отже, потрібно приймати 55-70 мкг селену щодня, причому потреба в ньому під час вагітності та лактації зростає. Вказані дози – щоденні, профілактичні для здорової людини, але якщо йдеться про таку патологію ЩЗ, як ТХ, то, як ми бачимо, у більшості досліджень застосовували дозу селену 200 мкг на добу.

Висновки

Запропонований системний огляд і метааналіз надали важливу інформацію для клінічної медицини і подальших досліджень. Застосування добавок із селеном є перспективним щодо зниження рівня ТТГ, особливо в осіб з еутиреозом і субклінічним гіпотиреозом, які не отримують ЗТГЩЗ. Крім того, добавки із селеном значуще впливають на маркери оксидативного стресу, зниження МДА, зниження рівня АТ-ТПО, при цьому найбільш ефективним є селен у дозі понад 100 мкг на добу.

Також дослідження показало, що застосування добавок селену є безпечним і перспективним як модифікуючий чинник ТХ-асоційованого гіпотиреозу. Для підтвердження його ефективності та кращого розуміння механізмів дії необхідні подальші дослідження.

Реферативний огляд Valentina V. Huwiler et al. Selenium Supplementation in Patients with Hashimoto Thyroiditis – A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials, Thyroid. March 2024; 34(3): 295-313.

Підготував **Валерій Палько**

Повну версію дивіться: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10951571/>

ПРИРОДНА ФОРМА СЕЛЕНУ ДЛЯ ЕФЕКТИВНОГО УСУНЕННЯ ЙОГО ДЕФІЦИТУ

СКЛАД: 1 таблетка містить: основна речовина L-селенометіонін: 250 мкг (відповідає 100 мкг селену); допоміжні речовини.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ:
СЕЛЕНОРМ рекомендується як додаткове джерело селену з метою усунення його дефіциту в організмі.
Застосування у формі L-селенометіоніну забезпечує високий рівень засвоєння селену організмом.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ: дорослим по 1 таблетці 1 раз на добу під час або після прийому їжі.

Виробник: ТОВ «ОМНІФАРМА». Дієтична добавка.



М. Лінкофф¹, С. Бхасін², П. Флеваріс³, Л.М. Мітчелл¹, С. Басарія² та співавт.

¹ Координаційний центр клінічних досліджень, відділення серцево-судинної медицини, клініка Клівленда, м. Клівленд, США

² Дослідницька програма чоловічого здоров'я: старіння та метаболізм, Brigham and Women's Hospital, Гарвардська медична школа, м. Бостон, США

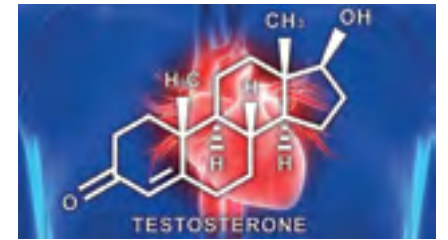
³ AbbVie Inc., м. Норт-Чикаго, США

Замісна терапія тестостероном у контексті серцево-судинної безпеки

Результати дослідження TRAVERSE

Серцево-судинні ефекти замісної терапії тестостероном (ЗТТ) у чоловіків середнього та похилого віку з гіпогонадізмом на сьогодні залишаються невизначеними. Представляємо до вашої уваги результати дослідження The Testosterone Replacement Therapy for Assessment of Long-term Vascular Events and Efficacy Response in Hypogonadal Men (TRAVERSE), мета якого полягала у визначенні впливу ЗТТ на частоту серйозних несприятливих серцево-судинних подій у чоловіків середнього та похилого віку з гіпогонадізмом та наявною кардіоваскулярною патологією або високим ризиком її виникнення.

Ключові слова: гіпогонадізм, серцево-судинні захворювання, тестостерон, замісна терапія тестостероном, серцево-судинний ризик, тестостерон-вмісний гель.



Серцево-судинні ефекти ЗТТ у чоловіків середнього та похилого віку з гіпогонадізмом на сьогодні залишаються невизначеними. Ретроспективні когортні дослідження за участю чоловіків, які отримували ЗТТ, показали суперечливі результати, причому одні продемонстрували підвищення, а інші – зниження серцево-судинного ризику [1-5]. Невеликі рандомізовані клінічні дослідження також не показали стійкого зв'язку лікування тестостероном із ризиком розвитку кардіоваскулярної патології, хоча жодне з них не було розроблене для систематичної оцінки серцево-судинних наслідків, і всі вони були недостатньо потужними та мали коротку тривалість [6-10].

Через суперечливі дані щодо серцево-судинної безпеки ЗТТ Управління з контролю якості харчових продуктів і медикаментів США (FDA) у 2015 р. випустило вказівки, згідно з якими виробники схвалених препаратів тестостерону мають проводити клінічні дослідження для оцінки впливу ЗТТ на серцево-судинний ризик [11]. Дослідження TRAVERSE було розроблене для визначення впливу ЗТТ на частоту серйозних несприятливих серцево-судинних подій у чоловіків середнього та похилого віку з гіпогонадізмом та наявними серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) або високим ризиком їх виникнення.

Методи дослідження

Це рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження не меншої ефективності IV фази було проведене у 316 центрах клінічних досліджень США [12].

У дослідженні брали участь чоловіки з діагностованими ССЗ або підвищеним кардіоваскулярним ризиком віком від 45 до 80 років та наявністю одного або більше симптомів гіпогонадізму, як-от зниження сексуального потягу або лібідо, частоти спонтанної ерекції, підвищену втомлюваність або зниження енергії, пригнічений або депресивний настрій, втрату волосся в пахвовій чи лобковій ділянці або зменшення частоти гоління, відчуття припливів. Крім того, було необхідно, щоб у учасників було двічі зафіксовано рівні тестостерону в сироватці крові натще <300 нг/дл (10,4 нмоль/л), виміряні за допомогою рідинної хроматографії – тандемною мас-спектрометрії.

ССЗ визначалися за наявності клінічних або ангіографічних ознак

ішемічної хвороби серця, цереброваскулярної патології або захворювань периферичних артерій. Підвищений серцево-судинний ризик визначався як наявність ≥ 3 факторів ризику, а саме: артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, куріння, хронічної хвороби нирок 3-ї стадії, цукрового діабету, підвищеного рівня С-реактивного білка з високою чутливістю, віку ≥ 65 років або кальцієвого індексу Агатстона >75-го процентилю для вікової категорії та расової приналежності.

Критерії виключення: вроджений або набутий тяжкий гіпогонадізм (рівень тестостерону <100 нг/дл [3,5 нмоль/л]), рак передміхурової залози (РПЗ) або наявність у ній вузликів в анамнезі, підвищений рівень простат-специфічного антигену (ПСА), тромбофілія та декомпенсована серцева недостатність. Крім цього в дослідженні не могли брати участь пацієнти, які перенесли впродовж останніх 4 міс гострий коронарний синдром, інсульт, коронарну або периферичну ревазуляризацию або протягом останніх 6 міс отримували лікування тестостерон-вмісними препаратами чи андрогенними стероїдами.

Учасники дослідження були рандомно розподілені у співвідношенні 1:1 у групу лікування (щоденне застосування трансдермального 1,62% тестостерон-вмісного гелю) та групу контролю (щоденне застосування плацебо-гелю). Рандомізацію стратифікували відповідно до наявності або відсутності ССЗ. Щоб уникнути розкриття даних, пацієнти та дослідницька команда не мали доступу до інформації про вихідні рівні тестостерону, виміряні у центральній лабораторії. Корегування дози препарату для підтримання рівня тестостерону 350-750 нг/дл (12,1-26,0 нмоль/л) або для реагування на підвищення гематокриту >54% відбувалося централізовано за допомогою автоматизованого алгоритму. Чоловіки, які були випадковим чином розподілені в групу плацебо, проходили фіктивні корегування, щоб зберегти засліплення дослідження.

Застосування тестостерон-вмісного гелю або плацебо було припинено в пацієнтів із рівнем тестостерону >750 нг/дл або гематокритом >54% навіть після корегування до найнижчої дози, а також в осіб, в яких уперше діагностовано РПЗ або виявлено підвищений ризик спроби суїциду.

Первинною кінцевою точкою було виникнення будь-якої події з числа великих несприятливих

серцево-судинних подій (Major Adverse Cardiovascular Events): нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту або смерті від серцево-судинних причин, з аналізом часу від рандомізації до події. Вторинною кінцевою точкою була поява вперше будь-якого компонента із сукупності смерті від серцево-судинних причин, виникнення нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту або проведення коронарної ревазуляризації, перкутанного коронарного втручання та аортокоронарного шунтування з аналізом часу від рандомізації до події. Третинними кінцевими точками були смерть з будь-якої причини, госпіталізація або ургентне звернення з приводу серцевої недостатності, ревазуляризація периферичних артерій, а також венозні тромбоемболічні події.

У цьому дослідженні не меншої ефективності автори використовували модель регресії пропорційних ризиків Кокса для оцінки відношення ризиків (ВР) та його двостороннього 95% довірчого інтервалу (ДІ) для первинної кінцевої події при застосуванні тестостерону в порівнянні з плацебо, із поправкою на ССЗ, що існували раніше.

Результати

У дослідженні взяли участь 2847 пацієнтів із наявними ССЗ та 2357 пацієнтів із підвищеним серцево-судинним ризиком. Вихідний середній рівень тестостерону в сироватці крові становив 227 нг/дл (7,8 нмоль/л), а міжквартильний діапазон – від 188 до 258 нг/дл (від 6,5 до 8,9 нмоль/л).

Середня (\pm SD) тривалість лікування та спостереження становила, відповідно, 21,8 \pm 14,2 і 33,1 \pm 12,0 міс у групі тестостерону та 21,6 \pm 14,0 і 32,9 \pm 12,1 міс у групі плацебо. Загалом 61,4 та 61,7%

пацієнтів у групах тестостерону та плацебо відповідно припинили терапію; учасники отримували призначений препарат протягом 67,5 і 67,3% потенційного часу лікування відповідно. Загалом 1082 (20,8%) пацієнти вибули з дослідження до початку візитів, а ще 947 (18,2%) чоловіків не з'явилися на візит наприкінці дослідження. Рівень відміни був подібним у двох досліджуваних групах.

Середня добова доза тестостерону становила 65 \pm 22 мг. Рівень тестостерону в сироватці крові, який вимірювали приблизно через 24 год після того, як пацієнт отримав дозу тестостерону або плацебо протягом дослідження, показано на рисунку 1. Через 12 міс середнє підвищення рівня тестостерону в сироватці крові становило у групі тестостерону 148 нг/дл (5,1 нмоль/л), міжквартильний діапазон від 34 до 312 нг/дл (від 1,2 до 10,8 нмоль/л) порівняно із середнім підвищенням у групі плацебо 14 нг/дл (0,5 нмоль/л), міжквартильний діапазон від -21 до 56 нг/дл (від -0,7 до 1,9 нмоль/л).

Первинна кінцева точка (вперше діагностована велика несприятлива серцево-судинна подія) була зареєстрована у 182 (7,0%) пацієнтів у групі тестостерону та у 190 (7,3%) – у групі плацебо (ВР 0,96; 95% ДІ 0,78-1,17; $p < 0,001$ для не меншої ефективності) (рис. 2А, таблиця). В аналізі основної чутливості (дані про події, які відбулися протягом >365 днів після прийому останньої дози) первинна кінцева точка була зареєстрована у 154 (5,9%) пацієнтів у групі тестостерону та у 152 (5,8%) – у групі плацебо (ВР 1,02; 95% ДІ 0,81-1,27; $p < 0,001$ для не меншої ефективності) (рис. 2В).

Жодних явних клінічно значущих відмінностей у частоті реєстрації вторинних кінцевих точок між досліджуваними групами не спостерігалося (рис. 2С). Вища частота тромбоемболії легеневої артерії

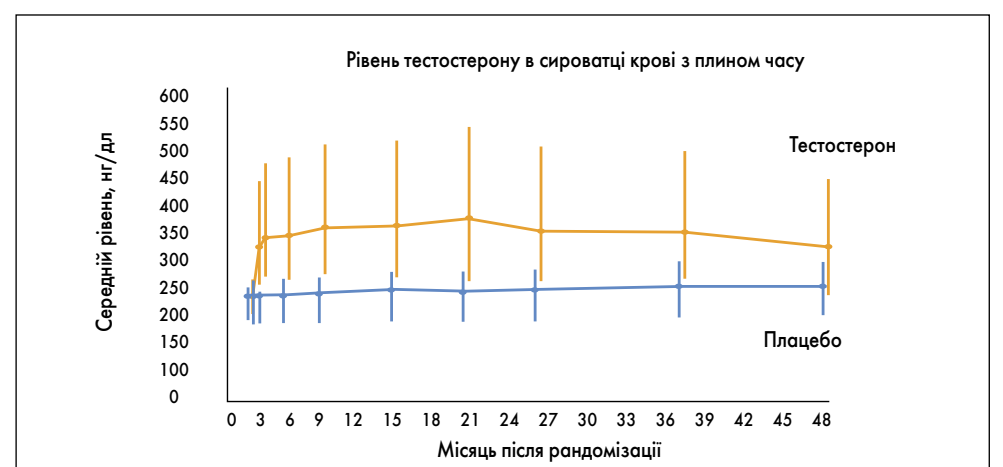


Рис. 1. Середній рівень тестостерону в сироватці крові

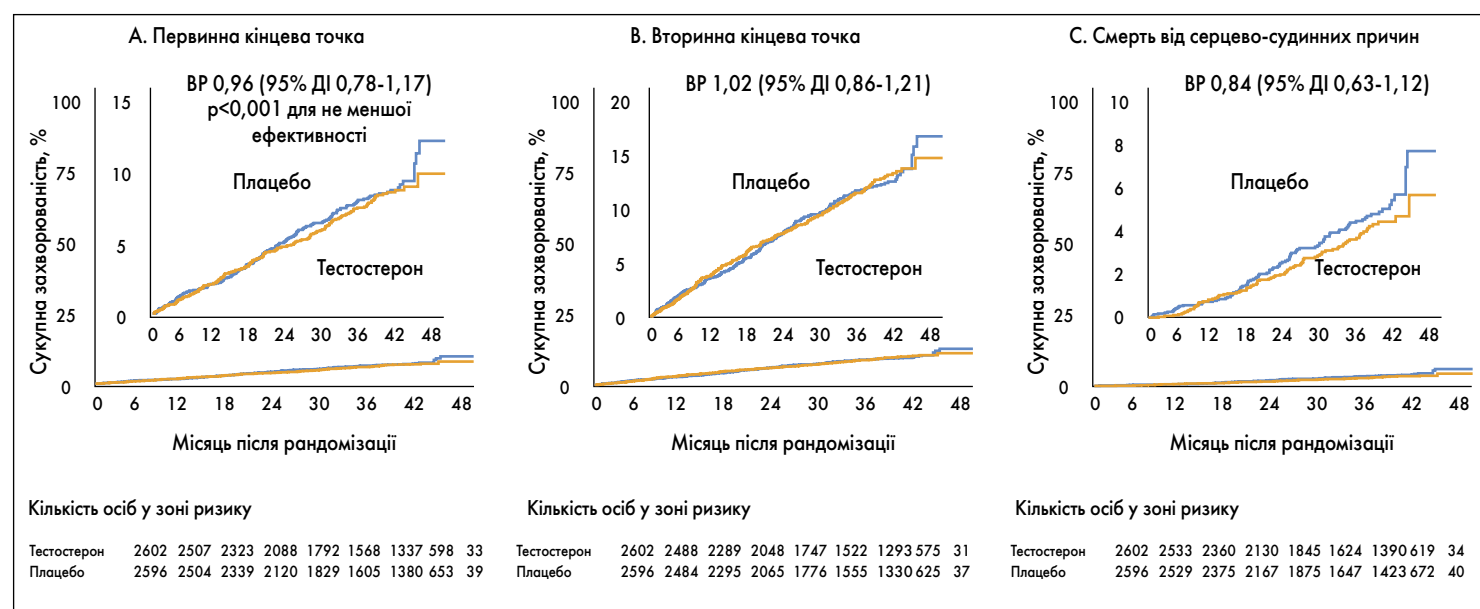


Рис. 2. Аналіз для первинної та вторинної кінцевих точок кардіоваскулярної безпеки

Таблиця. Встановлені серцево-судинні кінцеві точки			
Кінцева точка	Група тестостерону (n=2596)	Група плацебо (n=2602)	Відношення ризику (95% ДІ) [†]
	Кількість пацієнтів, %		
Первинна комплексна серцево-судинна кінцева точка: великі несприятливі серцеві події [‡]	182 (7,0)	190 (7,3)	0,96 (0,78-1,17)
Вторинна комплексна серцево-судинна кінцева точка [§]	269 (10,4)	264 (10,1)	1,02 (0,86-1,21)
Компоненти первинної і вторинної комплексних кінцевих точок			
Смерть від серцево-судинних причин	87 (3,4)	103 (4,0)	0,84 (0,63-1,12)
Нефатальний інфаркт міокарда	68 (2,6)	62 (2,4)	1,10 (0,78-1,56)
Нефатальний інсульт	36 (1,4)	38 (1,5)	0,94 (0,60-1,49)
Реваскуляризація коронарних артерій	144 (5,5)	121 (4,6)	1,20 (0,95-1,53)
Третинні кінцеві точки			
Смерть від будь-якої причини	144 (5,5)	148 (5,7)	0,98 (0,78-1,23)
Госпіталізація або терміновий візит із приводу серцевої недостатності	55 (2,1)	50 (1,9)	1,11 (0,76-1,62)
Реваскуляризація периферичних артерій	30 (1,2)	33 (1,3)	0,92 (0,56-1,51)
Венозні тромбоемболічні події [¶]	44 (1,7)	30 (1,2)	1,46 (0,92-2,32)
Компоненти венозних тромбоемболічних подій [¶]			
Легенева емболія	24 (0,9)	12 (0,5)	–
Тромбоз глибоких вен	16 (0,6)	13 (0,5)	–
Інші периферичні венозні тромбози	11 (0,4)	12 (0,5)	–

Примітки.
[†] План аналізу не включав положення про корегування множинності при проведенні тестів на вторинні або інші кінцеві точки, тому результати представлені у вигляді точкових оцінок та 95% довірчих інтервалів. Ширина довірчих інтервалів не була скорегована для множинності, тому ці інтервали не можна використовувати для визначення остаточного ефекту лікування для вторинних кінцевих точок.
[‡] Комплексною кінцевою точкою основних несприятливих серцевих подій у первинному аналізі був перший випадок смерті від серцево-судинних причин, нефатальний інфаркт міокарда або нефатальний інсульт. $p < 0,001$ для не меншої ефективності тестостерону порівняно з плацебо щодо цієї кінцевої точки.
[§] Вторинною комплексною серцево-судинною кінцевою точкою було перше виникнення компонентів первинної кінцевої точки (великі несприятливі серцеві події) плюс процедури коронарної реваскуляризації (черезшкірне коронарне втручання або аортокоронарне шунтування).
[¶] Венозні тромбоемболічні події охоплюють легеневу емболію, тромбоз глибоких вен та інші периферичні венозні тромбози. Інші периферичні венозні тромбози мають бути підтверджені за допомогою візуалізації та охоплювати тромбоз вен гомілки, ворітних, підключичних або мезентеріальних вен. Поверхневий тромбоз флебіт сам по собі не вважався венозною тромбоемболічною подією.
^{††} Не було попередньо визначено плану для розрахунку відношення ризику щодо окремих компонентів венозних тромбоемболічних подій.

(як компонента визначеної третинної кінцевої точки – венозних тромбоемболічних подій) мала місце у групі тестостерону порівняно із групою плацебо (0,9% проти 0,5%).

РПЗ виник у 12 (0,5%) пацієнтів у групі тестостерону та в 11 (0,4%) – у групі плацебо ($p=0,87$). Підвищення ПСА порівняно з початковим рівнем було більшим у пацієнтів групи тестостерону, ніж у групі плацебо ($0,20 \pm 0,61$ нг/мл проти $0,08 \pm 0,90$ нг/мл відповідно; $p < 0,001$). Зміна середнього систолічного артеріального тиску від вихідного рівня протягом 6 міс у групі тестостерону становила 0,3 мм рт. ст. (95% ДІ від -0,3 до -0,9),

у групі плацебо – 1,5 мм рт. ст. (95% ДІ від -2,0 до -0,9) ($p < 0,001$). Нефатальні аритмії, які потребували втручання, виникли у 134 (5,2%) чоловіків у групі тестостерону та у 87 (3,3%) – у групі плацебо ($p=0,001$); фібриляція передсердь спостерігалася в 91 (3,5%) і 63 (2,4%) досліджуваних відповідно ($p=0,02$); гостре ураження нирок – у 60 (2,3%) і 40 (1,5%) пацієнтів відповідно ($p=0,04$).

Обговорення

Це рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження було проведено з метою усунути невизначеність щодо того, чи підвищує серцево-судинний

ризик застосування ЗТТ у чоловіків середнього та похилого віку з гіпогонадизмом. Серед 5198 пацієнтів, які отримували тестостерон або плацебо в середньому протягом 22 міс, ЗТТ не поступалася плацебо щодо частоти виникнення серйозних серцево-судинних подій. Показник ВР для первинної кінцевої точки становив 0,96 (95% ДІ 0,78-1,17), що є результатом не меншої ефективності, який був підтверджений аналізом чутливості з поправкою на вплив перерв або припинення прийому тестостерону чи плацебо.

FDA ініціювало перегляд серцево-судинної безпеки препаратів тестостерону в 2010 р., після того як невелике плацебо-контрольоване дослідження було передчасно припинено через підвищення частоти серцево-судинних подій у пацієнтів, які отримували ЗТТ [14]. Проте наступні метааналізи показали різні результати, а більшість, у тому числі нещодавній метааналіз на рівні пацієнтів [15], не підтвердили ці висновки. Серцево-судинні події в зазначених дослідженнях не оцінювалися однаково, визначення були широкими та суперечливими, а самі дослідження не мали достатньої потужності. Ретроспективні обсерваційні дослідження, які були обмежені потенційною плутиною даних та упередженістю відбору, також показали суперечливі висновки [1-5], хоча автори одного аналізу великої медичної бази даних припустили, що вік ≥ 65 років або наявні ССЗ можуть бути важливими модифікаторами підвищеного ризику при ЗТТ [2]. Вік майже половини пацієнтів, які брали участь у поточному дослідженні, склав ≥ 65 років, і більша частина учасників мали ССЗ. Кількість первинних кінцевих подій ($n=372$) у цьому дослідженні була більшою, ніж в усіх попередніх рандомізованих дослідженнях серцево-судинної безпеки препаратів тестостерону, разом узятих.

Частота тромбоемболії легеневої артерії була вищою при застосуванні тестостерону, ніж у групі плацебо. Незважаючи на те що більшість зареєстрованих випадків тромбозу, пов'язаного з терапією тестостероном, реєструвалися в чоловіків із супутньою тромбофілією [16], метааналіз рандомізованих клінічних досліджень не показав зв'язку між венозними тромбоемболічними подіями та використанням препаратів тестостерону в більш широких когортах [15]. Висновки авторів цього дослідження підтверджують чинні рекомендації щодо того, що препарати тестостерону треба

з обережністю застосовувати в чоловіків із тромбоемболічними подіями в анамнезі [17]. У пацієнтів, які отримували тестостерон, діагностувалося більше випадків нефатальних аритмій, що потребували втручання, фібриляції передсердь і гострого ураження нирок, ніж у тих, хто отримував плацебо; ці побічні явища були неочікуваними. Результати когортного дослідження показали, що нормалізація низьких рівнів тестостерону за допомогою ЗТТ була пов'язана зі зниженням частоти фібриляції передсердь [18]. У поточному дослідженні невелике підвищення артеріального тиску, що спостерігалось у групі тестостерону, було зіставним із тим, про яке повідомлялося раніше щодо інших тестостерон-вмісних препаратів [19].

У дизайні цього дослідження вказано, що тестування на не нижчу серцево-судинну безпеку має проводитися в усіх пацієнтів, які пройшли рандомізацію та отримали хоча б одну дозу тестостерону чи плацебо. Цей модифікований аналіз зберігає цілісність рандомізації, але може послабити відмінності між групами та зміщення в бік не меншої ефективності, коли пацієнти не дотримуються призначеного лікування або припиняють його. Тому було заплановано три аналізи чутливості під час лікування та вказано, що дослідження не буде завершено, доки не буде накопичено щонайменше 256 первинних кінцевих подій, які відповідають критеріям для аналізу основної чутливості. Розглядаючи тільки ті кінцеві події, які відбулися, коли пацієнти отримували тестостерон чи плацебо, або протягом періоду фізіологічного ефекту після припинення застосування тестостерону чи плацебо, аналізи під час лікування можуть посилити сигнали безпеки, забезпечуючи більш конкретний облік результатів лікування тестостероном. Ці аналізи чутливості підтвердили висновки про не меншу ефективність.

Контрольовані дослідження продемонстрували, що використання тестостерону у чоловіків похилого віку поліпшує сексуальну функцію [27-29], збільшує мінеральну щільність кісткової тканини [30], корегує анемію нез'ясованого генезу [31, 32] та помірно зменшує симптоми депресії [33]. Проте, оскільки дефіцит тестостерону не є загрозливим для життя станом, невизначеність щодо серцево-судинних ризиків ЗТТ впливає на рішення лікарів і пацієнтів щодо призначення тестостерон-вмісних препаратів [17].

Висновки

У чоловіків із гіпогонадизмом і встановленими ССЗ або кількома факторами серцево-судинного ризику ЗТТ була зіставна з плацебо щодо виникнення серйозних серцево-судинних подій протягом у середньому 22-місячного періоду спостереження; крім того, загальна кількість побічних ефектів була незначною. Висновки авторів дослідження можуть сприяти більш обґрунтованому розгляду потенційних переваг і ризиків терапії тестостероном у чоловіків середнього та похилого віку з гіпогонадизмом.

Реферативний огляд підготувала

Марія Пригода

За матеріалами: M. Lincoff et al. Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy. N Engl J Med 2023;389:107-17. doi:10.1056/NEJMoa2215025.

Профілактика йододефіциту: історія



Йод є необхідним для життя ссавців компонентом гормонів щитоподібної залози (ЩЗ). В огляді йдеться про важливі наукові відкриття і досягнення в галузі харчування, пов'язані з профілактикою йододефіцитних захворювань (ЙДЗ) у США і в усьому світі, з акцентом на минуле століття (рис. 1). Огляд присвячено сторіччю заснування Американської тиреоїдної асоціації (АТА).

Ключові слова: йододефіцит, мікседема, кретинізм, йодозамісна терапія, йодована сіль.

Відкриття XIX століття

У 1811 р. французький хімік Бернар Куртуа (1813–1838) випадково відкрив йод під час виробництва селітри для порошу для наполеонівської армії. Куртуа додав сірчану кислоту до спаленої золи морських водоростей, і при цьому утворилася темно-фіолетова пара, що кристалізувалася на холодних поверхнях. Згодом Гей-Люссак визначив нову речовину як новий елемент і назвав його «йод», що в перекладі з грецької означає фіолетовий [1].

Койндет, лікар із Женеви, дізнався про відкриття йоду і в 1813 р. припустив, що традиційне лікування зоба морськими водоростями або губками було ефективним саме через уміст у них йоду. Лікар почав давати пацієнтам настоянку йоду перорально (початкова доза була надзвичайно високою і становила 16,5 мг/добу) і спостерігав зменшення зоба [2]. Він також спровокував деякі випадки спричиненого йодом тиреотоксикозу, що призвело до негативної реакції та постійних побоювань, що лікування йодом за своєю суттю небезпечне [3].

Буссенго, французький хімік, який працював у Південній Америці, першим запропонував використовувати для профілактики зоба йодовану сіль [4]. Шатін вимірював уміст йоду в пробах їжі та питної води з усієї Західної Європи і в 1851 р. дійшов висновку, що недостатній рівень йоду в питній воді є основною причиною виникнення ендемічного зоба [5]. У відповідь французька влада разом з іншими профілактичними заходами почала роздавати таблетки йоду та сіль у трьох регіонах із високим ризиком розвитку зоба. Опитування 5 тис дітей із регіону Верхня Савойя показало, що лікування йодом призвело до зменшення або зникнення зоба у 80% випадків [1].

Наприкінці 1800-х років учені зрозуміли – кретинізм виникає лише в районах ендемічного зоба; бентежив лише той факт, що в багатьох пацієнтів із кретинізмом ЩЗ була або атрофована, або

відсутня, що протилежне зобу. У 1874 р. сер Вільям Галл був першим, хто описав атрофію ЩЗ у пацієнта з мікседемою [6], а сам термін «мікседема», було введено пізніше у 1878 р., Вільямом Ордом [7]. Мікседема нагадувала кретинізм, але спостерігалася лише в дорослих, найчастіше в жінок, і характеризувалася сповільненістю думок і рухів, набряком обличчя та «лопатоподібними руками із сухою шкірою». Беручи за основу роботу Галла та Орда, у зверненні 1882 року та наступній статті 1883 року, написаній у співавторстві з його двоюрідним братом, швейцарський хірург Ревердін описав шкідливий фенотип після тотальної тиреоїдектомії як «*muchoedème opératoire*» [8, 9].

У 1883 р. швейцарський хірург (а згодом лауреат Нобелівської премії) Кохер описав результати 200 тиреоїдектомій (у тому числі 19 тих самих випадків, про які повідомив Ревердін), назвавши посттиреоїдектомічні зміни «кахесія струміпривна» та зазначивши розвиток фенотипу, подібного до кретинізму, у пацієнта, якому була проведена резекція ЩЗ у віці 11 років [10].

Семон, британський ларинголог, заявив у 1883 р., що є три захворювання, тісно пов'язані між собою, спільним для яких є або відсутність, або повна дегенерація ЩЗ: кретинізм, мікседема і стан після повного видалення ЩЗ [11]. У відповідь Клінічне товариство Лондона створило комітет, який 1888 року дійшов висновку, що кретинізм і мікседема спричинені «знищенням функції ЩЗ» [12].

У 1890-х роках португальські та британські лікарі почали успішно лікувати мікседему екстрактами ЩЗ тварин [13–15]. У 1896 р. було встановлено зв'язок між зобом, мікседемою та йодом, тоді як Бауманн і Роос у Німеччині досліджували ЩЗ тварин і виділили залишкову нерозчинну фракцію, яка на 10% складалася з йоду [16]. Учені описали цю сполуку, ефективну в лікуванні зоба та мікседеми, як «тиреоїд» і правильно постулювали, що йод має

активність лише у складі органічної молекули [17].

Вклад Д. Маріна та О. Кімболла у вивчення функції ЩЗ

Американський лікар Девід Марін зацікавився зобом під час навчання на патологоанатома в Клівленді (штат Огайо, США) в епіцентрі так званого зобного пояса країни. Починаючи з 1907 року Марін провів серію експериментів на собаках, свинях, великій рогатій худобі та рибі, продемонструвавши, що вміст йоду в ЩЗ обернено корелює зі ступенем її гіперплазії [21]. Між 1917 і 1920 роками, разом зі студентом-медиком О. Кімболлом, Марін провів знакове клінічне випробування за участі дівчат-підлітків із міста Акрон (штат Огайо, США) [22]. Показники 2190 дівчат, які отримували 200–400 мг йодиду натрію, розведеного в питній воді, упродовж 10 днів двічі на рік, порівнювали з такими 2305 дівчат, які не застосовували препарат йоду через відмову. Зоб розвинувся або погіршився лише в 0,2% дівчаток, які отримували лікування, проти 14% дівчат із контрольної групи. У 1924 р. на лекції Харві в Нью-Йоркській медичній академії Девід Марін рекомендував йодовану сіль як найліпший спосіб профілактики не лише ендемічного зоба, а й кретинізму на популяційному рівні [23].

Йодування солі у США

Д. Марін зазначив, що впродовж десятиліття після дослідження в Акроні більшість йодовмісних препаратів, у тому числі цукерки, таблетки та жувальна гумка, набрали обертів [21]. Однак зрештою саме йодована сіль, а не гумка стала кращим вибором, переважно завдяки зусиллям Сowie, педіатра та голови Медичного товариства штату Мічиган. Сіль є чудовим засобом для збагачення йодом, оскільки її споживають усі групи населення – більшість людей щодня споживає стабільну кількість солі, а процес її йодування є недорогим і відносно простим у впровадженні та контролі [24]. Під керівництвом Маріна і Кімболла Сowie

доклав зусиль у боротьбі з йододефіцитним зобом, скликавши зацікавлені сторони, зокрема лікарів, виробників солі та бакалійників [25].

У 1923 р. Хейл, хімік із Dow Chemical Company в Мічигані, розробив методологію масового виробництва йодованої солі, після чого в 1924 р. в Мічигані на добровільній основі було введено кухонну сіль, йодовану в кількості 100 мг/кг. Група Сowie розробила загальнодержавні освітні кампанії, щоб створити ринок для нової йодованої солі. Ці спроби стикнулися з різким супротивом.

Пізніше Кімболл згадував, що Управління з контролю якості харчових продуктів і медикаментів США спочатку наполягало на тому, щоб упаковки з йодованою сіллю були помічені черепом і кістками, оскільки йод є отрутою, і що експерименту спочатку протистояли хірурги, які лікували зоб [26]. Однак наприкінці 1924 року Morton Salt Company стала першим американським виробником, що поширював йодовану сіль у країні. Упродовж наступних двох десятиліть Комітет з ендемічного зоба Американської асоціації громадського здоров'я (до складу якого входили Марін і МакКлендон) працював над просвітницькими кампаніями з питань охорони здоров'я на підтримку йодування солі [22]. У 1948 р. комітет безуспішно намагався добитися прийняття закону, який би зобов'язував використовувати йодовану сіль. Хоча ця спроба провалилась у США, вона сприяла впровадженню обов'язкового йодування солі в Канаді.

Першим ефектом йодування солі було тимчасове збільшення захворюваності на токсичний вузловий зоб (подібно до тиреотоксикозу, спричиненого лікуванням йодом, яке проводив Койндет століттям раніше. Тоді швейцарський лікар Жан-Франсуа Койндет запропонував використовувати йод для лікування зоба, але несприятливі побічні ефекти високих його доз призвели до негативного ставлення громадськості до цього методу). У 1926 р. Хартсок, тиреоїдний хірург Cleveland Clinic та провідний противник йодування солі, повідомив про випадки гіпертиреозу в чоловіків, який, як вважали, був спровокований уживанням йодованої солі [27]. У 1934 р. МакКлоре повідомив, що, попри тимчасове зростання кількості операцій на зобі, проведених у лікарнях штату Мічиган, упродовж наступних трьох років після впровадження йодування солі спостерігали швидке зниження кількості операцій із приводу зоба на 60% [28].

Було підраховано, що з 1925 по 1942 рік у США надлишкова смертність через гіпертиреоз, спричинений уживанням йоду, могла становити понад 10 тис [29]. Проте йодування солі мало і значні переваги. До 1951 року, коли Браш і Алленд провели опитування серед школярів штату Мічиган, поширеність зоба знизилася з 38,6% у 1924 р. аж до 1,4% [30]. Військові дані, зібрані під час Першої та Другої світових війн, узяті для порівняння когнітивних здібностей когорти, народжених до і після впровадження йодування солі, показують, що для чверті населення США з найбільшим дефіцитом йоду це втручання підвищило IQ на 15 пунктів [29].

Історія йодування солі у Швейцарії

Оскільки перші дослідження стали поштовхом до йодування солі у США, паралельні дослідження проводили у Швейцарії. Тут програму йодування солі було запроваджено в 1922 році. До цього населення гірських районів Швейцарії страдало на тяжкий ендемічний зоб

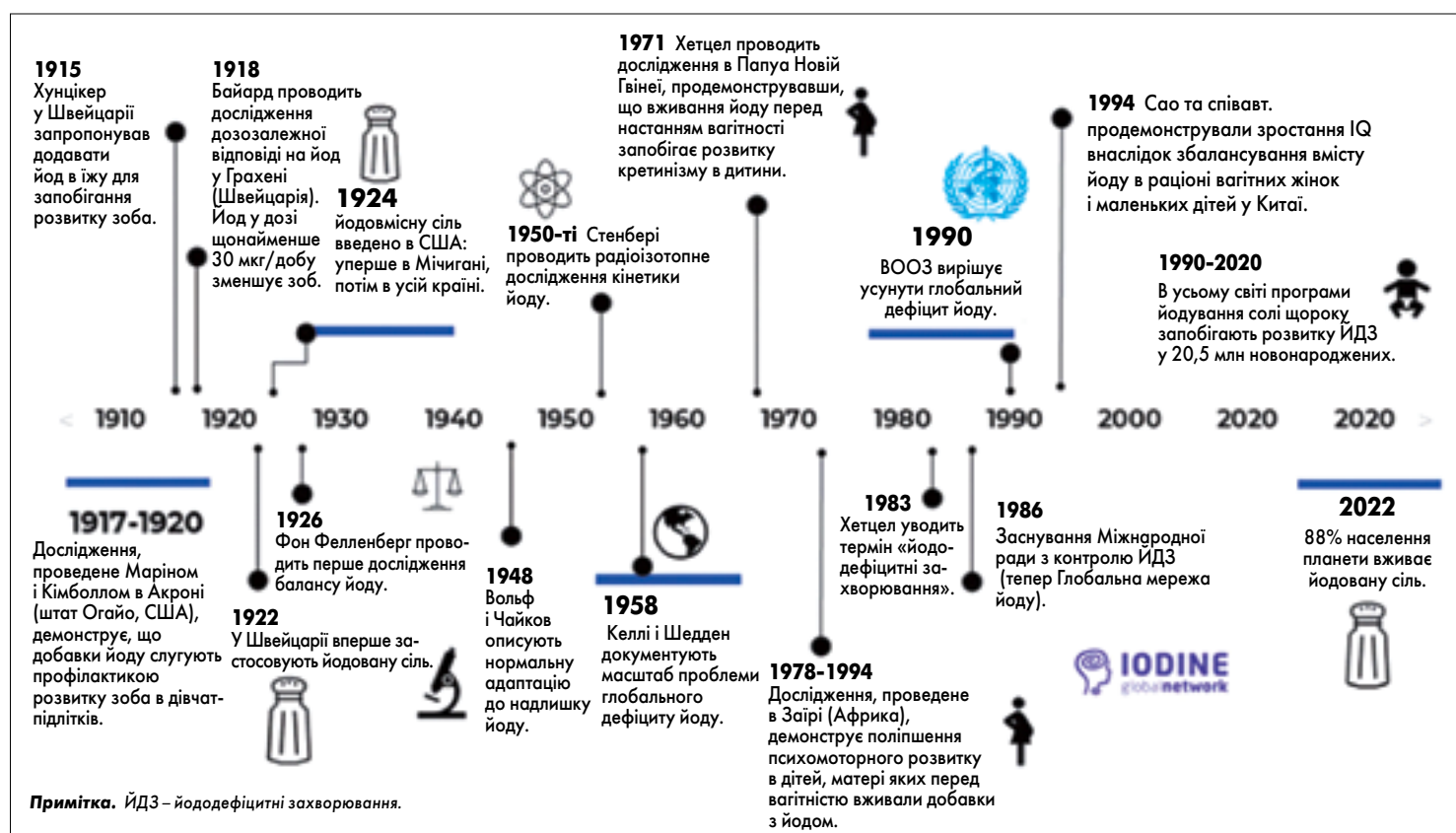


Рис. 1. Переломні моменти в історії дослідження йоду (1915–2020 рр.)

і кретинізм. У 1800 р. перепис населення кантону Вале, проведений за наказом Наполеона, дав можливість задокументувати відомості щодо 4 тис осіб із кретинізмом серед 70 тис жителів [1]. У 1915 р. Ханцікер у Цюріху заявив, що зоб є адаптацією до низького споживання йоду з їжею, і припустив, що невелика кількість йоду, додана до страв, зможе запобігти розвитку цього стану [31]. У 1918 р. Байард у Грахені, невеликому селі біля підніжжя знаменитої гори Маттерхорн (Швейцарія), провів дослідження дозозалежної відповіді на застосування йоду в рамках лікування зоба. Упродовж 6 міс Байард давав сім'ям у селі йодовану сіль із трьома різними концентраціями в ній йоду.

Байард заявив, що навіть йод у добовій дозі 30 мкг здатен зменшувати зоб і що дифузний зоб у дітей чутливіший до лікування, ніж вузловий зоб у дорослих [32]. Фон Фелленберг згодом провів дослідження, яке показало, що навіть йод у дозі 17 мкг/добу забезпечує позитивний його баланс [33]. Грунтуючися на результатах дослідження Маріна і Кімболла, у 1919 р. Клінгер рекомендував забезпечити йодованою сіллю загальне населення та добавками йоду – школи Швейцарії [1]. 1922 року був створений Швейцарський комітет із лікування зоба як консультативний орган Федерального управління охорони здоров'я. Споживання йодованої солі було впроваджено в регіоні Аппенцель у 1922 р. завдяки зусиллям хірурга Еггенбергера, якому вдалося переконати місцеву владу дозволити продаж йодованої солі. Протягом кількох років після введення йодованої солі зоб новонароджених і більшість випадків дитячого зобу зникли і не народилося жодної дитини з кретинізмом [34].

Наукові розробки після 1940 року

У 1948 р. Луї Вольф та Ізраель Чайков, працюючи в Каліфорнійському університеті в Берклі (штат Каліфорнія, США), уперше задокументували механізм гомеостазу, за допомогою якого висока доза йоду тимчасово пригнічує органіфікацію йоду в ЩЗ [35]. Збій у ході гострого ефекту Вольфа-Чайкова може призвести до розвитку гіпертиреозу, зумовленого йодом (феномен Джода-Базедова), що є причиною тимчасового підвищення частоти гіпертиреозу, що його спостерігали у США та інших країнах незабаром після початку йодування солі. Згідно з останніми даними з Данії, незважаючи на помітне збільшення захворюваності на тиреотоксикоз після впровадження йодування солі, її рівень знизився до вихідного через 7-8 років, а через 16 років зменшився на 33% нижче базового рівня [36].

З початку 1950-х років Стенбері (президент АТА у 1969 р., на честь якого названа медаль АТА за дослідження фізіології щитоподібної залози) зробив важливий внесок у науку, що стосується метаболізму йоду, а також доклав зусиль до поліпшення профілактики йододефіциту. Спочатку він працював у Массачусетській лікарні, а потім – у Массачусетському технологічному інституті. Інтерес Стенбері до радіоізотопних досліджень кінетики йоду спонукав його досліджувати пацієнтів зі спадковими формами дисфункції ЩЗ, у тому числі сімейним дефіцитом йодтирозиндеїодинази (перший розлад ЩЗ, пов'язаний зі специфічним дефектом ферменту) [37].

У 1952 р. Стенбері вирушив до Західної Аргентини, щоб провести перше спільне міжнародне дослідження ендемічного зоба [38]. Працюючи в Аргентині, Стенбері використовував радіоізотопні дослідження, щоб продемонструвати, що в осіб із йодним дефіцитом існує підвищена авідність ЩЗ до йоду, і підтвердити, що феномен Джода-Базедова у пацієнтів із тривалим дефіцитом йоду був спричинений його надлишком [39].

Подальші дослідження Стенбері у популяціях із сильним дефіцитом йоду в Південній Америці остаточно продемонстрували, що дефіцит йоду спричиняє порушення розвитку нервової системи.

У 1952 р. Група дослідження зоба Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ; до складу якої входив Кімболл) розробила дорожню карту для глобальних програм із дослідження та профілактики ендемічного зоба [40]. У 1958 р. Келлі та Снеллен проаналізували світову літературу (понад 900 статей) і зробили висновки, що поширеність ендемічного зоба у світі на той час наближалася до 200 млн осіб [18].

Наприкінці 1960-х років австралійський лікар Хетцель провів знакове дослідження в Папуа Новій Гвінеї – регіоні із серйозним дефіцитом йоду [41]. У цьому дослідженні сім'ї отримували ін'єкції фізіологічного розчину або йодованої олії. Додавання йоду вагітним жінкам сприяло зниженню поширеності ендемічного кретинізму в дітей віком 4 роки на 73%. У дослідженнях бельгійських учених у Заїрі в 1970-х роках вагітні жінки були рандомізовані для отримання ін'єкцій йодованої олії або вітамінів, а показники психомоторного розвитку вимірювали в їхніх дітей віком приблизно 6 років [42-44]. У групі, яка отримувала йод, показники були високими і спостерігали набагато менше дітей із низькими балами психомоторного розвитку.

У дослідженні йодованої олії в регіоні тяжкого дефіциту йоду в Китаї учасниками стали новонароджені, діти до 3 років і вагітні жінки [45]. У контрольну групу ввійшли діти віком 1-3 роки, які не отримували лікування та підлягали дослідженню під час першого огляду. Коефіцієнт розвитку дітей віком 2 роки був значно вищим у дітей, матері яких

і власне діти отримували лікування, у порівнянні з дітьми, які його не отримували [43]. Декілька проведених контрольованих досліджень під керівництвом Претелла та Стенбері щодо застосування йодованої олії вагітними жінками в Андах показали аналогічні дані щодо зменшення поширеності кретинізму та зоба, а також поліпшення когнітивного розвитку в дітей [46-48].

У 1983 р. Хетцель увів термін «йододефіцитні захворювання», наголошуючи на тому, що дефіцит йоду зумовлює низку розладів, наприклад зниження IQ, що негативно впливає на соціальний та економічний розвиток суспільства, а не лише спричинює ендемічний зоб або кретинізм [49]. Данн (лауреат премії Ван Метера АТА 1968 року та премії Пола Старра 1997 року) приїхав зі своїм наставником Стенбері до Південної Америки в 1960-х роках, де зацікавився дефіцитом йоду. Він продовжив розробку методів оцінки йодного статусу населення та контролю вмісту йоду в солі, а також брав активну участь у розвитку міжнародних спільних зусиль для усунення дефіциту йоду [50].

Міжнародна рада з контролю йододефіцитних захворювань (ICCIDD; нині Глобальна мережа з боротьби з дефіцитом йоду), експертна консультативна група, провела свою установчу зустріч у 1986 р. в Катманду (Непал) [51]. Завдяки фінансуванню таких організацій, як Дитячий фонд ООН (ЮНІСЕФ), ВООЗ і Агентство США з міжнародного розвитку, ICCIDD надала технічну допомогу національним програмам йодування солі. Значною мірою завдяки інформаційно-просвітницькій діяльності ICCIDD та її партнерів у 1990 р. Всесвітня асамблея охорони здоров'я визнала ліквідацію ЙДЗ основною метою охорони здоров'я для всіх країн.

Глобальний прогрес в усуненні дефіциту йоду

За останні три десятиліття було впроваджено десятки програм йодування солі для збільшення споживання йоду населенням. У 2022 р. законодавством 126 країн було передбачено обов'язкове йодування солі, а ще 21 країна дозволяла добровільне йодування солі [52]. За оцінками ЮНІСЕФ, у світі йодовану сіль вживає 88% населення [53]. Надходження йоду з харчуванням зазвичай оцінюють шляхом визначення концентрації йоду в сечі (UIC) у ході репрезентативних поперечних національних досліджень. UIC є корисним біомаркером споживання йоду, оскільки він відображає нещодавнє надходження йоду з усіх джерел (у тому числі з морепродуктів, молочних продуктів та яєць, а також із йодованої солі). За останні 15 років дослідження UIC були проведені в 152 зі 194 країн.

Кількість країн із достатнім споживанням йоду зростає з 67 у 2003 р. до 117 у 2022-му (рис. 2), що відображає ефективність йодування солі. Водночас у деяких районах, де раніше був дефіцит йоду, спостерігали надмірне його споживання. Наразі надмірне споживання йоду спостерігають у тринадцяти країнах (середня UIC >300 мкг/л). Оскільки різке збільшення споживання йоду може призвести до тимчасового похастішання випадків гіпертиреозу (як це спостерігали у США у 1920-х роках), дуже важливо, щоб програми йодування солі регулярно контролювалися для запобігання як дефіциту йоду, так і його надлишку [54]. За допомогою моделювання нещодавно оцінювали вплив програм застосування йодованої солі: глобальна поширеність ЙДЗ (оцінювалася за загальним рівнем зоба) впала з 13,1% до 3,2%, тоді як щороку вдалося запобігти розвитку ЙДЗ у 20,5 млн новонароджених [55]. Як наслідок, поліпшення когнітивного розвитку, імовірно, забезпечило глобальну економічну вигоду в розмірі 33 млрд доларів США.

Висновки

Дослідження минулого століття показали, що дефіцит йоду спричиняє низку захворювань, як-от зоб, кретинізм, порушення інтелектуального розвитку та несприятливі акушерські наслідки. Йодування солі, уперше застосоване у Швейцарії та США у 1920-х роках, стало наріжним каменем впровадження заходів із профілактики йододефіциту. Стрімке глобальне зниження частоти ЙДЗ за останнє століття є досягненням громадської охорони здоров'я.

Однак роботу потрібно доводити до кінця. У деяких регіонах світу спостерігають погіршення ситуації – після досягнення достатнього йодного статусу ресурси перенаправлялися на інші пріоритетні напрями громадської охорони здоров'я, а набуті досягнення втрачалися.

З моменту впровадження загального йодування солі в більшості країн світу тяжкий дефіцит йоду загалом усунуто, але легкий і помірний ступені йододефіциту доволі поширені, особливо у вагітних жінок, які мають найвищий ризик розвитку несприятливих наслідків ЙДЗ. Тому є необхідність у проведенні додаткових досліджень для розуміння того, як підтримувати прогрес і оптимізувати споживання йоду серед найбільш уразливих груп населення.

Реферативний огляд статті Elizabeth N. Pearce et al. The Prevention of Iodine Deficiency: A History. *Thyroid*. V. 33, № 2; 2023.

Підготувала **Дарина Павленко**

Повну версію дивіться: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2022.0454?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Apubmed

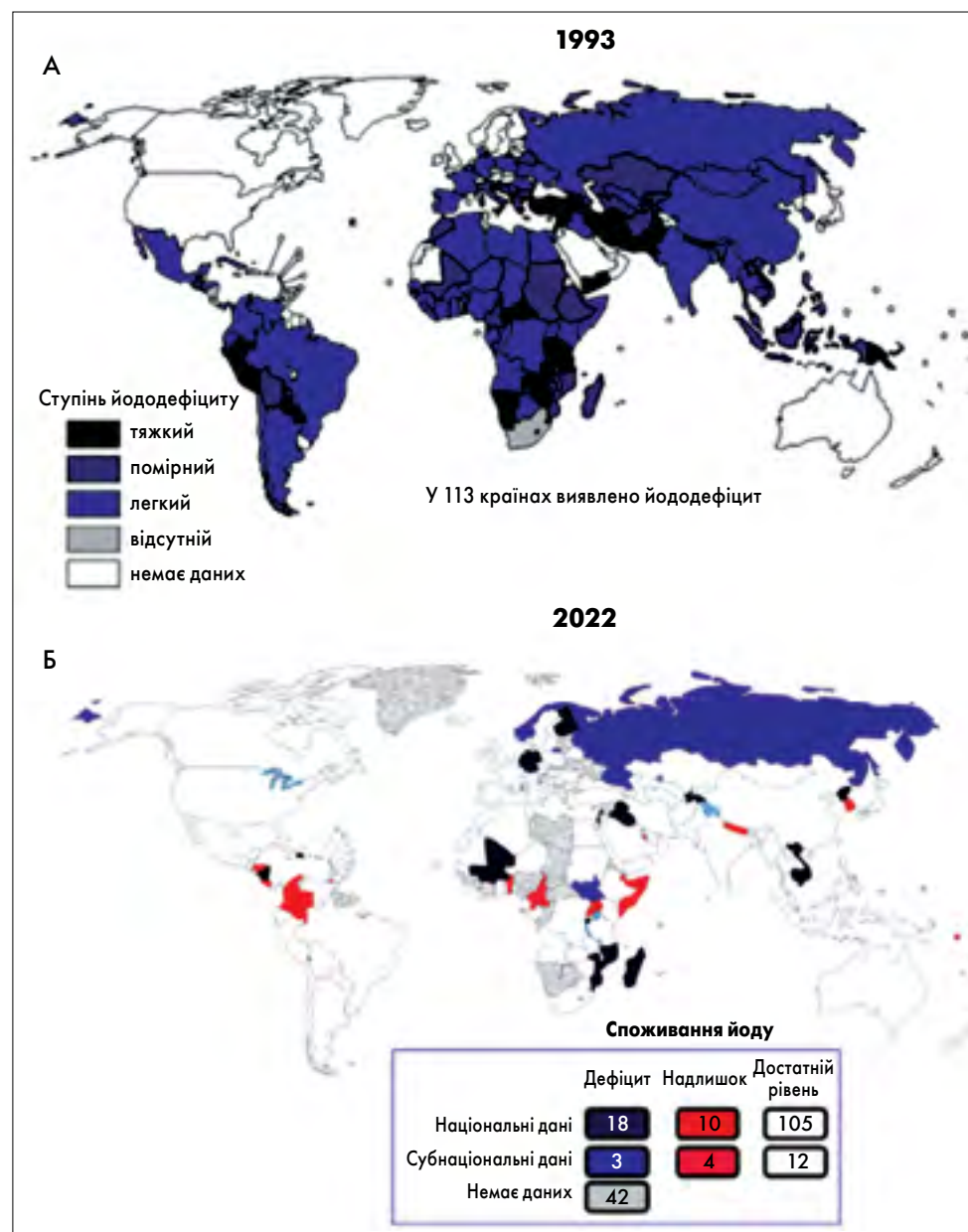


Рис. 2. Глобальний йодний статус у 1993 (А) і 2022 (Б) роках. Дані ВООЗ та Глобальної мережі з профілактики дефіциту йоду. Дані за 1993 рік отримані з досліджень, в яких частоту зоба оцінювали за допомогою пальпації. Дані за 2022 рік отримані на основі споживання йоду в загальній популяції, оціненого за середньою концентрацією йоду в сечі в дослідженнях за участю дітей шкільного віку, проведених у 2005-2021 роках.

Вивчення білка, який захищає клітини підшлункової залози, може створити новий напрям діабетології

Незважаючи на відмінності між цукровим діабетом (ЦД) 1 і 2 типів, ці патології мають спільні ознаки, наприклад запалення клітин, що виробляють інсулін. Дослідники з Лундського університету у Швеції вивчили білок під назвою СЗ, який відіграє центральну роль в імунній системі організму. Компонент комплексу 3 (СЗ) є центральною молекулою каскаду комплексу, яка є важливою для вродженого імунітету. Білок виділяється з клітин і у великій кількості міститься в крові. Дослідження в Proceedings of the National Academy of Sciences показує, що білок СЗ усередині клітин захищає клітини, які виробляють інсулін, від ушкодження та смерті. Більшість досліджень ЦД спрямовані на вивчення того, що відбувається в разі руйнування клітин, які виробляють інсулін. Нині вчені зосередилися на вивченні того, що захищає ці клітини.

Уже відомо, що інтерлейкін-1 типу β (IL-1β) може спричинити запалення та ушкодження клітин, що виробляють інсулін. Нове дослідження показує, що саме внутрішньоклітинний СЗ захищає клітини підшлункової залози від ушкоджувального впливу IL-1β. У довгостроковій перспективі знання про СЗ можна використовувати для створення нових методів лікування, спрямованих на захист клітин, таких як застосування стовбурових клітин для лікування діабету обох типів. Дослідники культивували клітини щурів, що виробляють інсулін.

Використовуючи генні ножиці CRISPR/Cas9, науковці створили структури, які або не мали СЗ, або виробляли лише внутрішньоклітинну форму білка. Потім вони виявили, що клітини без СЗ більш сприйнятливі до шкідливого впливу IL-1β, тоді як клітини, що містили СЗ, були захищені. Подальші дослідження показали, що внутрішньоклітинний СЗ запобігає IL-1β-індукованій загибелі β-клітин підшлункової залози шляхом взаємодії та інгібування Fyn-пов'язаної кінази (FRK), яка бере участь у відповіді β-клітин на цитокіни. Крім того, ці висновки було підтверджено збільшенням загибелі клітин у мишей без СЗ. Отже, нові дані вказують на те, що між FRK і цитозольним СЗ існує функціональний цитопротекторний зв'язок.

Джерело: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2312621121>

Діабет 2 типу більше не є перешкодою, аби стати живим донором нирки

Мережа закупівлі та трансплантації органів оновила критерії для живих донорів, завдяки чому пацієнти з діабетом 2 типу мають право пожертвувати нирку. Це знаменує «значну зміну» критеріїв для живих донорів нирок, каже Наїм Ісса, доктор медичних наук, нефролог і спеціаліст із трансплантації клініки Мейо. «Така зміна політики може стати порятунком для деяких людей із термінальною стадією захворювання нирок, надаючи їм більше шансів на успішну трансплантацію та поліпшення якості життя», – зазначає він. Комплексний Центр трансплантації клініки Мейо є найбільшим у США.

Майже 89 тис людей у США очікують своєї черги на трансплантацію нирки, яка може врятувати життя. Тривалість очікування нирки від померлого донора в середньому становить від трьох до п'яти років. Ті, хто отримує нирку від живих донорів, мають кращі результати, каже Шеннен Мао, доктор медичних наук, хірург-трансплантолог клініки Мейо. «Люди, які потребують трансплантації нирки, як правило, отримують трансплантацію від живого донора набагато швидше, ніж від мертвого, уникаючи багаторічного діалізу та пов'язаних із ним ускладнень, – говорить Мао. – У середньому нирка від живих донорів також зберігається довше, ніж від померлих».

Історично людям із ЦД заборонялося бути живими донорами нирок, оскільки діабет може спричинити захворювання нирок. Хворі на ЦД 1 типу не можуть бути живими донорами нирок. Національна політика дозволяє людям із діабетом 2 типу пожертвувати нирку, якщо немає доказів ушкодження органів або неприйнятної ризику ускладнень протягом життя. Центр трансплантації клініки прийняв власну суворішу політику, щоби мінімізувати потенційні ризики для донора. Аби стати донорами, пацієнти клініки із ЦД 2 типу окрім національних критеріїв мають відповідати деяким особливим вимогам:

- Вік 60 років або старше.
- Діабет добре контрольований, до того ж пацієнт не має використовувати інсулін.
- Пацієнт старше 65 років приймає до двох пероральних препаратів для лікування діабету.
- Відсутність зайвої ваги.
- Відсутність в сімейному анамнезі захворювання нирок.

Такі критерії, як вікові обмеження, вимоги до ваги та відсутність сімейного анамнезу захворювань нирок, допомагають пом'якшити довгострокові ризики для здоров'я донорів. Головне зобов'язання лікарів – захистити здоров'я донорів, одночасно розширюючи можливості трансплантації. Клініка Мейо також проводить постійні дослідження, щоби відстежувати та оцінювати вплив цих змін політики на довгострокові результати життя літніх донорів.

Джерело: <https://newsnetwork.mayoclinic.org/>

Малоінвазивна процедура може бути альтернативою операції на щитоподібній залозі

Згідно з результатами дослідження, опублікованого в журналі Radiology, при лікуванні папілярної карциноми щитоподібної залози (ЩЗ) мікрохвильова абляція (МХА) супроводжувалася меншою частотою ускладнень і забезпечувала кращу виживаність без прогресування захворювання, ніж хірургічне втручання. Найпоширеніший тип новоутворення ЩЗ, папілярний рак ЩЗ (ПРЩЗ), часто (приблизно від 23,5 до 60% випадків) має мультифокальний характер, що означає наявність двох і більше горбків або вузликів. Мультифокальний ПРЩЗ часто лікують за допомогою хірургічної резекції, коли залозу частково або повністю видаляють хірургічним шляхом. Таке втручання може вплинути на якість життя пацієнта через утворення рубців, необхідність довічної гормональної терапії та можливі ускладнення, наприклад постійну захриплість або порушення функції ЩЗ. МХА – мінімально інвазивна процедура, яка використовує тепло для знищення пухлин, сьогодні перебуває на стадії попереднього дослідження і може стати життєздатною альтернативою хірургічному втручанню для багатьох пацієнтів.

МХА – це форма термічної абляції, під час якої застосовують електромагнітні хвилі в енергетичному спектрі від 300 МГц до 300 ГГц для нагрівання тканин. Коливання полярних молекул призводить до нагрівання внаслідок тертя, що в кінцевому підсумку спричиняє некроз тканин у солідних пухлинах. Раніше метод використовували для лікування і/або паліації солідних пухлин у пацієнтів із неоперабельними випадками, проте зараз учені розглядають можливість ширшого використання МХА.

Дослідники спостерігали за 682 пацієнтами з мультифокальним ПРЩЗ I стадії, яким проводили МХА або хірургічне втручання в 10 центрах у Китаї в період із травня 2015 року по грудень 2021 року. За 229 пацієнтами в групі МХА і 453 пацієнтами в групі хірургічної резекції спостерігали в середньому протягом 20 і 26 міс відповідно. МХА була пов'язана з такими самими показниками виживаності без прогресування, як і хірургічне втручання (п'ятирічний період виживання: 77,2 проти 83,1% відповідно), але з меншою кількістю ускладнень і більшим потенціалом для збереження функції ЩЗ. Малоінвазивна процедура супроводжувалася меншою втратою крові, потребувала меншої довжини розрізу та меншої тривалості процедури і госпіталізації. Постійну захриплість (2,2%) і гіпарпаратиреоз (4,0%) спостерігали лише в групі хірургічної резекції.

Джерело: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.230459>

Препарат – кандидат для успішної боротьби з жировою хворобою печінки

Стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією (MASLD), – назва, прийнята у 2023 р. для стану, раніше відомого як неалкогольна жирова хвороба печінки (NAFLD). Цей стан діагностують, коли відбувається надмірне накопичення жиру в печінці (стеатоз) і наявний принаймні один метаболічний чинник ризику, як-от ожиріння та ЦД 2 типу, надмірна вага, метаболічний синдром, дієта з високим вмістом фруктози, літній вік. Патологія може прогресувати до розвитку фіброзу і стеатогенного цирозу печінки та спричинити гепатоцелюлярну карциному.

У відповідь на нагальну потребу в ефективних методах лікування MASLD дослідники під керівництвом професора Джин Хі Ана з Науково-технологічного інституту Кванджу (Південна Корея) розробили сполуку 11с, новий периферичний антагоніст 5-HT 2A, серотонінового рецептора. 11с демонструє багатообіцяючі властивості, надійну біологічну активність і сприятливий профіль безпеки. Ретельні аналізи виявили значне зниження маркерів запалення та фіброзу, що свідчить про потужну протизапальну і протифіброзну дію сполуки. Ця комплексна дія, спрямована як на запалення, так і на фіброз, є важливим кроком уперед у лікуванні MASLD.

Крім терапевтичного потенціалу сполука 11с демонструє чудовий профіль безпеки, виявляючи стабільність у гепатоцитах і плазмі, мінімальну цитотоксичність і низьке інгібування цитохрому P450. Цитохроми P450 – велика група ферментів, які каталізують реакції окиснення органічних речовин (ліпідів і стероїдних гормонів), а також фармацевтичних препаратів та інших токсичних сполук. Заслужують на увагу фармакокінетичні характеристики нового препарату: його біодоступність у разі перорального прийому становить понад 60%.

Після завершення успішного доклінічного дослідження сполука 11с тепер стоїть на порозі вирішальної віхи – першої фази клінічних випробувань. Ця фаза обіцяє виявити ефективність сполуки на людях, надаючи інформацію, яка може змінити профіль лікування метаболічних розладів. Успішний результат цих випробувань може стати початком зміни парадигми в цій галузі.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-44874-3>

Експериментальний препарат може суттєво знизити рівень тригліцеридів у крові

Гіпертригліцеридемія, або високий рівень ліпідів у крові, підвищує ризик серцевого нападу, інсульту та гострого панкреатиту. Наявні на сьогодні ліки, у тому числі статини, езетиміб, фібрати та рецептурні омега-3 жирні кислоти, як правило, знижують рівень тригліцеридів на 10-40%. Ці методи лікування допомагають, але їх недостатньо для запобігання серцево-судинним захворюванням в усіх пацієнтів. Як показало нове дослідження, експериментальне лікування новим препаратом може ще більше знизити рівень тригліцеридів у крові. Результати були представлені на щорічній науковій сесії та виставці Американського коледжу кардіології у 2024 р. та одночасно опубліковані у New England Journal of Medicine.

Олезарсен – це олігонуклеотид, який пригнічує АРОС3, ген, пов'язаний із вищими рівнями тригліцеридів, шляхом націлювання на його мРНК. Аполіпопротеїн С-III (АРОС3), який синтезується переважно в печінці та меншою мірою в кишечнику, підвищує рівень тригліцеридів у плазмі за участю кількох механізмів, зокрема інгібування ліпопротеїніпази та зниження печінкового кліренсу багатих на тригліцериди ліпопротеїнів. Варіанти втрати функції АРОС3 пов'язані зі зниженням рівня тригліцеридів і меншими ризиками серцево-судинних захворювань.

Для участі в дослідженні рандомізували 154 дорослих із гіперліпідемією середнього або тяжкого ступеня, які отримували 50 мг олезарсену, 80 мг олезарсену або плацебо. Ліки вводили підшкірно кожні 4 тиж упродовж року. Олезарсен знижував рівень тригліцеридів на 49% при дозі 50 мг і на 53% при дозі 80 мг, якщо порівняти з плацебо. Експериментальний препарат також знижував рівні аполіпопротеїну В і холестерину низької щільності, які беруть участь в утворенні бляшок, на 18-18,5% і 23-25% відповідно.

Оцінка ключових результатів безпеки передбачала моніторинг порушення функції нирок, кількості тромбоцитів і рівнів печінкових ферментів, а також побічних реакцій. Жодних побічних дій виявлено не було. Ці результати вказують на те, що націлювання на мРНК АРОС3 є новим підходом до зниження рівня тригліцеридів із метою потенційного зниження ризику серцевого нападу та інсульту.

Джерело: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2402309>

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!



Йодомарин®

калію йодид



ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності^{1,2}
- у період годування груддю^{1,2}
- у дорослих та дітей^{1,2}

Інформація про безрецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я, медичних і фармацевтичних працівників.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг, або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вузлів щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетиформний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузлів автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду у дозованих дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад,

як риніт, спричинений йодом, бульозна або туберозна йододерма, ексфолювативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування лікарських засобів Йодомарин® 100 і Йодомарин® 200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймати після їди та залити достатньою кількістю рідини, наприклад, склянкою води. Немовлятам та дітям до 3-х років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 р. № 2237, РП № UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 р. № 450, РП № UA/0156/01/02, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

*За результатами роздрібного аудиту Sale Out Системи дослідження фармацевтичного ринку «Pharmxplorer», продажі брендів з урахуванням маркетингової організації за 2023 рік включно серед препаратів, які відносяться до АТС код (3) Н03С ПРЕПАРАТИ ЙОДУ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ в Україні, в натуральному вираженні (упаковки) та в грошовому вираженні (тис.грн.). Згідно з «База даних «Pharmxplorer» ©ТОВ «Проксіма Рісерч» 2009-2024». Доступні за посиланням: <https://pharmxplorer.com.ua/>

UA-Jod-02-2024-V1-Press. Останній перегляд 26.01.2024.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 р. № 2237, РП № UA/0156/01/01.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 р. № 450, РП № UA/0156/01/02.



Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмБХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**