



## Діабетологія

## Тиреоїдологія

## Метаболічні розлади

№ 3 (67) 2024 р.

12 750 примірників\*  
Передплатний індекс 37632



Актуально

Всесвітній день боротьби з діабетом: що треба знати про хворобу

Читайте на сторінці 6



Доктор медичних наук

Юлія Булдігіна

Алгоритм менеджменту дисфункцій щитоподібної залози

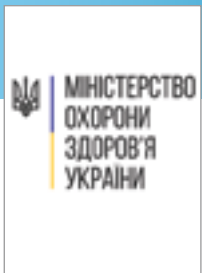
Читайте на сторінці 19



Клінічна настанова

Хвороба Гоше

Читайте на сторінці 12



Клінічний протокол

Цукровий діабет 2 типу в дорослих

Читайте на сторінці 23



# Сіофор<sup>®</sup> XR

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

## Розширення ваших можливостей в лікуванні цукрового діабету 2 типу<sup>1</sup>

▶ Один раз на добу<sup>1</sup>

▶ 24-годинна дія<sup>1</sup>

▶ Пролонговане вивільнення<sup>1</sup>



СІОФОР<sup>®</sup> XR 1000, СІОФОР<sup>®</sup> XR 500<sup>1</sup>

**Склад:** діюча речовина: метформіну 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 дієта і фізичні навантаження не забезпечують адекватний глікемічний контроль.  
Лікарський засіб СІОФОР<sup>®</sup> 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  $\geq 90$  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<sup>®</sup> XR 500 1 раз на добу під час вживання їжі ввечері.

на добу під час вживання їжі ввечері.

• Через 10–15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози в крові. Максимальна рекомендована доза препарату СІОФОР<sup>®</sup> 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: зневодження 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<sup>®</sup> XR 1000, були подібними за природою та ступенем тяжкості до таких у пацієнтів, які застосовували препарат СІОФОР<sup>®</sup> (із негайним 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.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Глінікер Вер 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<sup>®</sup> XR 500 та Сіофор<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> XR 500 та Сіофор<sup>®</sup> XR 1000, затверджені Наказом МОЗ України №937 від 23.05.2023. 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

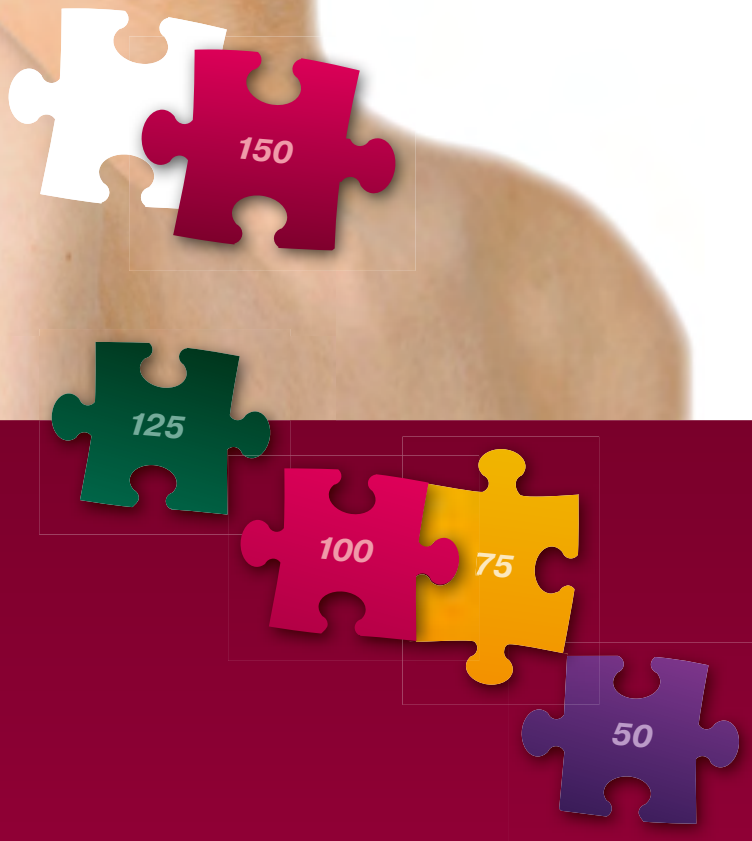


# L-ТИРОКСИН

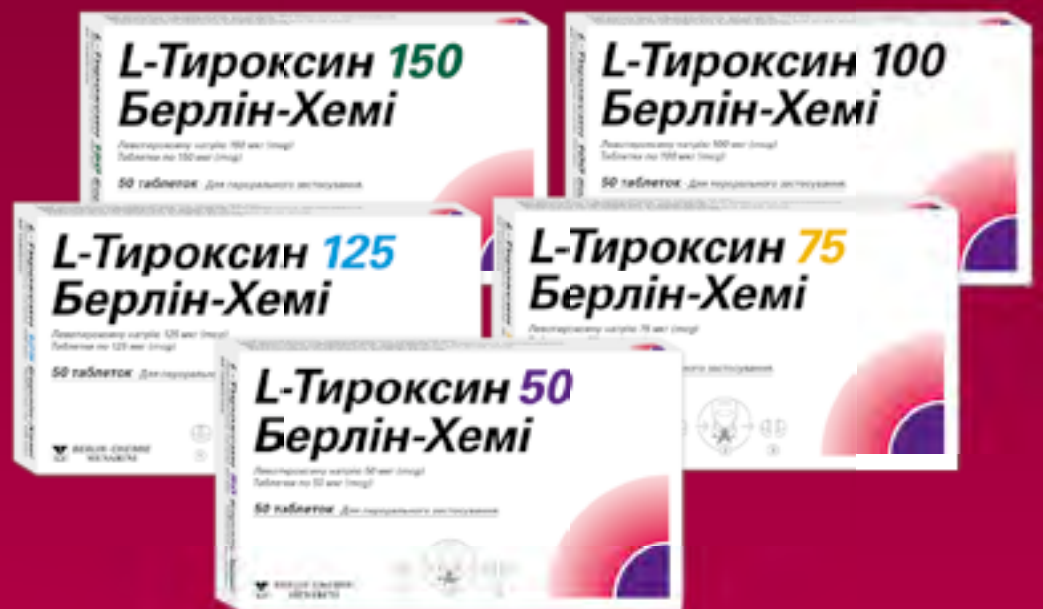
Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



**Стабільність дози<sup>5</sup>  
проти гіпотиреозу<sup>1-4</sup>**



## СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарських засобів

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

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

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

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

### Склад:

діюча речовина: levothyroxine sodium; 1 таблетка містить левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг; 1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг; 1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг; 1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг; допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгліколят (тип А), гліцериди довголанцюгові парціальні.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

### Показання.

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ: доброякісний зоб з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

### Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане (більш детальна інформація щодо застосування у період вагітності або годування груддю наведена в розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

### Побічні реакції.

Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при надто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлен-

ня про розвиток анафілактичного шоку. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/75/100/125/150 БЕРЛІН-ХЕМІ.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/01 і № UA/8133/01/02 від 12.10.2020 р. № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/05 від 12.10.2020 р. № 2313, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

1. Інструкція для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/02 та № 8133/01/01.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/03.
3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/04.
4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/05.
5. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA-Thy-01-2024-V1-Press. Останній перегляд 02.02.2024.



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

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



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**



# Гіпотиреоз: труднощі визначення зв'язку симптомів із першопричиною

Поширеність гіпотиреозу (ГТ) у світовій популяції становить 0,3-3,7% у США та 0,2-5,3% у Європі [1]. Приблизно 12% дорослого населення страждають на субклінічний ГТ (СГТ) [2, 3]. Діагностика та лікування СГТ традиційно вважалися доволі простими, проте при більш детальному розгляді залишається низка невіршених питань, і задоволеність пацієнтів від лікування часто не є оптимальною. [4].

**Ключові слова:** гіпотиреоз, субклінічний гіпотиреоз, гормони щитоподібної залози, левотироксин.

Труднощі визначення зв'язку симптомів із першопричиною можуть бути зумовлені декількома факторами. По-перше, загальні симптоми явного ГТ, у тому числі збільшення ваги і втома, є неспецифічними і можуть бути наслідком чинників, відмінних від дефіциту гормонів щитоподібної залози (ЩЗ). У цьому разі можна очікувати, що замісна терапія гормонами ЩЗ буде менш ефективною.

По-друге, як показало нещодавно проведене дослідження, пацієнти із СГТ відчувають симптоми захворювання ЩЗ так само часто, як і особи з еутиреозом. Це може пояснити, чому після замісної терапії левотироксином (ЛТ4) у цій групі пацієнтів часто не вдається досягти бажаного полегшення симптомів [5].

По-третє, впродовж останніх десятиліть стало зрозуміло, що вплив захворювання ЩЗ на якість життя є важливим аспектом хвороби, який найліпше досліджувати за результатами, про які повідомляють пацієнти (patient-reported outcomes; PRO): це якість життя, пов'язана з ЩЗ, про яку повідомляють пацієнти (ThyPRO), тоді як «класичні» симптоми ГТ можуть бути менш надійними для оцінки статусу функції ЩЗ [6]. Вплив первинного ГТ на якість життя був нещодавно розглянутий Hegedüs та співавт. [7].

Отже, не дивно, що метод PRO все частіше використовують у клінічній практиці з метою поліпшення клінічної допомоги. Систематичне застосування PRO може посприяти поліпшенню комплаєнсу і підвищенню ефективності лікування та якості життя. Вирішальним фактором, який сприяє оптимальному веденню пацієнта та оцінці симптомів ГТ, є рівень гормонів ЩЗ в плазмі крові, зокрема ключова роль як у діагностиці, так і в лікуванні належить тиреотропному гормону (ТТГ) та вільному тироксину (вТ4). Лікарі покладаються виключно на підвищений рівень ТТГ у плазмі крові та зниження концентрації вТ4 як ключові біохімічні критерії для діагностики явного первинного ГТ, тоді як встановлення діагнозу СГТ базується на підвищеному рівні ТТГ з концентрацією вТ4 у межах контрольного інтервалу.

Іншим складним аспектом біохімічного моніторингу є невизначеність щодо оптимального цільового діапазону рівня ТТГ і вТ4 під час замісної терапії гормонами ЩЗ. Крім того, залишається сумнівним питання щодо достовірності відображення статусу гормонів ЩЗ в тканинах на основі концентрації ТТГ і вТ4 в плазмі крові. Зрештою, біохімічна складова діагностики може становити труднощі в конкретних ситуаціях, таких як вагітність, нетиреоїдні захворювання, похилий вік і ГТ центрального генезу. У цьому короткому огляді висвітлено зазначені вище питання з посиланням на останні публікації.

## Інтерпретація симптомів у діагностиці та лікуванні явного ГТ

Явний ГТ визначається за умови високого рівня ТТГ у поєднанні з низькою концентрацією вТ4. Загальними симптомами ГТ в дорослих є втома, млявість, непереносимість холоду, збільшення ваги, закрепи і сухість шкіри, при цьому клінічні прояви можуть значно варіювати залежно від віку, статі та часового інтервалу між появою симптомів захворювання та встановленням діагнозу [9]. Важливим є факт, що ці симптоми для діагностики ГТ є неспецифічними. У популяційному дослідженні типу «випадок-контроль» пацієнти з ГТ страждали переважно від втоми (81%), сухості шкіри (63%) і задишки (51%). Серед 34 досліджених симптомів лише 13 виявилися статистично значущими переважаючими при ГТ. Жоден із 34 симптомів, пов'язаних із ГТ, не може бути використаний для виявлення пацієнтів із цим захворюванням [10]. Загалом, такі висновки ускладнюють визначення першопричини симптомів.

Однак якщо явний ГТ не лікувати, він може мати наслідки для більшості органів та систем організму, у тому числі для серцево-судинної системи: підвищення судинного опору, зниження серцевого викиду та функції

лівого шлуночка, а також до змін низки показників серцево-судинної скоротливості [1]. Детально проведене дослідження продемонструвало, що дифузне ураження міокарда є доволі поширеним явищем у хворих на ГТ [11]. Ураховуючи неспецифічність симптомів ГТ, потенційно шкідливі наслідки явного ГТ для функції життєво важливих органів і доступність дешевого та надійного діагностичного тесту на ТТГ, було прийнято рішення навіть за незначної підозри на ГТ проводити дослідження рівнів гормонів ЩЗ. Імовірно, це сприяло нинішній ситуації, коли ЛТ4 є одним із найпопулярніших препаратів, який призначають навіть за нормальних результатів дослідження функції ЩЗ [12]. У гайдлайнах наполегливо рекомендують призначати лікування всім пацієнтам із поєднанням високих концентрацій ТТГ і низьких концентрацій вТ4, незалежно від наявності/відсутності симптомів.

Хоча зазвичай замісна терапія вважається пожиттєвою, є випадки її успішного припинення. Burgos та співавт. провели систематичний огляд і метааналіз клінічних результатів після припинення замісної терапії ГТ за участю 1103 пацієнтів [13]. Несподіванкою був той факт, що приблизно в третині пацієнтів, які припиняли лікування гормонами ЩЗ, залишався еутиреоїдний стан під час подальшого спостереження. Пацієнти з попереднім діагнозом явного ГТ мали менше шансів на збереження еутиреоїдного стану (11,8%), ніж пацієнти з попереднім діагнозом СГТ (35,6%). Таким чином, для запобігання надмірному лікуванню може бути виправданою раціональною організована методика ведення пацієнтів, щоб допомогти клініцистам переглянути потребу в призначенні левотироксину.

## Інтерпретація симптомів при діагностиці та лікуванні СГТ

У чималій кількості пацієнтів СГТ розвивається безсимптомно, але решта повідомляє про симптоми явного ГТ частіше, ніж контрольна група з еутиреозом; ці симптоми зазвичай виражені слабше, ніж у пацієнтів з явним ГТ [5, 14, 15]. У певній кількості досліджень було продемонстровано підвищену частоту симптомів депресії, зниження якості життя, когнітивних функцій і пам'яті в пацієнтів із СГТ, в інших дослідженнях повідомляли про втому, м'язову слабкість, збільшення ваги, непереносимість холоду та закрепи [16-19]. Оскільки рівень ТТГ у плазмі нормалізується без лікування в майже 46% пацієнтів із СГТ і помірним його підвищенням, треба виключати транзиторне підвищення ТТГ шляхом повторного дослідження через 2-3 міс [20]. Крім СГТ внаслідок легкого захворювання ЩЗ рівень ТТГ може бути дещо підвищений у результаті циркадного ритму, ожиріння або рідкісних мутацій рецептора ТТГ, що не завжди потребує лікування левотироксином [21, 22].

У масштабному популяційному датському дослідженні спектра симптомів при СГТ пацієнти, в яких результати дослідження функції ЩЗ свідчили про СГТ, не відчували симптомів захворювання ЩЗ частіше, ніж особи з еутиреозом. Необхідно зазначити, що визначена концентрація ТТГ не впливала на оцінку симптомів. Найбільша різниця в симптомах була між пацієнтами із супутніми захворюваннями та без них. Автори дійшли висновку, що клініцистам потрібно зосередитися на супутніх захворюваннях у хворих на СГТ, а не очікувати полегшення симптомів після призначення замісної терапії ЛТ4 [5]. Узгоджуючись із цими спостереженнями, у проспективно спланованому аналізі даних двох клінічних випробувань за участю пацієнтів віком старше 80 років із СГТ лікування ЛТ4 не було суттєво пов'язане з поліпшенням симптомів ГТ або втоми, якщо порівнювати з плацебо.

Результати цих спостережень свідчать проти рутинного використання ЛТ4 для лікування СГТ в зазначеній віковій групі [23]. З іншого боку, нещодавно проведене дослідження Shao та співавт. показало, що

метаболічний профіль пацієнтів із явним ГТ був подібним до такого пацієнтів із СГТ [24]. Це свідчить про те, що деякі пацієнти із СГТ за відсутності лікування можуть демонструвати профіль ризику ураження органів і систем, подібний до такого в пацієнтів з явним ГТ, і можуть мати користь від лікування ЛТ4. Однак поки не встановлено, як цей метаболічний профіль реагує на лікування ЛТ4.

На підставі згаданих вище клінічних досліджень виникли деякі суперечки щодо лікування СГТ.

У керівних настановах Європейської тиреоїдної асоціації (ЕТА) й Американської тиреоїдної асоціації (АТА) йдеться про лікування СГТ за допомогою ЛТ4 за рівня ТТГ  $\geq 10$  мМО/л або ТТГ  $\geq 4-4,5$  мМО/л у поєднанні із симптомами і/або супутніми захворюваннями, з урахуванням віку [25, 26].

Концентрація ТТГ  $\geq 10$  мМО/л, імовірно, була пов'язана з несприятливими серцево-судинними наслідками та підвищенням смертності [27].

У своїй дискусійній статті Peeters і Brito зазначили, що ведення пацієнтів із СГТ і легкими симптомами залишається дилемою [29]. З одного боку, бездіяльність і відсутність дій щодо корекції відхилень лабораторних показників може бути прийнята пацієнтом як недбалість, але, з іншого боку, те саме можна сказати і про дії за результатами лабораторних досліджень без надання належної допомоги пацієнту і полегшення симптомів. Для того щоб зупинити подальше зростання частоти не потрібних призначень ЛТ4, ті самі автори виступають за більш сумлінне дотримання поточних рекомендацій наукових товариств і наголошують на необхідності того, щоб клініцисти ставали кращими експертами в лікуванні симптомів без чіткого патологічного кореляту, особливо в разі незначного підвищення рівня ТТГ [29].

За відсутності повного розуміння патофізіології та значення легких симптомів в осіб із СГТ пацієнт і клініцист можуть обрати проведення 6-місячного пробного лікування ЛТ4. Потрібно періодично проводити повторну оцінку симптомів і припинити лікування, коли користь стає неочевидною [26].

## Стіійкі симптоми в пацієнтах, які приймають левотироксин

Незважаючи на концентрації ТТГ в межах контрольного діапазону, 5-10% пацієнтів із ГТ, які отримують ЛТ4, повідомляють про погіршення психологічного стану, депресію або тривогу [30]. Крім того, наявність так званого мозкового туману у хворих на ГТ, які отримували ЛТ4, є добре відомим явищем [31]. В основі невідповідності між нормальними результатами лабораторних досліджень і постійними симптомами можуть лежати декілька механізмів. Упродовж останніх десятиліть низка досліджень зосереджувалися на з'ясуванні ролі низького рівня трийодтироніну (Т3) під час лікування за допомогою ЛТ4. Припущення полягає в тому, що лише замісної терапії ЛТ4 недостатньо, оскільки це призводить до низьких/низько-нормальних рівнів вТ3 і високих концентрацій вТ4 за концентрацій ТТГ у референтному діапазоні [32]. Крім того, нещодавно проведене дослідження, в основі якого лежав аналіз співвідношення концентрацій FT4, Т3 і ТТГ у пацієнтів, що отримували ЛТ4, продемонструвало таке – дози ЛТ4, які сильно модифікували концентрації вТ4 і ТТГ у сироватці крові, лише мінімально впливали на концентрацію Т3 у сироватці [33]. Після проведення декількох досліджень додаткових переваг комбінованого лікування ЛТ4 і ЛТ3 так і не було виявлено чіткої користі ЛТ3 [34]. Проте необхідно зазначити, що в цих дослідженнях використовували різні

Продовження на стор. 4.



# Гіпотиреоз: труднощі визначення зв'язку симптомів із першопричиною

Продовження. Початок на стор. 3.

співвідношення LT4/T3, які в деяких випадках були недостатньо ефективними та мали різні первинні кінцеві точки. Нещодавно було опубліковано консенсусну заяву для керівництва розробкою майбутніх клінічних випробувань комбінованої терапії LT4/T3. Сподіваємося, що результати таких досліджень зі змінами дизайном будуть корисними для пацієнтів і допоможуть розробити майбутні рекомендації стосовно замісного лікування гормонами ЩЗ [34].

У нещодавно опублікованій оглядовій статті, присвяченій стійким симптомам у пацієнтів, які отримували LT4, наголошується на важливості і недостатньому висвітленні інших пояснень, окрім теорії низького рівня T3 [35]. Наприклад, стійкі симптоми можуть бути наслідком випадкового поєднання пролікованого ГТ з діагнозом «Соматичні симптоми та пов'язані з ними розлади» (Somatic Symptom and Related Disorders, SSRD). Терміном SSRD позначають стійкість фізичних симптомів разом із фізіологічними проблемами, вагомими функціональними порушеннями та високими витратами на медичне обслуговування. До того ж певну роль можуть відігравати додаткові ефекти аутоімунітету. На перший погляд, ця теорія була підтверджена дослідженням, де було показано, що пацієнти, які отримували LT4 і в яких були постійно високі рівні антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО), частіше мали стійкі симптоми, що значуще поліпшилися після тиреоїдектомії. Проте контрольної групи для хірургічного втручання не було [36]. Нещодавно проведений метааналіз не зміг виявити зв'язок між наявністю АТ-ТПО і стійких симптомів, хоча було зроблено припущення про взаємозв'язок між наявністю АТ-ТПО і зниженням якості життя [37]. Ба більше, (невиявлені) супутні аутоімунні захворювання, постійне вживання ліків, спосіб життя і завищені очікування також можуть відігравати певну роль у персистенції симптомів.

Урешті-решт, під час лікування рівні ТТГ і вТ4 у плазмі крові можуть не повністю відображати концентрацію гормонів ЩЗ в тканинах, оскільки їх біодоступність може дещо відрізнятися для кожного органа-мішені, що, своєю чергою, може призвести до невідповідності концентрацій гормонів ЩЗ у плазмі і симптомів у пацієнтів, які отримують LT4.

У збірці статей на тему «Оновлене визначення гіпотиреозу: ключ до лікування, орієнтованого на пацієнта» Salas і Bianco виступають за використання рівня (вільного) трийодтироніну вТ3 під час лікування, оскільки результати кінетичних досліджень показали, що рівні вТ3 в плазмі дають змогу точно передбачити вміст Т3 у тканинах і Т3-сигналювання в більшості тканин, за винятком мозку [38]. Беручи до уваги прямий зв'язок між вмістом Т3 у плазмі і тканинах і передаванням Т3-сигналу більшості тканин, автори припускають, що клініцистам, які займаються лікуванням пацієнтів із ГТ, треба зосередити увагу на моніторингу рівнів вТ3 у плазмі на додачу до ТТГ. Незважаючи на те що низка симптомів ГТ, у тому числі стійкі до лікування, мають мозкове походження, оцінка статусу ГТ у мозку все ще залишається важким завданням. В одному дослідженні з використанням функціональної МРТ у групі пацієнтів, які тривалий час отримували LT4, і в пацієнтів з еутиреозом не було виявлено жодних когнітивних або нервових змін, за умови, що на поточний стан настрою не впливають нейронні мережі, пов'язані з депресією [39].

Однак, оскільки було виявлено зв'язок між аутоімунною активністю і тривалістю лікування з одного боку і депресією та зумовленими ГТ змінами структури та функції мозку з іншого, автори дійшли висновку, що необхідні додаткові дослідження з використанням функціональних візуалізаційних методів дослідження мозку для відтворення і розширення дослідних робіт, присвячених залишковим скаргам, попри біохімічно адекватне лікування в пацієнтів із тиреоїдитом Хашимото. Бракує більших і масштабніших досліджень, і тому попит на них зростає.

## Симптоми після зміни виробника препарату левотироксину

Крім персистуючих симптомів захворювання ЩЗ під час терапії LT4 значуща кількість пацієнтів повідомляють про подібні симптоми після зміни виробника LT4. Зміна препарату одного виробника LT4 на інший

в еквівалентній дозі в багатьох пацієнтів може потребувати корекції дози. У поточних гайдлайнах не рекомендовано змінювати виробника LT4, при цьому наголошується, що в разі такої необхідності варто оцінювати концентрацію ТТГ через 6 тиж [41, 42]. Потрібно зазначити, що результати нещодавнього дослідження Brito та співавт. різнилися, оскільки не продемонстрували зміни концентрації ТТГ у сироватці крові після зміни виробника LT4 [43]. Таким чином, імовірно, що вплив зміни виробника LT4 на рівень ТТГ залежить від зміни конкретної торгової марки.

## Підводні камені при визначенні біохімічних показників у разі первинного СГТ

Як обговорювалося, лабораторні дослідження рівнів ТТГ і вТ4 наразі відіграють ключову роль для діагностики первинного ГТ та моніторингу застосування LT4. За підозри на первинний ГТ достатньо оцінити рівень ТТГ у плазмі, який, як вважають, забезпечує певне уявлення про функціональний статус ЩЗ. Щоб відрізнити явний первинний ГТ від СГТ, необхідним є додаткове визначення концентрації вТ4 у плазмі, яка, для підтвердження діагнозу явного ГТ, має бути нижчою за нижнє референтне значення.

Як вже зазначалося вище, у поточних гайдлайнах АТА й ЕТА рекомендовано лікувати СГТ за допомогою LT4, якщо рівень ТТГ становить  $\geq 10$  мМО/л або  $\geq 4-4,5$  мМО/л у поєднанні із симптомами і/або супутніми захворюваннями, з урахуванням віку [25, 26].

Як уже зазначалося, оцінка та інтерпретація симптомів можуть бути пов'язані з певними труднощами. Таким чином, лабораторні дослідження мають бути надійними, а контрольні діапазони – правильно інтерпретовані, оскільки це є основою для прийняття рішень щодо визначення лікування. Концентрації ТТГ і вТ4 здебільшого визначають у клінічних лабораторіях із застосуванням автоматизованих імунологічних аналізів (ІА). Важливо розуміти, що рівні гормонів вимірюють за допомогою ІА різних виробників. ІА не є стандартизованими і мають різні референтні діапазони, тому результати, отримані за допомогою ІА одного виробника, не можна безпосередньо порівнювати з результатами, отриманими за допомогою ІА іншого виробника [44, 45]. Доволі незвичним є той факт, що в багатьох рекомендаціях згадують абсолютні порогові значення ТТГ без уточнення ІА, адже концентрація ТТГ може варіювати залежно від методу визначення. Хоча Комітет ІФСС зі стандартизації досліджень функції ЩЗ зробив крок до стандартизації вимірювань рівнів ТТГ, його ще не було впроваджено, і потрібна обережність при екстраполяції граничних значень, отриманих із різних лабораторій із різними ІА [44].

Те саме стосується інтерпретації рівня вТ4. Незважаючи на те що відмінностям у референтних значеннях рівнів вТ4 за різних ІА приділяють більше уваги, обізнаність у будь-якому випадку є необхідною. Крім того, більшість ІА для визначення рівня вТ4 добре працюють у масштабах здорових когорт, проте виникали труднощі в декількох групах, що характеризуються іншим складом крові, таких як вагітні жінки та пацієнти з прогресуючою нирковою недостатністю [46, 47].

Існує інша серйозна проблема, яка полягає в тому, що не завжди є об'єктивними показники однакових референтних діапазонів рівнів ТТГ і вТ4. Результати клінічних досліджень за участю пацієнтів з еутиреїдним станом, які приймали LT4, показали, що концентрації вТ4 у цій групі значно вищі та частіше перевищують верхній референтний показник, ніж в осіб, які не отримували LT4; це свідчить, що в описаній групі може бути встановлений вищий верхній референтний діапазон [32, 48, 49]. Крім того, концентрація вТ3 і співвідношення вТ3/вТ4 в цій групі нижчі за такі в пацієнтів, які не приймають LT4. Така тенденція, імовірно, більш виражена в пацієнтів з еутиреозом через відсутність будь-якого ендogenous продукування Т3. Тому виправданим є питання, чи достатні поточні референтні діапазони для осіб, які застосовують LT4. Як згадувалося раніше, Salas і Bianco припустили, що концентрації вТ3 можуть

відображати функціональний статус ЩЗ у пацієнтів, які отримували LT4, навіть краще, ніж рівні вТ4 [38]. З іншого боку, аналіз зв'язку між психологічним благополуччям і рівнями вТ4, вТ3 і ТТГ у великій групі пацієнтів, що отримували LT4, показав, що психологічне благополуччя корелює з рівнем вТ4, але не вТ3 [50]. Отже, оптимальний біохімічний моніторинг під час застосування гормонів ЩЗ все ще є предметом дискусій, а спеціалісти лабораторій та клініцисти мають визнати і взяти до уваги підводні камені щодо визначення та інтерпретації рівнів ТТГ і вТ4.

## Первинний ГТ в окремих групах

Діагностику і моніторинг первинного СГТ в окремих групах (пацієнтів) ускладнює та обставина, що ці групи не можна безпосередньо порівнювати зі здоровими когортами. І симптоми, і лабораторні показники можуть відрізнятися. Деякі з цих груп розглянуто нижче.

## Особи похилого віку

Симптоми ГТ і інтерпретація результатів лабораторних досліджень у людей похилого віку відрізняються. По-перше, літні пацієнти із СГТ мають менше симптомів, ніж пацієнти молодого віку з таким самим діагнозом [51-54]. Крім того, лікування СГТ за допомогою LT4 у літніх людей, імовірно, не виявляє позитивний вплив на якість життя та вторинні результати [55-58]. Обидва аспекти ускладнюють діагностику й лікування СГТ у цій групі. По-друге, референтні діапазони рівнів ТТГ в літніх людей дещо відрізняються, оскільки вміст ТТГ з віком зростає [59, 60]. Це може бути фізіологічним проявом старіння, що вказує на потребу в референтних діапазонах з урахуванням віку.

Сучасні рекомендації щодо СГТ, з урахуванням віку пацієнтів, не передбачають призначення LT4 за концентрації ТТГ  $< 10$  мМО/л в осіб старше 70 років [26, 62]. На нашу думку, СГТ та його лікування в людей похилого віку, імовірно, мають бути предметом індивідуального підходу та спільного прийняття рішень. З іншого боку, у разі явного первинного ГТ зазвичай рекомендується призначити LT4, оскільки загальна смертність при ГТ в літніх пацієнтів значно вища проти такої при еутиреозі [63]. Однак у людей віком  $\geq 80$  років, які не проживають у будинках престарілих, (суб)клінічна дисфункція ЩЗ не була пов'язана із серйозними функціональними наслідками або смертністю і тому може мати обмежене клінічне значення [64]. Інше дослідження показало навіть менший ризик госпіталізації в центри сестринського догляду і нижчий рівень смертності від усіх причин при підвищенні рівня ТТГ у пацієнтів старше 80 років [65]. У рекомендаціях АТА від 2012 року йдеться про застосування скорегованої верхньої межі рівня ТТГ у літніх людей, хоча конкретний вік і показання до лікування не згадуються [25].

## Вагітність

Явний і субклінічний ГТ під час вагітності можуть мати складний перебіг із кількох причин. Передусім, клінічна картина ГТ під час вагітності суттєво збігається з ознаками власне вагітності та симптомами, наявними в загальній популяції, що, своєю чергою, не дає можливості повністю на них покладатися [66, 67].

Крім того, симптоми ГТ не були пов'язані з рівнем ТТГ [68]. Оскільки неможливо повністю покладатися на симптоми, доцільно було би брати до уваги рівні ТТГ і вТ4, що є наступним викилком, оскільки концентрації ТТГ і вТ4 мають тенденцію змінюватися під час вагітності. Як правило, ТТГ дещо знижується впродовж першого триместру і підвищується – до кінця вагітності, тоді як вТ4 спочатку підвищується, а з другого триместру знижується. Це зумовлює інші референтні діапазони, аніж у невагітних [69].

Нещодавно проведене дослідження показало, що ІА завищують концентрації вТ4 у вагітних, тоді як ступінь завищення між кількома часто використовуваними ІА відрізняється [47]. Тому рекомендується, щоб референтні діапазони рівнів ТТГ і вТ4 для вагітних урахували не лише факт вагітності [69], а й, в ідеалі, триместр вагітності і вид застосованого ІА. Однак це ще не є стандартною ситуацією в клінічних лабораторіях,



що ускладнює діагностику й адекватне лікування ГТ у вагітних.

У гайдлайні ATA рекомендовано під час вагітності віднімати 0,5 мМО/л від нижньої контрольної межі рівня ТТГ, ця рекомендація нещодавно увійшла і до голандської настанови [70, 71]. З іншого боку, ЕТА радить або встановити в кожній лікарні референтні інтервали для кожного триместру, або використовувати такі верхні межі рівня ТТГ: перший триместр – 2,5 мОд/л; II триместр – 3,0 мОд/л; III триместр – 3,5 мОд/л [72].

Зрештою, оптимальна стратегія лікування вагітних із СГТ поки залишається темою для дискусії. Тому особливо важливим є досягнення міждисциплінарного консенсусу з цього питання [73].

### Синдром нетиреоїдного захворювання

Діагностика й лікування дисфункції ЩЗ у тяжкохворих пацієнтів часто є проблемою. Синдром нетиреоїдного захворювання (Non-thyroidal illness syndrome, NTIS) зі зниженням рівня вТ3 і парадоксально низьким рівнем ТТГ в пацієнтів без будь-якої патології ЩЗ вперше був виявлений у 1970-х роках як комплекс змін рівнів гормонів ЩЗ у плазмі, що виникає, імовірно, при будь-якій тяжкій хворобі. Відтоді NTIS залишається загадковим явищем не лише через стійкість зниження рівня вТ3 у плазмі, а й через його чітку кореляцію із захворюваністю та смертністю [74]. Під час діагностики NTIS є вірогідність стикнутися з труднощами. Особливо важко диференціювати тяжкий первинний ГТ і NTIS [75]. NTIS характеризується зниженням концентрації вТ3, а в разі тяжкого захворювання – зниженням концентрації вТ4 без супутнього підвищення концентрації ТТГ у плазмі. Замісна терапія LT4 не потрібна. З іншого боку, підвищення рівня ТТГ у тяжкохворих пацієнтів є ознакою первинного ГТ і має спонукати до призначення LT4. На жаль, відсутності вираженого підвищення рівня ТТГ недостатньо для виключення первинного ГТ. У цьому випадку на первинний ГТ вказує поєднання підвищення співвідношення вТ3/вТ4 і низького рівня реверсивного Т3 (рТ3). Сьогодні ці

дослідження не є широко доступними, що підтверджує наявність труднощів диференційної діагностики NTIS і первинного ГТ у критично хворих пацієнтів. Насамкінець, рівні ТТГ у тканинах у разі NTIS можуть суттєво відрізнятися між окремими органами в одного пацієнта та між пацієнтами, навіть за однакових рівнів ТТГ, вТ4 і вТ3 у плазмі [74].

### Центральний ГТ

Центральний ГТ (ЦГТ) – рідкісна форма ГТ, спричинена порушеннями на рівні гіпоталамуса або гіпофіза, що призводять до недостатньої стимуляції ЩЗ. Патогенез ЦГТ варіабельний і може бути вродженим або набути (наприклад, ятрогенним, травматичним або аутоімунним). Крім того, ЦГТ може бути ізольованим або частиною множинного дефіциту гіпофізарних гормонів (Multiple pituitary hormone deficiency; MPH). Через різну етіологію клінічні прояви ЦГТ неоднорідні та охоплюють не лише класичні симптоми ГТ. Основою лікування ЦГТ у більшості випадків є LT4, хоча необхідність лікування важливо оцінювати індивідуально. У разі вродженого ЦГТ у дітей потрібно якомога швидше призначити LT4 для забезпечення оптимального розвитку нервової системи. З іншого боку, за легких форм (вродженого) ЦГТ призначення LT4 має бути ретельно обдуманим і може бути непотрібним, наприклад у літніх людей із незначно зниженою концентрацією вТ4, в основі чого лежать мутації в гені TBLIX.

Якщо лікування LT4 розпочато, рекомендовано призначити низьку дозу для уникнення надмірної терапії. Рівень ТТГ не можна надійно використовувати для моніторингу ефективності лікування LT4, і більша частина інформації щодо статусу гормонів ЩЗ ґрунтується на визначенні рівня вТ4. Треба пам'ятати, що концентрації вТ4 залежать від часу прийому LT4, тому для отримання надійних результатів рекомендації ЕТА з діагностики й лікування ЦГТ наполегливо рекомендують брати кров до або принаймні через 4 год після прийому LT4 [81]. Як зазначалося раніше, рівні вТ4 в осіб, які приймають LT4, часто вищі, що спонукає підтримувати рівні вТ4 у верхньому діапазоні референтного інтервалу при ЦГТ. Концентрації вТ4 у межах нижнього діапазону

референтного інтервалу в поєднанні із симптомами ГТ вказують на недостатнє лікування.

### Висновки

У рамках цього огляду було висвітлено труднощі зіставлення симптомів із біохімічними показниками при діагностиці й ліванні СГТ. Симптоми, пов'язані із ЩЗ, – переважно неспецифічні та спостерігаються і в популяції з еутиреозом. Після лікування LT4 значуща кількість пацієнтів повідомляла про недостатнє полегшення симптомів. Існує декілька гіпотетичних причин цього явища. Розбіжність між задоволеністю пацієнта та біохімічним рівнем гормонів ЩЗ може частково пояснюватися ключовою роллю концентрацій ТТГ і вТ4 у плазмі, які не завжди відображають тканинний статус гормонів ЩЗ. Крім того, симптоми можуть виникати в результаті впливу додаткових чинників, у тому числі аутоімунної реакції або наявності хронічного захворювання, що потребує окремого лікування. Конкретні ситуації, такі як вагітність, старіння, NTIS і ЦГТ, виступають додатковими проблемами щодо визначення та інтерпретації рівнів ТТГ і вТ4, а також моніторингу під час лікування. Є підстави очікувати, що скоординований дизайн майбутніх клінічних випробувань, подальший розвиток інноваційних інструментів моніторингу (у тому числі рТ3 та функціональних візуалізаційних досліджень мозку), систематичне використання PRO для вдосконалення комунікації з пацієнтами та більш відповідальне дотримання міжнародних рекомендацій посприяють поліпшенню очікувань і задоволеності пацієнтів із ГТ та їхніх лікарів.

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд статті Heleen I Jansen et. al. Hypothyroidism: The difficulty in attributing symptoms to their underlying cause, Front. Endocrinol., 06 Feb 2023.

Підготувала **Дарина Павленко**

Повну версію статті дивіться: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1130661/full>



## Анкета читача



Заповніть анкету та надішліть за адресою:

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

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

Прізвище, ім'я, по батькові: .....

Спеціальність, місце роботи: .....

Індекс: .....

місто: .....

село: .....

район: ..... область: .....

вулиця: ..... будинок: .....

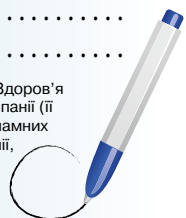
корпус: ..... квартира: .....

Телефон контактний: .....

E-mail: .....

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

Підпис: \_\_\_\_\_



Здоров'я України

Анкету також можна заповнити тут:



## Для нас важливо знати вашу думку!

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

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1. ....
2. ....
3. ....

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

Публікації яких авторів вас цікавлять? .....

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

На яку тему? .....

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації? .....



World  
DIABETES DAY  
November 14



# Всесвітній день боротьби з діабетом: що треба знати про хворобу

14 листопада – Всесвітній день боротьби з діабетом. Цукровий діабет (ЦД) – одне з трьох найпоширеніших захворювань у світі. Поширеність діабету в Україні за останні 10 років збільшилася на 50%. Майже 3% первинної інвалідності дорослого населення в Україні є наслідком захворювання на діабет. У результаті неконтрольованого діабету виникає гіперглікемія (підвищення рівня глюкози в сироватці крові), що призводить до ураження багатьох систем організму, особливо нервів і кровоносних судин.



Діабет – це хронічне захворювання, яке характеризується недостатнім виробленням підшлунковою залозою інсуліну або ж нездатністю організму ефективно використовувати вироблений інсулін. Інсулін – гормон, який регулює рівень цукру (глюкози) у крові.



## Діабет в Україні: статистика

Поширеність діабету в Україні за останні 10 років збільшилася на 50%. У 2016 р. в Україні на діабетом хворіли понад 1,2 млн осіб. Інсулінозалежний діабет (I типу) становить 6,5% усіх випадків захворювання. Майже 3% первинної інвалідності дорослого населення в Україні є наслідком захворювання на діабет.



## Основні симптоми діабету

- надмірне сечовиділення;
- відчуття спраги;
- постійне відчуття голоду;
- втрата ваги;
- відчуття втоми,
- оніміння рук або ніг;
- погіршення зору.

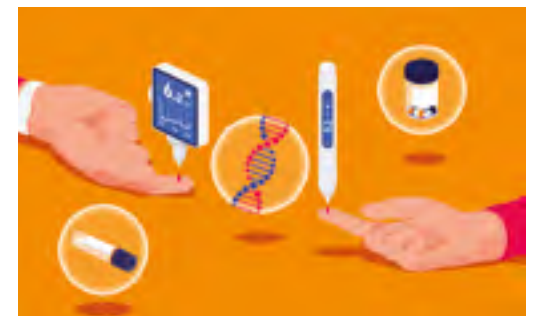
## Ризики її ускладнення

- Дорослі пацієнти з діабетом мають ризик розвитку інфаркту та інсульту удвічі або навіть утричі вищий за інших. Загальний ризик смерті серед хворих на діабет як мінімум удвічі більший за такий у людей того самого віку, які не хворіють на діабет. 6,2% смертей у світі пов'язані з діабетом.
- Зниження кровотоку через уражені судини в поєднанні з ураженням нервових закінчень значно підвищує ризик виникнення виразок на ногах, їх інфікування та в кінцевому результаті – ампутації.
- Ураження сітківки очей – діабетична ретинопатія виникає внаслідок ураження дрібних кровоносних судин та є причиною 1% випадків сліпоти.
- Діабет є основною причиною ниркової недостатності.



## Коли необхідно відвідати лікаря?

Рекомендації Американської діабетичної асоціації визначають, що скринінг на ЦД за відсутності факторів ризику треба проводити з 35 років. Це пов'язано з тим, що ЦД розвивається в доволі молодому віці. У дорослих із надмірною масою тіла чи ожирінням, які мають один або декілька факторів ризику, скринінг на ЦД потрібно проводити незалежно від віку.



## У зоні ризику люди

- з надмірною вагою;
- віком  $\geq 45$  років;
- з діабетом або серцево-судинними захворюваннями в сімейному анамнезі;
- з високим артеріальним тиском;
- які ведуть малорухливий спосіб життя.

## Профілактика діабету

Профілактика ЦД II типу полягає у простих заходах із підтримання здорового способу життя. Щоб уникнути захворювання на ЦД II типу, вам необхідно:



- нормалізувати вагу тіла та підтримувати її;
- бути фізично активним і приділяти регулярній фізичній активності не менш ніж 150 хв на тиждень;
- дотримуватися здорового харчування, і зменшити кількість цукру та насичених жирів;
- утримуватися від куріння, не вживати алкоголь.

За матеріалами Центру громадського здоров'я МОЗ України



## Типи діабету

- Діабет I типу (або ж інсулінозалежний) – характеризується недостатнім виробленням інсуліну. Причини виникнення не до кінця вивчені, тому запобігти захворюванню практично неможливо.
- Діабет II типу (інсулінонезалежний) – виникає через неефективне використання інсуліну організмом. Більшість випадків діабету цього типу пов'язані з надлишком ваги і браком фізичної активності.
- Гестаційний діабет – характеризується підвищенням рівня цукру у крові, яке розвивається у жінок під час вагітності. Цей тип діабету характеризується високою імовірністю ускладнень під час вагітності та пологів.



## З М І С Т

## ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

**Метформін: сучасні показання до застосування, що не пов'язані з цукровим діабетом 2 типу**

У сучасних міжнародних клінічних настановах метформін рекомендований як препарат першої лінії для зниження рівня глюкози при цукровому діабеті 2 типу. Механізм зниження концентрації глюкози в крові полягає у пригніченні вироблення глюкози в печінці (переважно за рахунок впливу на глюконеогенез), зменшенні абсорбції глюкози, інгібуванні дії глюкагону та підвищенні чутливості тканин організму до інсуліну. Препарат підвищує чутливість до інсуліну в печінці та знижує кількість жирових відкладень у гепатоцитах, сприяє помірному зниженню ваги. .... 8-9

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

**Призначення вітаміну D пацієнтам різних груп для зменшення його дефіциту**

Вітамін D як посередник у регуляції скелетного і кальцієво-фосфатного метаболізму відіграє важливу роль у взаємодії та збереженні здоров'я м'язів і кісток, а також у профілактиці аліментарного рахіту, остеомаліції та остеопорозу. .... 10-11

## ДІАБЕТОЛОГІЯ

**Цукровий діабет 2 типу в дорослих****Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги**

Поширеність цукрового діабету (ЦД) 2 типу протягом останніх десятиліть зростає в усіх регіонах світу. Очікується, що найближчими роками динаміка епідемії ЦД 2 типу зазнає змін унаслідок зростання поширеності ожиріння, старіння населення та пандемії інфекційних захворювань, таких як коронавірусна хвороба (COVID-19). Основною метою протоколу є створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги пацієнтам із ЦД 2 типу. .... 23-30

## ТИРЕОІДОЛОГІЯ

**Гіпотиреоз: труднощі визначення****зв'язку симптомів із першопричиною**

Поширеність гіпотиреозу (ГТ) у світовій популяції становить 0,3-3,7% у США та 0,2-5,3% у Європі. Приблизно 12% дорослого населення страждають на субклінічний ГТ (СГТ). Діагностика та лікування СГТ традиційно вважалися доволі простими, проте при більш детальному розгляді залишається низка невирішених питань. .... 3-5

**Алгоритм менеджменту дисфункцій щитоподібної залози****Науково-практична конференція з міжнародною участю «Третя національна школа терапевтів України»**

Про менеджмент дисфункцій щитоподібної залози і низку складних питань у дослідженні цієї патології.

Ю.В. Булдигіна ..... 19

**Селен і аутоімунний тиреоїдит**

Селен забезпечує важливі антиоксидантні ефекти, адекватні біодоступні рівні цього мінералу необхідні для належного функціонування декількох важливих фізіологічних процесів. Селен є важливим елементом для центральної нервової системи, чоловічої репродуктивної функції, ендокринної, серцево-судинної та імунної систем. .... 20-21

## РІДКІСНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

**Хвороба Гоше****Клінічна настанова, заснована на доказах**

Продовження клінічної настанови, яка є клінічними рекомендаціями щодо надання медичної допомоги пацієнтам із хворобою Гоше і яка ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності і безпеки медичних втручань, фармакоterapiї та організаційних принципів її надання. .... 12-17

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

**Всесвітній день боротьби з діабетом: що треба знати про хворобу** ..... 6

## Медична газета «Здоров'я України».

### Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

## Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України  
**О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет  
**О.М. Біловол**, академік НАМН України, д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету  
**Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»  
**Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України  
**Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»  
**І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології  
**Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»  
**Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»  
**В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакоterapiї 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, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»  
**Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»  
**Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України  
**В.П. Черних**, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України  
**Л.О. Яшина**, д. мед. н., професор, завідувач відділення діагностики, клінічної фармакології і терапії захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

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

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Сергій Черкасов  
 ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР Анна Артюх

Ідентифікатор медіа R30-05256  
 Передплатний індекс 37632

Адреса для листів:  
 вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.  
 E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com  
 Контакти:  
 Редакція ..... artuykh.kiai@gmail.com  
 Відділ маркетингу ..... v.koroleva@health-ua.com  
 Відділ передплати та розповсюдження ..... podpiska@health-ua.com  
 Підписано до друку: жовтень 2024 р.

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.

Газету віддруковано: ТОВ «КЛІН ФЛЕТ»  
 вул. Жилинська, буд. 48, м. Київ, 01033.  
 Замовлення №2101124  
 Загальний наклад 12 750 прим.

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



# Метформін: сучасні показання до застосування, що не пов'язані з цукровим діабетом 2 типу

**Метформін (1,1-диметилбігуанід) – це проста та недорога молекула, яку використовують у терапевтичній практиці вже майже 70 років. У сучасних міжнародних клінічних настановах метформін рекомендований як препарат першої лінії для зниження рівня глюкози при цукровому діабеті (ЦД) 2 типу [1, 2]. Механізм зниження концентрації глюкози в крові полягає у пригніченні вироблення глюкози в печінці (переважно за рахунок впливу на глюконеогенез), зменшенні абсорбції глюкози, інгібуванні дії глюкагону та підвищенні чутливості тканин організму до інсуліну. Препарат підвищує чутливість до інсуліну в печінці та знижує кількість жирових відкладень у гепатоцитах, активуючи АМФ-активовану протеїнкіназу (АМРК), яка є сенсором енергії в клітинах і підтримує енергетичний гомеостаз шляхом активації катаболічних шляхів і пригнічення анаболічних. Це призводить до гальмування синтезу жиру та активації окислення жиру в печінці за допомогою прямого фосфорилування двох ізоформ ацетил-КоА-карбоксилази (АСС1/АСС2). Крім зниження рівня глюкози метформін сприяє помірному зниженню ваги, зменшенню кількості вісцерального жиру та окружності талії, тим самим поліпшуючи одразу кілька метаболічних факторів ризику [3].**

**Ключові слова:** метформін, цукровий діабет 1 типу, гестаційний діабет, ожиріння, ІМТ, комбінована терапія.

На клітинному рівні метформін накопичується в мітохондріях, де пригнічує комплекс 1 дихального ланцюга, інгібуючи вироблення АТФ, підвищуючи співвідношення АМФ/АТФ та (опосередковано) активуючи АМРК [4]. Крім того, він пригнічує мітохондріальну ізоформу гліцерофосфатдегідрогенази, що забезпечує його вплив на глюконеогенез унаслідок зміни співвідношення NAD/NADH [4].

Метформін концентрується в кишечнику, де стимулює вироблення глюкагоноподібного пептиду 1, що призводить до збільшення секреції інсуліну після прийому їжі [5]. Також було виявлено, що він підвищує рівень циркулюючого фактора диференціювання росту 15, що знижує апетит і масу тіла, поліпшуючи енергетичний баланс [6]. Є дані, що свідчать про позитивний вплив метформіну на мікробіом [5].

Існує припущення, що окрім зниження рівня глюкози метформін виявляє інші важливі клінічні ефекти, які реалізуються за допомогою інших механізмів, зокрема препарат чинить прямий і непрямий вплив на численні шляхи, що беруть участь в етіопатогенезі ускладнень діабету, зокрема таких, як запалення, тромбоз і окислювальний стрес (так звані «плейотропні» ефекти) [7, 8].

Метформін має відмінний профіль безпеки при тривалому застосуванні, проте може спричинювати шлунково-кишкові розлади, навіть у разі прийому під час їди (частота таких ефектів є нижчою за використання препаратів пролонгованої дії) [3]. Довготривалий прийом метформіну пов'язаний зі зниженням абсорбції вітаміну В<sub>12</sub>, але вважають, що це має лише незначне клінічне значення щодо ризику розвитку клінічної нейропатії [3]. Метформін виводиться нирками в незміненому вигляді; отже, існує ризик накопичення препарату в разі порушення функції нирок. З метою безпеки рекомендації щодо призначення метформіну передбачають зниження дози за наявності хронічної хвороби нирок (ХХН) з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) <45 мл/хв/1,72 м<sup>2</sup> та припинення його використання при рШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> [9, 10].

Хоча метформін здебільшого відомий своєю роллю в лікуванні ЦД 2 типу, його дедалі частіше використовують і досліджують в інших клінічних контекстах.

## Гестаційний діабет / ЦД 2 типу під час вагітності

Оскільки метформін проникає крізь плаценту, рівні препарату в плоді є подібними до таких у матері. Стурбованість щодо безпеки використання під час вагітності виникла ще на початку клінічного застосування метформіну, особливо з огляду на те, що кровообіг у плоді відносно гіпоксичний (що потенційно підвищує ризик розвитку лактатацидозу). Сфера безпеки ліків при діабеті та вагітності є складною, оскільки відомо, що гіперглікемія в матері підвищує частоту вроджених вад розвитку; тобто існують як ризики, так і переваги в разі відмови від терапії. Використання метформіну під час вагітності уникали у Великій Британії та багатьох інших країнах протягом десятиліть, і було мало систематичних даних про його безпеку [19]. Однак сьогодні препарат широко використовують у цьому контексті в деяких інших країнах [11].

Відносно невелике дослідження «Метформін при гестаційному діабеті» (MiG) у 2008 р. змінило клінічну практику в багатьох країнах, надавши певні підтвердження безпеки метформіну під час вагітності [12]. У Новій Зеландії та Австралії 751 вагітну жінку

(20-33 тиж вагітності) з діагностованим гестаційним ЦД (ГЦД) було рандомізовано на 2 групи: одній групі призначили метформін, іншій – звичайне лікування, тобто інсулін (варто зазначити, що 46% у групі метформіну потребували додаткового призначення інсуліну). У результаті було встановлено, що частота первинної кінцевої точки – поєднання в новонародженого гіпоглікемії (<2,6 ммоль/л), респіраторного дистресу, потреби у фототерапії, оцінки за шкалою Апгар на 5-й хв <7 або передчасного народження (до 37 тиж) – була подібною при застосуванні метформіну (32,0%) й інсуліну (32,2%) [відносний ризик (ВР) 0,99 (95% ДІ 0,80-1,23)]. Вторинні кінцеві точки, такі як маса тіла при народженні, антропометричні показники новонароджених і частота народження великих для гестаційного віку дітей (>90-го перцентиля), також були еквівалентними між групами.

Важливо, що жінки віддавали перевагу метформіну над інсуліном і його переносимість була прийнятною (відмова через шлунково-кишкові побічні ефекти в 1,9% жінок і зменшення дози у 8,8%). Частота тяжкої неонатальної гіпоглікемії (<1,6 ммоль/л) у групі метформіну була нижчою.

У новішому дослідженні EMERGE вивчали більш ранне (починаючи з моменту встановлення діагнозу) застосування метформіну при ГЦД порівняно з плацебо [13]. У дослідженні не було досягнуто первинної кінцевої точки (зниження частоти комбінованого результату: призначення інсулінотерапії або рівень глюкози натще  $\geq 5,1$  ммоль/л на 32-му або 38-му тиж вагітності), але вторинні кінцеві точки, у тому числі час до початку інсулінотерапії та збільшення ваги під час вагітності, були кращими. Крім того, призначення метформіну призвело до меншої кількості новонароджених із вагою >4 кг (хоча при цьому зросла частка немовлят із вагою <2500 г або замалих для свого гестаційного віку).

Крім досліджень MiG і EMERGE клінічний досвід застосування метформіну як складової лікування неплідності при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ) надав більше впевненості щодо його використання в першому триместрі вагітності. Метааналіз 2014 року, в якому 351 жінка із СПКЯ отримувала метформін під час вагітності, не виявив підвищення ризику вроджених вад [ВР серйозних вроджених дефектів 0,86 (95% ДІ 0,18-4,08)] [14]. Ця оцінка була заснована на невеликому розмірі вибірки, тому довірчі інтервали були широкими. У новішому метааналізі, до якого увійшли 2 рандомізовані і 5 обсерваційних досліджень, ВР становив 1,05 (95% ДІ 0,50-2,18), тобто довірчі інтервали стали дещо вужчими [15].

У подальшому кілька метааналізів свідчили на користь безпеки використання метформіну щодо довгострокових наслідків для нащадків жінок із ГЦД. До найновішого на момент написання статті увійшло 7 високоякісних досліджень з об'єднаною когортною групою з 14042 дітей (7641 дитина зазнала впливу метформіну внутрішньоутробно), за якими спостерігали до віку 14 років [16].

Метформін не був пов'язаний із затримкою нейророзвитку в дитячому віці або у віці 3-5 років. Використання метформіну під час вагітності не було пов'язане зі зміною моторних або когнітивних показників у дітей, порівняно з однолітками, які не зазнали впливу препарату.

Проте незрозуміло, чи може внутрішньоутробна експозиція до метформіну впливати на інші кінцеві точки: дані 5-10-річного спостереження після рандомізації з клінічного дослідження PregMet у Норвегії свідчать про те, що такі діти мають вищий ІМТ порівняно з дітьми, які не зазнавали впливу метформіну [17], але в подальшому спостереженні за двома рандомізованими дослідженнями метформіну у Фінляндії різниці виявлено не було [18].

Зі зростанням доказів безпеки метформіну під час вагітності група науковців із Великої Британії досліджувала гіпотезу, що лікування метформіном (шляхом поліпшення чутливості до інсуліну) може бути корисним для неонатальних наслідків вагітності у жінок без діабету, але з ожирінням, знижуючи частоту народження дітей із високою вагою [19].

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні (РКД), в якому 449 жінок були розподілені у дві групи: плацебо (n=223) і метформіну (n=226), середня вага дітей при народженні була майже однаковою в обох групах. Діти, народжені учасницями дослідження, наразі перебувають під спостереженням для отримання додаткової інформації про будь-які довгострокові наслідки лікування метформіном матерів для потомства (у тому числі вимірювання ваги, жирової маси та інших аспектів метаболізму).

Утім завжди складно зробити остаточні висновки щодо безпеки використання метформіну в цьому контексті, і відмінності в підходах продовжують існувати між країнами й до сьогодні. Відповідно до наявних даних про застосування метформіну під час вагітності ліцензія на використання метформіну у Великій Британії підтримує «розгляд» його призначення під час вагітності «за клінічної необхідності... під час вагітності та в пре-гравідарний період як доповнення до інсулінотерапії або його альтернативи» [7, 8]. Однак у стандартах надання медичної допомоги Американської діабетичної асоціації (ADA) 2024 року прямо зазначено, що метформін не рекомендовано використовувати як терапію першої лінії в разі ГЦД, і далі рекомендовано інсулін як терапію вибору [20].

Щодо жінок із наявним до вагітності ЦД 2 типу (а не ГЦД), у рандомізованому дослідженні MiTu (проведеному в Канаді й Австралії) нещодавно було показано, що застосування метформіну призводило до кращого контролю глікемії, зменшенні потреби в інсуліні та меншій кількості кесаревих розтинів порівняно з плацебо.

Подібно до дослідження EMERGE при ГЦД [21], у дітей, матері яких приймали метформін, було менше шансів мати вагу >4 кг при народженні, були меншими показники ожиріння, але більше дітей були замалими для свого гестаційного віку.

У багатьох країнах клінічний консенсус полягає в тому, що лікування метформіном потрібно продовжувати під час вагітності, оскільки припинення терапії в цей момент може призвести до пізніших ускладнень у матері, пов'язаних із поганим контролем глікемії [11].

## Прегдіабет

Предіабет діагностують тоді, коли в людини є ознаки порушення глікемії натще (ПГН), порушення толерантності до глюкози (ПТГ) або рівень глікованого



гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ) перевищує поріг норми, але є нижчим за рівень, необхідний для підтвердження діагнозу діабету [22]. На відміну від діабету предіабет не пов'язаний зі значним ризиком мікросудинних захворювань. Однак він асоційований із підвищеним ризиком переходу в повноцінний діабет (переважно внаслідок ПГН) – із подальшим ризиком мікросудинних ускладнень, що, у довгостроковій перспективі, підвищує ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) (переважно внаслідок ПТГ).

Понад 20 років тому програма профілактики діабету (Diabetes Prevention Programme) показала, що терапія метформіном може сповільнити прогресування предіабету у формі ПГН до ЦД 2 типу [23]. Загалом 3324 особи з надмірною вагою або ожирінням, які мали ПТГ (переважно ПТГ), були рандомізовані у співвідношенні 1:1 до 3 груп: інтенсивної зміни способу життя (фізичні вправи та дієта), метформіну і плацебо (розподіл на групи медикаментозного лікування був подвійно сліпим) на запланований термін тривалістю 3 роки. Порівняно з плацебо інтенсивні зміни способу життя знизили захворюваність на ЦД 2 типу на 58% (95% ДІ 48–66%), тоді як метформін – на 31% (95% ДІ 17–43%); однак при прямому порівнянні інтенсивні зміни способу життя були значно ефективнішими за метформін. Варто зазначити, що у хворих з ІМТ >35 та в молодих учасників дослідження (від 25 до 44 років) метформін був дещо ефективнішим за інтенсивну зміну способу життя, а в жінок із ГЦД в анамнезі ефективність метформіну та інтенсивної зміни способу життя була зрівноваженою і становила практично 50% для обох варіантів. Ефекти зміни способу життя та використання метформіну після рандомізації були стійкими, з такими точковими оцінками запобігання діабету: -18% і -34% через 10 років, -18% і -27% через 15 років та -18% і -25% через 22 роки [24]. Довгострокове зниження ваги та інші переваги спостерігали в обох групах [25], і метааналізи надали об'єднану величину ефекту на основі цих та інших досліджень [26].

З позиції економічної ефективності (тобто нижчої вартості метформіну порівняно з ефективними програмами зміни способу життя) можна стверджувати, що метформін має широко призначатися для запобігання розвитку діабету 2 типу [27]. Саме тому предіабет наразі є ліцензованим показанням для терапії метформіном принаймні в 66 країнах світу [25].

У Сполученому Королівстві метформін пролонгованої дії (але не стандартний) ліцензований для відстрочення початку ЦД 2 типу, зокрема в людей із надмірною вагою з ПТГ і/або ПГН, які мають високий серцево-судинний ризик і перебувають у зоні підвищеного ризику переходу до діабету, незважаючи на зміну способу життя [9, 10]. Метформін не зареєстрований для лікування предіабету в США, але чинні рекомендації ADA щодо лікування передбачають, що метформін «треба розглядати» для запобігання ЦД 2 типу в дорослих віком до 60 років з ІМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> та вищими рівнями гіперглікемії натще, а також у жінок із ГЦД в анамнезі [29].

У сучасну епоху досліджень серцево-судинних наслідків показання до призначення метформіну в разі предіабету, імовірно, були б ще більш загальноприйнятими, якби існували докази того, що він запобігає довготривалим ускладненням, у тому числі інфаркту міокарда та інсульту, у популяції з предіабетом. Існують досить переконливі дані, що підтверджують ефективність метформіну щодо зниження частоти серцево-судинних подій при діабеті 2 типу, але дослідження, на яких базуються сучасні рекомендації, були відносно невеликими і проводилися за іншими стандартами, ніж ті, що були проведені з більш сучасними препаратами [30].

Ідея проведення дослідження з метою оцінки серцево-судинних наслідків при використанні метформіну в разі предіабету має дві основні цілі:

- встановити, чи поширюються переваги метформіну при предіабеті за межі профілактики діабету щодо зниження частоти серцево-судинних наслідків;
- опосередковано перевірити в сучасному великомасштабному клінічному дослідженні, чи є обґрунтованою позиція метформіну як терапії першої лінії при ЦД 2 типу, що неможливо оцінити в пацієнтів із наявним ЦД 2 типу, ураховуючи, що метформін є широко визнаним стандартом лікування, тобто рандомізація

пацієнтів у групу плацебо в такому разі вважалася б неетичною.

Дослідження GLINT (Glucose Lowering In Non-diabetic hyperglycaemia Trial) мало на меті оцінити наслідки використання метформіну пролонгованої дії (метформін XR до 1500 мг/добу) в порівнянні з плацебо в людей із предіабетом і факторами ризику ССЗ [31]. Дослідження доцільності було розпочато у двох центрах у Великій Британії, але реалізувати дослідження повністю зрештою не вдалося, оскільки системи, що використовували для набору учасників, не забезпечили достатню кількість досліджуваних у реалістичний термін. Розпочате нещодавно з подібною метою дослідження VA-IMPACT (Investigation of Metformin in Pre-Diabetes on Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes) намагалось залучити 8 тис осіб із будь-якою формою недіабетичної гіперглікемії і підвищеним серцево-судинним ризиком для рандомізації в групи метформіну XR або плацебо (NCT02915198) та подальшим спостереженням за комбінованою серцево-судинною первинною кінцевою точкою [32]. Можна припустити, що позитивний результат підтримав би ліцензування метформіну для лікування предіабету в інших країнах світу.

Тим часом клінічне питання, яке може виникнути, особливо в країнах, де метформін не має ліцензії для використання при предіабеті, – це чи продовжувати прийом метформіну особам, які його добре переносять, але в яких ЦД 2 типу перейшов у ремісію (наприклад, після успішного зниження ваги). Більшість доказів наразі свідчить на користь продовження прийому препарату, але найкраща практика полягатиме в тому, щоб вибір був обґрунтований оцінкою довгострокового серцево-судинного ризику.

#### Допоміжна терапія при діабеті 1 типу

Ожиріння (ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) і надмірна маса тіла (ІМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>) стають все більш поширеними серед осіб із ЦД 1 типу [33]. Ключовим механізмом є периферичний гіперінсулінізм через терапевтичну підшкірну (а не фізіологічну системну) доставку інсуліну, що сприяє синтезу жиру та інгібує окислення жиру в печінці [34]. Ще одним важливим фактором є те, що людям із ЦД 1 типу часто потрібно вдаватися до додаткових перекусів (тобто додатково до тих, що необхідні для досягнення ситості), для профілактики або лікування гіпоглікемії. Адаптація профілю дії сучасних інсулінів до щоденних (і щогодинних) змін у вживанні вуглеводів та рівнів фізичної активності завжди є складним завданням.

Надійних даних про абсолютні показники надмірної ваги та ожиріння при діабеті 1 типу в порівнянні із загальною популяцією в різних географічних регіонах і вікових групах на сьогодні опубліковано мало. У дорослих із ЦД 1 типу, які брали участь у дослідженні Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications до 2007 року, рівень ожиріння із середини 1980-х до середини 2000-х років зріс із 4% до 23% [35]. У Шотландії, де щороку публікують загальнонаціональні показники здоров'я населення на основі вимірювань, зроблених під час рутинного медичного огляду (і де ведеться надійний облік пацієнтів із ЦД 1 і 2 типу), загальна поширеність надмірної ваги та ожиріння у >30 тис дорослих із ЦД 1 типу у 2022 р. становила 36% і 31% відповідно [36]. Наявні дані щодо поширеності зазначених розладів серед дітей і підлітків у Сполучених Штатах також указують на тривожні абсолютні рівні та тенденції [37].

Одна зі стратегій досягнення глікемічного контролю без супутнього провокування розвитку або прогресування ожиріння полягає в додаванні, у вигляді допоміжної терапії неінсулінових глюкозознижувальних засобів (у тому числі метформіну). Поширеність такої практики значно варіює серед клініцистів у різних регіонах і навіть усередині країн. У 2016 р. 15% дорослих із діабетом 1 типу отримували принаймні один рецепт на метформін за весь період після встановлення діагнозу, а 8% використовували його на момент опитування [38]. Було проаналізовано 9 невеликих рандомізованих подвійних сліпих досліджень, і одне з них забезпечило більшу частину з 192,8 пацієнто-року, доступних для аналізу [39]. Коли метформін додавали до терапії інсуліном, не спостерігали статистично значущого зменшення рівня  $HbA_{1c}$ , однак потреба в дозі інсуліну достовірно знизилася (6,6 Од/добу;  $p < 0,001$ ), причому в деяких із проаналізованих досліджень спостерігали зниження маси тіла та рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).

Наприкінці того самого року цей метааналіз провели повторно, після чого Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) рекомендував метформін дорослим із ЦД 1 типу та ІМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, які «хочуть поліпшити контроль глікемії, мінімізуючи дозу ефективного інсуліну» [40]. ADA також підтвердила, що «додавання метформіну до інсулінової терапії може зменшити потребу в інсуліні та поліпшити метаболічний контроль у пацієнтів із надмірною вагою/ожирінням і погано контрольованим ЦД 1 типу» [41].

Зважаючи на дані з постійною невизначеністю, було проведено 2 великі клінічні дослідження метформіну як допоміжної терапії при ЦД 1 типу. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні Type 1 Diabetes Exchange в США взяли участь 140 підлітків із надмірною вагою та ожирінням і поганим контролем глікемії [середній рівень  $HbA_{1c}$  – 8,8% (73 ммоль/моль)] [42]. У результаті рівень  $HbA_{1c}$  через 3 міс терапії метформіном знизився [на 0,3% (3,3 ммоль/моль)], але це зниження не збереглося через 6 місяців. Потреба в дозі інсуліну при терапії метформіном знижувалася на 25% від вихідної (попередньо визначена кінцева точка) у 23% учасників групи метформіну проти 1% учасників із групи плацебо. ІМТ знизився на  $\geq 10\%$  (також попередньо визначена кінцева точка) у 24% учасників групи метформіну проти 7% учасників групи плацебо. Зміни рівнів холестерину не спостерігали.

Міжнародне багатоцентрове дослідження REMOVAL намагалось вирішити проблему відсутності даних про серцево-судинні наслідки використання метформіну при ЦД 1 типу, провівши трирічне подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження використання метформіну (1000 мг двічі на добу) у дорослих віком  $\geq 40$  років із трьома або більше факторами ризику ССЗ [43]. Основною первинною кінцевою точкою стала товщина інтима-медіа сонної артерії (сТІМ), яка є валідованим сурогатним маркером атеросклеротичних ССЗ [44]. Основний результат показав, що первинна кінцева точка (середня товщина сТІМ задньої стінки) при використанні метформіну достовірно не зменшувалася; проте третинна кінцева точка сТІМ (максимальна товщина сТІМ задньої стінки, також попередньо визначена) зменшувалася, і обидва показники товщини сТІМ були знижені в попередньому підгруповому аналізі, в якому не враховували курців [45]. Вторинними кінцевими точками було стійке зниження ваги у групі метформіну (на 1,2 кг), а також помірне зниження потреби в дозі інсуліну (приблизно 2 Од/добу, починаючи з 6-го міс застосування метформіну) та рівнів ЛПНЩ (на 0,13 ммоль/л), незважаючи на високу частоту використання статинів. Почастішання випадків гіпоглікемії не спостерігали.

У багатьох відношеннях результати цих двох новіших досліджень застосування метформіну при ЦД 1 типу підтвердили дані, отримані в менших попередніх дослідженнях, на користь того, що метформін має низку корисних ефектів при ЦД 1 типу [46].

#### Висновки

Окрім широкого використання для терапії ЦД 2 типу метформін рутинно застосовують як цукрознижувальний засіб при ГЦД. Використання метформіну в разі предіабету для запобігання його прогресуванню до діабету схвалене і/або підтримується рекомендаціями в багатьох країнах світу, у тому числі в Україні. Використання метформіну як додаткової терапії при ЦД 1 типу менш добре обґрунтоване. Необхідні подальші РКД, проведені відповідно до сучасних стандартів, в усіх цих галузях, і деякі з них уже у процесі реалізації. Незважаючи на тривале використання метформіну, він досі становить значний інтерес для подальшого дослідження можливих показань. Найближчим часом буде завершено низку випробувань, і може з'явитися ще більше надійних доказів на користь його використання в інших клінічних контекстах, окрім ЦД 2 типу.

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд статті «John R. Petrie Metformin beyond type 2 diabetes: Emerging and potential new indications», *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(Suppl. 3):31–41.

Підготувала **Ганна Кирпач**

Повну версію дивіться: <https://dom-pubs.pericles-prod.literatumonline.com/doi/10.1111/dom.15756>



# Призначення вітаміну D пацієнтам різних груп для зменшення його дефіциту

**Вітамін D як посередник у регуляції скелетного і кальцієво-фосфатного метаболізму відіграє важливу роль у взаємодії та збереженні здоров'я м'язів і кісток, а також у профілактиці аліментарного рахіту, остеомалачії та остеопорозу. Експресія рецепторів до вітаміну D (VDR, vitamin D receptors) у клітинах людини свідчить про набагато ширший спектр позаскелетного впливу вітаміну D на загальний стан здоров'я [1]. Вплив вітаміну D на різні органи і тканини пов'язаний із наявністю VDR у кожній тканині та клітині організму, у тому числі в імунних клітинах, шкірі, мозку, статевих залозах, шлунку, серці та підшлунковій залозі. Тому дефіцит вітаміну D може негативно вплинути на функцію цих органів і систем. Мета цього дослідження полягала у зменшенні поширеності дефіциту вітаміну D у зазначених групах пацієнтів, пропонуючи періодичне застосування вітаміну D, переважно в дозі 7000 і 30 000 МО, що відповідає кількості днів у тижні і місяці. Стаття мала на меті зробити свій внесок у загальні зусилля в подоланні дефіциту вітаміну D.**

**Ключові слова:** дефіцит вітаміну D, холекальциферол, плановий моніторинг, загальне населення, групи ризику.

Зниження концентрації 25-гідрокси-вітаміну D, тобто 25(OH)D – основного фактора, що визначає статус вітаміну D, пов'язане з численними хронічними захворюваннями. Так, було продемонстровано, що низькі концентрації 25(OH)D (табл. 1) пов'язані або принаймні корелюють із ризиком розвитку раку, синдрому мальабсорбції, остеопорозу та інших захворювань і ускладнень, що характеризуються порушенням кісткового метаболізму, а також аутоімунних, ендокринних захворювань і алергії [2].

Висока поширеність дефіциту вітаміну D у всьому світі потребує конкретних дій для поліпшення цієї ситуації [1]. Загальний скринінг на дефіцит вітаміну D не є рекомендованим, проте визначити вміст 25(OH)D пропонують у певних групах ризику, схильних до дефіциту вітаміну D, щоб знайти оптимальний режим дозування та забезпечення його достатньої кількості. Визначення рівня 25(OH)D є доцільним для:

- осіб із надмірною вагою або ожирінням;
- пацієнтів, які упродовж тривалого часу застосовують препарати, що впливають на метаболізм вітаміну D (наприклад, протисудомні, глюкокортикоїди [ГК]);
- пацієнтів із синдромом мальабсорбції (наприклад, муковісцидоз, запальні захворювання кишечника, бариатрична хірургія, променевий ентерит);
- пацієнтів із печінковою недостатністю, хронічною хворобою нирок;
- пацієнтів з остеомалачією, хронічним болем опорно-рухового апарату;

- хворих на гіперпаратиреоз, аутоімунні захворювання (наприклад, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит);
- людей похилого віку (>65 років), особливо з падіннями або нетравматичними переломами (остеопороз) в анамнезі;
- пацієнтів із розладами, що супроводжуються утворенням гранульом (наприклад, саркоїдоз, туберкульоз);
- осіб із хронічними інфекціями;
- людей з темною пігментацією шкіри [1].

## Методи Добавки вітаміну D у загальній популяції

**Періодичне застосування.** Завдяки ліпофільній природі вітаміну D щотижневий і щомісячний прийом вітаміну D3 у дозі, еквівалентній дозі 1000 МО/добу, забезпечує однакові профілі ефективності й безпеки [4]. Через 2-місячний період пірвопаду вітаміну D його щоденне застосування не є необхідним, тоді як деякі пацієнти можуть віддати перевагу періодичному прийому добавок (наприклад, щотижня, щомісяця) [5].

Результати рандомізованого клінічного дослідження (РКД), в якому порівнювали ефективність щоденного, щотижневого та щомісячного прийому однакової кумулятивної дози вітаміну D3 (еквівалент 1500 МО/добу), показали, що середні концентрації 25(OH)D впродовж 2-місячного періоду спостереження були ідентичними [6].

Інше дослідження, метою якого було порівняння різних схем дозування вітаміну D (1000 МО щодня, 7000 МО щотижня,

30 000 МО щомісяця), показало однакову ефективність і безпеку для дорослих із низьким рівнем 25(OH)D <20 нг/мл. Підвищення концентрації 25(OH)D у цих групах виявилось подібним [7].

Консенсусна заява експертів Центральної і Східної Європи наголошує на важливості уникання регулярного прийому надзвичайно високих доз вітаміну D, наприклад 50 000 МО [3]. Замість цього можна розглянути періодичне щотижневе або щомісячне застосування препарату, оскільки це може поліпшити прихильність пацієнта [3]. Наприклад, у дослідженні Rothen та співавт. прихильність була значно вищою при щомісячному, а не щотижневому прийомі вітаміну D. Крім того, учасники віддавали перевагу щомісячному пероральному прийому вітаміну D більш частим (щотижневим) прийомам [8]. Для спрощення та, імовірно, підвищення комплаєнсу, рекомендовані добові дози вітаміну D для загальної популяції були перераховані на еквівалентні тижневі або місячні дози (табл. 2) [1].

## Дефіцит вітаміну D і його прийом у вищих дозах у пацієнтів із груп ризику

### Остеопороз, індукований глюкокортикоїдами

Медикаментозний остеопороз є поширеною формою вторинного остеопорозу, водночас ГК є ключовим компонентом пригнічення імунітету та протизапального лікування таких станів, як артрит [17]. Вважається, що приблизно у 40% пацієнтів, які отримують тривалу терапію ГК, в якийсь момент трапляються переломи. ГК посилюють резорбцію і зменшують утворення кісткової тканини. Їх тривале застосування передусім пригнічує кісткоутворення. ГК також чинять вплив на гомеостаз кальцію, функцію паращитоподібних залоз і метаболізм вітаміну D, опосередковано впливаючи на кістки. Крім того, ГК зумовлюють втрату м'язової маси, тим самим збільшуючи ризик падінь і переломів [17].

**Продемонстровано зв'язок між використанням ГК і дефіцитом 25(OH)D: статистично значуще більший відсоток споживачів ГК мали концентрацію 25(OH)D <10 нг/мл, проти тих, хто не вживав стероїди [18].**

Оскільки хронічне надлишкове застосування ГК може вплинути на метаболізм вітаміну D, було встановлено, що добавки вітаміну D є ще важливішими у цих випадках. Резистентність до вітаміну D потребує більших доз 25(OH)D для досягнення концентрації 32 нг/мл, однак щоденного прийому вітаміну D у дозі 2000 МО часто є достатньо для досягнення і підтримки оптимальних концентрацій [19].

**Ендокринні і метаболічні захворювання: цукровий діабет 1 і 2 типу, метаболічний синдром, гіпо-гіперпаратиреоз тощо**

Було встановлено, що кальцитріол, активна форма вітаміну D, чинить вплив на β-клітини підшлункової залози, на додачу до його ефекту на секрецію інсуліну.

**Однією з причин зв'язку дефіциту вітаміну D із резистентністю до інсуліну є наявність у клітинах підшлункової залози VDR і ферменту 1-гідроксилази, вирішального для синтезу кальцитріолу. Численні дослідження задокументували можливий зв'язок між дефіцитом вітаміну D і функцією клітин підшлункової залози, в яких дефіцит вітаміну D призводить до предіабету і навіть діабету [20].**

У перехресному дослідженні, проведеному Utmani та співавт. за участю 174 пацієнтів, було виявлено, що особи з метаболічним синдромом мали значно нижчі середні сироваткові рівні 25(OH)D у порівнянні з пацієнтами без цього синдрому [21]. Дослідники дійшли висновку, що низька концентрація вітаміну D пов'язана зі зниженою чутливістю до інсуліну, підвищеною резистентністю до інсуліну (IP) і високим рівнем глюкози у крові натщесерце [20].

Результати метааналізу, проведеного Taheriniya та співавт., виявили значущу кореляцію між низькими концентраціями 25(OH)D та аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози (ЩЗ), тиреоїдитом Хашимото та гіпотиреозом. Було зроблено висновок, що дефіцит вітаміну D дуже поширений при ендокринних захворюваннях і його добавки можуть мати численні корисні ефекти [22].

У великому РКД, в якому взяли участь пацієнти з предіабетом із високим ризиком прогресування до цукрового діабету (ЦД) 2 типу, у групі прийому вітаміну D у дозі 4000 МО/добу спостерігали тенденцію, хоча й не статистично значущу, до повільнішого прогресування до ЦД 2 типу порівняно з групою плацебо. Проте ретроспективний аналіз пацієнтів без ожиріння, важкого початкового дефіциту вітаміну D і відмінної прихильності до лікування вітаміном D виявив значний ефект у зменшенні прогресування стану до ЦД 2 типу [23].

Метааналіз досліджень за участю 1722 жінок виявив, що прийом вітаміну D у дозі >2000 МО/добу знижує частоту гестаційного ЦД (ГЦД) у порівнянні з меншими дозами (≤2000 МО/добу) [24].

До того ж у РКД досліджували вплив добавок вітаміну D на маркери запалення в пацієнтів без ожиріння з ЦД 2 типу. Дослідження продемонструвало, що прийом холекальциферолу в дозі 30 000 МО на тиждень упродовж 6 міс сприяв підвищенню концентрації 25(OH)D і зниженню рівнів певних маркерів запалення порівняно з групою плацебо [25].

У пацієнтів з ендокринними захворюваннями, такими як первинний гіперпаратиреоз, дослідження показали, що додавання вітаміну D у дозі до 2800 МО/добу є безпечним і пов'язане зі зниженням рівня паратгормону без впливу на концентрації кальцію чи креатиніну [26].

### Ожиріння

Було розглянуто низку потенційних патофізіологічних механізмів для

Концентрація 25(OH)D	Статус вітаміну D
<20 нг/мл (<50 нмоль/л)	Дефіцит
20-30 нг/мл (50-75 нмоль/л)	Недостатність
30-50 нг/мл (75-125 нмоль/л)	Достатня кількість
50-60 нг/мл (125-150 нмоль/л)	Безпечна, але не цільова концентрація
60-100 нг/мл (150-250 нмоль/л)	Зона невизначеності з потенційними перевагами чи ризиками
>100 нг/мл (>250 нмоль/л)	Потенційна токсичність (надлишок)

Вік пацієнта	Фактор ризику дефіциту вітаміну D	Рекомендований режим дозування для запобігання дефіциту вітаміну D (МО)
<65 (18+) років	Недостатнє перебування на сонці (з травня по вересень, між 10:00 і 15:00)	1000-2000/добу або 7000-14 000/тиж або 30 000-60 000/міс
65-75 років	Зниження ефективності синтезу шкірою вітаміну D	2000-4000/добу або 14 000-30 000/тиж
>75 років	Зниження ефективності синтезу шкірою вітаміну D; потенційне порушення всмоктування та зміна метаболізму	2000-4000/добу або 14 000-30 000/тиж



тракування зв'язку між вітаміном D, його дефіцитом та ожирінням; проблема широко визнана і підтверджена медичними даними. Жирова тканина в організмі людини визначається як депо для вітаміну D. У разі його надлишку кінетика вітаміну між депо і циркуляцією може змінитися. Крім того, люди з ожирінням частіше обмежують свою фізичну активність на свіжому повітрі, уникають впливу сонячного світла, схильні до дієти з низьким вмістом вітаміну D і мають порушення VDR і гідроксилування в жировій тканині [19]. Вважається, що особи із зайвою вагою та ожирінням більш стійкі до добавок вітаміну D у порівнянні з худорлявими людьми, оскільки, як продемонстрували декілька досліджень, у пацієнтів, що страждають на ожиріння, концентрації 25(OH)D у сироватці приблизно на 15,2 нг/мл (38 нмоль/л) нижчі, а в дітей з ожирінням спостерігають зниження циркулюючих рівнів на 45% після введення ідентичних доз вітаміну D [19].

В огляді Bleizgys (2021) рекомендовано пацієнтам із групи ризику з дефіцитом вітаміну D, особливо особам з ожирінням та синдромом мальабсорбції, збільшити дозу вітаміну D удвічі або іноді навіть утричі, тим самим вказуючи, що вітамін D у дозі до 10 000 МО/добу вважається безпечним для переважної більшості пацієнтів [27]. Те саме було запропоновано в рекомендаціях для Польщі на 2018 та 2023 роки [1, 28].

#### Безпека дуже високих доз

Важливо визнати, що використання вищих доз вітаміну D несе в собі потенційні ризики, хоча й рідкісні, побічних ефектів, пов'язаних із надмірним прийомом добавок. Ці побічні ефекти загалом виникають унаслідок розвитку гіперкальціємії та гіперкальціурії. Хоча явна гіперкальціємія є доволі рідкісним явищем, результати окремих досліджень показали, що щоденне споживання вітаміну D у дозі >4000 МО може поставити під загрозу стан кісток і підвищити ризик падінь. Крім того, одночасне вживання вітаміну D і кальцію асоціювалося з підвищеним ризиком утворення каменів у нирках, принаймні без належної гідратації організму. Отже, важливо зазначити, що добавки вітаміну D у дозах, які перевищують рекомендовану добову норму, не можна розглядати як нешкідливе втручання [18].

У Польщі, згідно з оновленими Рекомендаціями щодо запобігання та лікування дефіциту вітаміну D (2023), як верхню межу добового споживання холекальциферолу для профілактики дефіциту вітаміну D у дорослих (>19 років) із нормальною вагою рекомендовано дозу 4000 МО/добу, а для тих, хто має надлишкову вагу або ожиріння, – 10 000 МО/добу [1]. Крім того, інтоксикація вітаміном D зазвичай спостерігалася в осіб, які вирішили без призначення лікаря приймати дуже великі дози (наприклад, 50 000–100 000 МО/добу) вітаміну D впродовж від кількох місяців до кількох років [50, 51].

#### Обговорення

Дефіцит вітаміну D є вкрай поширеним як у загальній популяції, так і в групах ризику, а саме в пацієнтів, що приймають ГК, мають проблеми з опорно-руховим апаратом, системні захворювання сполучної тканини, ендокринні та метаболічні хвороби, синдром мальабсорбції, ожиріння, хронічну хворобу нирок, онкопатологію, імунodefіцит і навіть захворювання центральної нервової системи [1]. Декілька досліджень довели переваги для різних груп ризику добавок вітаміну D, які часто призначають у вищих дозах, у порівнянні з рекомендаціями для загальної популяції. Додавання вітаміну D поліпшує стан опорно-рухового апарату шляхом підвищення мінеральної щільності кісткової тканини і зниження ризику остеопорозу.

Вітамін D також відіграє важливу роль у запобіганні аутоімунним захворюванням і болю, лікуванні остеопорозу, індукованого ГК, і зниженні активності паратгормону, що супроводжується позитивним впливом на біль. Крім того, цей вітамін є перспективним у запобіганні прогресуванню предіабету до ЦД 2 типу, він зменшує захворюваність на гестаційний ЦД, а також смертність від раку. Потенційна користь вітаміну D у високих дозах при розладах центральної нервової системи проявляється у вигляді поліпшення балансу при хворобі Паркінсона, зменшення депресії та тривоги, а також позитивного впливу на стабілізацію рухових симптомів у пацієнтів із хворобою Паркінсона. Загалом забезпечення достатнього споживання вітаміну D має вирішальне значення для підтримання оптимального здоров'я в широкому діапазоні умов [2, 12-49].

**Лікування дефіциту вітаміну D у здорових пацієнтів (загальна популяція) з призначенням цього вітаміну в дозі до 7000 МО на добу має бути достатнім для підтримання концентрації 25(OH)D упродовж усього року в діапазоні між 40 і 70 нг/мл. У пацієнтів із дефіцитом вітаміну D, які страждають на серйозну патологію, таку як рак, серцеві захворювання, розсіяний склероз, діабет, аутизм тощо, схеми дозування мають бути агресивнішими, ніж у здорових, і достатніми для досягнення та підтримання вищих цілорічних концентрацій 25(OH)D, у діапазоні між 55 і 70 нг/мл. Крім того, вітамін D завжди має бути допоміжним лікуванням у пацієнтів із серйозними захворюваннями, але ніколи не замінювати стандартне [13].**

Незважаючи на те що кілька з вищезазначених груп ризику страждають на гіповітаміноз D, наразі немає доступних указівок для клініцистів щодо дозування вітаміну D3 без попереднього дослідження. У рекомендаціях ідеться про визначення рівня 25(OH)D пацієнтам із груп ризику, а якщо це неможливо, треба дотримуватися рекомендацій щодо дозування для загальної популяції [1].

Водночас, через високу поширеність дефіциту вітаміну D у усьому світі та завдяки позитивному впливу вищих доз добавок цього вітаміну у групах ризику, мета полягала в тому, щоб розробити спрощені, легкі для дотримання рекомендації для клініцистів при роботі з дорослими пацієнтами з групи ризику без визначення рівня 25(OH)D.

У клінічній практиці, за умови добре встановленої кореляції між станом здоров'я пацієнта або факторами ризику і дефіцитом вітаміну D, медичні працівники можуть розглянути можливість призначення добавок вітаміну D без необхідності регулярного моніторингу концентрації 25(OH)D. Такий підхід заснований на розумінні того, що потенційні переваги від вітаміну D щодо конкретного стану здоров'я або факторів ризику переважають необхідність регулярного спостереження. Спрощення було запропоновано з огляду на переваги різних (вищих) доз вітаміну D3 для груп ризику, згаданих у дослідженнях, і рекомендованої найвищої добової дози 4000 МО. Для пацієнтів із групи ризику доза вітаміну D3 становить 2000-4000 МО/добу (або до 30 000 МО щотижня, або до 120 000 МО щомісяця впродовж 3 міс), що також є рекомендованим режимом дозування для здорових осіб похилого віку старше 75 років [1].

Дотримуючися цього підходу, медичні працівники можуть зосередитися на впровадженні науково обґрунтованих утручань, спрямованих на конкретний медичний стан пацієнта або фактори ризику, беручи до уваги добре задокументовану роль вітаміну D у зміцненні здоров'я. Важливо зазначити, що індивідуальні фактори

та обставини пацієнта мають бути ретельно оцінені, а клінічна оцінка – керувати процесом прийняття рішення.

#### Висновки

Висока поширеність дефіциту вітаміну D наголошує на критичній потребі в активному вирішенні цієї проблеми. Попри те що поточні гайдлайни надають рекомендації щодо вітаміну D відповідно до рутинного моніторингу концентрації 25(OH)D, ця стаття надає клініцистам прості поради стосовно дозування вітаміну D навіть за відсутності його рутинного визначення [1]. Такий підхід є особливо корисним для груп ризику, які ще більш сприйнятливі до дефіциту вітаміну D. За допомогою чітких і простих пропозицій щодо дозування вітаміну D (узгоджених із кількістю днів у тижні і місяці) клініцисти мають можливість посприяти загальному зниженню поширеності дефіциту вітаміну D задля громадського здоров'я. Водночас необхідне проведення додаткових досліджень для визначення оптимальних режимів дозування вітаміну D для певних груп ризику, які страждають від дефіциту цього вітаміну.

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд статті Pawel Pludowski, Supplementing Vitamin D in Different Patient Groups to Reduce Deficiency, *Nutrients* 2023, 15(17), 3725.

Підготувала **Дарина Павленко**

Повну версію дивіться: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/17/3725>

#### Довідка ЗУ

На сучасному фармацевтичному ринку України доступний лікарський засіб, який є додатковим джерелом вітаміну D3 (холекальциферолу) – **Відеїн** виробництва АТ «Київський вітамінний завод». **Відеїн, діючою речовиною якого є холекальциферол, у формі капсул, представлений у широкій лінійці дозування: Відеїн 1000 МО; Відеїн-КВ 2000 МО; Відеїн 4000 МО; Відеїн 20000 МО (відпускається за рецептом).**

**Показаннями до застосування є:** профілактика рахіту, у тому числі в недоношених новонароджених дітей; профілактика дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> у пацієнтів груп високого ризику, які не мають розладів всмоктування; профілактика дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> при мальабсорбції; лікування рахіту та остеомалачії; для підтримувального лікування остеопорозу. Висока якість підомого українського виробника, зручність широкої лінійки дозування, що відповідає потребам пацієнтів різного віку і різним показанням до застосування, робить Відеїн КВ засобом вибору для вітчизняних фахівців.

**ЗДОРОВ'Я В КАПСУЛІ**

**ЩОДНЯ**

**ЩОТИЖНЯ**

Скорочена інструкція ВІДЕЇН (VIDEIN)  
 Склад: діюча речовина: холекальциферол 300 мг; допоміжні речовини: 2000 МО; Показання: Фізіологічне забезпечення групи. Вітамін D<sub>3</sub> є важливим фактором для підтримання здоров'я кісток і регуляції імунної системи. Вітамін D<sub>3</sub> також впливає на процес старіння, зменшує ризик захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету, аутизму тощо. Вітамін D<sub>3</sub> також впливає на процес старіння, зменшує ризик захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету, аутизму тощо. Вітамін D<sub>3</sub> також впливає на процес старіння, зменшує ризик захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету, аутизму тощо.

Інформація про медичний засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціальному семінарі, конференції, симпозіумі з медичної тематики. Відеїн – 1000 МО ліцензія № СЛ/1000/183 від 23.04.2020, № СЛ/1000/184 від 13.06.2023. Термін закінчення дії: нескінченно, з огляду на тривалість життя людини.

КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
 Зістриє без компромісів!



# Хвороба Гоше

## Клінічна настанова, заснована на доказах

Продовження. Початок № 2 (66), 2024 р., с. 23-26

Продовження клінічної настанови, що є клінічними рекомендаціями щодо надання медичної допомоги пацієнтам із Хворобою Гоше (ХГ) і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності і безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання.

### Guidelines for the treatment of Gaucher disease through the Life Saving Drugs Program, Department of Health and Aged Care, Australia (2020)

#### Інфузії в домашніх умовах

Якщо пацієнт бажає, здійснення інфузій іміглюцерази, велаглюцерази і таліглюцерази прийнятне в домашніх умовах, пацієнт має одержати не менш ніж 3 інфузії під час перебування в госпіталі та бути клінічно стабільним за оцінкою лікуючого лікаря, що передбачає, що будь-яка реакція, асоційована з інфузією, добре контролювана.

**Коментар робочої групи.** На момент розробки цієї клінічної настанови в Україні ФЗТ в домашніх умовах не проводять, хоча, з огляду на пандемію COVID-19 і військовий стан, такий підхід був би доцільним за умови дотримання всіх правил проведення внутрішньовенних інфузій та контролю медичними працівниками можливих побічних реакцій.

### Intravenous enzyme replacement therapy (ERT) for Gaucher disease. UnitedHealthcare Oxford Clinical Policy (2022)

Для тривалої ФЗТ в дітей і дорослих із ХГ I типу показані іміглюцераза, велаглюцераза альфа і таліглюцераза альфа.

Hughes та співавт. (2015) опублікували результати довгострокового розширеного дослідження III фази лікування пацієнтів із ХГ I типу велаглюцеразою альфа. У дослідженні взяли участь 57 пацієнтів (25 із них із TKT032 trial і 32 – із HGT-GCB-039 trial) віком від 3 до 62 років. Усі учасники перші три інфузії отримали в місці проведення клінічного випробування. Наступні інфузії пацієнти отримували в альтернативних місцях лікування, за напрямом дослідника, у разі відсутності в них побічних реакцій.

Усі пацієнти отримували велаглюцеразу альфа кожен 2-й тиждень внутрішньовенно протягом 1,2-4,8 року в дозі 60 Од/кг (деякі пацієнти потребували зниження дози під час продовження випробування). Із 57 учасників 19 закінчили випробування. Інші пацієнти (34) припинили клінічне випробування за рішенням спонсора. Майже в усіх пацієнтів упродовж випробування спостерігали побічні реакції. У 16 з 57 пацієнтів побічні реакції, імовірно, були пов'язані з лікуванням. Із 56 пацієнтів із побічними реакціями тільки 1 пацієнт скаржився на високий тиск і головний біль, пов'язаний з інфузією. Шість учасників мали побічні реакції, асоційовані з інфузією. Було зареєстровано 19 серйозних побічних реакцій, у тому числі спонтанний аборт у першому триместрі (пацієнтка мала викидні в анамнезі та антифосфоліпідний синдром) та 1 смертельний випадок після судом. Жодних серйозних побічних реакцій не пов'язували з лікуванням. В 1 пацієнта були виявлені IgG-антитіла до велаглюцерази альфа.

Середнє збільшення концентрації гемоглобіну становило 2,75 г/дл (26%) у загальній групі велаглюцерази альфа, показник збільшення кількості тромбоцитів у середньому становив 120%. У 64% учасників спостерігали зменшення об'єму селезінки та у 27% – зменшення об'єму печінки. За результатами дослідження ефективності показників виявлено, що стан хворих поліпшився у перші 24 міс та в подальшому залишався стабільним. Автори дійшли висновку, що велаглюцераза альфа є безпечною і добре переноситься.

Проведено мультинаціональне дослідження фази III для оцінки ефективності та безпеки застосування різних доз велаглюцерази альфа в пацієнтів із ХГ, які отримували: внутрішньовенну інфузію велаглюцерази альфа в дозі 60 Од/кг (n=12) або 45 Од/кг (n=13) через тиждень протягом 12 міс [8]. Первинною кінцевою точкою була зміна концентрації гемоглобіну від базового рівня в разі застосування дози 60 Од/кг. Через 12 міс середня концентрація гемоглобіну збільшилася від початкового рівня (60 Од/кг: +23,3%; +2,43 г/дл; p<0,001; 45 Од/кг: +23,8%; +2,44 г/дл; p<0,001), як і середня кількість тромбоцитів (60 Од/кг: +65,9%; +50,9 × 10<sup>9</sup>/л; p=0,002; 45 Од/кг: +66,4%; +40,9 × 10<sup>9</sup>/л; p=0,01). Середній об'єм селезінки зменшився від початкового рівня (60 Од/кг: -50,4%, з 14,0 до 5,8 MN; p=0,003; 45 Од/кг: -39,9%, від 14,5 до 9,5 MN; p=0,009). Не було виявлено жодних серйозних побічних реакцій. На підставі цього дослідження доведено, що велаглюцераза альфа, як правило, добре переноситься та ефективна в дорослих і дітей із ХГ I типу. Усі вимірювані параметри клінічно значуще поліпшилися через 12 місяців.

Ефективність ФЗТ в дітей із ХГ I і II типів визначали у тривалому когортному дослідженні, яке охоплювало проспективні і ретроспективні клінічні дані [16]. Дослідники оцінювали ефективність лікування за віком і генотипом, використовуючи узагальнені лінійні змішані моделі. У цьому дослідженні взяли участь діти (n=25) віком від 1,1 до 15,6 року з ХГ (14 дітей із ХГ I типу та 11 – із ХГ III типу), які відвідували спеціалізований лікувальний центр в Англії. Загалом 24 пацієнти отримували ФЗТ (середня тривалість лікування становила 5,57 року, діапазон – від 0 до 13,7 року). Діти, які отримували лікування, надавали дані до та під час лікування, а дитина, яка не отримувала лікування, надавала анамнестичні дані. Для відображення прогресування захворювання обрали такі клінічні показники, як кількість тромбоцитів, вміст гемоглобіну та відсутність/наявність болю в кістках. Дослідники виявили, що тривалість ФЗТ була пов'язана зі статистично значущим поліпшенням кількості тромбоцитів (p<0,001), рівня гемоглобіну (p<0,001) і наявності болю в кістках (p=0,02). Вони зазначали, що величина впливу на гематологічні параметри була більшою в дітей із ХГ III типу проти дітей із ХГ I типу.

#### Зміна терапії з іміглюцерази на велаглюцеразу альфа

Pastores та співавт. (2014) провели мультицентрове відкрите випробування, яке оцінювало безпеку велаглюцерази альфа в пацієнтів із ХГ I типу (n=211); 6 пацієнтів раніше не отримували лікування, 205 – отримували іміглюцеразу. Неліковані учасники отримували внутрішньовенно велаглюцеразу альфа кожні 2 тиж в дозі 60 Од/кг; пацієнти, які раніше застосовували іміглюцеразу, отримували велаглюцеразу альфа в дозі 15-60 Од/кг [7]. Дані про безпеку оцінювали за допомогою фізичного огляду, моніторингу життєво важливих ознак, клінічно-лабораторної оцінки (гематологія та клінічна хімія), визначення антитіл до велаглюцерази альфа і моніторингу побічних ефектів.

Побічні реакції, які вважали пов'язаними з досліджуваним препаратом, спостерігали в 35 (17,1%) осіб із 205 пацієнтів групи іміглюцерази, і в 1 людини з 6 нелікованих осіб. Найпоширенішими побічними ефектами були головний біль, назофарингіт, нудота і втома. Побічні реакції, пов'язані з інфузією, зареєстрували у 28 (13,3%) з 211 пацієнтів, зазвичай – протягом перших трьох інфузій. Нейтралізуючі антитіла проти велаглюцерази альфа *de novo* з'явилися під час лікування в 1 (<1,0%) пацієнта, який раніше отримував ФЗТ, і не виявлялися в жодного з пацієнтів, які не отримували лікування. Дослідники дійшли висновку, що наведені дані підтверджують безпеку застосування велаглюцерази альфа в дозі 60 Од/кг кожні 2 тиж у пацієнтів із ХГ I типу, які раніше не отримували ФЗТ, і безпеку переходу від іміглюцерази до велаглюцерази альфа в тій самій дозі. Безпека велаглюцерази альфа спостерігається в широкому діапазоні вікових груп пацієнтів та узгоджується з даними попередніх контрольних випробувань.

У багатоцентровому відкритому дослідженні, яке тривало 12 міс, вивчали безпеку й ефективність велаглюцерази альфа в пацієнтів із ХГ I типу (n=40; вік ≥2 роки), які раніше отримували терапію іміглюцеразою та перебували в стабільному стані [9]. Пацієнтів було переведено на лікування велаглюцеразою альфа в дозі, що дорівнювала їх попередній дозі іміглюцерази. Велаглюцеразу альфа вводили протягом однієї години кожні 2 тижні. Як правило, лікування добре переносилося, побічні реакції були легкою або середньою тяжкістю. Концентрація гемоглобіну, кількість тромбоцитів та об'єм селезінки і печінки залишалися стабільними протягом 12 місяців. На думку дослідників, дорослі й діти з ХГ I типу можуть бути успішно переведені з терапії іміглюцеразою на терапію велаглюцеразою альфа.

У недавньому документі описані ефекти переходу на велаглюцеразу альфа в групі дорослих пацієнтів із ХГ I типу, що раніше отримували знижену дозу іміглюцерази внаслідок її дефіциту [9]. Тридцять два пацієнти з двох великих європейських Гоше-центрів перейшли на лікування велаглюцеразою альфа після лікування зменшеною дозою іміглюцерази впродовж від 1 до 8,5 місяця. Динаміку важливих симптомів ХГ досліджували 4 рази: за рік до дефіциту, незадовго до дефіциту, перед переходом на велаглюцеразу альфа і після одного року застосування велаглюцерази альфа. Це такі симптоми, як концентрація гемоглобіну, кількість тромбоцитів, активність хітотріозидидази у плазмі всіх пацієнтів та об'єм селезінки й печінки (а також фракція жиру кісткового мозку) у 10 хворих. Зменшення кількості тромбоцитів у результаті зменшення дози іміглюцерази було швидко відновлено при лікуванні велаглюцеразою альфа. Активність хітотріозидидази загалом знизилася після зміни препарату. П'ятеро з 10 пацієнтів мали збільшений об'єм печінки щонайменше на 10% після 6 міс лікування велаглюцеразою альфа, що було зворотним у 3 пацієнтів. Більшість пацієнтів отримували інфузію вдома, при цьому жодних побічних реакцій не спостерігали. Велаглюцераза альфа є безпечною та ефективною альтернативою іміглюцерази.

**Коментар робочої групи.** У подвійному сліпому рандомізованому багатоцентровому дослідженні (Ari Zimran et al., 2015) безпеки та ефективності застосування двох різних доз препарату таліглюцераза альфа (30 Од/кг і 60 Од/кг) у пацієнтів дитячого віку було продемонстровано поліпшення в обох групах основних показників патологічних проявів ХГ, у тому числі органомегалії та гематологічних розладів, порівняно з вихідним рівнем після 12 міс лікування. Також спостерігали збільшення зросту, ваги та кісткового віку паралельно з поліпшенням пов'язаних із захворюванням біомаркерів – активністю хітотріозидидази та CCL18.

Детальніше з дослідженням можна ознайомитися за посиланням: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079979614001193?via%3Dihub>.

У дослідженні (Gregory M. Pastores et al., 2014) безпеки та ефективності переходу на таліглюцеразу альфа в дорослих і педіатричних пацієнтів із ХГ, які отримували іміглюцеразу принаймні впродовж останніх 2 років, жодних серйозних небажаних явищ виявлено не було, стан пацієнтів за основними параметрами захворювання залишався клінічно стабільним.

Детальніше з дослідженням можна ознайомитися за посиланням: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1079979614000552>

### Guidelines for the treatment of Gaucher disease through the Life Saving Drugs Program, Department of Health and Aged Care, Australia (2020)

#### Вибір лікування

Лікар-практик може пропонувати найбільш відповідні препарати для лікування пацієнта.



Усі пацієнти, які починають застосовувати лікарський засіб (ЛЗ) або перейшли на інший ЛЗ за державною програмою, мають продовжувати застосовувати той самий ЛЗ упродовж щонайменше 12 міс, поки не виникнуть клінічні ознаки тривалого клінічного погіршення або значних побічних реакцій.

**Коментар робочої групи.** Вважаємо, що іміглюцераза, велаглюцераза альфа і таліглюзераза альфа можна застосовувати для тривалої ФЗТ у дітей і дорослих із ХГ I типу. Заміна одного препарату на інший при проведенні ФЗТ є недоцільною в разі досягнення терапевтичних цілей за умов адекватного дозування та відсутності побічних реакцій.

#### Лікування гострого кісткового кризу

Кісткові кризи можуть спричинити сильний біль, який триває протягом декількох тижнів та часто є стійким до інтенсивної терапії наркотичними препаратами. Діагноз встановлюють на основі даних МРТ [16] або сканування кісток із технецієм [41]. Застосування високих доз перорального преднізолону (1 г/м<sup>2</sup>) протягом 2 днів із подальшим зменшенням дози препарату допомагає полегшити біль протягом декількох годин [14]; така терапія не має довгострокових побічних ефектів [16]. Для лікування неспецифічного болю можна призначати нестероїдні протизапальні препарати. Під час гострого кризу рентгенограми зазвичай є неінформативними, але через декілька тижнів на них можуть спостерігатися періостальні реакції.

**Коментар робочої групи.** Через обмеженість ресурсного забезпечення сканування кісток із технецієм в Україні не проводять.

#### Лікування пацієнтів із нейропатичною формою захворювання

**Management of neuropathic Gaucher disease: Revised recommendations. A. Vlodi, A. Tytki-Szymanska, E. H. Davies, E. Kolodny, B. Bembi, T. Collin-Histed, E. Mengel, A. Erikson, R. Schiffmann (2009)**

Нейропатичні форми є найбільш рідкісними варіантами ХГ, згідно з оцінками їх частота становить <1 на 100 тис живих новонароджених. Нейропатичні форми, подібно до інших варіантів ХГ, є панетнічними, хоча особливо високу поширеність ураження нервової системи в пацієнтів із ХГ було задокументовано в Північній Швеції, у Польщі та серед арабської популяції Джаніну.

При веденні пацієнтів із нейропатичною ХГ (НХГ) виникають значні труднощі. Особливо неясною залишається роль ФЗТ. У 2001 р. Європейською робочою групою з вивчення хвороби Гоше (EWGGD) була сформована Спеціальна група з вивчення НХГ, метою якої була розробка рекомендації з ведення таких пацієнтів. Відповідні рекомендації були розроблені та опубліковані.

З часом стало зрозуміло, що потрібно переглянути дані, отримані в Європі та інших частинах світу, і в разі необхідності оновити рекомендації. Після літературного пошуку було виявлено три дослідження, проведені з 2001 року, у рамках яких вивчали ефект ФЗТ на прогресування неврологічних проявів захворювання. Спеціальний акцент був зроблений на ефективність ФЗТ у високих дозах щодо прогресування неврологічних проявів захворювання. Як правило, високою прийнятною вважають дозу  $\geq 120$  Од/кг кожні 2 тижні. Goker-Alpan та співавт. провели дослідження (n=32), за результатами якого не було виявлено будь-якого ефекту ФЗТ на прогресування неврологічних проявів захворювання. Проте тільки 2 пацієнти отримували терапію в дозі 120 Од/кг на 2 тижні. Erikson та співавт. повідомили про результати застосування ФЗТ у 8 пацієнтів із Норботтена. Жоден із цих пацієнтів не отримував ФЗТ у високій дозі.

Davies та співавт. повідомили про результати спостереження за 55 пацієнтами. Більшість із них були з мутацією гена L444P. Усі вони отримували ФЗТ, але при цьому спостерігалася суттєва варіабельність у дозуванні ФЗТ, а також нерівномірний розподіл факторів ризику. Так, найстарші пацієнти отримували терапію в найнижчій дозі, а в декількох пацієнтів була проведена тотальна спленектомія. Водночас у наймолодших пацієнтів зазначалася висока частка гетерозиготності, вони отримували терапію у високих дозах, і в дуже малої кількості була проведена спленектомія. Така гетерогенність значною мірою утруднювала аналіз. Утім проведення деяких обстежень було можливим. Стан у пацієнтів старшого віку залишався відносно стабільним, незважаючи на традиційну дозу ФЗТ (60 Од/кг на 2 тиж). Як правило, у старших/дорослих пацієнтів захворювання було легким, чим можна пояснити цей «стабільний» статус. У молодших пацієнтів не було виявлено чіткого впливу ФЗТ у високих дозах на неврологічні наслідки захворювання. У будь-якому разі період спостереження в багатьох пацієнтів був занадто коротким, щоб робити належні висновки.

На підставі доступних даних висновки для цієї групи був таким: немає доказових даних, які б свідчили про те, що ФЗТ у високих дозах запобігає прогресуванню неврологічних проявів захворювання або сповільнює його. Отже, рекомендації стосовно дозування ФЗТ мають бути переглянуті. Водночас це могло б стати гарною можливістю переглянути і, у разі необхідності, оновити інші рекомендації з ведення пацієнтів.

На панелі 3 подано рекомендації з лікування НХГ, розроблені Спеціальною групою на підставі таких доказових даних:

- При ХГ як ненейропатичної, так і нейропатичної форми ФЗТ продемонструвала відмінний профіль безпеки.
- Існують чіткі доказові дані про те, що в більшості пацієнтів ФЗТ сприяє полегшенню системних проявів захворювання (таких як порушення структури скелета, вісцеромегалія, відхилення від норми з боку системи крові) при ненейропатичній формі захворювання, а також при хронічній НХГ, поліпшуючи при цьому якість життя.
- Немає доказових даних, які свідчили б про те, що ФЗТ сприяє регресії, стабілізації або сповільненню прогресування неврологічних порушень.
- У пацієнтів зі встановленою гострою формою НХГ ефект ФЗТ на прогресування захворювання є незначним. Вона лише призводить до подовження болю та страждання.
- Є доказові дані, що при хронічній НХГ тотальна спленектомія асоціюється з поглибленням тяжкості захворювання та прогресуванням неврологічних порушень

Панель 3

#### Рекомендації щодо лікування

- Сьогодні лікуванням вибору є ФЗТ рекомбінантною людською глюкоцереброзидазою, націленою на макрофаги (препарат Церезим виробництва компанії «Джензайм Корпорейшн», м. Кембридж, штат Массачусетс, США).
- У дітей із хронічною формою НХГ ФЗТ має бути розпочата якнайшвидше після встановлення діагнозу в стартовій дозі 60 Од/кг кожні 2 тижні.
- Час від часу може виникати необхідність у підвищенні дози з метою контролю вісцеральних проявів хвороби, наприклад у разі прогресування гепатоспленомегалії, загострення захворювання легень або за наявності системних симптомів неясного генезу, таких як загальне нездужання або підвищена дратівливість, що супроводжуються значними змінами рівнів біомаркерів, зокрема хітотріозидази. Водночас доза не має бути нижче 60 Од/кг на 2 тижні.
- У дорослих пацієнтів доза 30-60 Од/кг на 2 тиж має бути достатньою, оскільки при застосуванні такої дози було продемонстровано стабільність стану внутрішніх органів.
- ФЗТ не може бути рекомендована в пацієнтів із гострою формою НХГ. Лікування таких дітей має бути як при тяжкому швидко прогресуючому неврологічному захворюванні в немовлят і дітей раннього віку. Крім того, відповідним чином мають лікуватися порушення, характерні для ураження стовбура головного мозку, зокрема тяжкий ларингоспазм, порушення функції ковтання і дихання. Ми усвідомлюємо, що це важливе питання, проте детальний опис такого лікування в цій статті не передбачено. У разі «проміжної» форми лікування можна випробувати, якщо немає чітких даних про те, що це є швидко прогресуюче неврологічне захворювання. Утім, щойно з'являються відповідні доказові дані, таке лікування потрібно припинити.
- Лікування дорослих пацієнтів також є критичним. У таких пацієнтів спостерігають тенденцію не лише до значного ураження внутрішніх органів, а й до виникнення проблем, асоційованих із хронічною прогресивною неврологічною дисфункцією. Проте і ця тема, хоч і є важливою, але в цій статті не розглядається.
- Спленектомія є протипоказаною, за винятком невідкладних станів, наприклад при розриві селезінки або тяжкій тромбоцитопенії, що потребує трансфузії тромбоцитарної маси або може призвести до загрозової для життя внутрішньої кровотечі. У таких випадках потрібно розглянути можливість проведення часткової, а не тотальної, спленектомії. Усі такі пацієнти мають отримувати лікування, яке б вони отримували після тотальної спленектомії, наприклад уведення вакцини для профілактики пневмококової інфекції, профілактичне застосування пеніциліну. Спленектомія збільшеної, але функціонально неспроможної селезінки показана в рідкісних випадках, коли системне захворювання не відповідає на ФЗТ у високих дозах і коли всі інші можливі причини резистентності до ФЗТ виключені.

і уражень кісток і/або ризиком виникнення інфекції та можливим зниженням відповіді на ФЗТ. З огляду на це, тотальної спленектомії потрібно уникати, наскільки це можливо. Утім у поодиноких випадках вона може бути необхідною для поліпшення відповіді на терапію. У такому разі ми рекомендуємо часткову спленектомію замість тотальної [2].

#### Цілі терапії та стабілізація в умовах лікування

**The Belgian Working Group on Gaucher Diseases, Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease (2016)**

Лікування ХГ має чітко описані в кількох керівництвах терапевтичні цілі. Були розглянуті різні настанови, які стали основою терапевтичних цілей, описаних нижче (табл. 5, 6).

Таблиця 5. Терапевтичні цілі для дітей і дорослих

Анемія	Дорослі: поліпшення рівня Hb, тобто рівень Hb >100 г/л, досягнутий упродовж 1-2 років ФЗТ Діти: поліпшення рівня Hb, тобто рівень Hb >110 г/л, досягнутий упродовж 1-2 років ФЗТ
Тромбоцитопенія	Пацієнти, які перенесли спленектомію Дорослі: >100 000/мм <sup>3</sup> упродовж 1-го року ФЗТ Інтактна селезінка Початкове значення >60 000/мм <sup>3</sup> Дорослі: збільшення в 1,5-2 рази до 1-го року; >100 000/мм <sup>3</sup> до 2-го року ФЗТ Діти: ті самі
Гепатомегалія	Початкове значення <60 000/мм <sup>3</sup> : Дорослі: збільшення в 1,5 рази впродовж 1-го року; подвоєння впродовж 2-го року ФЗТ Діти: ті самі
Спленомегалія	Дорослі: зменшення об'єму печінки на 20-30% упродовж 1-2-го року і на 30-40% упродовж 3-5-го року ФЗТ; підтримувати об'єм печінки в 1,25 рази нижче норми Діти: ті самі
Кісткова тканина	Дорослі: зменшення об'єму на 30-50% до 1-го року і на 50-60% до 2-3-го року ФЗТ; підтримувати об'єм селезінки у 5 разів нижче норми Діти: ті самі; усунути гіперспленізм
Ріст організму	Дорослі: - KBX3 Ff >23% і/або - зменшення показника ВМВ (за результатом МРТ) щонайменше на 3 бали після 5 років ФЗТ у пацієнтів із помірно вираженою хворобою і/або - знімок ДЕРА: Z-показник МЩКТ <2,5 SD Діти: - збільшення МЩКТ до 2-го року ФЗТ - досягти нормальної або ідеальної пікової скелетної маси Діти: досягти належного зросту згідно з популяційними нормами протягом 3 років лікування; досягти нормального початку статевої зрілості
Активність хітотріозидази:	Дорослі: <15 000 або <7500 у носіїв хітотріозидази Діти: ті самі

Таблиця 6. Стабілізація стану дітей і дорослих на ФЗТ

Анемія	Дорослі: зміна <0,5 г/дл (5 г/л) протягом останніх 6 міс ФЗТ Видалена або інтактна селезінка
Тромбоцитопенія	Дорослі: стан залишається стабільним протягом останніх 12 міс ФЗТ за трьома визначеннями поспіль
Гепатомегалія Спленомегалія	зміна менш ніж на 15% протягом останніх 12 міс зміна менш ніж на 15% протягом останніх 12 міс
Кісткова тканина	KBX3: - зміна <5% за двома визначеннями поспіль, або поліпшення показника ВМВ (за результатом МРТ) зберігається, або відсутність змін у хребтовому стовпі
Активність хітотріозидази	- знімок ДЕРА: Z-показник МЩКТ <2,5 SD ≤20% зміни в останні 12 міс ФЗТ (принаймні 2 вимірювання поспіль)

Продовження на стор. 14.



# Хвороба Гоше

## Клінічна настанова, заснована на доказах

Продовження. Початок на стор. 12.

### Моніторинг прогресування захворювання та ефективності лікування

**Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013)**

У таблиці 7 наведено рекомендовані початкові та контрольні методи дослідження пацієнтів, які отримують і які не отримують лікування.

### Моніторинг дітей із симптомами захворювання

На момент встановлення діагнозу та в подальшому кожні 6 міс необхідно виконувати медичний огляд і досліджувати гематологічні показники хворого. Після досягнення терапевтичних цілей кількість і частоту проведення лабораторних тестів можна зменшити, але медичний огляд і вивчення анамнезу треба продовжувати виконувати раз на пів року.

### Дослідження внутрішніх органів

У дітей із симптомами захворювання кожні 12-24 міс, залежно від тяжкості органомегалії, необхідно виконувати об'ємну МРТ. Після досягнення нормальних/стабільних розмірів органів МРТ можна проводити рідше. Об'ємні показники представляють у вигляді множини нормальних розмірів, розрахованих для певної маси тіла. У дітей молодшого віку проведення МРТ зазвичай потребує виконання пероральної або внутрішньовенної седатії. Ураховуючи дозу опромінення, КТ більше не застосовують для рутинного моніторингу стану здоров'я хворих. Через недостатню чутливість УЗД також не рекомендується до використання; виняток становить недоступність МРТ. Дані УЗД не треба враховувати під час прийняття рішень щодо зміни дози препарату, оскільки навіть досвідчений лікар-рентгенолог може лише приблизно оцінити розміри органа. Ручне вимірювання в сантиметрах відстані нижче реберної дуги також не дає точних результатів.

### Оцінка стану кісток скелета

Патологія кісток може спричинити виражені клінічні прояви захворювання та призвести до довгострокової інвалідності хворого. Ступінь кісткової патології не завжди корелює зі збільшенням селезінки/печінки, анемією чи тромбоцитопенією. Таким чином, обстеження скелета є обов'язковим незалежно від залучення в патологічний процес інших систем організму. Діти та підлітки віком 10-20 років, які не отримують лікування, мають тяжче ураження кісток та меншу щільність кісткової тканини проти дітей молодшого віку, що відображає прогресуючий характер нелікованої в дитинстві хвороби. Хоча остеонекроз, остеопенія і/або кісткові кризи спостерігають не в усіх дітей, ці прояви хвороби можуть мати серйозні довгострокові наслідки, такі як компресія суглобів, переломи і хронічний біль. Спленектомія, яку широко застосовували до появи ФЗТ, має побічний ефект – погіршення кісткової патології через більше накопичення макрофагів, хемокінів і цитокінів.

Оцінка та моніторинг впливу скелетної патології мають бути комплексними, лікар мусить регулярно відстежувати можливі кісткові кризи і кістковий біль. Під час медичного огляду оцінюють зріст дитини, діапазон рухів у суглобах, сколіоз і кісткові деформації. МШКТ потрібно вимірювати за допомогою ДЕРА всього тіла, поперекового відділу хребта і/або кульшових суглобів. У дітей МШКТ має бути виражена у Z-показниках згідно з віком і статтю пацієнта, що потребує наявності відповідного програмного забезпечення для аналізу даних.

Загалом рентгенівські промені недостатньо чутливі для проведення моніторингу прогресування хвороби, зміни відображаються занадто пізно. До того ж при регулярному застосуванні пацієнт отримує надмірну дозу іонізуючого випромінювання.

МРТ є найбільш поширеним і прийнятним методом для відстеження патології кісткової тканини та кісткового мозку в пацієнтів із ХГ.

У дуже маленьких дітей дослідження можна проводити під седатією. МРТ хребта і стегнової кістки (золотий стандарт) надає інформацію про аномальне ремоделювання, інфільтрацію кісткового мозку, остеонекроз та остеосклероз. Щоб виявити відхилення від норми, інтерпретація МРТ дитячого віку потребує знань про перетворення гемопоетичного (червоного) кісткового мозку у стегновій кістці на жировий (жовтий). Інфільтрацію жовтого кісткового мозку клітинами Гоше можна спостерігати за допомогою методу візуалізації кількісного хімічного зсуву Діксона (Dixon-QCSI), спеціалізованої техніки МРТ; утім для дітей нормативні показники не визначені, а зазначена методика недоступна в більшості медичних закладів. Тяжкість патології кісткового мозку, встановлену на основі даних МРТ, виражають за допомогою напівкількісної бальної системи.

Швидкість росту хворих (зріст і вага), які отримують лікування, потрібно оцінювати кожні 6 місяців. У таких пацієнтів виконують початкову МРТ (на момент встановлення діагнозу), потім дослідження повторюють кожні 12 міс, а також щоразу при зміні дози препарату. ДЕРА у дітей, що проходять терапію, необхідно проводити під час початкового обстеження і далі кожні 12-24 міс – до нормалізації показників або за необхідності корегування дози; потім ДЕРА виконують кожні 3 роки (бажано в одному медичному центрі з використанням одного апарату).

### Моніторинг стану здоров'я дітей з асимптомним перебігом ХГ

Як і у випадку з дітьми, що мають симптоми хвороби, моніторинг стану здоров'я асимптомних дітей, які були виявлені через наявність хвороби в рідних братів чи сестер, треба проводити кожні 6 місяців. Оскільки хворі сибси зазвичай мають схожий перебіг захворювання, додатковий контроль необхідно запроваджувати з огляду на вік пацієнта і тяжкість симптомів патології в старшого сибса (-ів).

У веденні хворих дітей, що їх було виявлено шляхом скринінгу певної спільноти, є певна дилема, особливо при невідомому генотипі або такому, що передбачає легший перебіг захворювання. У таких дітей симптоми ХГ можуть проявлятися в будь-якому віці або асимптомний стан зберігається протягом усього життя. У такому разі рекомендовано проводити медичне обстеження щонайменше 1 раз на рік. Частота моніторингу дітей, в яких виявили хворобу під час скринінгу новонароджених, залежить від генотипу: «тяжкий» генотип потребує відстеження кожні 6 міс; за наявності більш сприятливого генотипу, у тому числі N370S, оцінку стану потрібно виконувати щороку.

**Коментар робочої групи.** Рідні сибси пацієнтів зі встановленим діагнозом ХГ мають проходити медичне обстеження щонайменше 1 раз на рік, особливо при невстановленому генотипі, для виявлення перших клінічних проявів і своєчасного розгляду питання про необхідність лікування.

### Оцінка стану внутрішніх органів і скелета

Для моніторингу органомегалії в дітей з асимптомним перебігом захворювання доцільно використовувати метод УЗД, але тільки до моменту, коли внаслідок клінічного погіршення розглядається необхідність призначення ФЗТ. МРТ кісток потрібно, за можливості, виконувати кожні 12-24 міс, іноді для зручності дослідження проводять під седатією. Частота ДЕРА – кожні 12 міс, особливо за відсутності МРТ (панель 4).

Таблиця 7. Переглянуті мінімальні рекомендації щодо оцінки стану здоров'я дітей із ненейропатичною формою ХГ

Обстеження	Усі пацієнти при первинному огляді <sup>a</sup>	Пацієнти без симптомів, що не отримують ФЗТ		Пацієнти, які отримують ФЗТ, але ще не досягли терапевтичних цілей		Пацієнти, що отримують ФЗТ та вже досягли терапевтичних цілей		На момент зміни дози або суттєвих ускладнень
		Кожні 12 міс	Кожні 24 міс	Кожні 6 міс	Кожні 12 міс	Кожні 6-12 міс	Кожні 12-24 міс	
Медичний огляд, у тому числі оцінка розвитку (зріст, вага)	X	X		X		X		X
Показники крові	Гемоглобін	X	X	X		X		X
	Тромбоцити	X	X	X		X		X
	Протромбіновий час і частковий тромбoplastиновий час у хворих із кровотечами	X		X		X		X
Біохімічні показники	Хітотріозидоза/CCL18 /ТРКФ/АПФ	X	X	X		X		X
Внутрішні органи	Об'єм селезінки <sup>b</sup>	X	X	X		X		
	Об'єм печінки <sup>b</sup>	X	X	X		X		
Скелет	МРТ (Т1-зважене зображення хребта; Т1-зважене зображення голови та стегнової кістки)	X			X		X	
	ДЕРА (Z-показник хребта і всього тіла)	X	X		X <sup>b</sup>	X		
Біль		X	X	X		X		
Якість життя	SF-36 <sup>d</sup> , Q.L. Peds [65] або R. Kidscreen [58]	X	X	X		X		

**Примітки.** а – для параметрів оцінки, які перебувають у межах норми під час початкового дослідження, повторну оцінку через 6 міс проводити не треба; б – розміри селезінки та печінки бажано визначати за допомогою МРТ. УЗД можна використовувати за відсутності МРТ або для отримання приблизних результатів; в – щороку до досягнення норми; потім для хворих, що отримують лікування, дослідження виконують кожні 3 роки. Необхідно порівнювати результати з відповідними значеннями норми для віку та статі пацієнта; г – коротка форма опитувальника стану здоров'я (SF-36) обмежено застосовується в маленьких дітей.



Панель 4

**Протокол моніторингу ураження кісток у пацієнтів із ХГ****Показник кісткового мозку (показник ВМВ)**

За даними д-ра F. Van Hoelacker, UZA, Антверпен, у співпраці з д-ром M. Maas, AMC, Амстердам.

**Метод:**

Напівкількісна методика дає змогу розрахувати показник інфільтрації кісткового мозку на підставі знімку МРТ хребта та стегнової кістки.

**Перевагами цього підходу є:**

Оцінка стану не лише периферичного, а й осового скелета (своєчасне виявлення патології кісткового мозку). Цю методику можна легко виконувати в кожному центрі МРТ. Методика має належну варіабельність результатів в одного дослідника та в різних дослідників.

**Протокол:**

- 1) Сагітальна площина, TSE T1-WI поперекового відділу хребта, товщина зрізу 4 мм
- 2) Сагітальна площина, TSE T2-WI поперекового відділу хребта, товщина зрізу 4 мм
- 3) Корональна площина, T1-WI та T2-WI обох стегнових кісток (від голівки кістки до дистального краю), товщина зрізу 5 мм
- 4) Небов язково: корональна площина, насичення сигналу від жиру, T2-WI або STIR (стегнової кістки)

**Система оцінки:**

Метод оцінки стану кісткового мозку (показник ВМВ) та інтерпретація результатів наведені в таблиці нижче. Показники поперекового відділу хребта та стегнової кістки складають разом і отримують загальну оцінку максимум 16 (стегнової кістки – 8, поперекового відділу хребта – 8).

Вищий показник ВМВ свідчить про тяжче ураження кісткового мозку.

Для контрольного аналізу S Vom Dahl, Lw Poll et al. обрали зменшення на 3 бали як хорошу відповідь із 95 відсотковими довірчими інтервалами

**Таблиця. Методи оцінки інтенсивності і стану кісткового мозку**

А. Інтенсивність сигналу*		Показник ВМВ
T2-WI гіперінтенсивний		2
T2-WI дещо гіперінтенсивний		1
T2-WI ізоінтенсивний		0
T2-WI дещо гіпоінтенсивний		1
T2-WI гіпоінтенсивний		2
T2-WI змішаний тип		3
T1-WI дещо гіперінтенсивний або ізоінтенсивний		0
T1-WI дещо гіпоінтенсивний		1
T1-WI гіпоінтенсивний		2
* Визначається щодо інтенсивності сигналу підшкірного жиру		
В. Ділянки ураження		Показник ВМВ
Діафіз		1
Проксимальний епіфіз/апофіз		2
Дистальний епіфіз		3

**Показник ВМВ поперекового відділу хребта**

А. Інтенсивність сигналу*		Показник ВМВ
T2-WI гіперінтенсивний		2
T2-WI злегка гіперінтенсивний		1
T2-WI ізоінтенсивний		0
T2-WI злегка гіпоінтенсивний		1
T2-WI гіпоінтенсивний		2
T1-WI злегка гіперінтенсивний		0
T1-WI ізоінтенсивний		1
T1-WI злегка гіпоінтенсивний		2
T1-WI гіпоінтенсивний		3
В. Схема інфільтрації		Показник ВМВ
Вогнищева інфільтрація		1
Дифузна інфільтрація		2
Відсутність жиру в ділянці вени тіла хребця		1
Кісткова денситометрія (МЩКТ):		
Метод: ДЕРА		

**Інтерпретація результатів:**

За даними Міжнародного товариства клінічної денситометрії остеопенія визначається як Z-показник МЩКТ нижче -1,5 для очікуваного вікового діапазону. Остеопороз визначають як Z-показник МЩКТ нижче -2,0 для очікуваного вікового діапазону в поєднанні зі значними переломами в анамнезі.

**Примітка.** \* – визначається щодо інтенсивності сигналу здорового міжхребцевого диска.**Моніторинг нейропатичної форми ХГ****Management of neuropathic Gaucher disease: Revised recommendations. A. Vellodi, A. Tytki-Szymanska, E. H. Davies, E. Kolodny, B. Bembi, T. Collin-Histed, E. Mengel, A. Erikson, R. Schiffmann (2009).**

У таких пацієнтів має бути проведено повне початкове неврологічне обстеження на наявність НХГ.

А. Усі пацієнти з уперше діагностованою ХГ.

Б. Особливу увагу потрібно приділити пацієнтам із ХГ, в яких є  $\geq 1$  фактор ризику розвитку НХГ із таких:

- Рідний брат або сестра пацієнта з підтвердженим діагнозом НХГ.

- Генотипи «високого ризику», у тому числі L444P/L444P, D409H/D409H або L444P/D409H. Генотипи мають бути підтверджені за допомогою прямого секвенування ДНК, особливо в разі підозри на наявність алейних генів L444P. При визначенні поліморфізму довжини рестрикційного фрагменту не можна відрізнити алейний ген L444P з транслокацією T→C від алейного гена L444R з транслокацією T→G [24]. На відміну від алейного гена L444P алейний ген L444R не асоційований із НХГ. Крім того, комплекс рекомбінантних алейних генів, у тому числі L444P, може бути виявлений тільки за допомогою секвенування.

- Розвиток тяжкої системної ХГ у віці  $\leq 2$  роки.

Відповідний неврологічний моніторинг має здійснюватися на регулярній основі в усіх вищезазначених групах, незалежно від того, чи було виявлено неврологічні порушення під час початкового обстеження, оскільки вони можуть виявлятися пізніше.

Оновлені Спеціальною групою рекомендовані протоколи початкового неврологічного обстеження та подальшого неврологічного моніторингу наведено в таблицях 8 і 9. Вони представлені у вигляді мінімальних клінічних протоколів, в яких містяться загальнодоступні, ефективні та економічні методики, аби лікарі мали можливість отримати найбільшу можливу кількість клінічно важливих даних. З огляду на попередній досвід, з метою ефективного моніторингу таких пацієнтів необхідне відповідне та ретельне обстеження згідно з алгоритмом.

**Таблиця 8. Мінімальний клінічний протокол початкового обстеження щодо первинних неврологічних порушень при ХГ**

Вид обстеження	Дії
Клінічне обстеження	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Неврологічне обстеження, проведене, бажано, неврологом із досвідом роботи з пацієнтами з НХГ.</li> <li>• Дослідження руху очей, проведене, бажано, нейроофтальмологом або неврологом. Мінімальне обстеження передбачає викликання повторних горизонтальних саккад максимальної амплітуди, що має бути здійснено в лежачому положенні, з порівнянням зі здоровою особою. Бажано додатково провести об'єктивне дослідження, наприклад DC-електроокулографію, оскільки при одному тільки клінічному обстеженні часто пропускають повільні саккади чи параліч погляду [14].</li> <li>• Додаткове нейроофтальмологічне дослідження, у тому числі офтальмоскопія.</li> <li>• Вимірювання периферичного слуху (електроакустична емісія в малих дітей, тональна аудіометрія у старших пацієнтів)</li> </ul>
Візуалізація головного мозку	Перевагу віддають МРТ, але якщо МРТ недоступна, може бути проведена КТ. Щодо тяжко хворих дітей, треба брати до уваги ризики анестезії, тому сканування має бути відкладене до того часу, коли дитина буде клінічно стабільною
Нейрофізіологічне дослідження	Електроенцефалографія (ЕЕГ)
Нейропсихометрія	Відповідні до віку результати дослідження мають бути оцінені кваліфікованим психологом. Може виникнути потреба у відтермінуванні дослідження, особливо в малих дітей, до того часу, коли загальний стан здоров'я пацієнта буде достатньо задовільним для проведення ефективної оцінки. Використовувати потрібно широко доступні протоколи, такі як шкала Векслера для визначення рівня інтелекту в дітей® – 4-та британська версія (WISC-IVUK), за винятком випадків, коли вони є непридатними з мовних або культурних міркувань. Може виникати потреба в проведенні специфічних досліджень, наприклад дослідження мови, пам'яті, візуально-просторових навичок тощо. Такі дослідження мають бути адаптовані до особливостей кожної окремої дитини

**Таблиця 9. Мінімальний клінічний протокол неврологічного контрольного обстеження при ХГ**

Вид обстеження	Дії
Клінічне обстеження	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Неврологічне обстеження: кожні 3 міс впродовж 1-го року та кожні 6 міс – у подальшому. Неврологічне обстеження являє собою оцінку за шкалою для визначення ступеня тяжкості НХГ [7] з метою моніторингу змін. У пацієнтів підліткового та дорослого віку, стан яких є стабільним, проведення неврологічного обстеження 1 раз на рік може бути достатнім.</li> <li>• Якщо на момент початкового обстеження рух очних яблук вважався нормальним або якщо результат був двозначним (часто спостерігається в дуже малих або хворих дітей), тоді це дослідження потрібно повторити.</li> <li>• Додаткове нейроофтальмологічне обстеження: лише за наявності клінічних показань, наприклад у разі паралічу шостої пари черепно-мозкових нервів.</li> <li>• Оцінка периферичного слуху (аудіометрія або електроакустична емісія, залежно від віку, як зазначено вище): оцінка тенденції кожні 2-3 роки</li> </ul>
Візуалізація головного мозку	Тільки за наявності клінічних показань. Має братися до уваги ризик анестезії. Виняток можна зробити для пацієнтів з алейним геном D409H. У таких пацієнтів може бути ризик гідроцефалії [15, 21], у зв'язку з чим сканування треба проводити на регулярній основі
Нейрофізіологічне дослідження	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЕЕГ: тільки в разі клінічних показань, наприклад за наявності епілептичних нападів. У разі підозри на міоклонус може виникнути необхідність у проведенні телеметрії.</li> <li>• Визначення швидкості проведення нервового імпульсу: тільки за умови клінічних показань, за наявності таких симптомів, як відчуття свербіння, оніміння, поколювання</li> </ul>
Нейропсихометрія	У щорічних обстеженнях, як правило, немає необхідності, оскільки вони потребують багато часу. Ми пропонуємо: обстеження при поступленні в школу, потім – при переході з початкової школи в середню, далі – при вступі в коледж / вищий навчальний заклад. Мають використовуватися шкали, які відповідають певному віку

Продовження на стор. 16.



# Хвороба Гоше

## Клінічна настанова, заснована на доказах

Продовження. Початок на стор. 12.

Таблиця 10. Модифікована шкала для визначення ступеня тяжкості захворювання (mSST)

Параліч погляду	Норма (хоча є малоймовірною при цьому діагнозі)	0
	Горизонтальні саккади відсутні, вертикальні саккади наявні	0,5
	Горизонтальні та вертикальні саккади відсутні	1
Офтальмологічне обстеження	Норма	0
	Параліч черепно-мозкового нерва (з попередньою корекцією або без неї)	1
	Параліч черепно-мозкового нерва (повторне виникнення, незважаючи на хірургічну корекцію)	2
Епілепсія	Відсутність епілептичних нападів	0
	Епілептичні напади, які не потребують призначення протисудомних препаратів	3
	Епілептичні напади, які контролюються прийомом протисудомних препаратів	4
	Епілептичні напади, які потребують призначення комбінованої терапії або є резистентними до протисудомних препаратів	5
Вік на момент першого епілептичного нападу	<5 років	3
	5-10 років	2
	10-15 років	1
	≥16 років або відсутність епілептичних нападів	0
Розвиток / когнітивна здатність	Норма	0
	Порушення легкого ступеня (IQ <85 або еквівалентно)	1
	Порушення середнього ступеня (IQ 50-57 або еквівалентно)	2
	Порушення важкого ступеня (зниження більш ніж на 50% від норми, характерної для наявного хронологічного віку)	3
Атаксія при ходьбі	Норма, атаксія проявляється тільки при танDEMній ходьбі	0
	Атаксія при ходьбі по прямій лінії, здатність ходити без допомоги	1
	Здатність ходити тільки з допомогою	2
	Нездатність ходити	3
Мозочковий тремор	Відсутність інтенційного тремору	0
	Інтенційний тремор без порушення функції	0,5
	Інтенційний тремор із вираженим порушенням функції	2
Пірамідні порушення	Нормальний тонус м'язів із підвищенням рефлексів	0
	Легке або помірне підвищення тону м'язів і рефлексів	2
	Підвищення тону м'язів і рефлексів із клонусом незалежно від його стійкості/нестійкості	3
	Тяжка спастичність м'язів із нездатністю ходити	5
Екстрапірамідні порушення	Норма	0
	Варіабельність тону та пози без порушення функції на тлі терапії або без терапії	1
	Варіабельність тону та пози з порушенням функції, незважаючи на терапію	2
	Виражена ригідність м'язів із відсутністю ефекту /мінімальним ефектом від терапії	3
Утруднене ковтання / оральна бульбарна функція	Нормальна функція	0
	Дисфагія легкого ступеня (надмірна слинотеча)	1
	Дисфагія помірного ступеня (ризик аспірації, потреба в модифікації харчування)	2
	Дисфагія важкого ступеня (потреба в харчуванні, що не здійснюється через рот)	3
Мова	Норма (а також діти, які ще є занадто малими, щоб розмовляти)	0
	Дизартрія легкого і середнього ступеня, що порушує сприйняття мови стороннім слухачем	1
	Дизартрія важкого ступеня, що призводить до несприйняття більшої частини мови близькою людиною і стороннім слухачем	2
	Анартія (нездатність розмовляти)	3
Форма хребта	Норма	0
	Легкий кіфоз, проте збережена гнучкість і немає потреби у фіксації	1
	Помірний кіфоз, який частково корегується за допомогою фіксації	2
	Тяжкий кіфоз, який не корегується за допомогою фіксації або потребує проведення хірургічного втручання	3
<b>Усього</b>		<b>36</b>

Затверджена модифікована шкала тяжкості захворювання, що дає змогу відстежувати клінічний перебіг патології [19], подана у таблиці 10.

### Вагітність

#### Intravenous enzyme replacement therapy (ERT) for Gaucher disease. UnitedHealthcare Oxford Clinical Policy (2022)

Для оцінки перебігу вагітності в жінок із ХГ, які отримували велаглуцеразу альфа, з 2004 року були зібрані результати з 6 мультинаціональних клінічних центрів. Загалом, 25 вагітностей (середній термін вагітності – 2,7 міс, середній термін на ФЗТ – 31,2 міс) було зареєстровано у 21 жінки (середній вік 32,0 року). У першому триместрі стався аборт у двох жінок (у перше вагітних) та в однієї жінки, яка вже мала вагітності. Народжуваність становила 84% (середній вік гестації, 39,7 тиж). Середня вага в дітей при народженні становила 3234,4 г, за шкалою Апгар – понад 9 балів. У 18 пацієнток пологи були фізіологічними. У двох пацієнток проводився кесарів розтин через ендопротезування кульшових суглобів, в однієї – повторний кесарів розтин.

Дев'ять пацієнток отримали місцеву аналгезію/анестезію. Післяпологові ускладнення були рідкісними, спостерігався один випадок післяпологової (плацентарної) кровотечі. Середні показники вмісту гемоглобіну і тромбоцитів під час вагітності поліпшувалися (9,45 і 26,0% відповідно). Згідно з даними спостереження, зібраними протягом приблизно 8 років, було зроблено висновок, що велаглуцераза альфа безпечна для зачаття та вагітності з хорошими результатами в матерів і новонароджених.

**Коментар робочої групи.** Найбільші спостереження за вагітністю під час проведення ФЗТ, наведені щодо застосування іміглуцерази (416 вагітностей у 247 жінок), проводили в дослідженні Ari Zimran та співавт. (2009). Не було отримано доказів будь-якого несприятливого впливу іміглуцерази на плід або немовлят, яких годують груддю матері, що приймають альглуцеразу і/або іміглуцеразу.

Детальніше з дослідженням можна ознайомитися за посиланням: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1079979609001053>

В Україні, за даними клінічної бази пацієнтів із ХГ I типу, 5 жінок репродуктивного віку під час проведення ФЗТ препаратом іміглуцераза завагітніли та успішно завершили вагітність народженням 8 здорових дітей. Доза препарату становила від 30 до 60 Од/кг. Вагітність перебігала без ускладнень. Жодних побічних реакцій, пов'язаних із ФЗТ, у період вагітності та пологів не зафіксовано.

Дані фармакологічного нагляду показують, що іміглуцераза і велаглуцераза альфа безпечні для зачаття та вагітності, лікування препаратами добре переноситься вагітними і немає жодних доказів побічних ефектів, пов'язаних із вагітністю. Дійсно, ФЗТ може знадобитися, по-перше, для боротьби з хворобою, оскільки ХГ може загостритися під час вагітності, а по-друге, як профілактика тромбоцитопенії, яка може бути загрозливою під час вагітності або пологів і є протипоказанням для епідуральної анестезії. Дані щодо безпечного використання таліглуцерази альфа під час вагітності обмежені.

### Альтернативні методи лікування

#### The Belgian Working Group on Gaucher Diseases, Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease (2016)

##### Субстрат-редукційна терапія (пероральна)

##### Міглустат

Іміновий цукор W-бутилдезоксириміцин, міглустат, інгібітор глюкоцереброзидсинтази, перший етап біологічного синтезу гліколіпідів, був попередником пероральних субстратних інгібіторів для лікування ХГ, що їх було вперше запропоновано Radin у 1976 році. Хоча клінічні випробування показали суттєвий вплив на основні показники захворювання, проблематичний профіль безпеки обмежив показання до застосування, коли Європейське агентство лікарських засобів (ЕМА – European medicines agency) схвалило міглустат (Завеска, «Актеліон Фармасьютікалз») для лікування пацієнтів із легкою та помірною ХГ, які не є підходящими кандидатами для ФЗТ (2002 р.), а FDA – для пацієнтів, у яких ФЗТ не є підходящим варіантом лікування (2003 р.). Утім, за відсутності інших методів, здатних впливати на неврологічні прояви, цей засіб для субстрат-редукційної терапії (СРТ) має здатність долати гематоенцефалічний бар'єр і розглядається як прототип терапевтичного ведення НХГ. Крім того, препарат застосовується перорально, що усуває багато незручностей внутрішньовенної ФЗТ. На жаль, у клінічному випробуванні міглустату при ГХ III типу не вдалося продемонструвати неврологічні переваги. Через низьку ефективність препарату в пацієнтів із ХГ I типу (у порівнянні з ФЗТ) в поєднанні з більшою частотою побічних ефектів (шлунково-кишкових, неврологічних) цей препарат більше не призначають у Бельгії. Компанія «Актеліон» просуває цей препарат для застосування в лікуванні іншої лізосомної хвороби накопичення – хвороби Німана-Піка типу С.

**Коментар робочої групи.** Станом на 01.07.2022 ЛЗ міглустат в Україні не зареєстровано.

##### Еліглустат, Церделга®:

Нещодавно розпочалися клінічні випробування СРТ фази III. Еліглустат («Джен-займ Корп.») – це керамідний аналог субстрату (на відміну від фрагмента глюкози, як у міглустаті) з кращим профілем безпеки та вищою активністю, ніж у міглустаті.



Дворічні результати випробування фази II показали значуще поліпшення ключових клінічних показників у 20 з 24 пацієнтів із ХГ I типу. Таке саме поліпшення було продемонстровано і в рандомізованому клінічному випробуванні фази III ENGAGE. Незважаючи на те що цей пероральний засіб для СРТ, імовірно, отримає реєстраційне посвідчення (очікується отримання задовільних даних із безпеки), він потребуватиме довгострокового досвіду застосування (довшого, ніж для ФЗТ) через складний метаболізм цитохрому Р450, що ускладнює використання деяких ліків. Важливо зазначити, що еліглустат не долає гематоенцефалічний бар'єр, отже, не має додаткових переваг у лікуванні ХГ III типу.

*Інформація стосовно пероральної терапії еліглустатом (персональне спілкування з компанією «Джензайм/Санофі»)*

Перед початком терапії ЛЗ еліглустат (Церделга®) пацієнти мають пройти генотипуювання щодо CYP2D6 для визначення стану метаболізму CYP2D6. Його буде виконувати лабораторія LabCorp (м. Мехелен, Бельгія), а фінансує цю послугу компанія «Джензайм/Санофі». На CYP2D6 базується визначення дози препарату.

*Показання до застосування*

Еліглустат призначений для довгострокової терапії дорослих пацієнтів із ХГ I типу (ХГ 1), які є повільними, середніми або швидкими (ПМ, СМ, ШМ) метаболізаторами CYP2D6.

**Коментар робочої групи.** Станом на 01.07.2022 ЛЗ еліглустат в Україні не зареєстровано.

**Генна терапія: на етапі дослідження.**

*Терапія фармакологічними шаперонами*

Терапія фармакологічними шаперонами (ФШ) – це нова стратегія збільшення залишкової активності глюкоцереброзидази шляхом стабілізації неправильно скомпонованих мутантних білків, запобігання розщеплення в протеосомах, пов'язаному з ендоплазматичним ретикуломом, та забезпечення міграції до лізосом. Цей підхід особливо корисний у пацієнтів із ХГ, оскільки навіть помірно збільшення залишкової активності глюкоцереброзидази має бути достатнім для пом'якшення фенотипу. Більше того, ці маленькі молекули мають бути здатні долати гематоенцефалічний бар'єр. Першим шапероном, що використовувався у клінічному дослідженні, був ізофагомін тартрат («Амікус Терапевтікс»), але випробування фази II не досягли кінцевих точок, і подальша розробка була припинена.

Другим шапероном є амброксолу гідрохлорид («ЕксСАР Корпорейшн»), 30 років тому розроблений як муколітичний засіб (Мукосолван, «Берінгер Інгельхайм») і доступний без рецепта в багатьох країнах. А. Zimran використовував амброксол за межами зареєстрованих показань у 12 осіб із помірно вираженою ХГ I типу у 2009 р., при цьому лише 2 пацієнти з найменшою масою тіла досягли позитивних результатів, що свідчить про необхідність застосування більших доз. Отже, перш ніж розглядати потенціал амброксолу в лікуванні легкої форми ХГ I типу, необхідно провести формальні клінічні випробування з використанням вищих доз. Шаперони можуть бути найкращим перспективним варіантом і в поєднанні з ФЗТ, і як метод підтримувального лікування. Сподіваємося, що серед цих малих молекул буде хоча б одна, яка пом'якшуватиме нейропатичні прояви.

**Інші методи лікування:**

Ортопедична хірургія, у тому числі протезування, ад'ювантні препарати (біль, остеопороз), фізіотерапія, психотерапія, протиепілептичне лікування, трансплантація печінки, хірургічна операція на серці – заміна клапана, препарати для лікування легеневої гіпертензії, гематологія/онкологія, онкологія, акушерство, ендокринологія.

Цей перелік вказує на те, що ХГ – серйозне багатofакторне захворювання і пацієнтів, які страждають на ХГ, необхідно лікувати в тісній співпраці з довідковим центром, у штаті якого є багатoproфільна група.

**Висновки**

Хвороба Гоше зазвичай проявляється в дитинстві. Щоб запобігти розвитку серйозних, незворотних ускладнень захворювання, діти із симптомним та асимптомним перебігом потребують ретельного і регулярного моніторингу стану здоров'я. Пацієнтам із наявністю симптомів необхідно призначати ФЗТ. У цих переглянутих рекомендаціях розширили групу дітей із ХГ, яких треба обстежувати через регулярні інтервали часу. Було охоплено і групу дітей із нейропатичною формою захворювання та з патологією, що перебуває в досимптомному періоді. На основі глибшого розуміння природного перебігу ХГ в дитячому віці та даних довготривалого спостереження за результатами і наслідками ФЗТ розроблені рекомендації щодо проведення додаткової оцінки стану кісток (вимірювання МЩКТ через значну поширеність низької щільності кісток) і росту дітей. Також були наведені принципи корегування дози терапії.

**Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік.**

Матеріал подано у скороченому вигляді.

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

Повний текст настанови за посиланням [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/02/2022\\_12\\_06\\_kn\\_hvoroba-goshe.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/02/2022_12_06_kn_hvoroba-goshe.pdf)

# Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

**Оформити передплату на наш видання Ви можете**

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

**Для редакційної передплати на видання необхідно:**

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

«Медицинська газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – **35272**

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

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 432 грн
- на 3 місяці – 1256 грн
- на 6 місяців – 2492 грн
- на 12 місяців – 4964 грн

**НАШІ РЕКВІЗИТИ:**

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. E-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

## Тематичні номери

«Медицинська газета «Здоров'я України».

**Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»**

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1380 грн,

на півріччя – 788 грн

«Медицинська газета «Здоров'я України».

**Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хімотерапія»**

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 7 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1932 грн,

на півріччя – 788 грн

«Медицинська газета «Здоров'я України».

**Тематичний номер «Педіатрія»**

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1380 грн,

на півріччя – 788 грн

«Медицинська газета «Здоров'я України».

**Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»**

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн,

на півріччя – 532 грн

«Медицинська газета «Здоров'я України».

**Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»**

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1656 грн,

на півріччя – 788 грн

«Медицинська газета «Здоров'я України».

**Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»**

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн,

на півріччя – 532 грн

«Медицинська газета «Здоров'я України».

**Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»**

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн,

на півріччя – 532 грн

«Медицинська газета «Здоров'я України».

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

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1380 грн,

на півріччя – 788 грн

«Медицинська газета «Здоров'я України».

**Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»**

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн,

на півріччя – 532 грн

«Медицинська газета «Здоров'я України».

**Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»**

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн,

на півріччя – 532 грн

**НАШІ РЕКВІЗИТИ:**

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

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

E-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

ЄДРПОУ 38419785, UA25351005000026007628853200

в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005



**НАША АДРЕСА:**

«Видавничий дім «Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

E-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com),

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



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

Дякуємо за підтримку  
«Медицинської газети  
«Здоров'я України»  
з 2003 року



# Сінторікс

левотироксин натрію

і життя заграє  
новими фарбами

25 • 50 • 75 • 100 • 125 • 150



- ▶ доведена біоеквівалентність до референтного левотироксину<sup>1</sup>
- ▶ широкий спектр дозувань для зручної та безпечної титрації<sup>2</sup>
- ▶ відсутність лактози<sup>2</sup>

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 еутиреїдного зоба. • Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреїдного 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

Farmak



# Алгоритм менеджменту дисфункцій щитоподібної залози



**11-13 вересня 2024 р. у Києві відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Третя національна школа терапевтів України» з одночасною трансляцією в режимі онлайн. Метою цього вже традиційного масштабного медичного заходу було представлення алгоритмів діагностування та лікування, клінічних випадків із практики провідних фахівців системи охорони здоров'я. Триденний науковий марафон – це актуальна інформація для широкої аудиторії фахівців різних спеціальностей, насичена наукова програма, 24 год лекцій, 3 год обговорень, загальний обсяг навчального навантаження – 27 годин. У рамках робочої програми заходу своїм досвідом щодо алгоритмів менеджменту дисфункцій щитоподібної залози (ЩЗ) поділилася провідна наукова співробітниця ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доцент, доктор медичних наук Юлія Валеріївна Бульдзіна.**

**Ключові слова:** гіпотиреоз, левотироксин, аутоімунні тиреоїдити.

Захворювання ЩЗ вражають щонайменше 650 млн осіб світової популяції. Ці приголомшливі дані пояснюються тим, що в більшості випадків дисфункція ЩЗ залишається не діагностованою, попри доступність тестів для визначення функціонального стану ЩЗ. Донині залишається низка складних питань у дослідженні патології ЩЗ, серед яких:

- вибір комбінації тестів;
- правильна інтерпретація результатів;
- застосування результатів для діагностики та правильної терапії захворювань ЩЗ.

Відомо, що основними дисфункціями ЩЗ є гіпертиреоз, або тиреотоксикоз, і гіпотиреоз.

Достеменно відомо, що гіпертиреоз характеризується виробленням надлишку гормонів ЩЗ і основними причинами, які зумовлюють розвиток цього стану, є хвороба Грейвса (ХГ), автономна аденома ЩЗ, тиреоїдити на початкових стадіях перебігу, аміодарон-індукований тиреотоксикоз і тиреотоксикоз, спричинений передозуванням L-тироксину при лікуванні гіпотиреозу. Не варто забувати, що гормони ЩЗ відіграють ключову роль в обміні речовин, і тому при їх надлишку загальний обмін порушується (посилюється). Цей стан характеризується низкою симптомів: втрата ваги, втома, непереносимість спеки, тахікардія, систолічна гіпертензія, порушення серцевого ритму, діарея, тремтіння кінцівок, слабкість м'язів, роздратованість і плаксивість.

Гіпертиреоз диференціюють на: *первинний*, якщо патологія спричинена власне порушеннями ЩЗ – у сироватці крові виявляють зниження рівня тиреотропного гормону (ТТГ), а для детальнішої діагностики варто визначити рівні трийодтироніну (Т3) і тироксину (Т4); *T3-гіпертиреоз*, що розвивається у відповідь на нестачу йоду та характеризується власне підвищенням рівня Т3 та Т4, тоді як рівень ТТГ, за механізмом зворотного зв'язку, знижується внаслідок компенсаторних реакцій організму.

Хвороба Грейвса, або дифузний токсичний зоб, – є основною причиною розвитку гіпертиреозу. Захворювання має аутоімунну природу і характеризується підвищенням синтезу анти-тіл до ТТГ-рецепторів (АТ-рТТГ). У результаті знижується рівень ТТГ, підвищуються рівні Т3 і Т4, а також виявляють АТ-рТТГ, що зумовлює гіперфункцію ЩЗ. Ось чому при діагностиці гіпертиреозу, що розвивається на тлі ХГ, необхідно з'ясувати, чи є остання причиною і чи підвищені рівні АТ-рТТГ у сироватці крові.

Треба зазначити, що рівні АТ-рТТГ на відміну від решти АТ при аутоімунному тиреоїдиті (АІТ) мають тенденцію до зниження на тлі медикаментозної тиреостатичної терапії. Тобто в результаті цієї терапії ХГ має бути досягнута не лише гормональна ремісія, яка при правильному підбраному дозуванні тиреостатичних препаратів спостерігається за декілька місяців, а й імунна ремісія, яка, власне, і буде показником того, що в пацієнта впродовж тривалого часу не розвинеться рецидив захворювання.

Удосконалений алгоритм лікування ХГ має охоплювати такі етапи:

1. Патогенетичне лікування тиреостатичними препаратами, такими як тіамазол, карбімазол, пропілтіоурацил.

2. Компенсація тиреотоксикозу, за якої рівні ТТГ, Т3 і Т4 мають бути в межах референтного діапазону. Цей етап передбачає контроль рівнів АТ-рТТГ через 12 міс після завершення лікування. За умов стійкої ремісії рівні АТ мають становити  $\leq 4,13$ ; у разі патогенетичного лікування до 18 міс –  $4,13-17,0$ ; при виникненні рецидиву захворювання –  $\leq 17,0$ .

• За рецидиву захворювання пацієнту призначають радикальне хірургічне лікування.

• Якщо на тлі лікування тиреотоксикозу в пацієнта спостерігають симптоми компресії та зміщення органів ший, розвиток ускладнень ХГ або непереносимість тиреостатиків, тактики довготривалої терапії не дотримуються, а розглядають варіанти радіоізотопної терапії ( $I^{131}$ ) та тиреоїдектомії.

Ще однією причиною розвитку тиреотоксикозу є автономна (токсична) аденома, яка може бути представлена одиночним вузлом або розвиватися на тлі багатовузлового зоба. Частина вузлового/багатовузлового токсичного зоба становить від 5 до 25% усіх випадків гіпертиреозу. Автономна (токсична) аденома характеризується наявністю кількох вузлів, які виявляють при ультразвуковому дослідженні (УЗД) і які мають властивість вибірково накопичувати радіоактивний йод і супроводжуються клінічною картиною гіпертиреозу. Основні причини цього захворювання:

- йододефіцит, що найбільше спостерігається в йододефіцитних регіонах;
- надлишок йоду, наприклад у разі застосування йодовмісних препаратів (аміодарон, йодокоонтрастні речовини) чи надмірного надходження йоду з харчовими продуктами.

Токсична аденома – це спадкова аутосомно-домінантна форма багатовузлового токсичного зоба, так званий сімейний неаутоімунний гіпертиреоз. Подібна аномалія ЩЗ зумовлена мутацією рТТГ чи гена білка Gsa, яка спочатку відбувається в окремому тироциті, після чого, унаслідок моноклонального росту, утворюється одна (або декілька) автономно функціонуючих аденом. При цьому мутагенними чинниками можуть бути нестача йоду, активація процесів перекисного окислення ліпідів, нестача функції антиоксидантної системи, яка проявляється у збільшенні кількості вільних радикалів.

Клінічна картина автономної (токсичної) аденоми ідентична клінічній картині гіпертиреозу при ХГ, однак без офтальмопатії та претібіальної мікседеми, часто супроводжується субклінічним тиреотоксикозом, який нерідко маніфестує в явний. При гістологічному дослідженні видалена аденома складається з фолікулів, висланих епітелієм, вона майже ніколи не малігнізується. Однак, попри загальноприйнятту точку зору щодо малігнізації, у літературі з'являється все більше підтверджень, що в разі токсичної аденоми є ймовірність розвитку раку ЩЗ, і вона становить 2,5%. Під час лабораторної діагностики виявляють знижений рівень ТТГ на тлі підвищених рівнів вільних Т3 (вТ3) і Т4 (вТ4), а АТ до пероксидази ЩЗ (АТ-ТПО) / АТ-рТТГ не визначаються. Крім того, тиреотоксикоз може спричинити таке рідкісне захворювання, як аденома гіпофіза (тиреотропінома). Отже, незважаючи на достатню обізнаність ендокринологів щодо можливості розвитку тиреотоксикозу центрального генезу, через низьку поширеність тиреотропін лікаря часто не вдається подолати стереотипність мислення.

Наступною причиною як тиреотоксикозу, так і гіпотиреозу є група захворювань ЩЗ – *тиреоїдити*. Їх класифікація наведена в таблиці 1.

Варто підкреслити, що всі тиреоїдити цієї групи на початку перебігу, за рахунок розвитку запального процесу, розривів фолікулів і виходу

гормонів у кров'яне русло, можуть супроводжуватися клінічною картиною тиреотоксикозу, яка підтверджується лабораторно.

## Неаутоімунні тиреоїти

**Гострий тиреоїдит.** Причиною захворювання може стати бактеріальна інфекція, а симптомами є різке підвищення температури тіла, біль по передній поверхні ший, локальні симптоми запалення. Летальність через розвиток ускладнень, пов'язаних із несвоєчасним лікуванням, становить 12%.

При діагностиці гострого тиреоїдиту у крові виявляють лейкоцитоз із зсувом вліво, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) до 30-40 мм/год, причому зміни рівнів ТТГ і тиреоїдних гормонів, як правило, не визначаються. Під час УЗД у ділянці ураження візуалізується зона зі зниженою ехогенністю.

Лікування гострого тиреоїдиту залежно від клінічної ситуації полягає у призначенні антибіотиків та хірургічному дренуванні. У разі розвитку деструктивного тиреотоксикозу можуть бути призначені  $\beta$ -адреноблокатори.

**Підгострий тиреоїдит де Кервена.** Захворювання часто буває спровоковано вірусною інфекцією (верхніх дихальних шляхів), що спостерігається за 2-4 тиж до запалення ЩЗ. Клінічна картина характеризується відчутним болем по передній поверхні ший, дисфагією, слабкістю, лихоманкою, у третині випадків – ознаками тиреотоксикозу.

У 2020 р. стали надходити повідомлення про перші випадки підгострого тиреоїдиту після інфекції, зумовленої SARS-CoV-2. Підгострий тиреоїдит, асоційований із подібними вірусами, потрібно визнавати ускладненнями і розглядати як диференційний діагноз за наявності в пацієнтів тахікардії без ознак прогресування COVID-19.

У процесі діагностики підгострого тиреоїдиту у крові виявляють лейкоцитоз із зсувом вправо, збільшення ШОЕ до  $\geq 30$  мм/год, зниження рівня ТТГ на тлі підвищення рівня вТ4. При проведенні тонкогубкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) визначаються гігантські багатоядерні клітини та гранульоми. За необхідності можна провести тест Крейля – пробне лікування глюкокортикоїдами (ГК).

Пацієнтам із легким перебігом підгострого тиреоїдиту для початкової терапії показані бета-адреноблокатори і нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). ГК показані в разі недостатньої ефективності та збереження сильного болю і симптомів тиреотоксикозу на тлі прийому НПЗП.

## Аутоімунні тиреоїти

**Післяпологовий тиреоїдит.** Виникає у приблизно 5% жінок через 2-6 міс після пологів, як правило, у безсимптомних носіїв АТ-ТПО / АТ до тиреоглобуліну (АТ-ТГ). Після пологів, через феномен «рикошету», кількість АТ-ТПО/АТ-ТГ різко зростає і раптово розвивається тиреоїдит, що супроводжується тиреотоксикозом тривалістю

2-6 тиж, після чого настає фаза гіпотиреозу, яка триває протягом кількох тижнів чи місяців.

Якщо тиреотоксикоз уперше виявлено в жінки в післяпологовому періоді, необхідно провести обстеження з метою диференційної діагностики післяпологового тиреоїдиту з маніфестацією ХГ (рекомендація 96 Американської тиреоїдної асоціації (АТА) 2016). Під час тиреотоксичної фази післяпологового тиреоїдиту за наявності симптомів жінкам можуть бути призначені  $\beta$ -блокатори (рекомендація 97, АТА 2016).

**Гіпотиреоз.** Гіпотиреоз – це стан, при якому кількість гормонів ЩЗ знижена. Причинами захворювання можуть виступати АІТ, післяопераційний, ятрогенний, центральний і вроджений гіпотиреоз. Найчастішою причиною розвитку гіпотиреозу є АІТ (особливо у літніх людей), діагностика якого базується на трьох «китах». Це:

- УЗД ЩЗ, для якої характерна гіпоехогенність тканини, мозаїчність із чергуванням гіпо-/гіперехогенних ділянок, можлива наявність фіброзних тяжів;

- дослідження на АТ-ТПО і/чи АТ-ТГ;
- визначення рівнів ТТГ і вТ4.
- додатковим є також визначення рівня холекальциферолу – 25(ОН)D3.

Крім вищезазначеного необхідно дослідити функцію ЩЗ на момент захворювання, оскільки АІТ тривалий час може супроводжуватися еутиреоїдним станом, що змінюється субклінічним, а далі – явним гіпотиреозом. Варто взяти до уваги, що рівень АТ при АІТ визначають для встановлення діагнозу і не використовують для контролю ефективності терапії.

Гіпотиреоз потребує замісної терапії, і тому пацієнтам молодого віку призначаємо повну стартову дозу LT4. Однак існують особливості в літніх пацієнтів – оскільки в цьому віці організм є дуже чутливий до надлишку тиреоїдних гормонів, які одразу діють на провідну систему серця, тому краще призначити меншу дозу, ніж передозувати замісну терапію (табл. 2).

Як препарат першого вибору рекомендованим для лікування гіпотиреозу є L-тироксин завдяки ефективному усуненню симптомів хвороби, тривалому досвіду успішного застосування, позитивному профілю безпеки, простоті використання, хорошій абсорбції у кишечнику, тривалому періоду напіввиведення та низькій вартості.

Незважаючи на широкий спектр препаратів, представлених на українському ринку, вітчизняне АТ «Фармак» пропонує препарат Синторікс, діючою речовиною якого є левотироксин натрію. Це препарат із доведеною біоеквівалентністю до референтного левотироксину (Еутирокс), із широким спектром дозувань для зручного та безпечного титрування при індивідуальному підборі дози, європейською субстанцією (Німеччина), захищеною бістером (двостороння фольга), відсутністю у складі лактози.

Проте необхідно зазначити, що, незважаючи на позитивні характеристики Синторіксу, є випадки недосягнення цільових рівнів ТТГ у пацієнтів. Причинами чого є:

- зміни потреби у LT4;
- подальше зниження активності ЩЗ;
- настання вагітності;
- зміна ваги пацієнта;
- зміна гормонального фону;
- зниження потреби в LT4 з віком;
- супутні патології та застосування деяких препаратів: гастроінтестинальні хвороби (гастрити, целакія, лактазна недостатність асоційовані з підвищеною потребою у LT4); алюмінієві антациди, залізо- і кальціймісні препарати (знижують всмоктування LT4); естрогенні контрацептиви (підвищують потребу в LT4); вітамін С може зменшувати потребу в LT4, поліпшуючи його всмоктування.

Отже, з одного боку, захворювання ЩЗ добре вивчені і лікарі обізнані щодо них, доступні всі сучасні можливі методи діагностики – клінічні, лабораторні, інструментальні тощо, є потужний арсенал для лікування – від медикаментозних до хірургічних методів. З іншого боку – особливості деяких форм хвороб ЩЗ полягає в тому, що відсутні чіткі клінічні ознаки, можуть виникати труднощі під час інтерпретації результатів дослідження функції чи структури ЩЗ або встановлення точного діагнозу, або лікування потребує додаткового часу і титрування дози контрольованих препаратів. Усе це наголошує на важливості постійного оновлення знань і імплементації досвіду з цих питань.

Підготувала **Дарина Павленко**

Тип	Класифікація
Неаутоімунні тиреоїдити	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гострий тиреоїдит: бактеріальний, грибковий.</li> <li>• Підгострий тиреоїдит (псевдотиреоїдит де Кервена)</li> </ul>
Аутоімунні тиреоїдити	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тиреоїдит Хашимото.</li> <li>• Атрофічний тиреоїдит (ідіопатична мікседема).</li> <li>• Лімфоцитарний тиреоїдит у дітей і підлітків.</li> <li>• Післяпологовий тиреоїдит</li> </ul>
Тиреоїдити при інших захворюваннях ЩЗ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Радіаційний тиреоїдит.</li> <li>• Травматичний тиреоїдит.</li> <li>• Зоб Ріделя</li> </ul>

Рівень ТТГ, мкМО/мл	Пацієнти віком >65 років
0,4-4,4	Нормальні референтні значення
4,5-6,9	Лікування не рекомендовано, тільки моніторинг, бо ці рівні ТТГ не корелюють із кардіальною патологією
7,0-9,9	Розглянути призначення левотироксину (LT4)
>10	Лікування LT4 для запобігання розвитку явного гіпотиреозу, серцевих ускладнень, серцево-судинної смертності



# Селен і аутоімунний тиреоїдит

**Селен (Se) – неметалічний хімічний елемент, який можна знайти в ґрунті та підземних водах. Se потрапляє в харчовий ланцюг через коріння рослин і поглинається організмами, що живуть у воді [1]. Основним шляхом надходження Se в організм людини є продукти харчування. Загальна кількість Se в раціоні може варіювати в широких діапазонах залежно від типу і складу їжі. Найбільше Se міститься в зернових, м'ясі, рибі, яйцях і молоці / молочних продуктах [2]. Оскільки Se забезпечує важливі антиоксидантні ефекти, адекватні біодоступні рівні цього мінералу необхідні для належного функціонування декількох важливих фізіологічних процесів [3]. З'ясувалося, що Se є важливим елементом для центральної нервової системи, чоловічої репродуктивної функції, ендокринної системи, функції м'язів, серцево-судинної та імунної систем [4].**

**Ключові слова:** селен, харчування, селенопротеїни, аутоімунний тиреоїдит, хвороба Хашимото, тиреоїдит, хвороба Грейвса, офтальмопатія Грейвса.

Скелетні м'язи є основним депо селену, на який припадає приблизно 28-46% загального запасу цього мінералу [2]. На відміну від інших мінералів у людини Se входить до складу білків як компонент амінокислоти селеноцистеїну (Se-Cys) («21-ша амінокислота», яка використовується для синтезу білка в організмі) за допомогою ко-трансляційних механізмів [4]. Основною формою Se, що споживається людиною, є селенометіонін (SeMet) [3].

## Селенопротеїни

До сьогодні ідентифіковано 25 генів, що кодують селенопротеїни. Більшість селенопротеїнів має антиоксидантні властивості, завдяки яким ці білки, зокрема глутатіонпероксидаза (ГП) і тиродоксинредуктаза (ТР), імовірно, відіграють важливу роль в антиоксидантному захисті клітин і регуляції окисно-відновного гомеостазу [4]. ГП належать до обширної родини білків з антиоксидантними функціями, головна роль яких полягає в захисті клітинних мембран і ліпідомісних органел від окисного uszkodження шляхом інгібування окисляючого стресу і розщеплення окислених компонентів [7]. Родина ГП охоплює 8 ізоформ (Roman 2014), однак лише 5 із них мають фрагмент Se-Cys і можуть каталізувати відновлення перекису водню (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) і гідропероксидів ліпідів за допомогою глутатіону як відновлювального кофактора [4]. ГП у поєднанні з вітаміном Е сприяють підтриманню цілісності клітинних мембран шляхом модулювання окислювально-відновних реакцій із глутатіоном та утворенням перекису водню. Таким чином, дефіцит Se може посилювати токсичність окисно-відновних побічних продуктів і окисне uszkodження клітинних мембран [7].

Однак деякі селенопротеїни можуть відігравати більш конкретні та важливі функції. Наприклад, ферменти родини йодтироніндейодиназ беруть участь у метаболізмі тиреоїдних гормонів (ТГ).

## Селенопротеїни та функція щитоподібної залози

Існують переконливі докази того, що селенопротеїни необхідні для правильного функціонування щитоподібної залози (ЩЗ). Насправді ця ендокринна залоза характеризується високою концентрацією Se, який входить до складу декількох селенопротеїнів, що, своєю чергою, регулюють низку ключових біологічних функцій органа [13, 14]. Ці білки відіграють особливо важливу роль у регуляції гормонального обміну. Крім того, вони наділені потужною антиоксидантною активністю, спрямованою проти вільних радикалів, що утворюються під час синтезу ТГ [12]. Ці дані можуть пролити світло на кореляцію між дефіцитом Se і порушенням функцій ЩЗ. Se є вирішальним елементом для функції ЩЗ.

Згадані спостереження можуть пояснити, чому коливання споживання Se з їжею може впливати на імунітет. Отже, Se, що надходить із їжею, може як сприяти розвитку аутоімунних захворювань ЩЗ, так і бути корисним у лікуванні аутоімунної дисфункції ЩЗ [15].

Крім того, результати, що демонструють кореляцію між порушенням активності селенопротеїнів і рівнями ТГ, додатково підтверджують ключову роль Se в гомеостазі ТГ та його сприятливий вплив на офтальмопатію, асоційовану з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) – найбільш поширеним екстратиреоїдним проявом захворювання ЩЗ [16, 17].

Згідно з цими спостереженнями, фізіологічні рівні Se запобігають надмірній імунній відповіді та хронічному запаленню. Подібні ефекти пояснюються здатністю селенопротеїнів модулювати імунорегуляторну активність цитокінів і ліпідних медіаторів [18]. Крім того, було доведено, що дефіцит Se пов'язаний із низкою патологічних станів ЩЗ, такими як гіпотиреоз, субклінічний гіпотиреоз, зоб, рак ЩЗ, тиреоїдит Хашимото (ТХ) та хвороба Грейвса (ХГ) [19]. Сьогодні проводять усе більше експериментальних і клінічних досліджень із метою з'ясування можливих механізмів, що лежать в основі кореляції між Se, селенопротеїнами та імуноопосередкованими розладами ЩЗ [14].

## Аутоімунний тиреоїдит

АІТ є патологічним станом, який спостерігають приблизно в 0,3-1,5/1000 осіб/рік [20]. АІТ уражає до 5% світової популяції, найчастіше – жінок середнього віку [20]. Найпоширенішими формами АІТ є ТХ і ХГ [12].

## Тиреоїдит Хашимото

ТХ, також відомий як хронічний лімфоцитарний тиреоїдит, або АІТ, – хронічне запалення ЩЗ, етіопатогенез якого ще до кінця не з'ясований [20]. ТХ є найпоширенішим аутоімунним захворюванням та ендокринною патологією, який діагностують за допомогою біохімічних (позитивні циркулюючі аутоантитіла до ЩЗ) і візуалізаційних досліджень (неоднорідна, гіпоехогенна структура ЩЗ на УЗД) з характерними клінічними ознаками. ТХ характеризується виробленням антитіл проти тиреоїдної пероксидази (ТПО-АТ) і тиреоглобуліну (Тг-АТ) [20-22].

Циркулюючі ТПО-АТ можна виявити у приблизно 90% пацієнтів із ТХ, тоді як Тг-АТ менш чутливі (виявляють у приблизно 60-80% пацієнтів) і менш специфічні, ніж ТПО-АТ [20]. У результаті запалення фолікули ЩЗ руйнуються і заміщуються дрібними лімфоцитами. Ці ефекти можна спостерігати на УЗД у вигляді зниження ехогенності паренхіми органа [21].

Патогенез ТХ пов'язаний із внутрішньотиреоїдною лімфоцитарною інфільтрацією Т- і В-клітинами, зокрема CD4<sup>+</sup>-Th1, а також продукуванням анти-тиреоїдних антитіл [20-22]. Це призводить до хронічного запалення і, як наслідок, – поступового фіброзу та атрофії тканини ЩЗ [20, 23]. Запалення при хронічному АІТ також може активувати вироблення Т- і В-лімфоцитів, у результаті чого підвищується активність окисного стресу (активні форми кисню – АФК), опосередкованого ферментом нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфатоксидазою (НАДФ-оксидаза). Ці ефекти зумовлюють підвищення титрів анти-тиреоїдних антитіл [24].

В останнє десятиліття зростає кількість досліджень, які підтверджують участь у патогенезі ТХ Th17-клітин і прозапального інтерлейкіну (ІЛ)-17. У ході досліджень як одну з причин розвитку ТХ було виявлено порушення співвідношення клітин Th1/Th2-і Th17/Treg. Лімфоцити Th17 переважно секретують ІЛ-17 та ІЛ-22. ІЛ-17 – критично важливий прозапальний цитокін, який опосередковує хронічне й аутоімунне запалення та залучення до нього нейтрофілів. З іншого боку, ІЛ-17 сприяє експресії різних запальних цитокінів, впливаючи на імунні і неімунні клітини, у тому числі епітеліальні й ендотеліальні клітини, фібробласти та остеокласти [25]. ТХ асоціюється з різними функціональними станами ЩЗ – від еутиреоїдного субклінічного гіпотиреозу до явного гіпотиреозу [21]. Останній пов'язаний із підвищенням рівня тиреотропного гормону (ТТГ) і зниженням рівня вільного тиреоїдного гормону [26]. ТХ також є дуже поширеною патологією під час вагітності, причому у 2-17% вагітних жінок виявляють ТПО-АТ або Тг-АТ [27].

## Хвороба Грейвса

ХГ – аутоімунне захворювання, що характеризується виробленням тиреостимулювальних імуноглобулінів (ТСІ), також відомих як тиреостимулювальні антитіла (ТС-АТ). ТСІ зв'язуються з рецептором ТТГ на ЩЗ, що призводить до нерегульованого продукування та вивільнення ТГ [12]. ХГ є найчастішою причиною гіпертиреозу, на яку припадає від 60 до 80% його випадків [28]. В-лімфоцити загалом сприяють синтезу ТСІ в клітинах ЩЗ. Однак останні також можуть синтезуватися в лімфатичних вузлах і кістковому мозку. В-лімфоцити стимулюються Т-лімфоцитами, які були сенсibilізовані антигеном у ЩЗ [29]. ТСІ стимулюють як синтез ТГ, так і ріст ЩЗ, тим самим зумовлюючи гіпертиреоз [30]. У третини пацієнтів із ХГ розвиваються специфічні офтальмологічні ознаки – стан, відомий як офтальмопатія Грейвса – аутоімунне запальне захворювання орбіти та періорбітальних тканин [31].

## Селен і АІТ

Добре відомо, що в пацієнтів із патологією ЩЗ (гіпотиреоз, субклінічний гіпотиреоз, АІТ і збільшення ЩЗ) рівень Se знижений [12].

Результати сучасних досліджень показують, що дефіцит Se є фактором ризику збільшення ЩЗ та розвитку АІТ. Тому є доцільним рекомендувати прийом добавок Se пацієнтам з АІТ, які проживають у географічних районах із його дефіцитом [12].

## Тиреоїдит Хашимото

Досі немає специфічного й ефективного терапевтичного підходу для пригнічення імунної деструкції. Таким чином, замісна терапія тироксином була загально визнаною для пацієнтів із гіпотиреозом, які страждають на ТХ [32]. Недостатнє або ж надмірне споживання Se (47 і 297 мкг/добу) може змінити концентрацію ТГ шляхом зниження або підвищення рівня трийодтироніну (Т3) відповідно [27].

Численні дослідження наголошують на тому факті, що добавки Se можуть впливати на експресію анти-тиреоїдних антитіл та сироваткові рівні ТТГ, вільного Т3 (вТ3), вільного тироксину (вТ4), ТПО-АТ і Тг-АТ у пацієнтів з аутоімунним захворюванням ЩЗ [32].

У цьому контексті результати деяких клінічних досліджень показали, що добавки Se знижують титри ТПО-АТ і/або Тг-АТ, тим самим поліпшуючи ехогенні характеристики і функцію ЩЗ в пацієнтів із ТХ. Ці результати доводять, що Se може бути корисним для зниження активності аутоімунного захворювання ЩЗ [32]. Ба більше, нещодавно проведені клінічні спостереження показали, що після 6 міс прийому добавок Se в дозі 100 мкг/добу значно знижувалися циркулюючі рівні ТПО-АТ у пацієнтів із нещодавно діагностованим і/або раніше нелікованим ТХ та в пацієнтів з еутиреозом або субклінічним гіпотиреозом [32, 33]. З іншого боку, результати клінічних спостережень показали, що короткочасне застосування SeMet було пов'язане з нормалізацією рівнів ТТГ у сироватці крові, і в 50% пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом унаслідок хронічного АІТ рівні ТТГ залишалися нормальними впродовж до 6 міс після припинення прийому SeMet [34].

Крім того, рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження, спрямоване на оцінку ефекту добавок, що містять Se, призначуваних у дозі 200 мкг/добу, проти плацебо в пацієнтів із підвищеним рівнем ТПО-АТ (>300 МО/мл), показало, що їх титр знизився на 10,0% через 3 міс і на 10,7% – через 6 міс після прийому добавок із Se. Водночас спостерігали помірне підвищення титрів ТПО-АТ в учасників із групи плацебо [35]. Оскільки середня концентрація, необхідна для оптимальної активності ГП, становить приблизно 90 мкг/л, у пацієнтів із низькою/нормальною концентрацією Se у плазмі показники активності ГП були гіршими. Крім того, оскільки було доведено, що зниження рівня ТПО-АТ є дозалежним, для максимального посилення



активності ГП необхідна доза Se становить понад 100 мкг/добу [27].

Результати клінічних досліджень, проведених за участю вагітних жінок, продемонстрували, що в пацієнок із гіпотиреозом рівні Se в плазмі були значно нижчими у порівнянні зі здоровими жінками, також було виявлено позитивну кореляцію між умістом Se і вТ4. Ці спостереження додатково підтверджують гіпотезу про те, що гіпертиреоз, імовірно, пов'язаний зі зниженою антиоксидантною реакцією [27]. До того ж було показано, що застосування Se-вмісних добавок під час вагітності ефективно знижує концентрації ТПО-АТ і ризик рецидиву тиреодиту в післяпологовий період [36]. Крім того, доклінічні дослідження *in vivo* на трансгенних мишах підтвердили той факт, що біосинтез ниркової ГП-Х3 залежить від постачання Se його печінковим транспортером – селенопротеїном Р (SELENOP).

Існує кілька варіантів SELENOP з різною ефективністю інкорпорації Se. Результати кількісних імунологічних досліджень показали, що природні аутоантитіла проти SELENOP були особливо поширеними при ТХ, якщо порівнювати зі здоровими суб'єктами (6,6 проти 0,3% відповідно). Таким чином, отримані результати свідчать про те, що порушення транспорту Se може негативно впливати на біосинтез ГП-Х3 [37]. Дефіцит Se може погіршувати диференціювання CD4<sup>+</sup>-Т-клітин, що призводить до порушення регуляції клітинної і гуморальної відповіді. Вважають, що дефіцит Se пов'язаний з інгібуванням селенопротеїнів і порушенням секреції IL-10, IL-12p40 та інтерферону-гамма (IFN- $\gamma$ ).

Вищезазначені ефекти можуть призвести до дисбалансу Th1/Th2-відповіді в бік Th1. Крім того, Th-лімфоцити з дефіцитом ГП-1 демонструють зсув у бік Th1-клітин і послаблене диференціювання Th-клітин у лінію Th17 [25].

У деяких клінічних дослідженнях зазначалося, що в пацієнтів із ХГ, які досягли ремісії захворювання, упродовж періоду спостереження (середня тривалість спостереження становила 20,1 міс) виявляли підвищені сироваткові рівні Se (>120 мкг/л), що обернено корелювали з рівнями аутоантитіл до рецептора до ТТГ (ТТГр-АТ). Ці результати узгоджуються зі спостережуваним сприятливим ефектом Se на аутоімунний процес ЩЗ [12]. Тобто результати нещодавно проведених досліджень указують на те, що в пацієнтів із рецидивом захворювання добавки, що містять Se, можуть посилювати ефект антитиреоїдних препаратів (наприклад, співвідношення вТ3/вТ4) шляхом зниження рівня ТТГр-АТ у до референтних значень.

Навпаки, у процесі інших досліджень не вдалося виявити позитивний вплив споживання Se на клінічні результати пацієнтів або серологічні параметри, такі як співвідношення вТ3/вТ4, рівні ТТГр-АТ, поширеність помірної чи тяжкої офтальмопатії Грейвса та об'єм ЩЗ [12, 38]. Нещодавно проведений систематичний огляд і метааналіз 10 рандомізованих досліджень продемонстрував, що 3- або 6-місячний прийом Se-вмісних добавок виявляв статистично значущий вплив на рівні вТ4, вТ3, ТТГ і ТТГр-АТ у пацієнтів із ХГ. Однак 9-місячний період прийому добавок, що містять Se, не показав більшої ефективності. Рівень ТТГ у групі селену був дещо підвищеним, ніж у контрольній групі, через 3 і 6, але не через 9 місяців. Рівні ТТГр-АТ знизилися через 6 міс, але не через 9 [39].

#### Обговорення та висновки

Попри нестачу офіційних клінічних рекомендацій, європейські ендокринологи зазвичай призначають Se-вмісні добавки пацієнтам з АІТ [40]. Оскільки низькі рівні Se пов'язані з підвищеним ризиком синтезу антитиреоїдних антитіл і добавки, що містять Se, можуть знизити титри ТПО-АТ, можна припустити, що при застосуванні Se може бути необхідним зниження дози левотироксину для лікування гіпотиреозу і/або

профілактики прогресування субклінічного гіпотиреозу [12].

Додання до лікування Se пацієнтам з АІТ може полегшити симптоми або запобігти прогресуванню захворювання до гіпотиреозу та післяпологового гіпотиреозу. У пацієнтів з еутиреоїдним, субклінічним АІТ або явним гіпотиреозом добавки Se знижують рівень циркулюючих тиреоїдних аутоантитіл і знижують або підтримують у межах референтних значень рівень ТТГ. Se також зменшує співвідношення вТ4/вТ3, окислювальний

стрес і послаблює запалення у пацієнтів. Ці ефекти можуть впливати на якість життя пацієнтів, структуру та об'єм ЩЗ за даними УЗД [40].

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд статті Marco Giammanco et al. Selenium and autoimmune thyroiditis, EuroMediterranean Biomedical Journal 2023, 18 (11) 54-58.

Підготувала Дарина Павленко

**L-селенометіонін**  
**CELE**  
**НОРМ**  
Природна форма селену

**УКРАЇНЬКА НАРОДНА ПРЕМІЯ**  
№1  
2023

**GMP Quality**  
Certification

**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.

OMNIFARMA



Джардінс®  
(емпагліфлозин)



# ДЖАРДІНС® – ВАША СУПЕРСИЛА ДЛЯ ЗАХИСТУ ПАЦІЄНТІВ

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ  
2-ГО ТИПУ

ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА  
НЕДОСТАТНІСТЬ



ХРОНІЧНА ХВОРОБА  
НИРОК

Тільки ДЖАРДІНС® у класі ІНЗКТГ-2  
знижує ризик СС смертності на 38%  
при ЦД 2 та збільшує тривалість  
життя від 1 до 5 років<sup>1-7</sup>

Зображено  
уявного пацієнта

СС – серцево-судинний; ІНЗКТГ-2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу; ЦД2 – цукровий діабет другого типу  
Посилання: 1. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117; 2. Wanner C et al. N Engl J Med 2016;375:323; 3. Neal B et al. N Engl J Med 2017;377:644; 4. Wiviott S et al. N Engl J Med 2019;380:347; 5. Cannon CP et al. N Engl J Med 2020;383:1425; 6. ADA. Diabetes Care. 2023;46(S1):S1–S2.; 7. Clagget et al. Poster presented at Global Cardiovascular Clinical Trialists; (CVCT) Forum, 30 November–2 December 2017, Washington DC, USA 8. Інструкція для медичного застосування Джардінс®. 9. European Commission. Decision C(2014)3539(final). Brussels, 24.7.2023. Dostupné na: ec.europa.eu

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я. При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інґельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71 або моб. +380 98 163 7650, або електронною поштою: PV\_local\_Ukraine@boehringer-ingenheim.com Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingenheim.com. Представництво «Берінгер Інґельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3 поверх; тел.: (044) 494-12-75.

PC-UA-101571 Metabolism JARDIANCE-08.24





# Цукровий діабет 2 типу в дорослих

## Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

**Поширеність цукрового діабету (ЦД) 2 типу протягом останніх десятиліть зростає в усіх регіонах світу. Очікується, що найближчими роками динаміка епідемії ЦД 2 типу зазнає змін унаслідок зростання поширеності ожиріння, старіння населення та пандемії інфекційних захворювань, таких як коронавірусна хвороба (COVID-19). Основною метою цього протоколу є створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги пацієнтам із ЦД 2 типу. Обґрунтування та положення побудовані на принципах доказової медицини з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій.**

### I. Паспортна частина

**1.1. Діагноз:** Цукровий діабет 2 типу.

**1.2. Коди стану або захворювання.** НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»: E11 Цукровий діабет 2 типу

**1.3. Протокол призначений для:** лікарів загальної практики – сімейних лікарів, лікарів-ендокринологів, лікарів-терапевтів, інших медичних працівників, які надають медичну допомогу при ЦД 2 типу.

**1.4. Мета протоколу:** визначення комплексу заходів із профілактики, раннього і своєчасного виявлення, діагностики та лікування ЦД 2 типу в пацієнтів віком від 18 років, а також запобігання ускладненням захворювання та підвищення якості життя.

**1.8. Коротка епідеміологічна інформація**

За даними 10-го видання Атласу діабету 2021 (IDF Diabetes Atlas 2021), кількість осіб із ЦД у світі зростає до 537 млн з них понад 90% – із ЦД 2 типу, що вказує на пандемічний характер його поширення.

Наслідки ЦД 2 типу є частими причинами ранньої інвалідності та смерті хворих. Сьогодні приблизно 80% випадків захворювання на ЦД 2 типу реєструють у країнах із низьким і середнім рівнем доходу. Прогнози свідчать про те, що в найближчі десятиліття в цих регіонах продовжуватиметься найбільше зростання частоти ЦД 2 типу.

Причини ЦД 2 типу комплексні і залежать від багатьох факторів ризику – як немодифікованих (вік і генетика), так і модифікованих (спосіб життя).

Згідно з даними Global Burden of Disease (GBD), у 2019 р. стандартизована за віком глобальна поширеність ЦД 2 типу становила приблизно 6,0% у чоловіків і 5,0% у жінок. Захворюваність на ЦД 2 типу зростає з віком, хвороба найчастіше виникає у віці від 55 до 59 років. Зі зростанням епідемії ожиріння очікують збільшення частоти ЦД 2 типу серед молодших вікових груп.

### II. Загальна частина

Цукровий діабет – це група метаболічних захворювань, що характеризується гіперглікемією, яка є наслідком порушення секреції інсуліну, дії інсуліну або обох цих чинників. Хронічна гіперглікемія при ЦД супроводжується ураженням, дисфункцією або недостатністю різних органів і систем, зокрема очей, нирок, нервової системи, серця та кровоносних судин.

ЦД 2 типу – це порушення вуглеводного обміну, спричинене переважною інсулінорезистентністю та відносною інсуліновою недостатністю або з переважним порушенням секреції інсуліну з інсулінорезистентністю.

Особи з ЦД мають вищий ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), ураження нервів, нирок і очей. Особливо високий ризик у людей із ЦД 2 типу, які мають надмірну масу тіла, курять або яким властива гіподинамія. Ризик розвитку будь-яких ускладнень значно знижується завдяки контролю та відповідній корекції рівня глюкози в крові й артеріального тиску (АТ), а також дотриманню правил здорового харчування і виконанню регулярних фізичних навантажень.

Раннє виявлення та лікування ЦД 2 типу сприятиме профілактиці прогресування захворювання та розвитку ускладнень. Лікар загальної практики – сімейний лікар проводить основні заходи щодо профілактики, виявлення, лікування (цукрознижувальна терапія (ЦЗТ) окрім ін'єкційної) ЦД 2 типу та спостереження за хворими. За наявності показань до інсулінотерапії (ІТ), у разі тяжкого перебігу ЦД 2 типу, наявності ускладнень, пов'язаних із ЦД, розвитку ЦД у вагітних лікар загальної практики – сімейний лікар проводить відповідне роз'яснення, а пацієнта, з метою поглибленого обстеження та корекції терапії, направляє до установ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

### III. Основна частина

#### Первинна медична допомога

##### 1) Профілактика

**Положення протоколу.** Заходи з первинної профілактики ЦД 2 типу передбачають пропаганду здорового способу життя, виявлення та корекцію факторів ризику ЦД 2 типу, модифікацію способу життя тощо.

**Обґрунтування.** Доведено, що надлишкова маса тіла, недостатня фізична активність, куріння, зловживання алкоголем, підвищений рівень тригліцеридів і/або низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), високий АТ та інші супутні захворювання сприяють розвитку ЦД 2 типу та є факторами ризику, які можна коригувати за допомогою модифікації способу життя та призначення відповідної терапії.

Постійний перегляд наявності факторів ризику серед прикріпленого населення сприяє виявленню пацієнтів, які потребують більшої уваги для досягнення позитивних результатів і профілактики розвитку ЦД 2 типу, а також прогресування його ускладнень.

Обговорення з пацієнтом важливості усунення факторів ризику під час кожного візиту є основою успішної профілактики.

**Необхідні дії**

**Обов'язкові**

Проводити виявлення пацієнтів, які мають ризик розвитку ЦД, за допомогою тесту на ризик розвитку ЦД.

Проводити обстеження пацієнтів, у яких відсутні симптоми та які відповідають критеріям тестування на предіабет / ЦД 2 типу (див. розділ IV), з метою раннього виявлення ЦД 2 типу.

Рекомендувати заходи щодо зміни способу життя пацієнтам із будь-яким рівнем ризику розвитку ЦД 2 типу і/або з порушеною толерантністю до глюкози або порушеною глікемією натще.

Проводити лікування супутніх захворювань у всіх пацієнтів із ризиком розвитку ЦД 2 типу (синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), ССЗ, порушення ліпідного обміну, ожиріння, артеріальна гіпертензія (АГ) тощо).

**Бажані**

Проведення освітніх і профілактичних заходів серед населення щодо дотримання здорового способу життя та запобігання факторам ризику ЦД 2 типу.

##### 2) Діагностика

**Положення протоколу.** Діагностичні заходи спрямовані на раннє виявлення лікарем загальної практики – сімейним лікарем ознак ЦД, оцінку загрозованих симптомів, сімейного анамнезу, проведення лабораторних досліджень і направлення пацієнта до лікаря-ендокринолога для встановлення діагнозу і призначення лікування.

Пацієнт зі вперше діагностованим ЦД 2 типу має бути обстежений щодо хронічних ускладнень ЦД і за наявності ознак нейропатії, ретинопатії, ССЗ, проблем, пов'язаних із нижніми кінцівками, нирками тощо скерований на консультацію до відповідного фахівця з метою уточнення діагнозу та корекції лікування.

**Обґрунтування.** Раннє виявлення ЦД 2 типу в пацієнтів без симптомів дає можливість своєчасно виявити захворювання, запобігти виникненню ускладнень або відстрочити їх. Правильне встановлення діагнозу ЦД 2 типу та своєчасне лікування дає змогу усунути або зменшити симптоми захворювання та відстрочити розвиток ускладнень.

ЦД можна діагностувати на основі визначення рівня глюкози в плазмі крові, критеріями є: рівень глюкози в плазмі натще (ГПН), або рівень глюкози в плазмі через 2 год (2-год ГП) під час проведення перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ), або рівень глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>).

Діагноз ЦД в осіб без симптомів не має бути встановлено на підставі одноразово визначеного підвищеного рівня глюкози в крові. У цьому випадку необхідно повторне підтвердження рівня глюкози в діабетичному діапазоні або натще, або під час ПГТТ.

**Необхідні дії**

**Обов'язкові**

Збір анамнезу, звернути увагу на наявність сімейного захворювання на ЦД.

Оцінка наявності загрозованих симптомів: спраги, полідипсії, поліурії, втрати маси тіла.

Проведення фізикального обстеження.

Направити осіб із симптомами ЦД або безсимптомних пацієнтів, які відповідають критеріям тестування на предіабет /ЦД 2 типу, для проведення додаткових обстежень згідно з критеріями діагностики предіабету /ЦД 2 типу.

Направити пацієнта на консультацію до ендокринолога за підозри ЦД з метою встановлення діагнозу і визначення типу діабету.

##### 3) Лікування

**Положення протоколу.** Мета лікування пацієнта з ЦД 2 типу – максимальне зниження сумарного ризику розвитку ускладнень ЦД 2 типу за рахунок досягнення і підтримання цільового рівня визначених показників, (див. розділ IV) а також модифікація факторів ризику, ефективне лікування супутніх клінічних станів.

Лікування призначає лікар-ендокринолог після встановлення діагнозу ЦД 2 типу. Лікар загальної практики – сімейний лікар здійснює спостереження, контроль за виконанням призначень фахівців, інформування пацієнтів із ЦД 2 типу та їхніх сімей про розвиток, наслідки та лікування захворювання.

Необхідно надавати послідовну інформацію щодо їхнього стану особам із ризиком розвитку ЦД 2 типу, пацієнтам із діагностованим ЦД 2 типу і, за необхідності, особам, які здійснюють догляд за ними.

**Обґрунтування.** Доведено, що своєчасне призначення пацієнтам із ЦД 2 типу немедикаментозної і медикаментозної терапії сповільнює прогресування захворювання, знижує ризик розвитку ускладнень і смертність. Надання послідовної інформації особам із ризиком розвитку ЦД 2 типу і пацієнтам із діагностованим ЦД 2 типу і, за необхідності, особам, які здійснюють догляд за ними, дає можливість зробити усвідомлений вибір і зменшити занепокоєння, заохочує дотримуватися рекомендацій щодо лікування і тим самим сприяє поліпшенню результатів.

**Необхідні дії**

**Обов'язкові**

Розробити індивідуальний план медичної допомоги, який треба переглядати щороку або частіше, за необхідності, і корегувати відповідно до обставин чи побажань пацієнта, з урахуванням клінічної ситуації.

Надавати пацієнту інформацію про стан його здоров'я, рекомендації щодо немедикаментозного і медикаментозного лікування в доступній формі, навчати заходів із самоконтролю захворювання.

Встановити й погодити з пацієнтом цільові значення глікемії, що враховують ризик мікро- і макросудинних ускладнень; вік пацієнта; інтенсивність лікування; ризик і наслідки гіпоглікемії.

Для пацієнтів, у яких ЦД 2 типу діагностовано вперше, забезпечити проходження принаймні одного навчального циклу щодо свого стану та його самоконтролю, можливих ускладнень, тактики поведінки у разі раптового погіршення перебігу тощо.

Оцінити спосіб життя пацієнта і призначити заходи з його модифікації – корекцію харчування, надмірної маси тіла, регулювання фізичних навантажень, боротьбу зі шкідливими звичками; за необхідності направити пацієнта до відповідного фахівця (психолога, дієтолога тощо). Ведення пацієнтів із надлишковою масою тіла або ожирінням здійснюють відповідно до чинних галузевих стандартів медичної допомоги при ожирінні.

Надавати рекомендації з модифікації способу життя пацієнтам із предіабетом і ЦД 2 типу щодо харчування, фізичної активності.

Для досягнення найкращого контролю глікемії та виключення частих або тяжких гіпо/гіперглікемії призначають цукрознижувальні лікарські засоби (ЛЗ) та ІТ; необхідно регулярно проводити оцінку ефективності фармакотерапії, у разі недосягнення цільового рівня глікемії упевнитись, що пацієнт виконує рекомендації щодо прийому призначених ЛЗ та за неефективності терапії направити пацієнта до закладу охорони здоров'я (ЗОЗ), що надає спеціалізовану медичну допомогу.

Під час планових і позапланових візитів потрібно визначати наявність і проводити оцінку хронічних ускладнень ЦД 2 типу, за необхідності направляти пацієнта до відповідного фахівця.

Пацієнт із ЦД 2 типу має бути направлений до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, в разі:

Продовження на стор. 25.



# Айглімет

vildagliptin+metformin

- Вплив на декілька патофізіологічних механізмів<sup>1</sup>
- Терапевтично оптимальна комбінація дозувань
- Надійний комплаєнс

# Айгліп<sup>®</sup>

Vildagliptin

- Глюкозозалежна регуляція вуглеводного обміну<sup>2</sup>
- Мінімальний ризик гіпоглікемії<sup>3</sup>
- Протективний вплив на функцію β-клітин<sup>4</sup>



## МИСТЕЦТВО ЦІНУВАТИ ЧАС

### Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІМЕТ<sup>®</sup>

**Склад.** Діючі речовини: вільдагліптин, метформіну гідрохлорид. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Код АТХ А10В D08. **Показання.** Айглімет показаний для лікування пацієнтів із цукровим діабетом II типу: дорослих пацієнтів, у яких належний контроль рівня глюкози не може бути забезпечений пероральним прийомом метформіну як монопрепарату у максимально переносимих дозах, або пацієнтів, які вже отримували лікування комбінацією вільдагліптину та метформіну у вигляді окремих препаратів; у комбінації зі сульфонілсечовиною (трикомпонентна комбінована терапія) як додатковий до дієти та вправ засіб при лікуванні пацієнтів, стан яких не контролюється належним чином при застосуванні метформіну та сульфонілсечовини; для проведення трикомпонентної комбінованої терапії з інсуліном як додатковий до дієти та вправ засіб для покращення контролю рівня глюкози при лікуванні пацієнтів, у яких застосування стабільної дози інсуліну та метформіну як монотерапії не забезпечує належного контролю рівня глюкози. **Противопоказання.** Підвищена чутливість до вільдагліптину, або метформіну гідрохлориду, або до будь-яких інших компонентів препарату. Діти. Айглімет не рекомендується застосовувати для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років). **Побічні реакції.** Більшість випадків були легкими та зникали при продовженні застосування вільдагліптину та метформіну, повний перелік побічних дій можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Айглімет не замінює інсулін для інсулінозалежних пацієнтів. Препарат не слід застосовувати у пацієнтів з діабетом I типу. **Умови зберігання.** Даний лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Упаковка. По 7 таблеток у блистері, по 4 блистери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** № UA/18279/01/01 (Наказ МОЗ України від 04 вересня 2020 р. № 2032), **Р.П.** № UA/18310/01/01 (наказ МОЗ УКРАЇНИ від 17 вересня 2020 р. № 2119). **Виробник.** АТ «Фармак» (первинне та вторинне пакування, маркування, випуск серії з продукції in bulk фірми-виробника «Оман Фармасьютикал Продактс Компані ЛЛС», Оман).

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Айглімет.

### Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІП<sup>®</sup>

**Склад:** діюча речовина: вільдагліптин; 1 таблетка містить вільдагліптину 50 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні синтетичні та інші засоби. Інгібітори дипептидилпептидази-4. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з цукровим діабетом типу II. Як монотерапія, у складі подвійної пероральної терапії у комбінації з: метформіном, сульфонілсечовиною, тіазолідиндіоном, у складі потрійної пероральної терапії в комбінації з: сульфонілсечовиною та метформіном, у комбінації з інсуліном (з метформіном або без), коли дієта та фізичні вправи разом зі стабільною дозою інсуліну не забезпечують адекватного глікемічного контролю. **Противопоказання.** Відомо гіперчутливість до вільдагліптину або до будь-якої допоміжної речовини. Застосування у період вагітності та годування груддю. Дітям та підліткам віком до 18 років застосування препарату Айгліп не рекомендується. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована добова доза вільдагліптину становить 100 мг, яку розділяють на два прийоми: 50 мг вранці та 50 мг ввечері. **Побічні реакції.** Більшість побічних реакцій, що виникали при прийомі вільдагліптину, були легкими за характером та тимчасовими і не вимагали припинення лікування. Повний перелік побічних ефектів можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Препарат не слід застосовувати для лікування пацієнтів з діабетом типу I або діабетичним кетоацидозом. Досвід застосування препарату для лікування пацієнтів з помірними або тяжкими порушеннями функції нирок, а також пацієнтів із ННТС на гемодіалізі обмежений. Порушення функції печінки. Айгліп не рекомендований для застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки, у тому числі пацієнтам, у яких до лікування рівень АЛТ або АСТ більше ніж у 3 рази перевищував верхню межу норми. Контроль рівнів ферментів печінки. **Умови зберігання.** Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 3 блистери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** № UA/17556/01/01, від 12 серпня 2019 р. (наказ МОЗ України від 12 серпня 2019 р. № 1772.). **Виробник.** АТ «Фармак».

2. El-Ouaghli A, Rehring E, Holst JJ, et al. The dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin does not accentuate glibenclamide-induced hypoglycemia but reduces glucose-induced glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide secretion. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Nov;92(11):4165-71. doi: 10.1210/jc.2006-1932. 3. Fonseca V, Schweizer A., Albrecht D. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. Diabetologia 2007; 50: 1148–1155. Garber A.J., Foley J.E., Banerji M.A. et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. Diabetes Obes Metab 2008;10:1047–1056. 4. Eur J Pharmacol. 2011 Jan 15;650(2-3):703-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.10.062. Epub 2010 Nov 9. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell mass in neonatal rats. Duttaroy A, Voelker F, Merriam K, Zhang X, Ren X, Subramanian K, Hughes TE, Burkey BF.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування препаратів. Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

УКР/ПРОМО/06/2021/АЙМ/АЙГ/ДМ/001

АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.  
Тел.: +38 (044) 239-19-40 | факс: +38 (044) 485-26-86  
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua





# Цукровий діабет 2 типу в дорослих

## Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 23.

- якщо цільового рівня  $HbA_{1c}$  не досягнуто протягом 6 міс після початку лікування;
  - необхідності призначення ін'єкційної терапії (АТ, агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 [арГПП-1]);
  - значного зменшення маси тіла на тлі терапії;
  - вагітності;
  - розвитку гострих станів, зумовлених ЦД 2 типу;
  - виявлення ознак ускладнень ЦД з метою уточнення діагнозу та корекції лікування;
  - прогресування хронічних ускладнень ЦД 2 типу і супутніх захворювань;
  - виявлення нез'ясованих розбіжностей між рівнем  $HbA_{1c}$  та іншими показниками глікемії.
- Надання екстреної медичної допомоги за невідкладних станів здійснюють відповідно до галузевих стандартів медичної допомоги при веденні дорослих пацієнтів із ЦД 1 типу.

### Бажані

Забезпечити періодичне проходження навчальних циклів із питань удосконалення самоконтролю свого стану, надання інформаційних матеріалів (друкованих, аудіо, відео, в електронному вигляді тощо) та здійснювати подальшу підтримку пацієнта.

Направити пацієнта зі вперше виявленим ЦД 2 типу до консультативно-діагностичного кабінету психологічної допомоги людям із ЦД 2 типу (Школи діабету) для проведення групових навчань самоконтролю захворювання.

Надавати пацієнтам інформацію про діабетичні асоціації, сприяти залученню пацієнтів із ЦД 2 типу, які мають досвід ефективного контролю захворювання, до участі в роботі місцевої групи спеціалістів із надання спеціалізованої допомоги іншим пацієнтам.

### 4) Подальше спостереження

**Положення протоколу.** Спостереження за пацієнтом із ЦД 2 типу лікар загальної практики – сімейний лікар здійснює відповідно до плану, узгодженого з пацієнтом.

Під час планових і позапланових візитів проводять клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження пацієнтів із ЦД 2 типу з метою раннього виявлення хронічних ускладнень і призначення відповідного лікування.

Пацієнтам із ЦД 2 типу та супутніми захворюваннями надають відповідну медичну допомогу згідно з чинними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

**Обґрунтування.** Проведення регулярного обстеження сприяє ранньому виявленню ускладнень і вибору оптимальної тактики лікування ЦД 2 типу, профілактики та лікування його ускладнень.

Регулярний перегляд ключових показників сприяє виявленню пацієнтів, які потребують медичних утручань для досягнення позитивних результатів лікування, профілактики розвитку і зупинення прогресування ускладнень ЦД 2 типу.

ЦД 2 типу асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), зокрема інфаркту міокарда та серцевої недостатності (СН), цереброваскулярних порушень, тому необхідно приділяти особливу увагу профілактиці ССЗ.

Для виявлення ушкодження нирок у пацієнтів із ЦД 2 типу на ранніх стадіях, коли лікування може бути успішним, рекомендовано визначати співвідношення альбуміну до креатиніну (САК) в сечі та розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ).

Існують достовірні докази того, що регулярні обстеження з метою раннього виявлення та подальшої терапії діабетичного ураження очей (ретинопатії) є важливими для поліпшення результатів лікування і прогнозу в пацієнтів, оскільки початок розвитку ретинопатії може не супроводжуватися явними симптомами.

Доведено, що регулярні обстеження з метою раннього виявлення та терапії діабетичного ураження нервової системи та нижніх кінцівок (діабетичної стопи) є важливими для збільшення тривалості та поліпшення якості життя пацієнтів, зменшення частоти інвалідизації.

Нейропатичний біль може набувати різних форм, часто це занепокоєння, іноді депресії, особливо якщо симптоми переважно проявляються вночі і порушують сон. Існує багато проявів аутономної нейропатії як ускладнення тривалої гіперглікемії. До них належать гастропарез, ентеропатія (пронос, нетримання калу), еректильна дисфункція, порушення з боку сечового міхура, ортостатична гіпотензія, аурикулотемпоральний синдром та інші гіпергідрозні розлади, сухі ноги і безпричинний набряк щиколотки.

Необхідно забезпечити пацієнтам із ЦД 2 типу проведення рекомендованих щеплень відповідно до Календаря профілактичних щеплень в Україні, затвердженого МОЗ України. Запобігання інфекціям у такий спосіб не лише безпосередньо слугує профілактикою захворюваності, а й зменшує кількість госпіталізацій, що може додатково знизити ризик зараження такими інфекціями, як COVID-19.

### Необхідні дії

#### Обов'язкові

- Сприяти виконанню пацієнтом призначень відповідно до погодженого плану лікування.
- Проводити моніторинг показників обов'язкових діагностичних процедур.
- Під час планових оглядів пацієнта проводити оцінку ускладнень ЦД 2 типу:
  - виявляти діабетичну нейропатію;
  - проводити обстеження очного дна з обов'язковим розширенням зіниці з метод скринінгу на діабетичну ретинопатію;
    - терміново направити пацієнта до лікаря-офтальмолога в разі раптової втрати зору, почервоіння райдужки, преретинальної кровотечі в сітківку або склоподібне тіло;
    - оцінювати стан нижніх кінцівок шляхом перевірки пульсації артерій;
    - оцінювати серцево-судинний ризик.

За результатами огляду, за потреби, направити до відповідних фахівців до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу.

Забезпечити пацієнтам із ЦД 2 типу проведення рекомендованих щеплень відповідно до Календаря профілактичних щеплень в Україні, затвердженого МОЗ України.

Навчання самоконтролю рівня глюкози в крові проводити з усіма пацієнтами, особливу увагу приділяють:

- пацієнтам із високим ризиком гіпоглікемії, при гострих (у тому числі інфекційних) захворюваннях, зміні терапії, характеру харчування (релігійний піст тощо), під час вагітності, пацієнтам із недостатнім глікемічним контролем (рівень  $HbA_{1c} > 7\%$ );
- пацієнтам із ЦД 2 типу, які отримують інсулін та пройшли навчання щодо корекції його дози;
- навчання пацієнтів правилам безпеки під час виробничої діяльності, у тому числі керування транспортними засобами;
  - тим, хто застосовує пероральну ЦЗТ, щоб мати дані про гіпоглікемію;
  - спостереженню за змінами під час інтенсивних захворювань.

Щороку оцінювати:

- обсяг знань пацієнта із самостійного моніторингу ЦД 2 типу;
- зміни способу життя та побажання пацієнтів (наприклад, характер харчування, фізичну активність і куріння);
- психологічний стан;
- план індивідуальної допомоги.

## 2. Спеціалізована медична допомога

### 1) Діагностика

**Положення протоколу.** Діагноз ЦД 2 типу встановлюють на основі визначення рівня глюкози в плазмі крові відповідно до критеріїв, зазначених у розділі IV. Відповідно до критеріїв проводять і диференційну діагностику ЦД різних типів.

**Обґрунтування.** Раннє виявлення ЦД 2 типу допомагає своєчасно усунути або зменшити симптоми захворювання, запобігти виникненню пізніх ускладнень або відстрочити їх. Правильне встановлення діагнозу ЦД 2 типу та своєчасне лікування дає можливість усунути або зменшити симптоми захворювання та відстрочити розвиток ускладнень.

#### Необхідні дії

#### Обов'язкові

- Зібрати анамнез, звернути увагу на наявність сімейного захворювання на ЦД.
- Оцінити наявність загрозливих симптомів: спраги, полідипсії, поліурії, втрати маси тіла.
- Провести фізикальне обстеження.
- Призначити лабораторні обстеження, перелік яких наведено в пункті 1 розділу IV.
- Діагностика гестаційного ЦД (ГЦД) здійснюється відповідно до пункту 1 розділу IV.
- Провести диференційну діагностику ЦД 1 і 2 типів відповідно до критеріїв, наведених в УКПМД «Цукровий діабет 1 типу в дорослих».

### 2) Лікування

**Положення протоколу.** Мета лікування пацієнта з ЦД 2 типу – максимальне зниження сумарного ризику розвитку ускладнень ЦД 2 типу за рахунок досягнення та підтримання цільового рівня визначених показників, модифікації факторів ризику, ефективного лікування супутніх клінічних станів.

**Обґрунтування.** Існують докази, що своєчасне призначення немедикаментозної і медикаментозної терапії в пацієнтів із ЦД 2 типу сповільнює прогресування захворювання, знижує ризик розвитку ускладнень і смертність. Надання послідовної інформації пацієнтам із ризиком розвитку ЦД 2 типу і пацієнтам із діагностованим ЦД 2 типу і, за необхідності, особам, які здійснюють догляд за ними, дає можливість робити усвідомлений вибір, що сприяє зменшенню занепокоєння і заохочує дотримуватися рекомендацій із лікування, тим самим поліпшуючи результати.

#### Необхідні дії

#### Обов'язкові

Розробити індивідуальний план медичної допомоги, який потрібно переглядати щороку або частіше, за необхідності, і корегувати відповідно до обставин чи побажань пацієнта, з урахуванням клінічної ситуації.

Надавати пацієнту інформацію про стан його здоров'я, рекомендації щодо немедикаментозного і медикаментозного лікування в доступній формі, навчити заходам із самоконтролю захворювання.

Встановити й погодити з пацієнтом цільові значення глікемії, що враховують ризик мікро- і макросудинних ускладнень; вік пацієнта; інтенсивність лікування; ризик і наслідки гіпоглікемії.

Оцінити спосіб життя пацієнта і призначити заходи з його модифікації – корекцію харчування, надмірної маси тіла, регулювання фізичних навантажень, боротьбу зі шкідливими звичками; за необхідності направити пацієнта до відповідного фахівця (психолога, дієтолога тощо).

Для досягнення найкращого контролю глікемії та уникнення частих або тяжких гіпо/гіперглікемії призначають ЦЗТ і ІТ; необхідно регулярно проводити оцінку ефективності фармакотерапії, у разі недосягнення цільового рівня глікемії упевнитись, що пацієнт виконує рекомендації щодо прийому призначених ЛЗ та за неефективності терапії направити пацієнта до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу.

Під час планових і позапланових візитів лікар має визначити наявність хронічних ускладнень ЦД 2 типу і оцінити їх, за необхідності направити пацієнта до відповідного фахівця.

Пацієнтам із ЦД 2 типу та супутніми захворюваннями надають відповідну медичну допомогу згідно з чинними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

Ведення пацієнток із ГЦД здійснюють відповідно до пункту 2 розділу IV.

Надання екстреної медичної допомоги при невідкладних станах здійснюють відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я з ведення дорослих пацієнтів із ЦД 1 типу.

#### Бажані

Забезпечити періодичне проходження навчальних циклів із питань удосконалення самоконтролю свого стану, надання інформаційних матеріалів (друкованих, аудіо, відео, в електронному вигляді тощо) та здійснювати подальшу підтримку пацієнта.

Направити пацієнта зі вперше виявленим ЦД 2 типу до консультативно-діагностичного кабінету психологічної допомоги людям із ЦД 2 типу (Школи діабету) для проведення групових навчань самоконтролю захворювання.

Надавати інформацію пацієнтам про діабетичні асоціації, сприяти залученню пацієнтів із ЦД 2 типу, які мають досвід ефективного самоконтролю захворювання, до участі в роботі місцевої групи спеціалістів із надання спеціалізованої допомоги іншим пацієнтам.

## IV. Опис етапів медичної допомоги

### 1. Діагностика

Класичними симптомами діабету є спрага, полідипсія (підвищене споживання води), поліурія (збільшення діурезу) і зміна маси тіла. Водночас пацієнти з ЦД 2 типу часто не мають жодних скарг. ЦД 2 типу визначається як прогресуюча втрата адекватної секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами, часто на тлі інсулінорезистентності.

Продовження на стор. 26.

# Цукровий діабет 2 типу в дорослих

## Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 23.

### Скринінг і тестування на предіабет і ЦД 2 типу в дорослих без симптомів

Предіабет – це стан, при якому рівні глюкози крові не відповідають критеріям діабету, але надто високі, щоб вважати їх нормальними. У пацієнта діагностують предіабет у разі порушення глікемії натще, і/або порушення толерантності до глюкози, і/або показників рівня  $HbA_{1c}$  5,7-6,4% (панель 1). Предіабет потрібно розглядати як підвищений ризик розвитку ЦД і ССЗ. Предіабет асоціюється з ожирінням (особливо абдомінальним, або вісцеральним), дисліпідемією з високим рівнем тригліцеридів і/або низьким рівнем холестерину ЛПВЩ і АГ.

#### Критерії предіабету

ГПН – 5,6-6,9 ммоль/л  
або  
2-год ГП при ППТГ з 75 г глюкози – 7,8-11,0 ммоль/л  
або  
Рівень  $HbA_{1c}$  – 5,7-6,4%

Панель 1

Доцільність обстеження на предіабет / ЦД 2 типу треба розглянути в осіб, у яких відсутні симптоми, але показники відповідають певним критеріям (панель 2).

#### Критерії доцільності обстеження на ЦД і предіабет у дорослих за відсутності симптомів

- Доцільність обстеження необхідно розглядати в дорослих із надмірною вагою або ожирінням ( $IMT \geq 25$  кг/м<sup>2</sup> або  $\geq 23$  кг/м<sup>2</sup> у представників азійської раси), які мають один або декілька з таких факторів ризику:
  - наявність родичів першого ступеня з ЦД;
  - раса / етнічна приналежність із високим ризиком захворювання (наприклад, афроамериканці, латиноамериканці, азіати);
  - історія ССЗ;
  - АГ ( $\geq 130/80$  мм рт. ст. чи прийом антигіпертензивних препаратів);
  - рівень холестерину ЛПВЩ  $< 0,90$  ммоль/л і/або рівень тригліцеридів  $> 2,82$  ммоль/л;
  - жінки із СПКЯ;
  - фізично неактивні особи;
  - інші клінічні стани, асоційовані з інсулінорезистентністю (наприклад, тяжке ожиріння, чорний акантоз).
- У пацієнтів із предіабетом (рівень  $HbA_{1c} \geq 5,7\%$ , порушенням глікемії натще чи порушенням толерантності до вуглеводів) обстеження треба проводити щороку.
- Жінки, в яких був діагностований ГЦД, мають проходити обстеження кожні 3 роки протягом усього життя.
- Для всіх інших пацієнтів обстеження потрібно розпочинати у віці 35 років.
- Якщо результати нормальні, обстеження повторюють з інтервалом мінімум 3 роки з урахуванням можливості його зменшення в разі погіршення факторів ризику.
- У пацієнтів із ВІЛ-інфекцією.

Панель 2

Для обстеження на предіабет і ЦД 2 типу однаково підходять визначення ГПН, 2-год ГП після навантаження 75 г глюкози під час ППТГ та рівня  $HbA_{1c}$ .

У пацієнтів із предіабетом і ЦД 2 типу потрібно виявляти та усувати фактори ризику ССЗ.

### Критерії діагностики ЦД (панель 3):

**NB!** Для діагнозу ЦД не можна використовувати як вимірювальний прилад портативні глюкометри і тест-смужки.

#### Критерії діагностики ЦД

ГПН  $\geq 126$  мг/дл (7,0 ммоль/л). Голодування визначають як відсутність споживання калорій принаймні впродовж 8 год (за відсутності однозначної гіперглікемії для встановлення діагнозу потрібне відхилення від норми двох результатів тесту з тієї самої проби або з двох окремих досліджуваних зразків).  
або  
2-год ГП  $\geq 200$  мг/дл (11,1 ммоль/л) під час ППТГ. Тест потрібно проводити з глюкозним навантаженням у вигляді еквіваленту 75 г безводної глюкози, розчиненої у воді  
або  
Рівень  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$  (48 ммоль/моль)  
або  
У пацієнта з класичними симптомами гіперглікемії або гіперглікемічного кризу випадкова концентрація глюкози в плазмі  $\geq 200$  мг/дл (11,1 ммоль/л).

Панель 3

У дорослих осіб без традиційних факторів ризику ЦД 2 типу, з нетиповим перебігом і/або молодшого віку необхідно розглянути можливість визначення діабетичних аутоантитіл: до декарбоксилази глутамінової кислоти 65 (GAD); до тирозинфосфатази острівцевого антигену 2 (IA-2); до інсуліну (IAA); до  $\beta$ -клітинного специфічного цинкового транспортера 8 (ZnT8), щоб виключити діагноз ЦД 1 типу, зокрема латентного аутоімунного діабету дорослих (LADA), якому притаманні ознаки ЦД 2 типу. Також потрібно виключити інші специфічні типи діабету, зокрема панкреатогенний, моногенний (MODY), посттрансплантаційний, пов'язаний із муковісцидозом та ін. Найпоширенішим серед них є панкреатогенний діабет (або діабет типу 3c), відмінною рисою якого є одночасна екзокринна недостатність підшлункової залози (згідно з результатами дослідження моноклональної фекальної еластази 1 або прямої функції), патологічні зміни при візуалізаційних методах дослідження підшлункової залози (ендоскопічне УЗД, МРТ, КТ) та відсутність аутоімунітету, пов'язаного із ЦД 1 типу.

### Скринінг і діагностика ГЦД

ГЦД несе ризик для матері, плода та новонародженого.

Тест на недіагностований предіабет і діабет проводять під час першого пренатального відвідування пацієнтів із факторами ризику за допомогою стандартних діагностичних критеріїв (панель 4).

Дослідження на ГЦД проводять на 24-28-му тиж вагітності в жінок, у яких раніше не було виявлено ЦД.

У жінок із ГЦД проводять тест на предіабет або діабет на 4-12-му тиж після пологів за допомогою ППТГ із 75 г глюкози та використовують відповідні клінічні діагностичні критерії для невагітних.

Жінки з ГЦД в анамнезі мають протягом усього життя проходити скринінг на ЦД або предіабет принаймні кожні 3 роки.

Панель 4

#### Діагностика ГЦД може бути виконана за допомогою будь-якої з двох стратегій:

##### • Однокрокова стратегія

Виконайте ППТГ із 75 г глюкози з вимірюванням рівня ГПН через 1 та 2 год у жінок на 24-28-му тиж вагітності, яким раніше не було діагностовано ЦД.

ППТГ треба проводити вранці після нічного голодування щонайменше впродовж 8 год.

Діагноз ГЦД встановлюють, якщо:

ГПН  $\geq 92$  мг/дл (5,1 ммоль/л); або  
рівень глюкози через 1 год:  $\geq 180$  мг/дл (10,0 ммоль/л); або  
рівень глюкози через 2 год:  $\geq 153$  мг/дл (8,5 ммоль/л).

##### • Двокрокова стратегія

Крок 1. Виконайте тест із навантаженням 50 г глюкози (не натще) з визначенням рівня глюкози в плазмі крові через 1 год у жінок на 24-28-му тиж вагітності, яким раніше не було діагностовано ЦД. Якщо рівень глюкози в плазмі крові через 1 год після навантаження становить  $\geq 130$ , 135 або 140 мг/дл (7,2; 7,5 або 7,8 ммоль/л відповідно), виконайте ППТГ зі 100 г глюкози.

Крок 2: ППТГ зі 100 г глюкози потрібно виконувати натще. Діагноз ГЦД встановлюють за наявності принаймні двох (у разі перевищення показника достатньо одного критерію) із чотирьох критеріїв (критерії Карпентера-Кустана):

ГПН  $\geq 95$  мг/дл (5,3 ммоль/л);  
рівень глюкози через 1 год  $\geq 180$  мг/дл (10,0 ммоль/л);  
рівень глюкози через 2 год  $\geq 155$  мг/дл (8,6 ммоль/л);  
рівень глюкози через 3 год  $\geq 140$  мг/дл (7,8 ммоль/л).

## 2. Лікування

### Цілі терапії, які необхідно досягти при лікуванні ЦД 2 типу

#### Цілі терапії, які необхідно досягти при лікуванні ЦД 2 типу

Рівень  $HbA_{1c}$  –  $< 7,0\%$  (53 ммоль/моль)\*\*  
ГПН – 80-130 мг/дл\* (4,4-7,2 ммоль/л)  
Пік рівня глюкози в плазмі після їди<sup>†</sup> –  $< 180$  мг/дл\* (10,0 ммоль/л)  
Час у цільовому діапазоні  $> 70\%$  – цільовий показник 70-180 мг/дл (3,9-10,0 ммоль/л)  
Час нижче цільового діапазону  $< 5\%$  –  $< 70$  мг/дл (3,9 ммоль/л)  $< 4\%$ ;  
 $< 54$  мг/дл (3,0 ммоль/л)  $< 1\%$

**Примітки.** \* – більш-менш суворі цілі глікемії можуть бути прийнятними для окремих пацієнтів. Цілі мають бути індивідуалізовані на основі тривалості діабету, віку / очікуваної тривалості життя, супутніх захворювань, відомих ССЗ або поширених мікросудинних ускладнень, неусвідомлення гіпоглікемії та індивідуальних міркувань пацієнта; <sup>†</sup> – рівень глюкози після їди може бути цільовим, якщо цільовий рівень  $HbA_{1c}$  досягти не вдається, незважаючи на досягнення цільових рівнів ГПН. Вимірювання рівня глюкози після їди треба проводити через 1-2 год після початку прийому їжі, як правило, пікового рівня в пацієнтів із ЦД.

Панель 5

### Особливості призначення фармакотерапії при ЦД 2 типу

#### Пероральна цукрознижувальна терапія

При виборі індивідуального цільового рівня  $HbA_{1c}$  передусім потрібно враховувати: вік пацієнта; очікувану тривалість життя; наявність тяжких ускладнень; ризик розвитку тяжкої гіпоглікемії.

Пацієнтоорієнтований підхід при виборі препаратів для медикаментозної терапії враховує наявність супутніх захворювань (атеросклеротичні ССЗ, АСССЗ; СН; хронічна хвороба нирок, ХХН), ризик гіпоглікемії, вплив на масу тіла, ризик побічних ефектів і користь для пацієнта.

**Метформін.** Завдяки ефективному зниженню рівня  $HbA_{1c}$ , мінімальному ризику гіпоглікемії при застосуванні як у монотерапії так і в комбінації з іншими препаратами, відсутності впливу на масу тіла з можливістю помірної втрати ваги, зниженню серцево-судинного ризику, безпечі метформін традиційно рекомендований як ЦЗТ першого ряду для лікування ЦД 2 типу. Оскільки метформін пов'язаний із дефіцитом вітаміну  $B_{12}$ , доцільність періодичного визначення рівня цього вітаміну необхідно розглядати в пацієнтів, які приймають метформін, особливо в тих, хто страждає на анемію або периферичну нейропатію.

**Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (iНЗКТГ-2)** – це пероральні препарати, які знижують рівень глюкози в плазмі шляхом посилення екскреції глюкози із сечею. Вони мають середню або високу гіпоглікемічну ефективність із нижчою ефективністю при нижчій розрахунковій ШКФ. Дослідження серцево-ниркових наслідків продемонстрували їхню ефективність у зниженні ризику серйозних серцево-судинних подій, серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда, смертності від усіх причин госпіталізації з приводу СН, поліпшення ниркових наслідків в осіб із ЦД 2 типу зі встановленим/високим ризиком ССЗ.

**Агоністи рецепторів ГПП-1** посилюють глюкозозалежну секрецію інсуліну та пригнічують секрецію глюкагону, уповільнюють спорожнення шлунка, запобігають підвищенню глікемії після прийому їжі та знижують апетит, споживання енергії та масу тіла. Окрім нормалізації рівня  $HbA_{1c}$  специфічні арГПП-1 також були схвалені для зниження ризику складних серйозних серцево-судинних подій у дорослих із ЦД 2 типу з наявними ССЗ або кількома факторами ризику ССЗ. При призначенні пацієнтам з ожирінням дають можливість очікувати додатковий ефект у вигляді зниження маси тіла.

**Інгібітори дипептидилпептидази 4 (iДПП-4)** пригнічують ферментативну інактивацію ендогенного гормону інкретину, що призводить до глюкозозалежного вивільнення інсуліну та зниження секреції глюкагону. Виявляють помірну цукрознижувальну дію і не впливають на масу тіла, добре переносяться з мінімальним ризиком гіпоглікемії.

**Препарати сульфонілсечовини** характеризуються високою цукрознижувальною ефективністю. Однак через глюкозонезалежну стимуляцію секреції інсуліну асоціюються з підвищеним ризиком гіпоглікемії, збільшенням ваги та зменшенням функції бета-клітин. Із застереженням ці препарати призначають пацієнтам із ССЗ, когнітивними порушеннями, схильністю до гіпоглікемічних реакцій. Потрібно проінформувати пацієнта, що при використанні стимуляторів секреції інсуліну, особливо в разі порушення функції нирок, можливий розвиток гіпоглікемії.

**Тіазолідиндіони** підвищують чутливість до інсуліну і мають високу цукрознижувальну ефективність. Водночас не рекомендується починати і не продовжувати прийом тіазолідиндіонів особам із СН або тим, хто має високий ризик переломів.

**Ін'єкційна терапія.** У багатьох пацієнтів досягнення і підтримання індивідуальних цілей контролю глікемії часто потребує інтенсифікації ЦЗТ, яку не треба відкладати. Спільне рішення рішення є важливим у дискусіях щодо інтенсифікації лікування. Для швидшого досягнення глікемічних цілей у пацієнтів із рівнем  $HbA_{1c}$  на 1,5-2,0% вище індивідуального

Продовження на стор. 28.



# МЕТАМІН®

**МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД**  
метформіну гідрохлориду 500 мг, 850 мг, 1000 мг

## універсальне рішення для контролю глікемії!<sup>1</sup>

- ◆ **Призводить до зниження продукування глюкози в печінці<sup>2</sup>**
- ◆ **стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену<sup>2</sup>**
- ◆ **затримує всмоктування глюкози в кишечнику<sup>2</sup>**
- ◆ **позитивно впливає на метаболізм ліпідів<sup>2</sup>**
- ◆ **покращує чутливість до інсуліну в м'язах<sup>2</sup>**



**Метамін®** (метформін). РП UA/11506/02/01, UA/11506/02/02, UA/11506/02/03. **Склад.** 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг, або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемізуючі засоби, за винятком інсулінів. Бігуаніди. Код АТХ А10В А02. **Показання.** Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла; як монотерапія або у складі комбінованої терапії з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами чи з інсуліном для лікування дорослих; як монотерапія або у складі комбінованої терапії з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків. Для зменшення ускладнень цукрового діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату; діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома, діабетична кома; порушення функції нирок. **Спосіб застосування та дози.** Монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами. Дорослі. Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг (Метамін®) таблетки, вкриті оболонкою, по 500 мг або 850 мг) 2–3 рази на добу під час або після прийому їжі. Через 10–15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози у сироватці крові. Повільне збільшення дози сприяє зниженню побічних ефектів з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза становить 3000 мг на добу, розподілена на 3 прийоми. **Побічні реакції.** З боку ШКТ: нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Порушення обміну речовин: лактоацидоз. З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, еритема, свербіж, кропив'янка. **Категорія відпуску.** За рецептом.

1. Йдеться про можливість застосування як монотерапії, так і комбінованого лікування<sup>2</sup>.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, РП UA/11506/02/01, UA/11506/02/02, UA/11506/02/03, Наказ МОЗ №176 від 02.02.2024
3. Йдеться про нормоглікемію від 3,9 ммоль/л (відповідає критеріям Американської діабетичної асоціації) до 6,0 ммоль/л (відповідає критеріям Всесвітньої організації охорони здоров'я). Міжнародний ендокринологічний журнал, Том 13, №3, 2017. "Офіційні критерії діагностики цукрового діабету, нормоглікемія і самоконтроль глікемії". Камінський О.В.
4. Наказ МОЗ України від 04.09.2024 № 1537 "Про затвердження Переліків лікарських засобів і медичних виробів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 23 серпня 2024 року"



## Цукровий діабет 2 типу в дорослих

## Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 23.

цільового використовують ініціальну комбіновану терапію. Додавання до терапії ін'єкційних ЛЗ із високою цукрознижувальною активністю і органопротекторними властивостями допомагає оптимізувати терапію шляхом відміни ЛЗ, здатних підвищувати ризик гіпоглікемії. Інтенсифікація лікування відображає адаптацію режиму ЦЗТ до індивідуалізованих цілей лікування.

## Обґрунтування інсулінотерапії

Питання про призначення ІТ вирішує лікар-ендокринолог. Лікар загальної практики – сімейний лікар за наявності показань до ІТ проводить роз'яснення, направляє до лікаря-ендокринолога. Загальноприйнятною практикою є початок ІТ в пацієнтів із рівнем глікемії  $\geq 16,7$  ммоль/л, або рівнем  $\text{HbA}_{1c} > 10\%$ , або із симптомами гіперглікемії (поліурія або полідипсія), або з ознаками катаболізму (втрата маси тіла, гіпертригліцеридемія, кетоз тощо). Інтенсифікація ін'єкційної терапії при ЦД 2 типу здійснюється за алгоритмом, наведеним на рисунку.

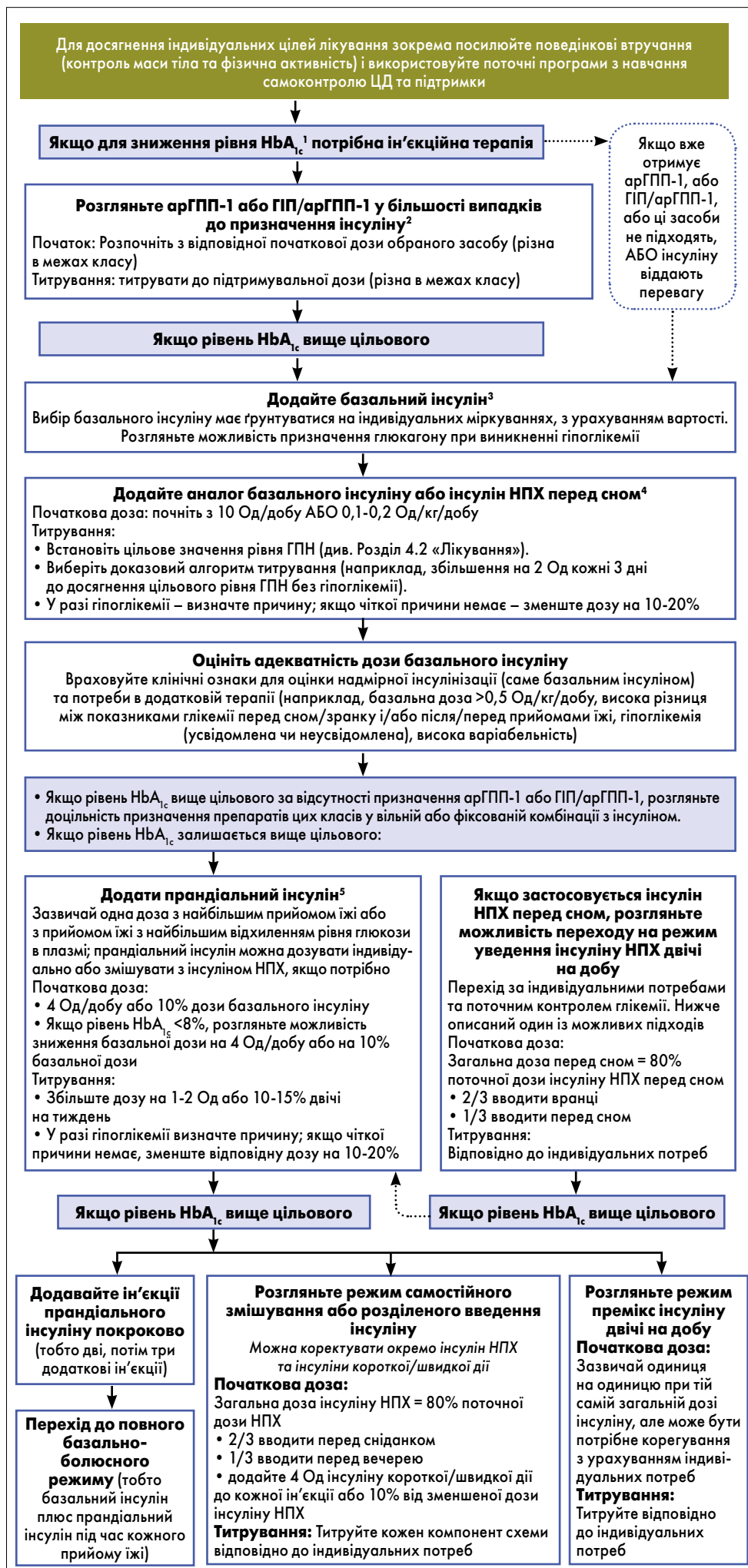


Рис. Алгоритм інтенсифікації ін'єкційної терапії ЦД 2 типу

## Показання до ІТ:

• Недосягнення індивідуальних цілей глікемічного контролю (рівень  $\text{HbA}_{1c} > 7\%$ ) за допомогою комбінованої терапії і використанням максимально можливих і переносимих цукрознижувальних ЛЗ.

• Уперше встановлений ЦД 2 типу за наявності вираженої клінічної симптоматики (рівень  $\text{HbA}_{1c} > 9\%$ ).

• Кетоацидоз, діабетична кетоацидотична, гіперосмолярна і лактацидотична кома.

• Панкреатектомія.

• Вагітність, пологи, лактація.

• За наявності протипоказань до застосування і непереносимості інших цукрознижувальних ЛЗ.

• Нейропатія з вираженим больовим синдромом і кахексією.

• Облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок, наявність трофічних виразок, гангрені.

• Хірургічні втручання (зокрема, у разі недосягнення цільових значень глікемії та при великих оперативних втручаннях).

• Інфекційні захворювання.

• Судинні катастрофи (інфаркт, інсульт).

• Тяжкі дистрофічні і гострі запальні ураження шкіри, загострення хронічних захворювань, що супроводжуються декомпенсацією вуглеводного обміну.

• Хронічна ниркова (рШКФ  $< 30$  мл/хв/м<sup>2</sup>) і печінкова недостатність.

• Швидке прогресування хронічних ускладнень.

В останніх п'яти випадках можливий тимчасовий перехід на ІТ.

## Загальні рекомендації з початку, оптимізації та інтенсифікації ІТ при ЦД 2 типу

Необхідно обговорити з пацієнтом потенційну користь і ризики ІТ, коли контроль глікемії залишається або стає неадекватним (рівень  $\text{HbA}_{1c} \geq 7,5\%$ , як узгоджено з пацієнтом) на тлі прийому інших цукрознижувальних ЛЗ.

Старт ІТ відбувається за згодою пацієнта.

Перед початком ІТ або під час переходу до базально-болюсного режиму пацієнта потрібно направити на програму навчання та підтримання самоконтролю ЦД.

Важливою для оптимізації контролю рівня глюкози та безпеки використання інсуліну є організація правильного розуміння техніки ін'єкцій інсуліну пацієнтом і/або особою, що здійснює догляд.

Розгляньте можливість здійснення безперервного моніторингу глікемії в пацієнтів із ЦД 2 типу, які застосовують інсулін.

Розпочинати потрібно з призначення базального інсуліну перед сном або двічі на добу за необхідності та своєчасно збільшувати дозу, титруючи до досягнення індивідуального цільового рівня глікемії натще.

Після початку терапії базальним інсуліном рекомендовано продовжувати прийом цукрознижувальних ЛЗ з органопротекторними властивостями та метформін.

Аналоги інсуліну швидкої дії рекомендовано використовувати в таких клінічних випадках: за наявності нічної чи пізньої гіпоглікемії між прийомами їжі; у тих, у кого вони допомагають досягти цільового рівня глюкози в крові без перекусів між основними прийомами їжі, і це є необхідним або бажаним.

Базове постачання інсуліну (у тому числі нічного) має забезпечуватися шляхом використання ізофан-інсуліну (НПХ) або аналогів інсуліну тривалої дії.

Аналоги інсуліну тривалої дії, у тому числі, рекомендовано використовувати в таких випадках: нічна гіпоглікемія є проблемою на інсуліні (НПХ); вранішня гіперглікемія на інсуліні (НПХ) ускладнює контроль денного рівня глюкози в крові.

При рівні  $\text{HbA}_{1c} > 9,0\%$  розглянути можливість застосування людського премікс інсуліну двічі на добу, як варіант – 1 раз на добу.

Розглянути можливість застосування премікс аналога інсуліну пацієнтам, які віддають перевагу введенню інсуліну безпосередньо перед їдою, з частими епізодами розвитку симптомів гіпоглікемії, у яких спостерігають післяпрандіальну гіперглікемію.

Здійснювати спостереження за пацієнтом, який використовує базальний інсулін (інсулін НПХ або аналог інсуліну пролонгованої дії), щодо необхідності призначення інсуліну короткої дії (прандіального) перед їдою (або премікс інсуліну).

Здійснювати спостереження за пацієнтом, який використовує премікс інсулін 1-2 рази на добу, щодо необхідності призначення ін'єкції інсуліну короткої дії (прандіального) перед їдою або зміни режиму харчування та призначення ін'єкції базального інсуліну (інсулін НПХ або аналог інсуліну пролонгованої дії), якщо контроль глюкози в крові залишається недостатнім.

Починаючи комбіновану ін'єкційну терапію, треба продовжувати прийом метформіну, тоді як застосування похідних сульфонілсечовини та іДПП-4 припиняють.

У пацієнтів із субоптимальним контролем глікемії, особливо в тих, хто потребує великих доз інсуліну, додаткове застосування тіазолідиніону або іНЗКТГ-2 може сприяти поліпшенню контролю глікемії та зменшенню потреби в інсуліні, хоча перед початком такого лікування необхідно враховувати і потенційні побічні ефекти цих ЛЗ.

Підбір дози інсуліну проводять на підставі результатів самоконтролю глікемії і рівня  $\text{HbA}_{1c}$ . У пацієнтів похилого віку із ЦД 2 типу внаслідок зниження здатності до самоконтролю може виникнути необхідність спрощення складних режимів ІТ.

Оскільки на тлі ІТ глюкозотоксичність зникає, часто можливе спрощення режиму і/або перехід на неінсулінові препарати.

## Базальний інсулін

Базальний інсулін є найбільш зручним стартом ІТ і може бути доданий до метформіну та інших неінсулінових ін'єкційних препаратів (арГПП-1). Основний ефект базального інсуліну полягає в пригніченні продукування глюкози в печінці і запобіганні гіперглікемії протягом ночі і між прийомами їжі.

Початкова добова доза базального інсуліну може визначитися з урахуванням маси тіла (0,1-0,2 Од/кг/добу або 10 Од/добу) та вираженості гіперглікемії з подальшим індивідуальним титруванням дози протягом днів або тижнів, за потреби.

Контроль рівня глікемії натще може бути досягнутий за допомогою людського інсуліну НПХ або аналога інсуліну тривалої дії. Аналоги інсуліну більш тривалої дії (гларгін 300 Од/мл



і деглюдек 100 Од/мл) характеризуються нижчим ризиком розвитку гіпоглікемії порівняно з гларгіном 100 Од/мл при застосуванні в комбінації з пероральними цукрознижувальними ЛЗ.

Необхідно пам'ятати про потенціал надмірної базалізації, на що вказує добова доза базального інсуліну >0,5 Од/кг, збільшення частоти безсимптомних або симптоматичних гіпоглікемії і висока добова варіабельність глікемії. Ознаки надмірної базалізації мають спонукати до перегляду режиму ІТ з метою його індивідуалізації.

### Прандіальний інсулін

Інтенсифікація ІТ може бути здійснена шляхом додавання ін'єкцій прандіального інсуліну до базального. Якщо пацієнт не отримує арГПП-1, перед призначенням прандіального інсуліну треба розглянути можливість призначення ін'єкційного арГПП-1 для вирішення питання контролю післяпрандіальної глікемії та мінімізації ризиків розвитку гіпоглікемії та збільшення маси тіла, пов'язаних з ІТ.

Початкова доза прандіального інсуліну становить 4 Од, або 10% від дози базального інсуліну під час найбільшого прийому їжі або прийому їжі з найбільшою кількістю вуглеводів. У подальшому режим ІТ може бути інтенсифікований залежно від індивідуальних потреб шляхом поетапного додавання ін'єкцій прандіального інсуліну перед іншими прийомами їжі.

### Комбінована терапія арГПП-1 і базальний інсулін

Для пацієнтів із ЦД 2 типу і встановленою АССС3 або факторами високого ризику АССС3, СН або ХХН рекомендовані арГПП-1 незалежно від рівня  $HbA_{1c}$ , використання метформіну та з урахуванням специфічних для пацієнта факторів. Для пацієнтів без встановленої АССС3, факторів високого ризику АССС3, СН або ХХН при виборі цукрознижувальних ЛЗ керуються ефективністю ЛЗ для підтримання індивідуальних цілей глікемічного контролю і контролю маси тіла, уникнення побічних ефектів (особливо гіпоглікемії та збільшення маси тіла), вартості/доступності та індивідуальних переваг. Тому можливість використання арГПП-1 треба розглянути до початку ІТ.

Якщо до використання арГПП-1 у пацієнта є показання до призначення інсуліну, необхідно розглянути початково призначення комбінації інсуліну й арГПП-1. У деяких пацієнтів із ЦД 2 типу складні режими ІТ можуть бути спрощені за допомогою комбінованої арГПП-1-ІТ.

### Гестаційний ЦД

ГЦД визначають як будь-який ступінь непереносимості глюкози, який був уперше визначений під час вагітності, незалежно від вираженості гіперглікемії. Тривала епідемія ожиріння та діабету призвела до збільшення частоти ЦД 2 типу в жінок репродуктивного віку зі збільшенням кількості вагітних із недиагностованим ЦД 2 типу на ранніх термінах вагітності. Через кількість вагітних жінок із недиагностованим ЦД 2 типу доцільно обстежувати жінок із факторами ризику ЦД 2 типу (панель 2) під час їх перинатального візиту, використовуючи стандартні діагностичні критерії (панель 3).

ГЦД часто вказує на основну дисфункцію  $\beta$ -клітин, що призводить до помітно підвищеного ризику подальшого розвитку в матері після пологів діабету, як правило, але не завжди 2 типу.

Жінкам, яким діагностовано ГЦД, потрібно протягом усього життя проходити скринінг на предіабет, щоб своєчасно розпочати заходи для зменшення ризику розвитку діабету, при діабеті 2 типу – почати лікування якомога раніше.

У жінок із ГЦД в анамнезі, в яких виявлено предіабет, потрібно здійснювати інтенсивні втручання щодо способу життя і/або призначати метформін для профілактики діабету.

Зміни способу життя може бути достатньою для лікування жінок із ГЦД; за необхідності потрібно додавати інсулін для досягнення глікемічних цілей.

Для лікування гіперглікемії при ГЦД найкращим препаратом є інсулін; метформін і глібурид не можна застосовувати як засоби першої лінії, оскільки обидва здатні долати трансплантаційний бар'єр.

При застосуванні метформіну для лікування СПКЯ та індукції овуляції його прийом треба припинити до кінця першого триместру вагітності.

### Метаболічна хірургія

Хірургічні процедури для лікування ожиріння, які часто називають бариатричною хірургією, хірургією зниження маси тіла або метаболічною хірургією, сприяють значній і тривалій втраті маси тіла і поліпшенню перебігу ЦД 2 типу. Доведено, що метаболічна хірургія забезпечує кращий контроль глікемії та знижує ризик ССЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу та ожирінням порівняно з нехірургічним лікуванням. На додаток до поліпшення глікемії метаболічна хірургія знижує частоту мікросудинних захворювань, підвищує якість життя, знижує ризик раку і поліпшує фактори ризику ССЗ і довгострокових серцево-судинних подій.

Метаболічна хірургія рекомендована для лікування діабету 2 типу в пацієнтів з ІМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> (ІМТ  $\geq 37,5$  кг/м<sup>2</sup> для представників азійської раси) та в дорослих з ІМТ 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup> (32,5-37,4 кг/м<sup>2</sup> для представників азійської раси), які не досягли стійкої втрати маси тіла, і поліпшення перебігу супутніх захворювань (у тому числі гіперглікемії) за допомогою нехірургічних методів.

Метаболічні хірургічні втручання треба проводити в ЗОЗ, які мають досвід у лікуванні ожиріння, діабету та шлунково-кишкових операцій.

Пацієнтів, яким планують провести метаболічне хірургічне втручання, необхідно проконсультувати у психолога, за необхідності – у психіатра, обговорити також соціальні обставини, які можуть вплинути на результати операції.

Пацієнтам, які перенесли метаболічну операцію, потрібно надавати тривалу медичну і соціальну підтримку, проводити регулярний моніторинг харчування та метаболічного стану.

Серйозні ускладнення виникають у 2-6% пацієнтів, яким проводять метаболічну хірургію. Незначні ускладнення та необхідність повторного оперативного втручання виникають у 15% випадків. Крім післяопераційного періоду довгостроковими ризиками є дефіцит вітамінів і мінералів, анемія, остеопороз, демпінг-синдром і тяжка гіпоглікемія.

### 3. Хронічні ускладнення ЦД 2 типу

#### 1) Серцево-судинні захворювання

Пацієнтам із ЦД 2 типу і супутніми ССЗ надається відповідна медична допомога згідно з чинними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

#### Особливості ЦЗТ при ЦД 2 типу в осіб із ССЗ

- Пацієнтам із ЦД 2 типу, які мають АССС3 або встановлену хворобу нирок, рекомендований іНЗКТГ-2 або арГПП-1 як частина комплексного зниження ризику ССЗ і/або цукрознижувальних схем.

- Пацієнтам із ЦД 2 типу та встановленим АССС3, множинними факторами ризику АССС3 або діабетичним захворюванням нирок рекомендується іНЗКТГ-2 для зниження ризику серйозних несприятливих серцево-судинних подій і/або госпіталізації із СН.

- Пацієнтам із ЦД 2 типу та встановленим АССС3 або кількома факторами ризику АССС3 рекомендується арГПП-1 для зниження ризику серйозних несприятливих серцево-судинних подій.

- У пацієнтів із ЦД 2 типу та встановленим АССС3 або кількома факторами ризику АССС3 комбінована терапія іНЗКТГ-2 й арГПП-1 рекомендована для додаткового зниження ризику несприятливих серцево-судинних і ниркових подій.

- Пацієнтам із ЦД 2 типу та встановленою СН зі збереженою або зниженою фракцією викиду рекомендується іНЗКТГ-2 для зниження ризику прогресування СН та серцево-судинної смерті.

- Пацієнтам із ЦД 2 типу та встановленою СН зі збереженою або зниженою фракцією викиду рекомендується іНЗКТГ-2 для поліпшення симптомів, фізичних обмежень та якості життя.

- Пацієнтам із ЦД 2 типу та ХХН з альбумінурією, які отримують максимально переносимі дози інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА), рекомендується додавання фінеренону для поліпшення серцево-судинних наслідків і зниження ризику прогресування ХХН.

- Пацієнтам із ЦД 2 типу зі стабільною СН можна продовжувати прийом метформіну для зниження рівня глюкози, якщо рШКФ залишається  $>30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, але треба уникати його застосування в нестабільних або госпіталізованих осіб із СН.

### 2) Хронічна хвороба нирок

ХХН – це тривале прогресуюче погіршення функції нирок, яке визначається стійким (протягом щонайменше 3 міс) зниженням рШКФ  $<60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і/або альбумінурією (співвідношення альбумін/креатинін, САК  $\geq 30$  мг/г).

**Рекомендації щодо виявлення.** Пацієнтам зі встановленим діагнозом ЦД 2 типу під час кожного щорічного огляду необхідно визначати концентрації альбуміну та креатиніну сечі для розрахунку САК, а також рШКФ (обчислюють за креатинінемією за допомогою формули СКД-ЕРІ; у сумнівних випадках розглянути можливість визначення рШКФ за рівнем цистатину) та проводити їх оцінку. Якщо отримано підвищені показники (за відсутності протеїнурії / інфекцій сечовивідних шляхів) тест потрібно повторювати під час кожного відвідування або принаймні кожні 3-4 міс; результат вважають підтвердженим, якщо наступний результат САК (з понад двох) також виходить за межі норми. Інші захворювання нирок необхідно запідозрити за відсутності прогресивної ретинопатії, якщо АТ особливо високий, протеїнурія розвивається раптово, при значній гематурії, систематичному поганому самопочутті. Треба обговорити з пацієнтом важливість виявлення підвищеного рівня екскреції альбуміну.

ХХН при ЦД 2 типу класифікують залежно від причини, ступеня зниження рШКФ (G1-5) та альбумінурії (A1-A3; табл. 1).

ХХН класифікують на підставі: • причини (С) • ШКФ (G) • альбумінурії (А)		Діапазони альбумінурії				
		A1	A2	A3		
		норма або помірне зростання	помірне зростання	сильне зростання		
ШКФ категорія (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )	G1	Від нормального до високого $\geq 90$	$<30$ мг/г $<3$ мг/ммоль	1 якщо ХХН	Лікування 1	Направити* 2
Опис і діапазон	G2	Середнє зниження 60-89	$30-299$ мг/г $3-299$ мг/ммоль	1 якщо ХХН	Лікування 1	Направити* 2
	G3a	Від середнього до помірного зниження 45-59		Лікування 1	Лікування 2	Направити 3
	G3b	Від помірного до сильного зниження 30-44		Лікування 2	Лікування 3	Направити 3
	G4	Сильне зниження 15-29		Направити* 3	Направити* 3	Направити 4+
	G5	Ниркова недостатність $<15$		Направити 4+	Направити 4+	Направити 4+

**Примітки.** Ризик прогресування ХХН, частота візитів і направлення до нефролога відповідно до ШКФ та альбумінурії. Сітка ШКФ та альбумінурії відображає ризик прогресування, захворюваності та смертності, від найкращого до гіршого (від світлого до темного). Цифри в клітинках відповідають частоті відвідувань (кількість разів на рік). «Направити» означає, що рекомендована консультація нефролога.  
\* – направлення клініцисти можуть узгодити відповідно до клінічного маршруту пацієнта для конкретного ЗОЗ.

Стадії 1-2 ХХН визначають за даними високої альбумінурії з рШКФ  $\geq 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, тоді як стадії 3-5 ХХН – за дедалі нижчими показниками рШКФ.

У разі підтвердження діагнозу САК, креатинін, рШКФ потрібно визначати 1-4 рази на рік (за необхідності – частіше) залежно від стадії захворювання.

Ускладнення ХХН зазвичай стають поширеними при зниженні ШКФ  $<60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (стадія III ХХН або вище) та з прогресуванням ХХН (табл. 2).

Ускладнення	Медичне й лабораторне обстеження
Підвищений АТ – $>130/80$ мм рт. ст	АТ, маса тіла
Гіперволемія	Анамнез, фізикальне обстеження, маса тіла
Електролітні розлади	Електроліти сироватки крові
Метаболічний ацидоз	Електроліти сироватки крові
Анемія	Гемоглобін, визначення вмісту заліза за показаннями
Метаболічна хвороба кісток	Сироватковий рівень кальцію, фосфору, паратгормону, холекальциферолу
Оцінка підвищеного АТ та гіперволемії має здійснюватися під час кожного клінічного контакту. Лабораторне обстеження загалом показане: • кожні 6-12 міс при ХХН III стадії • кожні 3-5 міс при ХХН IV стадії • кожні 1-3 міс для ХХН V стадії або за показаннями для оцінки симптомів або змін у терапії	

Продовження на стор. 30.



# Цукровий діабет 2 типу в дорослих

## Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 23.

### 3) Ураження органів зору

Діабетична ретинопатія є специфічним мікросудинним ускладненням ЦД 2 типу і найчастішою причиною нових випадків сліпоти в дорослих осіб у країнах із високим рівнем доходу. Глаукома, катаракта та інші порушення зору спостерігають у більш ранньому віці, і частіше – у пацієнтів із ЦД.

Окрім тривалості ЦД до факторів, що підвищують ризик ретинопатії або пов'язані з нею, належать хронічна гіперглікемія, нефропатія, АГ та дисліпідемія. Вагітність може спричинити прогресування цього хронічного ускладнення.

Проявами діабетичної ретинопатії є мікроаневризми, інтратретинальний крововилив, екссудати, макулярний набряк, макулярна ішемія, неоваскуляризація, крововилив у склоподібне тіло та тракційне відшарування сітківки. Захворювання може розвиватися асимптомно до пізньої стадії захворювання.

**Рекомендації щодо виявлення діабетичної ретинопатії.** Усі пацієнти з ЦД мають щороку проходити розширене офтальмологічне обстеження. Якщо захворювання прогресує або загрожує зору, обстеження потрібно проводити частіше. Вагітним із ЦД потрібно проходити обстеження кожен триместр. Симптоми погіршення зору (наприклад, розмитість зору) є показаннями для направлення до офтальмолога.

**Діагностичні обстеження.** Дослідження очного дна – Кольорова фотографія очного дна – Флюоресцентна ангіографія – Оптична когерентна томографія. Основним методом діагностики є дослідження очного дна. Кольорове фотографування очного дна допомагає визначити ступінь ретинопатії. Флюоресцентну ангіографію застосовують для визначення ступеня ретинопатії, розробки плану лікування та моніторингу результатів терапії. Оптична когерентна томографія також корисна для оцінки тяжкості макулярного набряку та ефективності лікування.

Необхідно негайно направляти до офтальмолога пацієнтів із будь-яким ступенем макулярного набряку, тяжкою непроліферативною ретинопатією або будь-якою проліферативною ретинопатією. Рекомендації щодо лікування: контроль рівня глюкози в крові, контроль АТ. При макулярному набряку і/або проліферативній діабетичній ретинопатії застосовують інтравітrealні ін'єкції блокаторів росту новоутворених судин (Vascular Endothelial Growth Factor) або анти-VEGF, фокальну лазерну фотокоагуляцію і/або вітректомію. У разі високого ризику ускладнень при непроліферативній ретинопатії використовують лазерну фотокоагуляцію, при проліферативній ретинопатії застосовують препарати анти-VEGF, проводять панретинальну лазерну фотокоагуляцію та, за необхідності, вітректомію.

### 4) Нейропатія

Діабетичні нейропатії – це різномірна група розладів із широким спектром клінічних проявів.

Серед уражень периферичної нервової системи найчастіше трапляється діабетична полінейропатія (ДПН), набагато рідше – мононейропатія, радикулопатія, аміотрофія. Несвоєчасна діагностика ДПН разом із відсутністю профілактичного догляду за ногами підвищує ризик травмування через зниження чутливості з небезпечною розвитку синдрому діабетичної стопи. ДПН часто супроводжується вираженим невропатичним болем, що обмежує рухливість, негативно позначається на якості життя, сприяє депресії та соціальній дезадаптації пацієнтів.

Діабетична автономна нейропатія (ДАН) проявляється симптомами ураження з боку внутрішніх органів. Частіше трапляються кардіоваскулярна (або автономна нейропатія серця), гастроінтестинальна та урогенітальна форми захворювання.

**Рекомендації щодо виявлення.** ДПН. Усі пацієнти з ЦД 2 типу мають пройти обстеження щодо ДПН на момент встановлення діагнозу і щонайменше 1 раз на рік після цього. Оцінка дистальної симетричної полінейропатії охоплює ретельний анамнез і дослідження тактильності (з використанням монофіламенту) або больової чутливості, а також вібраційної чутливості (за допомогою камертона 128 Гц). У діагностично складних випадках рекомендується проведення електронейроміографії.

В усіх пацієнтів із ЦД і ДПН потрібно враховувати інші можливі причини нейропатії, наприклад токсини (алкоголь), нейротоксичні препарати (хіміотерапія), дефіцит вітаміну B12, гіпотиреоз, захворювання нирок, злоякісні новоутворення (множинна мієлома, бронхогенна карцинома), інфекції (ВІЛ), хронічну запальну демієлінізуючу нейропатію, спадкові нейропатії та васкуліт. Крім того, клінічна картина інших захворювань може супроводжуватися виникненням больового синдрому в нижніх кінцівках (артрози, венозна недостатність, радикулопатії тощо).

Усім пацієнтам із ЦД 2 типу і трофічними виразками стоп необхідно провести оцінку виразкових дефектів для виявлення невропатичних ран. Необхідно пам'ятати, що перенесені раніше травми, оперативні втручання на нижніх кінцівках, гостре порушення мозкового кровообігу, що супроводжуються різним ступенем ураження нервової провідності в нижніх кінцівках, можуть призводити до односторонньої зміни чутливості. Треба дотримуватися загальних принципів лікування будь-яких невропатичних виразок у пацієнтів із ЦД.

**ДАН.** Симптоми та ознаки ДАН необхідно ретельно виявляти під час збору анамнезу та фізичного обстеження. Основними клінічними проявами є: порушення усвідомлення гіпоглікемії; тахікардія спокою; ортостатична гіпотензія; гастропарез; закрепи або діарея; нетримання калу; еректильна дисфункція; нейрогенний сечовий міхур і судомоторна дисфункція (порушення терморегуляції) з підвищеним або зниженим потовиділенням.

У разі наявності в пацієнта тахікардії, лабільного АТ, ортостатичної гіпотонії провести додаткове обстеження щодо діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії. Розглянути діагноз гастропарезу в пацієнтів із лабільною глікемією, здуттям живота або блюванням і можливий розвиток ентеропатії в пацієнтів із нез'ясованою, особливо нічною, діареєю. Обстежити пацієнта з нез'ясованою проблемою випорожнення сечового міхура на предмет автономної цистопатії. За необхідності направити пацієнта до суміжних фахівців (кардіолога, гастроентеролога, уролога).

**Рекомендації щодо лікування.** ДПН. Специфічного лікування основного ушкодження нерва, окрім покращення контролю глікемії, наразі не існує. Дотримання глікемічних цілей терапії може помірно уповільнити прогресування ДПН при ЦД 2 типу, але не зменшує втрату нейронів. Необхідним є усунення чинників ризику, зокрема відмова від уживання алкоголю. Пацієнти з втратою чутливості мають щодня оглядати стопи з метою виявлення травмувань. Лікування хронічного больового синдрому здійснюють згідно з відповідними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

**ДАН.** В основі патогенетичного лікування ДАН лежить максимальне дотримання глікемічних цілей під час терапії ЦД. Ураження різних органів і систем потребують відповідного лікування згідно з чинними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

При ортостатичній гіпотонії більшість пацієнтів потребують як нефармакологічних (забезпечення адекватного прийому солі, уникнення прийому ліків, що посилюють гіпотонію, використання компресійного одягу), так і фармакологічних заходів. Потрібно заохочувати пацієнтів до фізичної активності.

Лікування діабетичного гастропарезу передбачає дотримання режиму харчування з частими прийомами дрібних порцій гомогенної їжі з низьким умістом клітковини й жиру. Доцільно розглянути відміну препаратів із несприятливим впливом на перистальтику шлунково-кишкового тракту, зокрема опіоїдів, антихолінергічних засобів, трициклічних антидепресантів, арГПП-1 та, можливо, іДПП-4. За тяжкого гастропарезу можливе призначення метоклопраміду, домперидону на короткий період через можливі побічні ефекти, а також електричної стимуляції шлунка.

Лікування еректильної дисфункції має починатись із корекції способу життя в комбінації з медикаментозними методами.

Як і при лікуванні ДПН, втручання при ДАН мають симптоматичний характер, проте можуть поліпшити якість життя пацієнта.

### 5) Діабетична стопа

*Виявлення проблем, пов'язаних із діабетичною стопою*

Структуроване спостереження за стопами проводять з інтервалом в 1 рік.

Під час огляду стопи досліджують: стан шкіри; форму і деформацію стоп; взуття; порушення больової і тактильної чутливості; кровопостачання.

Для виявлення погіршення сенсорної функції нерва, достатнього для істотного підвищення ризику утворення виразок на ногах, використовують монофіламент 10 г і нетравматичний шпильковий укол.

На основі висновку обстеження стоп ризик формування виразок на ногах поділяють на:

- низький (нормальне відчуття і пульсація);
- підвищений (порушення чутливості або відсутність пульсації або інший фактор ризику);
- високий (порушення сенсорної функції нерва і відсутність пульсації, деформація або шкірні зміни, або виразка в анамнезі).

*У пацієнтів із підвищеним або високим ризиком ускладнення з боку стоп потрібно:*

- оцінити інші фактори ризику, у тому числі деформацію, куріння і контроль рівня глюкози в крові;
- організувати/посилити спеціальні навчальні заходи з догляду за стопами і додатковий огляд;
- розглянути питання щодо спеціального взуття, у тому числі устілок та ортез, якщо є деформація, мозолі або виразки в анамнезі.

*Для пацієнтів із виразками стоп:*

- Направити до фахівців із лікування діабетичної стопи впродовж 1-2 днів, якщо немає явної інфекції виразки або навколишньої тканини, або негайно, якщо така інфекція є.
- Призначити антибіотики, якщо є будь-які ознаки інфікування виразки або навколишніх тканин, і продовжувати приймати їх у довгостроковій перспективі, якщо інфекція повторюється.
- Використовувати пов'язки на стопу, забезпечуючи контроль і зміну пов'язки, за необхідності.
- Видалити мертву тканину з діабетичної виразки стопи.
- Розглянути питання щодо використання методів розвантажування (наприклад, контактний підбір) для людей із невропатичними виразками стопи.
- Не використовувати в рутинному веденні виразок стопи культивовану людську дерму (або еквівалент), гіпербаричну кисневу терапію або фактори росту.
- Розглянути можливість забезпечення ефективних навчальних заходів із питань виразок стопи за допомогою графічної візуалізації наслідків погано лікованих виразок стопи в осіб із рецидивними виразками або ампутацією в анамнезі.
- Здійснювати часте спостереження за процесом загоєння виразки (від щодня до щомісяця) відповідно до потреб.
- Якщо виявлено захворювання периферичних судин, звернутися для ранньої оцінки до спеціалізованої команди судинних хірургів.
- Пацієнтів із підозрюваною або діагностованою остеоартропатією Шарко треба негайно направити до мультидисциплінарної команди з лікування діабетичної стопи.

### 4. Медична допомога при лактатацидемічній комі

У пацієнтів із ЦД 2 типу внаслідок дефіциту інсуліну та накопичення у крові великої кількості молочної кислоти може розвинути тяжкий ацидоз, аж до втрати свідомості. Основні заходи з лікування цього стану передбачають:

1. Усунення гіповолемії, гіпотензії, корекція порушень мікроциркуляції, анемії, гіпоксії.
2. Корекцію ацидозу шляхом внутрішньовенного крапельного введення натрію гідрокарбонату: пацієнтам із тяжкою ацидемією (рН <7,1 і рівень бікарбонатів сироватки крові ≤6 ммоль/л); при менш тяжкому ацидозі (рН від 7,1 до 7,2) у пацієнтів, які також мають тяжке гостре ушкодження нирок (тобто підвищення рівня креатиніну в сироватці крові вдвічі або більше чи олігурія). Гідрокарбонатна терапія в таких пацієнтів може запобігти необхідності діалізу і поліпшити виживаність. Натрію гідрокарбонат треба вводити внутрішньовенно болюсно в дозі від 1 до 2 ммоль/кг маси тіла (2-4 мл/кг 4% розчину). Рівень електролітів (може знизитися концентрація йонізованого калію в сироватці крові) та рН крові необхідно вимірювати через 30-60 хв, а введення натрію гідрокарбонату можна повторити, якщо тяжкий лактоацидоз (рН <7,1) зберігається.
3. Через невисокі рівні глікемії ІТ проводять малими дозами (1-2 Од/год) внутрішньовенно крапельно в поєднанні з інфузією 5% глюкози. Корекцію дози проводять за загальними правилами лікування пацієнтів у коматозних станах із щогодинним визначенням рівня глікемії.
4. Діаліз може бути ефективним при лікуванні рефрактерного, а також метформіносоційованого лактоацидозу.

**Затверджено наказом МОЗ України 24 липня 2024 року № 1300.**

**Дата наступного перегляду: 2029 рік.**

Текст подано у скороченні.

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

Повний текст за посиланням: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/07/1300\\_24072024\\_ukpmd\\_diabet\\_2.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/07/1300_24072024_ukpmd_diabet_2.pdf)



Коли потрібно лікувати кардіо-метаболических пацієнтів, іНЗКТГ2 відрізняються<sup>1-5</sup>

# ФОРКСІГА ЗБЕРІГАЄ САМЕ ЖИТТЯ<sup>\*3,6</sup>

для пацієнтів з

- ХСН
- ХХН
- ЦД 2 типу та комбінацій цих захворювань<sup>8</sup>

ЄДИНИЙ іНЗКТГ2\*\*, який знижує ризик смерті від усіх причин у пацієнтів як із ХСН, так і з ХХН окремо або при поєднанні цих патологічних станів як у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, так і у пацієнтів БЕЗ діабету<sup>1-7</sup>

Людина на фотографії є моделлю, це - не справжній пацієнт. \* За результатами зведеного метааналізу досліджень DAPA-HF і DELIVER у загальній когорті, що складала 11 007 пацієнтів із СН, дапагліфозин доведено знижував ризик смерті від серцево-судинних причин (BP 0.86, 95% ДІ 0.76-0.97; p = 0.01) та смерті від будь-якої причини (BP 0.90, 95% ДІ 0.82-0.99; p=0.03).<sup>3</sup> У дослідженні DAPA-CKD у когорті, яка включала 4304 пацієнти із ХХН, дапагліфозин доведено знижував ризик смерті від будь-якої причини (BP 0.69, 95% ДІ 0.53-0.88; p=0.0035). \*\* Маються на увазі іНЗКТГ2, які зареєстровані в Україні. Скорочення: СН - хронічна серцева недостатність; іНЗКТГ2 - інгібітори натрієзалежного котранспортера глюкози 2 типу; BP - відношення ризиків; ДІ - довірчий інтервал; СС - серцево-судинна; ХХН - хронічна хвороба нирок; ЦД 2 типу - цукровий діабет 2 типу.  
Література: 1. McMurray JJV et al. Eur J Heart Fail. 2019;21:665-675. 2. Solomon SD et al. Eur J Heart Fail. 2021;23(7):1217-1225. 3. Jhund PS et al. Nat Med. 2022 Sep;28(9):1956-1964. 4. McDonagh TA, et al. European Heart Journal (2021) 42, 3599-3726. Supplementary data. 5. Butler J, et al. Eur Heart J. 2022 Feb 3;43(5):416-426. 6. Heerspink HJL et al. N Engl J Med. 2020; 383:1436-1446. 7. Herrington WG, N Engl J Med. 2023 Jan 12;388(2):117-127. 8. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена наказом МОЗ України №2116 від 13.12.2023, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 термін дії необмежений з 30.11.2018.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфозин)\*

Склад: діюча речовина: дапагліфозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфозин 5 або 10 мг. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрієзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2). Код АТХ А10ВК01. Показання. Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим та дітям віком від 10 років для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; - як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; - у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування цукрового діабету 2 типу. Серцева недостатність. Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності. Хронічна хвороба нирок. Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. Спосіб застосування та дози. Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Серцева недостатність. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. Хронічна хвороба нирок. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. Лікарський засіб Форксіга потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежно від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при тяжкому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. Побічні реакції.\* Найбільш частою побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генітальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфозину у пацієнтів із серцевою недостатністю та у пацієнтів із хронічною хворобою нирок відповідає відомому профілю безпеки дапагліфозину.\* Особливості застосування.\* Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфозином пацієнтів з ШКФ <25 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. У пацієнтів з цукровим діабетом цукрознижувальна ефективність дапагліфозину знижується, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Тому, якщо показник ШКФ <45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, потрібно розглянути можливість застосування додаткової гіпоглікемічної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом, які потребують додаткового глікемічного контролю. Відсутній досвід застосування дапагліфозину для лікування хронічної хвороби нирок у пацієнтів без цукрового діабету, які не мають альбумінурії. Завдяки своєму механізму дії дапагліфозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірного зниження артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму міжклітинної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму міжклітинної рідини. За наявності підозри на діабетичний кетоацидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфозином слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити; лікування дапагліфозином можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфозину. Якщо підозрюють гангрену Фурьє, застосування лікарського засобу Форксіга необхідно скасувати та негайно розпочати лікування. Застосування дапагліфозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Дапагліфозин не слід застосовувати під час годування грудьми. Вплив дапагліфозину на репродуктивну функцію у людини не вивчався. Діти. Для лікування цукрового діабету 2 типу у дітей віком від 10 років корекція дози лікарського засобу не потрібна (див. розділи «Фармакокінетика» та «Фармакодинаміка»). Дані щодо застосування лікарського засобу дітям віком до 10 років немає. Безпека та ефективність дапагліфозину для лікування серцевої недостатності або лікування хронічної хвороби нирок для дітей віком <18 років на цей час ще не встановлені. Дані відсутні. Улагодка. По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. Термін придатності. 3 роки. Категорія випуску. За рецептом. Реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018. Текст складено згідно з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА, затвердженою наказом МОЗ України № 2116 від 13.12.2023, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018. \*Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіга. Інформація призначена для лікарів, розповсюдження на заходах з медичної тематики та розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Якщо у вас, у вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії Астразенка, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «Астразенка Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 391 52 82 (запросити відповідального за фармакогляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com.

Також ви можете повідомити нам цю інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/azstrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/azstrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також запит можна відправити електронною поштою: [Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com](mailto:Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com).

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

«ФОРКСІГА» – торгова марка компанії «Астразенка».

© AstraZeneca 2013-2024

  
**Форксіга**  
(дапагліфозин)



# 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!

