



## Діабетологія

## Тиреоїдологія

## Метаболічні розлади

№ 4 (68) 2024 р.

12 750 примірників\*  
Передплатний індекс 37632



Доктор медичних наук,  
професор

**Андрій Кваченюк**

Субклінічний гіпотиреоз:  
приховані проблеми

Читайте на сторінці 6



Доктор медичних наук

**Любов Соколова**

Призначення препаратів  
групи інгібіторів  
дипептидилпептидази-4  
при цукровому діабеті  
в різних клінічних ситуаціях:  
вибір оптимального пацієнта

Читайте на сторінці 14



Доктор медичних наук,  
професор

**Олександра Філіпова**

Багатолика асоційована  
з метаболічною  
дисфункцією стеатотична  
хвороба печінки:  
старі проблеми, нові рішення

Читайте на сторінці 19



Доктор медичних наук

**Марина Бобрик**

Оцінка результату  
лабораторного  
визначення рівня вітаміну D:  
що має врахувати лікар?

Читайте на сторінці 22



### Рекомендації

**Фармакологічна  
корекція глікемії:  
стандарти допомоги  
при цукровому діабеті**

Читайте на сторінці 10



# L-ТИРОКСИН

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

БЕЗ  
лактози<sup>1-4</sup>

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

#### Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкардит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане (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 перелоювання, особливо при занадто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливі 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.  
Глінкерберг 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Обов'язково уважно ознайомитися 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.

- 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.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/03.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/04.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/05.
- 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**



Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

\* Загальний наклад із 10.05.2022.

Тематичний номер



# Симптоматична гіперурикемія<sup>1\*</sup>



## Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня<sup>2-4</sup>

\* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.  
1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 22.02.2019 р. з змінами від 19.03.2024.  
2. Tsalicis AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9.  
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46.  
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14.



В дослідженні FAST лікування фебуксостатом не було пов'язане зі збільшенням смертності від ССЗ або з інших причин як в цілому, так і в підгрупі пацієнтів з ІМ, інсультом або ГКС в анамнезі.<sup>1</sup>

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг: Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза АДЕНУРІК® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІК® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендувана не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність** - у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування <sup>14</sup>C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49% виводиться із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45% дози виводиться з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг, післяреєстраційних дослідженнях безпеки (дослідження FAST: 3003 учасників, який отримував, принаймні, дозу від 80 мг до 120 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були: загострення (нападів) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, запаморочення, задиха, висипання, свербіж, біль у суглобах, біль у м'язах, біль у кінцівках, набрихт та підвищена втомлюваність. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Менаріні-Фон Хейден ГмБХ, Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.  
Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань та особливостей застосування) препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України №464 від 22.02.2019 з змінами від 19.03.2024 №467

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

Аденурік® є зареєстрованою торговельною маркою «Bejin Limited» Tokyo, Japan

UA\_Adn\_01\_2024\_V1\_Press. Затверджено до друку: 09.05.2024.

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

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



# Ренопротекторна ефективність фебуксостату в пацієнтів із гіперурикемією або подагрою: систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень

**Фебуксостат, специфічний інгібітор ксантиноксидази, широко використовується для лікування подагри та гіперурикемії. Якщо порівнювати з раніше використовуваним алопуринолом, неспецифічним інгібітором ксантиноксидази, фебуксостат метаболізується переважно в печінці, тому потребує менше уваги щодо корекції дози в пацієнтів із захворюваннями нирок. Проте препарат зумовлював певну стурбованість щодо підвищеного ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) і смертності від усіх причин. У попередньому метааналізі 20 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) застосування фебуксостату не було пов'язане з підвищенням ризику смертності від усіх причин, смерті від ССЗ або серцево-судинних подій. Відповідно, було показано, що це безпечний препарат для лікування подагри. У рамках цього огляду аналізували вплив застосування фебуксостату щодо ризику ниркових подій, ренопротекції, динаміки змін розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) та інших важливих показників.**

**Ключові слова:** гіперурикемія, подагра, уратзнижувальна терапія, фебуксостат.

У метааналізі 28 досліджень (n=6458) у 2020 р. уратзнижувальна терапія не поліпшила клінічних результатів, таких як серйозні несприятливі серцево-судинні події, смертність від усіх причин і ниркова недостатність, і було отримано недостатньо доказів на підтримку впливу уратзнижувальної терапії на поліпшення результатів із боку нирок. Згадані метааналізи мали вагомні недоліки, і оцінка проводилася на основі суміші результатів для фебуксостату та алопуринолу, що призвело до негативних висновків.

Останній метааналіз (3 дослідження; n=145) показав, що застосування фебуксостату не призвело до значних змін рШКФ.

Однак обмежена кількість проаналізованих статей і спостережень ставить під сумнів надійність цих висновків. Найважливіше те, що не було узагальнено жодних тяжких несприятливих для нирок наслідків (подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові, або зниження рШКФ на  $\geq 30\%$  від вихідного рівня, або прогресування хвороби нирок до термінальної стадії чи до призначення діалізу), були представлені лише об'єднані зміни рШКФ, сурогатного маркера функції нирок.

Два більших важливих РКД у 2020 р. показали, що уратзнижувальна дія алопуринолу не уповільнює зниження рШКФ і не зменшує частоту тяжких несприятливих для нирок наслідків при хронічній хворобі нирок і цукровому діабеті (ЦД) 1 типу, хоча рівень креатиніну в сироватці крові був суттєво нижчим при застосуванні алопуринолу в пацієнтів із ЦД, ніж у контрольній групі за результатами метааналізу невеликої вибірки.

Чи може фебуксостат сповільнити прогресування дисфункції нирок

і зменшити несприятливі для нирок наслідки? Отже, метою цього дослідження є проведення метааналізу РКД, щоб підтвердити, що фебуксостат ефективний у зниженні ризику ниркових подій.

## Методи

Дослідження проведено згідно зі стандартним протоколом для систематичних оглядів і метааналізів і зареєстровано в PROSPERO, номер CRD42021272591.

Відповідну літературу за період з 1966 по 2023 рік шукали в кількох базах даних; це, зокрема, MEDLINE (PubMed), Web of Science, EMBASE, ClinicalTrials.gov і Кокранівський центральний реєстр рандомізованих контрольованих досліджень. Ключовими словами були обрані: фебуксостат, гіперурикемія, сечова кислота, подагра, РКД. Також було проведено та оцінено ручний пошук посилань, цитованих ідентифікованими оригінальними дослідженнями та відповідними оглядовими статтями. Усі дослідження в цьому метааналізі були опубліковані англійською мовою.

Критерії включення досліджень у метааналіз: РКД тривалістю не менше 8 тиж, аналіз впливу лікування фебуксостатом на ниркові події в порівнянні з контрольною групою (плацебо, алопуринол або відсутність лікування), наявність даних про порушення функції нирок, рШКФ і протеїнурії та альбумін-креатинінове співвідношення в сечі (АКСС). **Первинними точками оцінки були** порушення функції нирок, у тому числі подвоєння концентрації креатиніну в сироватці крові, зниження рШКФ на  $\geq 30\%$ , термінальна стадія ниркової недостатності та початок діалізу терапії. **Вторинними точками оцінки були** швидкість змін рШКФ (сурогатного маркера функції нирок) і протеїнурії та АКСС до та після терапії.

Критерії виключення досліджень із метааналізу: відсутність порівняння результатів лікування між

фебуксостатом і контрольними групами, відсутність даних про рШКФ та ниркові наслідки, дублювання публікацій, в яких аналізували ту саму популяцію, і дослідження в пацієнтів після трансплантації нирки.

Для оцінки якості доказів використовували систему класифікації, оцінки, розроблення та експертизи рекомендацій (Group Reading Assessment and Diagnostic Evaluation, GRADE). Оцінювали дизайн дослідження, ризик систематичної похибки, невідповідність, опосередкованість, неточність та інші чинники. Якість доказів оцінювали за чотирма рівнями: «дуже низький», «низький», «помірний» і «високий».

Результати були проаналізовані за допомогою STATA версії 17.0 (StataCorp, Техас, США). Відносний ризик (ВР) і різниця ризиків (РР) для зв'язку між лікуванням фебуксостатом і порушеннями функції нирок, а також його 95% довірчий інтервал (ДІ) були розраховані або взяті з окремих досліджень. Для оцінки впливу віку, статі, різних захворювань (наприклад, ЦД, гіпертензії, безсимптомної гіперурикемії або подагри) і географічного регіону на ризик розвитку захворювань нирок проводили аналіз підгруп. Для об'єднання значень змін рШКФ від вихідного рівня, використовуючи однакову шкалу вимірювань в усіх дослідженнях, вираховували зважену різницю середніх (ЗРС). Стандартизовану різницю середніх (СРС) визначали для об'єднання результатів усіх досліджень, в яких виявляли нетрансформовані зміни протеїнурії та АКСС. Статистична значущість для всіх результатів була встановлена на рівні  $p < 0,05$ .

## Результати дослідження

Загалом у роботу було включено 16 досліджень. У 7 дослідженнях реєстрували події з боку нирок, у 13 – оцінювали рШКФ, а в 6 – протеїнурію та АКСС.

## Зв'язок між фебуксостатом і нирковими подіями

Об'єднані результати 7 досліджень показали, що пацієнти, які отримували фебуксостат, продемонстрували знижений ризик ускладнень із боку нирок (ВР 0,56; 95% ДІ 0,37-0,84;  $p=0,006$ ) порівняно з контрольною групою без гетерогенності між дослідженнями. Об'єднана РР подій із боку нирок у пацієнтів, які отримували фебуксостат, становила -0,09 (95% ДІ 0,18-0,00;  $p=0,04$ ).

## Аналіз підгруп щодо відносного ризику ниркових подій

Вік, стать, різні захворювання (ЦД, гіпертензія, безсимптомна гіперурикемія або подагра) і географічний регіон можуть бути чинниками впливу на розвиток ниркових подій.

Розрахунковий ВР свідчить про те, що у групі фебуксостату мало місце зниження ризику розвитку ниркових подій у пацієнтів віком  $< 75$  років порівняно з контрольною групою (ВР 0,58; 95% ДІ 0,39-0,85).

Подібним чином, застосування фебуксостату знижує ризик ускладнень із боку нирок незалежно від наявності безсимптомної гіперурикемії чи подагри (ВР 0,65; 95% ДІ 0,52-0,81; ВР 0,30; 95% ДІ 0,12-0,76 відповідно).

Крім того, у групі фебуксостату спостерігали знижений ризик ниркових подій як в регіонах Азії, так і в США (ВР 0,62; 95% ДІ 0,50-0,77 і ВР 0,74; 95% ДІ 0,60-0,96 відповідно) порівняно з контрольними регіонами. Стать, наявність ЦД і гіпертензії не впливають на ефективність фебуксостату в контексті ниркових подій.

## Зв'язок між фебуксостатом і рШКФ

За результатами 13 досліджень проведено аналіз впливу фебуксостату на рШКФ.

Зміна ЗРС для рШКФ була статистично значущою, і зведені результати 13 досліджень показали, що група пацієнтів, які приймали фебуксостат, мала вищу рШКФ, ніж учасники контрольної групи (ЗРС 0,90; 95% ДІ 0,31-1,48;  $p=0,003$ ) з помірною гетерогенністю між дослідженнями.

Продовження на стор. 4.

# Ренопротекторна ефективність фебуксостату в пацієнтів із гіперурикемією або подагрюю: систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень

Продовження. Початок на стор. 3.

Результати метарегресійного аналізу показали, що такі змінні, як вік учасників, використання ліків у контрольній групі та тривалість дослідження, істотно не впливали на неоднорідність. Основним джерелом неоднорідності виявився час спостереження.

### Зв'язок фебуксостату зі протеїнурією та АКСС

Було досліджено ефективність впливу лікування фебуксостатом на протеїнурію та АКСС в 6 дослідженнях. Екскреція білка із сечею (г/24 год) значуще не відрізнялася між пацієнтами обох груп лише за трьома результатами у двох статтях. Зміни СРС щодо АКСС були статистично значущими, і зведені результати 5 досліджень показали, що пацієнти з групи фебуксостату мали нижче АКСС, ніж учасники контрольної групи, як показано на рисунку (СРС -0,21; 95% ДІ від -0,41 до -0,01;  $p=0,042$ ) з помірною неоднорідністю між дослідженнями.

### Аналіз чутливості та систематичної похибки публікацій

Аналіз чутливості показав, що виключення будь-якого окремого дослідження з метааналізу не змінило загальних висновків. Отже, у зведених дослідженнях не було виявлено систематичної похибки публікацій (ниркові події,  $p=0,438$ ; рШКФ,  $p=0,303$ ).

### Обговорення

Зведені результати цього метааналізу продемонстрували, що застосування фебуксостату було пов'язане зі значним зниженням ризику тяжких

несприятливих для нирок наслідків і уповільненням зниження рШКФ порівняно з алопуринолом або плацебо в пацієнтів із гіперурикемією або подагрюю. Показово, що результати метааналізу не узгоджувалися з результатами інших метааналізів. У попередніх метааналізах переважно оцінювали уратзнижувальні ефекти фебуксостату або алопуринолу, і змішані результати, отримані щодо фебуксостату й алопуринолу, маскували фактичні ефекти фебуксостату.

У дослідженні Х. Ліу та співавт., який проводив мережевий метааналіз на основі 7 РКД щодо фебуксостату проти плацебо чи інших препаратів, об'єднані результати показали, що фебуксостат не мав переваг щодо поліпшення рШКФ порівняно з плацебо. У згаданих метааналізах є суттєві недоліки. По-перше, не було включено жодних випробувань із вивчення впливу фебуксостату на ниркові події, а кілька важливих досліджень були пропущені. По-друге, частоту тяжких несприятливих для нирок наслідків не аналізували, натомість для оцінки прогресування дисфункції нирок використовували лише зміну рШКФ, сурогатного маркера. Тому об'єднані результати цих метааналізів не заслуговують на довіру.

Два високоякісних РКД показали, що алопуринол не уповільнював зниження рШКФ і не зменшував ризик тяжких несприятливих для нирок наслідків. Раніше опублікований метааналіз 6 РКД, в якому порівнювали фебуксостат із плацебо, продемонстрував, що фебуксостат може уповільнити прогресування хронічної хвороби нирок незалежно від вихідної їх функції, однак

прогресування дисфункції нирок оцінювали лише шляхом визначення сурогатного маркера рШКФ, без аналізу тяжких несприятливих для нирок наслідків.

Інший попередній оновлений систематичний огляд і метааналіз у 2017 р. показали, що інгібітори ксантиноксидази знижують ризик прогресування хвороби нирок до термінальної стадії порівняно з контрольною групою лише за даними 3 РКД. Однак цей висновок ґрунтувався на трьох випробуваннях алопуринолу в порівнянні з контролем із дуже малими розмірами вибірки та недостатньою статистичною потужністю. У цьому метааналізі зведені результати зміни рШКФ становили 0,9 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, що, імовірно, має незначуще клінічне значення для лікарів-практиків, однак цей результат важливий зі статистичної точки зору. І він узгоджується з результатом супутньої оцінки тяжких несприятливих для нирок наслідків.

Багато досліджень *in vivo* та *in vitro* показали, що фебуксостат чинить захисний ефект щодо ушкодження нирок.

При гострому ішемічному/реперфузійному ураженні нирок у мишей фебуксостат може блокувати шлях біодеградації аденинових нуклеотидів, сприяти відновленню АТФ і чинити ренопротекторний ефект у постішемічній нириці. В інших дослідженнях було показано, що фебуксостат виявляє протизапальну дію та захищає від розвитку діабетичної нефропатії в мишей з ожирінням і діабетом, зменшує навантаження на ендоплазматичний ретикулум шляхом посилення експресії SIRT1-AMPK-НО-1/тіоредоксину, інгібує TGFβ1-індукований епітеліально-мезенхімальний перехід унаслідок зниження експресії USAG-1 у клітинах нирок собак Мадіна-Дарбі *in vitro*.

Фебуксостат також уповільнює розвиток нефропатії при експериментальному ЦД 2 типу завдяки зниженню рівня сечової кислоти, ниркового окисного стресу та інгібуванню профібротичних сигналів.

Окислювальний стрес, найімовірніше, є ключовим посередником і бере участь у прогресуванні та погіршенні перебігу хронічної хвороби нирок. Проспективне блок-рандомізоване подвійне сліпе та плацебо-контрольоване дослідження показало, що фебуксостат значно знижує

рівень малонового діальдегіду (МДА) та значно підвищує рівень супероксиддисмутази в сироватці крові. Також було виявлено позитивну кореляцію між зміною рівня асиметричного диметиларгініну в сироватці та рівнем МДА у пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією, що перебували на гемодіалізі та приймали фебуксостат.

Щодо потенційного зв'язку між застосуванням фебуксостату і підвищенням ризику ССЗ і смертності – 21 лютого 2019 р. Управління із санітарного контролю якості харчових продуктів і медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA) повідомило, що використання фебуксостату пов'язане з більшою кількістю смертей від ССЗ, ніж алопуринол.

Однак у метааналізі 20 РКД у 2021 р. об'єднані результати показали, що застосування фебуксостату не було пов'язане з підвищеним ризиком смертності від усіх причин, смерті від ССЗ або серцево-судинних подій. Відповідно, він є безпечним препаратом для лікування подагри.

Для підтвердження результатів цього метааналізу у майбутньому потрібні більші багатоцентрові випробування, в яких необхідно передбачити оцінку тяжких несприятливих для нирок наслідків.

### Висновок

Застосування фебуксостату пов'язане зі зниженням ризику ускладнень із боку нирок і уповільненням зниження рШКФ. У пацієнтів, що приймали фебуксостат, знижується протеїнурія та АКСС. Таким чином, фебуксостат може бути ефективним препаратом для уповільнення прогресування дисфункції нирок у пацієнтів із подагрюю або гіперурикемією. Для подальшої верифікації цих результатів у майбутньому потрібні додаткові РКД, розроблені з метою вивчення тяжких несприятливих для нирок наслідків.

Yang X.H., Zhang B.L., Cheng Y., Fu S.K., Jin H.M. Febuxostat provides renoprotection in patients with hyperuricemia or gout: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med.* 2024 Dec; 56(1):2332956.

Повну версію статті дивіться: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07853890.2024.2332956>

Підготувала к. мед. н. Світлана Опімах

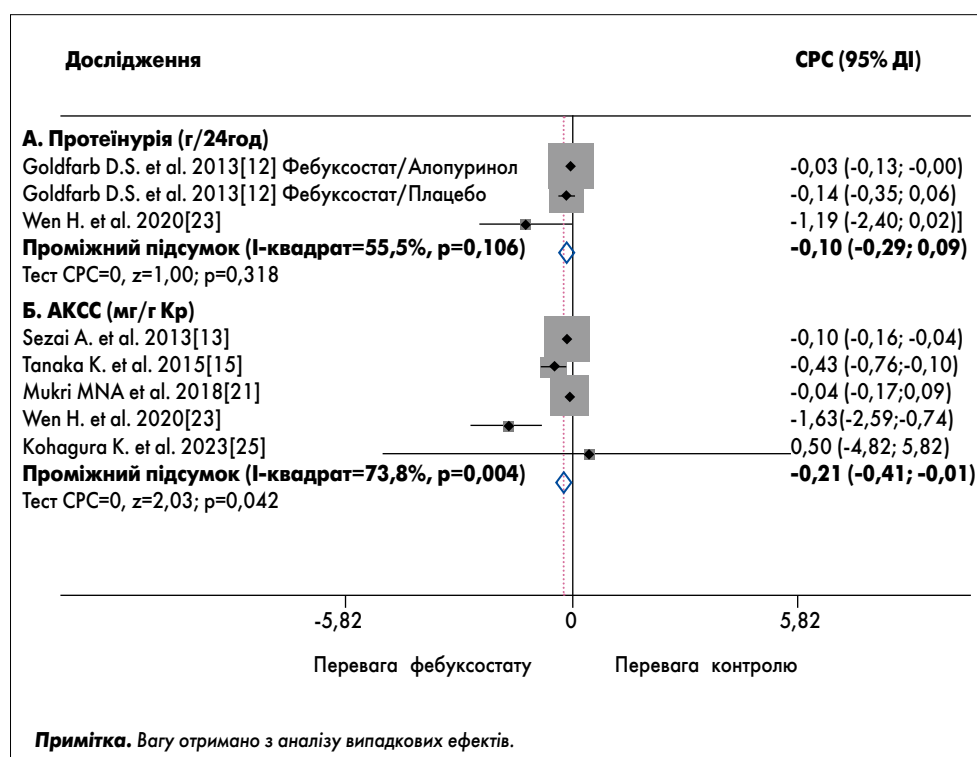


Рис. Зміни показників протеїнурії та АКСС у пацієнтів після застосування фебуксостату порівняно з контрольною групою. Зміни наведені як СРС. (А) Протеїнурія, г/24 год; (Б) АКСС, мг/г креатиніну.



## З М І С Т

## МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ

**Ренопротекторна ефективність фебуксостату в пацієнтів із гіперурикемією або подагрою: систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень**

Фебуксостат широко використовується для лікування подагри та гіперурикемії. У рамках огляду аналізували вплив застосування фебуксостату щодо ризику ниркових подій, ренопротекції, динаміки змін розрахункової швидкості клубочкової фільтрації та інших важливих показників. .... 3-4

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

**Додаткові можливості в терапії цукрового діабету 2 типу: фокус на пацієнтів із легкою та помірною альбумінурією при хронічній хворобі нирок Науково-практична конференція «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії»**

Нагальні проблеми ендокринної хірургії, патології щитоподібної залози, прищитоподібних залоз, надниркових залоз, діагностики та лікування супутніх станів, цукрового діабету та його ускладнень; були також розглянуті питання ендокринології дитячого та підліткового віку і репродуктивного здоров'я, зокрема в пацієнтів із легкою та помірною альбумінурією. Л.П. Мартинюк ..... 8

**Багатолика асоційована з метаболічною дисфункцією стеатотична хвороба печінки: старі проблеми, нові рішення****Науково-освітній проєкт «Школа ендокринології»**

Про оновлення даних щодо термінології, діагностики та лікування метаболічних неалкогольних уражень печінки.

О.Ю. Філіппова ..... 19-20

## ДІАБЕТОЛОГІЯ

**Фармакологічна корекція глікемії: стандарти допомоги при цукровому діабеті****Рекомендації Американської діабетичної асоціації, 2024**

«Стандарти надання допомоги при цукровому діабеті» Американської діабетичної асоціації містять поточні практичні клінічні рекомендації, спрямовані на визначення складових медичної допомоги особам із цукровим діабетом, загальних цілей лікування та інструментів для оцінки якості допомоги. .... 10-13

**Призначення препаратів групи інгібіторів дипептидилпептидази-4 при цукровому діабеті в різних клінічних ситуаціях: вибір оптимального пацієнта****Науково-освітній проєкт «Школа ендокринології»**

Про ендокринну патологію в дітей і вагітних, пацієнтів похилого віку, а також особливості іДПП-4 в лікуванні хворих на цукровий діабет.

Л.К. Соколова, Н.М. Жердьова ..... 14-15

**Метформін у профілактиці діабету: оновлення доказової бази**

Огляд клінічних досліджень щодо раннього втручання в перебіг дисглікемії, запобігання ЦД 2 типу або відстрочення його розвитку в пацієнтів групи ризику внесено до показань при застосуванні метформіну. .... 26-27

## ТИРЕОІДОЛОГІЯ

**Субклінічний гіпотиреоз: приховані проблеми****Міжнародний конгрес «Четверті наукові читання пам'яті професора Анатолія Станіславовича Свінціцького»**

Ключові питання діагностики та лікування ендокринної патології, зокрема проблеми субклінічного гіпотиреозу.

А.М. Кваченюк ..... 6-7

**Йододефіцит, гіпотироксинемія в матерів та ендокринні дисфункції, що впливають на розвиток мозку плода: дослідження даних літератури**

Порушення ендокринних процесів за недостатнього надходження в організм йоду для ембріонального/фетального та неонатального розвитку мозку, росту, диференціації, а також метаболічних процесів у дорослому віці. .... 28-30

**Оптимізація терапії левотироксином****при веденні субклінічного гіпотиреозу у вагітних**

Стаття про клінічні та терапевтичні проблеми, пов'язані з гіпотиреозом під час вагітності, переважно – про субклінічний гіпотиреоз, з практичними міркуваннями щодо оптимального застосування левотироксину. .... 24-25

## АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ

**Оцінка результату лабораторного визначення рівня вітаміну D: що має врахувати лікар?**

Підтверджено, що вітамін D впливає на здоров'я кісток, однак наразі доведеним є також ендокринний, паракринний та аутокринний вплив вітаміну D на інші системи організму.

Які аспекти варто пам'ятати та враховувати лікарю при прийнятті клінічних рішень?

М.І. Бобрик, В.М. Резніченко ..... 22-23

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

## Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України  
**О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет  
**О.М. Біловол**, академік НАМН України, д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету  
**Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»  
**Б.М. Венцівський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України  
**Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»  
**І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології  
**Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»  
**Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»  
**В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»  
**Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України  
**В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України  
**О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»  
**Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»  
**С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»  
**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. Феценко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізичної та 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 фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

## Засновник – Іванченко Ігор

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

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

Ідентифікатор медіа R30-05256  
Передплатний індекс 37632

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР Анна Артюх

## Поштова адреса:

офіс 23 ж, вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

E-mail: zu@health-ua.com; [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Тел.: +380 (95) 117-34-36

## Контакти:

Редакція ..... [artyukh.kiai@gmail.com](mailto:artyukh.kiai@gmail.com)

Відділ маркетингу ..... [v.koroleva@health-ua.com](mailto:v.koroleva@health-ua.com)

Відділ передплати та розповсюдження ..... [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

Підписано до друку: грудень 2024 р.

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ-ІНК» вул.Зодчих, буд. 50А, офіс 1, м. Київ, 03162.

Замовлення № 0008.

Загальний наклад 12 750 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи поглядів авторів. За достовірність фактів, цитат, імен та інших відомостей відповідають автори. Редакція залишає за собою право редагувати та скорочувати надані матеріали.

Матеріали з позначкою «реклама» публікуються на правах реклами. Позначка «реклама» використовується для публікації рекламного характеру, які містять інформацію про медичні лабораторії, послуги медичних клінік, медичну апаратуру тощо, а також рекламу лікарських засобів, які випускаються без рецепта лікаря та не внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів відповідно до частини 4 статті 26 Закону України «Про лікарські засоби» та з урахуванням положень статті 21 Закону України «Про рекламу».

Публікації з позначкою ① містять інформацію про лікарські засоби застосування та відпуск яких дозволяється лише за рецептом лікаря, а також внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів, та призначені для медичних установ і лікарів. Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або наданій для розповсюдження на спеціалізованих заходах із медичної тематики, визначається Законом України від № 123/96ВР «Про лікарські засоби», а також Законом України № 270/96ВР «Про рекламу».

Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів несуть особи, які подали їх для розміщення у виданні. Повне або часткове відтворення та тиражування у будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається тільки з письмового дозволу редакції та з посиланням на джерело. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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



# Субклінічний гіпотиреоз: приховані проблеми

На початку жовтня 2024 року в Києві відбувся Міжнародний конгрес «Четверті наукові читання пам'яті професора Анатолія Станіславовича Свінціцького» на тему: «Внутрішня медицина: наука та практика». Захід було присвячено вшануванню пам'яті видатного науковця, лікаря, освітянина, громадського діяча, члена Польської академії медицини і Всесвітньої академії медицини імені Альберта Швейцера, багаторічного керівника кафедри внутрішньої медицини Національного медичного університету (НМУ) імені О.О. Богомольця, професора Анатолія Станіславовича Свінціцького. Організаторами заходу виступили НМУ імені О.О. Богомольця спільно з Академією внутрішньої медицини та Польським медичним товариством в Україні імені А.С. Свінціцького. Упродовж трьох днів відбулося 15 секційних засідань і 2 майстер-класи, було заслухано 80 доповідей, загалом у роботі заходу взяли участь 8 тис лікарів з усієї України. Учасники конгресу обговорювали передові технології діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів. У рамках секційного засідання «Ключові питання діагностики та лікування ендокринної патології» віце-президент Асоціації ендокринологів України, член Американської асоціації ендокринних хірургів, професор НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук Андрій Миколайович Кваченюк представив аудиторії свою доповідь із проблеми субклінічного гіпотиреозу (СКГ).

**Ключові слова:** субклінічний гіпотиреоз, лікування, левотироксин, snap-tap tablet, L-тироксин.



А.М. Кваченюк

У структурі всієї ендокринної патології серед дорослих в Україні захворювання на дифузний нетоксичний зоб спостерігається в середньому в кожного 3-го пацієнта (рис. 1). При цьому явний гіпотиреоз – це зазвичай не більше 2%, а частота СКГ в десятки разів вища. Особливістю СКГ є стерта, неспецифічна клінічна симптоматика у вигляді слабкості, підвищеної втомлюваності, зниження настрою тощо.

Проаналізувавши великий пул статей стосовно СКГ, можна сказати, що головні проблеми, з якими стикаються спеціалісти, – це вплив СКГ на кардіо-оваскулярні захворювання. Тобто – чи потрібно лікувати СКГ? Перш ніж відповісти на це запитання, необхідно згадати багаторічну історію відкриттів, пов'язаних із лікуванням цієї патології. Так, важливою подією стало виділення кристалів чистого тироксину з екстракту щитоподібної залози (ЩЗ). Це відкриття було зроблено в 1915 р. Едвардом Кендаллом. Наступний крок на шляху до правильного лікування було описано в публікації 1934 р. (Evelin M. Anderson, J.V. Collip, J Physiol., 1934), де йшлося про те, що саме тиреотропний гормон (ТТГ), який виділяється передньою часткою гіпофіза, і є ключовим маркером у діагностиці і лікуванні гіпотиреозу.

Власне термін «субклінічний гіпотиреоз» був введений 1973 р. (Evered D.C. et al., British Medical Journal, 1973), автори класифікували гіпотиреоз на субклінічний, м'який і маніфестний.

### Чи лікувати СКГ?

При підвищенні рівня ТТГ можна спостерігати різке погіршення серцево-судинних захворювань (ССЗ) (рис. 2). Воно менше в порівнянні з впливом таких «традиційних» чинників, як куріння, артеріальна гіпертензія, діабет і ожиріння, але якщо хворий на СКГ має декілька з них, то ризики кумулюються і симультанно погіршують перебіг, наприклад, метаболічного синдрому в цього пацієнта, а це означає, що лікування є обов'язковим.

Свого часу в дослідженні P.W. Rasaria (2008) було продемонстровано, що в 60% пацієнтів із СКГ через 5 років спостереження фіксували еутиреоз, але щороку у від 1 до 5% пацієнтів із СКГ розвивається маніфестний гіпотиреоз – стан, коли вже потрібна активна замісна терапія левотироксином. Отже, аби визначитися – лікувати СКГ чи ні, завжди необхідно зважувати всі «за» і «проти» в кожному конкретному випадку, щоб і не нашкодити

пацієнтові, і водночас – своєчасно запобігти можливим ускладненням.

Прийняти непросте рішення щодо лікування можуть допомогти міжнародні протоколи з лікування СКГ. Зокрема, Європейська тиреодна асоціація в 2013 р. опублікувала «Рекомендації з лікування субклінічного гіпотиреозу» (2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism Simon H.S. Pearce et al., Eur Thyroid J 2013), які наші фахівці також можуть використовувати у своїй повсякденній практиці. Необхідно пам'ятати, що є певні групи пацієнтів, яких не можна вважати такими із СКГ, а саме:

- вагітні та жінки, які планують вагітність;
- пацієнти зі значним підвищенням рівня ТТГ (>10-20 мОд/л);
- пацієнти з тяжкими неспецифічними соматичними чи психічними симптомами, без певного діагнозу;
- діти і підлітки;
- пацієнти, які вже приймають левотироксин із приводу гіпотиреозу.

Пероральний левотироксин є лікуванням вибору для замісної терапії при СКГ. Відповідно до згаданих рекомендацій, якщо пацієнт молодший за 70 років, має рівні ТТГ <10 мОд/л і симптоми гіпотиреозу, призначають пробну замісну терапію левотироксином, яку продовжують за наявності позитивної динаміки. За умови таких самих показників віку і рівня ТТГ і відсутності симптомів гіпотиреозу – обирають спостереження за пацієнтом і повторюють аналіз на ТТГ через 6 місяців. Якщо в пацієнта молодшого за 70 років рівень ТТГ ≥10 мОд/л, лікування левотироксином є обов'язковим (рис. 3).

Необхідно підкреслити, що при СКГ немає необхідності рутинно призначати

замісну терапію всім пацієнтам. Адже вона в більшості випадків значно не поліпшує якість життя у кожного 5-го пацієнта (10-20%) і може не призводити до повного зникнення симптомів, у тому числі з проявами депресивних розладів. До того ж треба зазначити, що регулярний контроль лабораторних параметрів і щоденний прийом ліків може бути обтяжливим для більшості хворих.

Фахівцю, який призначає лікування при СКГ, треба завжди пам'ятати, що лікування не має бути тяжким за саму хворобу. Яскравим прикладом такої надмірної терапії було хірургічне видалення гіпофіза при офтальмопатії Грейвса у 70-х роках минулого століття, яке не тільки не приводило до зникнення очних симптомів, але й додавало інших проблем для пацієнта через проведене оперативне втручання. Важливо пам'ятати, що левотироксин – препарат із вузьким терапевтичним діапазоном, це означає, що невеликі відхилення вмісту діючої речовини можуть вплинути на ефективність лікування (Shah R.V. et al., 2010), тому необхідно приділяти пильну увагу навіть невеликій динаміці показників у бік зниження чи підвищення рівнів ТТГ, оскільки це може критично впливати на кількість серцево-судинних факторів ризику і серцево-судинних подій, погіршувати метаболічні параметри і наслідки вагітності, а також впливати на мінеральну щільність кісткової тканини і підвищувати ризики переломів. Так, наприклад, рівень ТТГ від 2,5 до 5,0 мОд/л у жінок із негативними тиреодними антитілами був пов'язаний зі значним збільшенням частоти спонтанної втрати вагітності порівняно з жінками з негативними антитілами і рівнем ТТГ <2,5 мОд/л у першому триместрі вагітності (Taylor P.N. et al., 2013).



Рис. 1. Структура ендокринологічної патології в дорослих

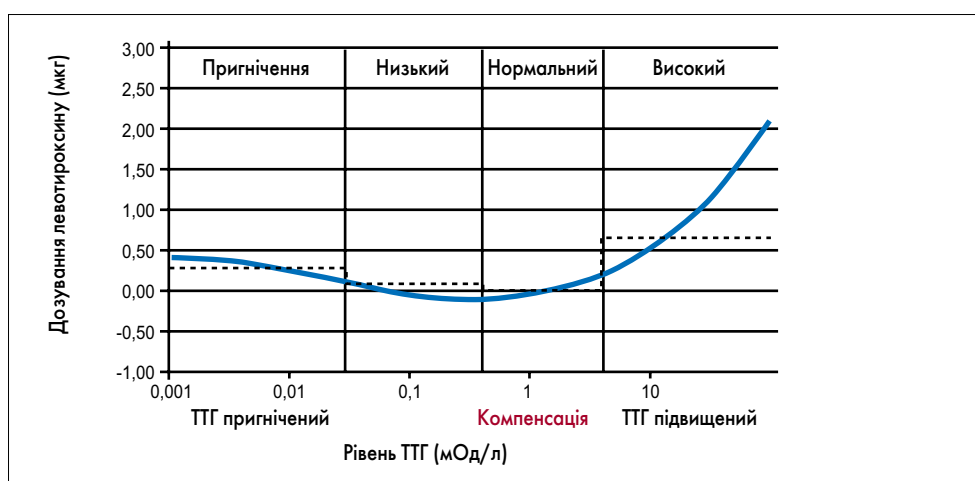


Рис. 2. Вплив ТТГ на ризик розвитку ССЗ у пацієнтів, які отримують левотироксин (Flinn R.W. et al., J Clin Endocrinol Metab., 2010 Jan; 95 (1):186-93)

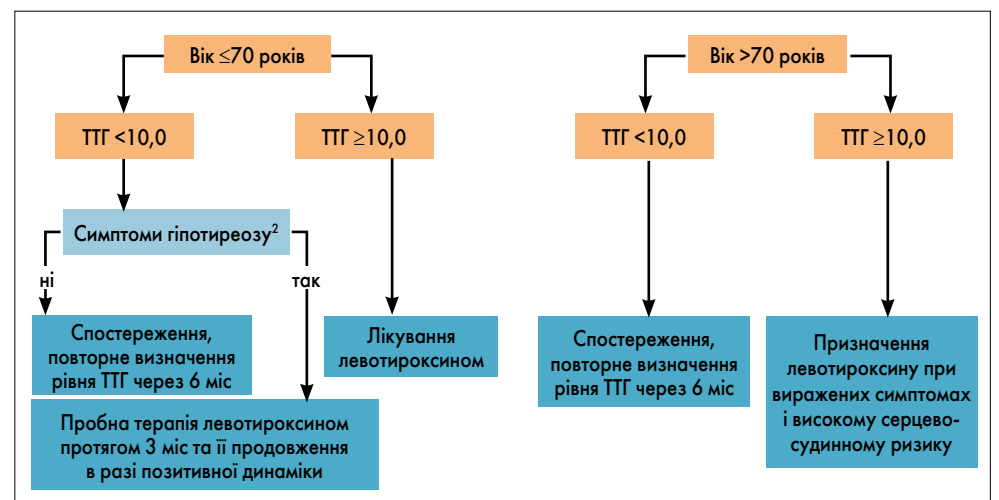


Рис. 3. Алгоритм ведення (невагітних дорослих) пацієнтів зі стійким СКГ<sup>1</sup> (2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism, Simon H.S. Pearce et al., Eur Thyroid J 2013)

**Примітки.** <sup>1</sup> – стійкий СКГ – ТТГ+ вільний Т4 (вТ4) – визначені двічі з інтервалом не менш ніж 3 міс, при повторному дослідженні до обстеження треба включити визначення антитіл до тиреопероксидази (АТПО); <sup>2</sup> – залежно від обставин лікування може бути розглянуто в пацієнтів із зобом, дисліпідемією, цукровим діабетом, які планують найближчим часом вагітність.



**Через вузьке співвідношення токсичність / терапевтичний ефект поділ таблеток левотироксину, який часто використовується на практиці для зручнішого титрування мінімально ефективною дозою препарату, а іноді навіть для зменшення вартості, може бути пов'язаний зі значними клінічними наслідками надмірного або недостатнього лікування.**

Левотироксин також має складний профіль стабільності й чутливий до світла, температури, вологості, рН та окислення. Розділення таблетки може посилити проблему збереження стабільності і, таким чином, зрештою вплинути на однорідність дози (Shah R.B. et al., 2010).

**При лікуванні левотироксином українці важливо усвідомлювати, що на ефективність препарату впливають умови його зберігання, і це є надзвичайно актуальним для нашої країни, коли українські пацієнти багато разів змінюють як місця проживання, так і кліматичні умови. Тироксин стійкий у сухому повітрі, але світло, тепло і вологість здатні негативно вплинути на його стабільність (Mohamed I. et al., 2016). Рефрактерний гіпотиреоз, пов'язаний із неправильним зберіганням таблеток левотироксину, дійсно існує і може бути нерозпізнаним (Benvenega S. et al., 2017).**

Для кращого зберігання не менш важливим є пакування таблеток левотироксину, яке значно впливає на стабільність діючої речовини. Належне пакування є важливим для збереження фізичних і хімічних властивостей

ліків, що забезпечує захист від зовнішніх факторів, наприклад вологості, світла і кисню, які можуть змінити характеристики та ефективність препарату. Отже, упаковка ліків має підтримувати їх ефективне використання в повсякденному житті пацієнта (Chun J. et al., 2022; Healthcare Compliance Packaging Council, 2022). Одним із найкращих матеріалів для пакування таблеток вважається алюміній, який призначений для застосування в разі потреби в повному захисті від вологості, світла або газу.

Перевагами фольгованого блистеру «алюміній/алюміній» (Robertson G., 2006; Allinson J.G. et al., 2001; Guidelines on Packaging for Pharmaceutical Products. WHO, 2002) вважаються:

- механічна міцність;
- низька токсичність;
- відмінні бар'єрні властивості щодо газів, вологості та світла;
- здатність витримувати екстремальні температури.

За результатами дослідження J.G. Allinson та співавт. (2021) фольгований блистер переважав за стабільністю блистерів, вироблених з інших матеріалів.

Одним із препаратів левотироксину, який має багаторічну історію застосування, є препарат L-Тироксин від європейської фармацевтичної компанії «Берлін-Хемі/А.Менаріні». Українські лікарі мають більш ніж 30-річний досвід лікування L-Тироксином Берлін-Хемі. Потрібно зазначити, що це перший безлактозний препарат левотироксину в Україні; він також не містить манітолу та інші допоміжні речовини, які можуть впливати на функцію шлунково-кишкового тракту. Таблетки L-Тироксину Берлін-Хемі випускають у фольгованому блистері «алюміній/алюміній», завдяки

чому поліпшується стабільність і зменшується втрата діючої речовини при недотриманні умов зберігання. Спеціальна технологія виробництва таблеток L-Тироксину Берлін-Хемі дає можливість зберегти точність при розділенні таблеток навіпіл, що має особливе значення при лікуванні СКГ, передусім для пацієнтів похилого віку, аби не допустити в них ускладнень із боку серцево-судинної системи. Завдяки особливій формі таблетки (snap-tap tablet, тобто таблетка, що ділиться натисканням) її можна розділити швидко і легко таким чином: таблетку покласти на тверду поверхню насиченою для поділу догори і надавити на неї пальцем зверху в перпендикулярному напрямку. Варто зазначити, що серед препаратів, що містять левотироксин, зареєстрованих в Україні, лише таблетки L-Тироксину Берлін-Хемі можна за потреби розділити на рівні дози. Використовуючи поділ таблеток L-Тироксину Берлін-Хемі за наявності широкого діапазону дозувань – 50; 75; 100; 125; 150 мкг, можна підібрати будь-яку необхідну пацієнтові дозу, починаючи з 25 мкг, із кроком 12,5 мкг.

### Висновки

Субклінічний гіпотиреоз є доволі поширеною і недо діагностованою патологією через неспецифічні симптоми або взагалі їх відсутність.

Лікування СКГ має бути диференційованим, необхідно зважувати всі «за» і «проти» для прийняття рішення в кожному конкретному клінічному випадку, як це передбачено алгоритмами міжнародних протоколів, зокрема Рекомендаціями Європейської тиреоїдної асоціації.

Пацієнту необхідно пояснювати, що замісна терапія СКГ, якщо вона показана, не завжди й не одразу забезпечує

повне зникнення симптомів, але вона потрібна. Замісну терапію СКГ здійснюють за допомогою левотироксину – це добре вивчений препарат із фундаментальною доказовою базою і, що є важливим для клініциста, вузьким терапевтичним діапазоном і складним профілем стабільності.

Левотироксин від компанії «Берлін-Хемі/А.Менаріні» має тривалий успішний досвід застосування в Україні; широкий діапазон доз таблетованої форми препарату – 50; 75; 100; 125; 150 мкг – сприяє ефективному підбору мінімальної ефективною дозою. До того ж особлива форма таблеток L-Тироксину Берлін-Хемі, яка легко ділиться і зберігає після цього рівномірне точне дозування, забезпечує кращий підбір дози і більшу ефективність препарату, що має неабияке значення в лікуванні СКГ.

Виробники L-Тироксину Берлін-Хемі також поцілювалися про підтримання стабільності діючої речовини препарату, на яку негативно впливають такі фактори, як температура доквілля, вологість, світло тощо. Тому таблетки L-Тироксину Берлін-Хемі випускають у фольгованому блистері, що забезпечує стабільність препарату і запобігає втратам діючої речовини за умови недотримання умов зберігання.

Таким чином, запорукою успішного лікування СКГ є вміння вчасно діагностувати цю патологію і мати в арсеналі сучасні ефективні терапевтичні інструменти – препарат європейського виробництва, який відповідає всім вимогам і стандартам як щодо ефективності, дозування, так і щодо зберігання.

Підготувала **Анна Артюх**



Українська  
Асоціація  
клінічних  
ендокринологів

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

Науково-освітній Проект

## Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

### НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

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

### НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка  
НАМН України» (м. Київ),  
Президент Української Асоціації клінічних ендокринологів,  
д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік **М.Д. Тронько**

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ»

### ФОРМАТ:

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

### ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, терапевти, хірурги,  
лікарі загальної практики

### Календар\*

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2025:

– 18-22 лютого м. Київ  
– 08-12 квітня м. Ужгород  
– 03-07 червня локація уточнюється  
– 09-13 вересня м. Львів  
– 29 жовт.-02 лист. локація уточнюється

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

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



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

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів

Реклама

# 2025

## ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

### 20-22 ТРАВНЯ

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ  
(вул.Коперника, 17)

## 29

### МЕДИЧНА ВИСТАВКА

# «ГалМЕД»

**В РАМКАХ ВИСТАВКИ:**

- VIII СПЕЦІАЛІЗОВАНА ЕКСПОЗИЦІЯ «РЕАБІЛІТАЦІЯ»

**В РАМКАХ ФОРУМУ:**

- науково-практичні конференції;
- фахові школи;
- майстер-класи;
- демонстрації нових технологій, матеріалів за участю провідних

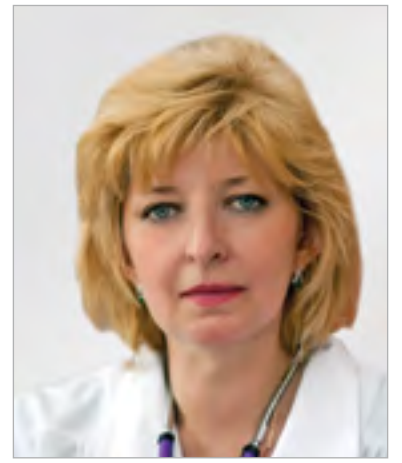
ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ: **Гал-ЕКСПО**  
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

[www.galexpo.com.ua/galmed/](http://www.galexpo.com.ua/galmed/)  
[facebook.com/Lviv.Medical.Forum/](https://facebook.com/Lviv.Medical.Forum/)  
[www.instagram.com/galmed.lviv](https://www.instagram.com/galmed.lviv)

Реклама



# Додаткові можливості в терапії цукрового діабету 2 типу: фокус на пацієнтів із легкою та помірною альбумінурією при хронічній хворобі нирок



Л.П. Мартинюк

У вересні 2024 р. відбулася традиційна науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії». Захід відбувся у змішаному офлайн/онлайн-форматі, організаторами виступили МОЗ України, «Український науково-практичний центр ендокринних хірургій, трансплантації ендокринних органів і тканин» і Всеукраїнська громадська організація «Українська асоціація ендокринних хірургів». У рамках робочої програми були розглянуті нагальні питання ендокринної хірургії, патології щитоподібної залози, прищитоподібних залоз, надниркових залоз, проблеми діагностики та лікування супутніх станів, теми цукрового діабету (ЦД) та його ускладнень, а також питання ендокринології дитячого та підліткового віку і репродуктивного здоров'я. Завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 3 Тернопільського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Лілія Петрівна Мартинюк представила учасникам заходу свою доповідь «Пацієнти з легкою та помірною альбумінурією – маловивчена популяція із найпоширенішим фенотипом хронічної хвороби нирок при цукровому діабеті 2 типу».

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, хронічна хвороба нирок, альбумінурія, емпагліфлозин.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є поширеним ускладненням ЦД 2 типу, що вражає приблизно 20-50% пацієнтів із діабетом. Під ХХН зазвичай розуміють стійке (>3 міс) зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), наявність альбумінурії або інші ознаки ураження нирок. Клінічні дослідження в пацієнтів із ЦД 2 типу з високим серцево-судинним або ренальним ризиком показали, що препарати групи інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) здатні поліпшувати ниркові наслідки захворювання. На основі цих досліджень поточні настанови, у тому числі нещодавній консенсусний звіт Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association, ADA) та Ініціатива щодо поліпшення глобальних результатів захворювань нирок (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO), рекомендують використовувати іНЗКТГ-2 незалежно від глікемічного контролю у хворих на ЦД 2 типу та в пацієнтів із захворюваннями нирок, серцевою недостатністю (СН) або високим ризиком серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Дослідження реальної клінічної практики в подальшому продовжували оцінювати вплив застосування іНЗКТГ-2 у більш широких популяціях пацієнтів із ЦД 2 типу, які зазвичай мають нижчий профіль кардіоренального ризику. Пропонуємо до вашої уваги результати одного з таких досліджень.

Як уже було зазначено, сучасні гайдлайни з лікування ЦД рекомендують використання іНЗКТГ-2 для лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та ХХН, СН або високим ризиком ССЗ, і саме на цій важкій категорії пацієнтів було зосереджено більшість відомих на сьогодні досліджень. Однак і досі є лише обмежені дані, які свідчать про зменшення серцево-судинних і ниркових ускладнень ЦД при застосуванні іНЗКТГ-2 у популяції пацієнтів із низьким кардіоренальним ризиком. Отже, нещодавно були опубліковані результати дослідження Інституту Маккабі (Cohen S.M. et al., 2023).

Метою згаданого дослідження було оцінити зв'язок тривалого застосування іНЗКТГ-2 та інгібіторів дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) у пацієнтів із ЦД 2 типу, зокрема в осіб із низьким кардіоренальним ризиком. Варто звернути увагу на масштаб дослідження та його тривалість: у випробуванні взяли участь 19 648 пацієнтів із ЦД 2 типу, більшість з яких – 10 467 (53,3%) осіб – мали низький кардіоренальний ризик.

У рамках дослідження, яке проводили в Ізраїлі в період із серпня 2015 р. по грудень 2021 р., дорослі пацієнти з ЦД 2 типу приймали будь-який із доступних в Ізраїлі препаратів іНЗКТГ-2 або іДПП-4. З групи іДПП-4 це були ситагліптин, лінагліптин, відагліптин, саксагліптин, а з групи іНЗКТГ-2 – дапагліфлозин, емпагліфлозин, причому частка пацієнтів, яка приймала емпагліфлозин, становила 78%.

Групи пацієнтів були зіставні за 90 параметрами, зокрема за:

- демографічними: вік, стать, соціально-економічні умови;

- анамнезом хвороби: тривалість діабету, наявність або відсутність ССЗ, наявність артеріальної гіпертензії;
- статусом куріння;
- індексом маси тіла (ІМТ);
- рівнями глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), показниками ліпідогрामी, систолічного і діастолічного артеріального тиску (АТ);
- лікарськими засобами, які приймали пацієнти для лікування ЦД та ССЗ;
- рівнем рШКФ: у понад 50% пацієнтів рШКФ перевищувала 90 мл/хв;
- компенсацією ЦД: усі пацієнти були компенсовані.

Отже, у дослідженні оцінювали 2 основні комбіновані точки: ниркову, яка складалася з підтвердженого (двома послідовними тестами) зниження рівня рШКФ на 40% від вихідного або розвитку термінальної ниркової недостатності чи початку застосування діалізу та точку «ниркова патологія або смерть», яка охоплювала специфічні для нирок компоненти і «смертність від усіх причин» у двох групах; додатковою точкою була міжгрупова різниця кута нахилу динаміки змін рШКФ під час спостереження.

Загальна тривалість дослідження становила 63 145 пацієнто-років, а медіана тривалості спостереження – 37,9 місяця. Були отримані надзвичайно цікаві результати – застосування іНЗКТГ-2 сприяло зниженню

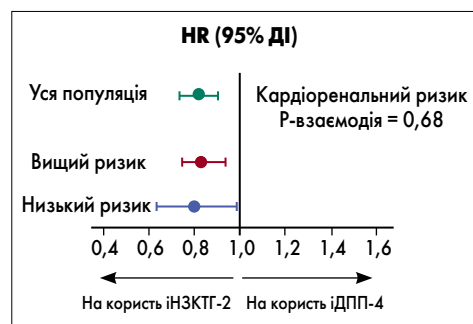


Рис. 1. Вплив іНЗКТГ-2 на рШКФ у пацієнтів із ЦД

	Події, пов'язані з прийомом іНЗКТГ-2 (ER)	Події, пов'язані з прийомом іДПП-4 (ER)	Показник зниження, %	HR [95% ДІ]	P
Ниркова точка	175 (0,7)	218 (0,9)	21	0,79 (0,65-0,97)	0,021
Точка «ниркова патологія або смерть»	439 (1,8)	575 (2,4)	24	0,76 (0,67-0,85)	<0,001

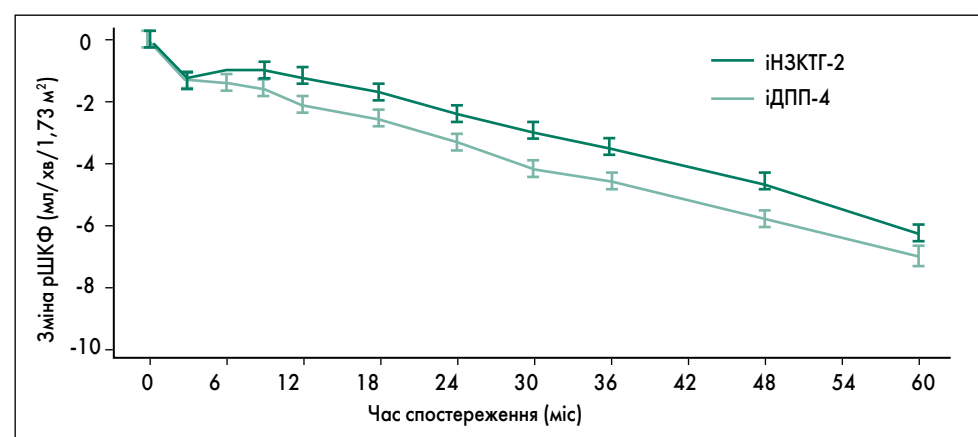


Рис. 2. Динаміка змін кута нахилу рШКФ на тлі застосування іНЗКТГ-2 та іДПП-4

ризику настання ниркової точки і точки «ниркова патологія або смерть» на 28% і 20% відповідно в порівнянні з використанням іДПП-4. Окрім вищезазначеного при зіставленні емпагліфлозину з будь-яким представником іДПП-4 було продемонстровано, що саме емпагліфлозин знижував ризик настання обох комбінованих точок на 21% і 24% відповідно (табл.).

У пацієнтів із низьким кардіоренальним ризиком початок прийому іНЗКТГ-2 знижував ризик зменшення рШКФ, розвитку термінальної стадії ниркової недостатності та смертності на 23%, причому в усій популяції пацієнтів – в осіб як із високим, так і з низьким кардіоренальним ризиком, на що треба звернути особливу увагу (рис. 1).

Зниження рШКФ – це фізіологічний процес, що з віком починається в будь-якої людини, але за наявності ЦД чи ССЗ рШКФ має тенденцію до швидкого зниження. Повільним вважають зниження рШКФ на 1 мл/хв/рік, проте за наявності ЦД воно може досягати до 6-10 мл/хв/рік.

У процесі дослідження отримали обнадійливі дані щодо кута нахилу кривої рШКФ, які полягали в тому, що початок прийому препаратів іНЗКТГ-2 пацієнтами з ЦД і низьким кардіоренальним ризиком асоціювався зі значним сповільненням зниження рШКФ, воно сповільнювалося і при застосуванні препаратів групи іДПП-4, але кут нахилу був істотно меншим саме в групі іНЗКТГ-2 (рис. 2).

У числовому еквіваленті в пацієнтів, які отримували емпагліфлозин, рШКФ знижувалася в середньому на 1,52 мл/хв/рік, що відповідає низькому темпу зниження рШКФ, а в пацієнтів, які отримували іДПП-4, – 2,01 мл/хв/рік; це, знову ж таки,

спостерігали в усіх групах застосування іНЗКТГ-2, але дуже важливим це спостереження є для пацієнтів із ЦД і низьким кардіоренальним ризиком (рис. 3).

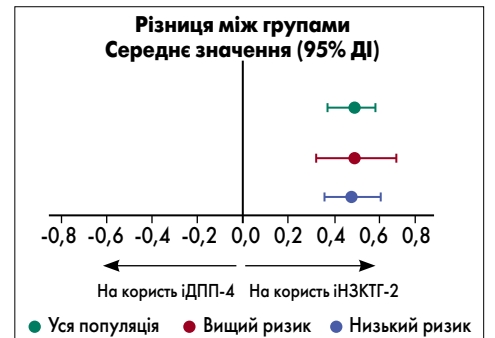


Рис. 3. Числова різниця зменшення кута нахилу кривої рШКФ між групами пацієнтів із ЦД, які приймали препарати іНЗКТГ-2 та іДПП-4

Ще одним дуже важливим аспектом, що його було проаналізовано в рамках дослідження, – це частота і тривалість госпіталізацій. Застосування препарату групи іНЗКТГ-2 у пацієнтів із ЦД 2 типу без ознак ХХН було асоційоване зі значущим зниженням частоти госпіталізацій від усіх причин, зокрема і тривалих госпіталізацій. У цей аналіз увійшла доволі велика вибірка, а саме – 6477 пацієнтів із ЦД 2 типу, і ці показники аналізували протягом 39,2 місяця. Отже, можна зі впевненістю сказати, що отримані результати чинять позитивний вплив як безпосередньо на здоров'я пацієнта, так і на економічний аспект системи охорони здоров'я будь-якої країни (рис. 4).

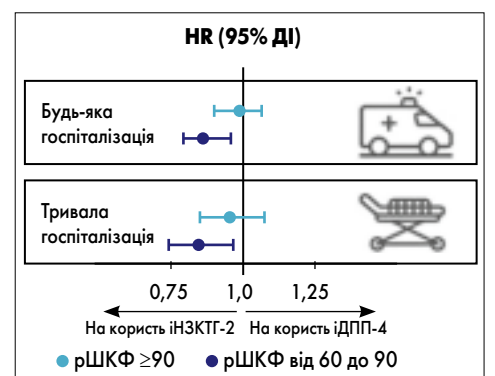


Рис. 4. Вплив застосування іНЗКТГ-2 на частоту і тривалість госпіталізацій

Таким чином, за результатами дослідження реальної клінічної практики Інституту Маккабі (Cohen S.M. et al., 2023) ранній початок прийому іНЗКТГ-2 – препарат емпагліфлозину (відомого під торговою назвою Джардінс® від компанії «Берінгер Інгельхайм Фарма ГмБХ і Ко. КГ», Німеччина) у пацієнтів із ЦД 2 типу та низьким кардіоренальним ризиком демонструє зниження ризику настання ниркової точки і кінцевої точки «ниркова патологія або смерть», сповільнення зниження рШКФ, тобто зменшення кута нахилу кривої рШКФ, а також зменшення частоти і тривалості госпіталізацій.

Підготували Дарина Павленко, Анна Артюх



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 Інгельхайм», 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-ingenelheim.com Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingenelheim.com. Представництво «Берінгер Інгельхайм 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





# Фармакологічна корекція глікемії: стандарти допомоги при цукровому діабеті

Рекомендації Американської діабетичної асоціації, 2024



«Стандарти надання допомоги при цукровому діабеті» Американської діабетичної асоціації (АДА) містять поточні практичні клінічні рекомендації, спрямовані на те, щоб визначити складові медичної допомоги особам із цукровим діабетом (ЦД), загальні цілі лікування та інструменти для оцінки якості допомоги. Члени практичного комітету АДА та мультидисциплінарний експертний комітет відповідають за щорічне оновлення стандартів допомоги (чи за потреби – частіше). Для ознайомлення з детальним описом стандартів, положень та звітів АДА, а також класифікації рівнів доказів практичних клінічних рекомендацій АДА і повним переліком членів професійного практичного комітету, будь ласка, перейдіть до Вступу чи Методології.

**Ключові слова:** цукровий діабет, АДА, лікування, метформін, іНЗКТГ-2, арГПП-1, ГПП, іДПП-4, ТЗД, сульфонілсечовина, інсулін

## Фармакологічна допомога дорослим із ЦД 1 типу

### Рекомендації

- Більшості дорослих із ЦД 1 типу потрібно призначити безперервну підшкірну інфузію інсуліну або багаторазові щоденні дози прандіального (ін'єкційного або інгаляційного) та базального інсуліну. **A**
- У рамках лікування більшості дорослих із ЦД 1 типу необхідно віддавати перевагу аналогам інсуліну (або інгаляційному інсуліну) перед ін'єкційними людськими інсулінами задля мінімізації ризику гіпоглікемії. **A**
- Дорослим із ЦД 1 типу рекомендується ранній безперервний моніторинг рівня глюкози для поліпшення глікемічного профілю та якості життя, а також мінімізації ризику розвитку гіпоглікемії. **B**

Відносні підходи до доставки інсуліну пацієнтам із ЦД 1 типу <sup>1</sup>			
Плани застосування ін'єкційного інсуліну	Більша гнучкість	Нижчий ризик гіпоглікемії	Вища ціна
БЩІІ з АІТД + АІКД чи АІУД	+++	+++	+++
Менш бажані альтернативні плани застосування інсуліну			
БЩІІ з НПХ + АІКД чи АІУД	++	++	++
БЩІІ з НПХ + інсулін швидкої дії (регулярний)	++	+	+
2 ін'єкції на добу НПХ + інсулін швидкої дії (регулярний) чи застосування комбінованих інсулінів	+	+	+
Плани безперервного уведення інсуліну			
Плани безперервного уведення інсуліну	Більша гнучкість	Нижчий ризик гіпоглікемії	Вища ціна
Автоматизована система доставки інсуліну (АСДІ)	+++++	+++++	+++++
Інсулінова помпа з пороговими рівнями / припиненням подачі інсуліну за низького рівня глюкози	++++	++++	++++
Інсулінова помпа без автоматичного режиму	+++	+++	+++

**Рис. 1. Вибір схем уведення інсуліну в осіб із ЦД 1 типу.**

Безперервний моніторинг рівня глюкози поліпшує результати як за ін'єкційного уведення інсуліну, так і в разі його тривалої інфузії та є кращим методом визначення рівня глюкози в крові. У США як прандіальний інсулін можуть застосовуватися інгаляційні форми.

**Примітки.** <sup>1</sup> – кількість знаків плюс (+) відображає відносний зв'язок планованого режиму з більшою гнучкістю, нижчим ризиком виникнення гіпоглікемії та вищою вартістю; АІТД – аналоги інсуліну тривалої дії; БЩІІ – багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну; АІКД – аналоги інсуліну короткої дії; АІУД – аналоги інсуліну ультракороткої дії. Адаптовано з Holt та співавт. [4].

Таблиця 1. Приклади планів підшкірного введення інсуліну				
Плани	Режим і спосіб доставки	Переваги	Недоліки	Корегування доз
Плани лікування, найбільш схожі з нормальною секрецією інсуліну				
Використання інсулінових помп (також передбачає застосування АСДІ: гібридна терапія із замкнутим циклом, з припиненням подачі інсуліну за низького рівня глюкози, відкрита система з БМРГ, відкрита система з МРГК)	Базальна доставка АІУД чи АІКД. Загалом 30-50% від ЗДДІ. Корекція залежно від часу прийому їжі: АІУД чи АІКД болюсно залежно від ІВС і/або ФЧІ та цільових рівнів глюкози, із введенням інсуліну за ~15 хв до їди	Дозу базального інсуліну можна регулювати залежно від чутливості до інсуліну з урахуванням часу доби, перед фізичними навантаженнями та в разі захворювань. Гнучкість часу прийому їжі та її складу. Помпа дає змогу подавати інсулін із кроком, що становить частки одиниць. Можливість інтеграції з БМРГ для АСДІ. Вищий ТІР% та нижчий ТВР% з: гібридною схемою замкнутого циклу; з припиненням подачі інсуліну за низького рівня глюкози; відкрита система з БМРГ; відкрита система з МРГК	Найдорожчий режим. Необхідність постійного носіння одного чи більше девайсу. Ризик швидкого розвитку кетозу чи ДКА в разі припинення надходження інсуліну. Потенційні реакції на адгезиву чи виникнення місцевої інфекції. Найскладніший технічний підхід (є важким для людей із низьким рівнем освіти)	Прандіальний інсулін: якщо кількість вуглеводів правильно рахується, а рівень глюкози після їди перевищує цільові рівні, змініть ІВС. Корекція інсуліну: якщо корекція не забезпечує утримання рівня глюкози в потрібному діапазоні, відрегулюйте ФЧІ і/або цільові рівні глюкози. Базальні дози: залежно від нічного рівня глюкози, значення натще чи протягом дня (поза активністю) регулюйте дози АІУД/АІКД
БЩІІ: АІТД + гнучкі дози АІУД чи АІКД під час їди	АІТД 1 раз на добу (інсулін детемір чи інсулін гларгін можуть потребувати дворазового введення); загалом 30-50% від ЗДДІ. Прийом їжі та корекція: АІУД чи АІКД залежно від ІВС і/або ФЧІ і цільових значень глюкози	Усі компоненти можна вводити за допомогою ручок. Гнучкість часу прийому та складу їжі. Застосування аналогів інсуліну супроводжується меншою кількістю гіпоглікемії, ніж прийом людських інсулінів	Принаймні 4 ін'єкції на добу. Найдорожчі інсуліни. Найменше збільшення дози інсуліну на 1 Од (0,5 Од в окремих ручках). Застосування АІТД може не перебивати феномен «ранкової зорі» (підвищення рівня глюкози в ранковій годині) так само, як застосування інсулінових помп	Прандіальний інсулін: якщо кількість вуглеводів правильно рахується, а рівень глюкози після їди перевищує цільові рівні, замініть ІВС. Корекція інсуліну: якщо корекція не забезпечує утримання рівня глюкози в потрібному діапазоні, відрегулюйте ФЧІ і/або цільові рівні глюкози. АІТД: залежно від нічного рівня глюкози, значення натще чи протягом дня (поза активністю) або ін'єкцій АІУД чи АІКД
Менш гнучкі плани БЩІІ				
Чотири ін'єкції на добу з фіксованою дозою Н та АІКД	Перед сніданком: АІКД ~20% ЗДДІ. Перед обідом: АІКД ~10% ЗДДІ. Перед вечерею: АІКД ~10% ЗДДІ. Перед сном: Н ~50% ЗДДІ	Можна застосовувати в разі неможливості підрахунку вуглеводів. Кожен прийом їжі покривається АІКД. Н дешевше за АІТД	Коротша тривалість дії. АІКД може призвести до базального дефіциту протягом дня; може знадобитися ін'єкція Н двічі на добу. У разі застосування Н ризик нічної гіпоглікемії є вищим. Потребує відносно стабільного часу прийому їжі та кількості вжитих вуглеводів	АІКД перед сніданком: залежно від МРГК після сніданку чи перед обідом. АІКД перед обідом: залежно від МРГК після обіду чи перед вечерею. АІКД перед вечерею: залежно від МРГК після вечері чи перед сном. Вечірній Н: залежно від рівня глюкози натще чи МРГК вночі
Чотири ін'єкції на добу з фіксованою дозою Н та Р	Перед сніданком: Р ~20% ЗДДІ. Перед обідом: Р ~10% ЗДДІ. Перед вечерею: Р ~10% ЗДДІ. Перед сном: Н ~50% ЗДДІ	Можна застосовувати в разі неможливості підрахунку вуглеводів. Р можна дозувати та коригувати залежно від ІВС. Кожен прийом їжі покривається Р. Найдешевші інсуліни	У разі використання Н вищий ризик нічної гіпоглікемії. У разі використання Р вищий ризик постпрандіальної гіпоглікемії. Потребує відносно стабільного часу прийому їжі та кількості вжитих вуглеводів. Для кращого ефекту ін'єкцію Р треба проводити принаймні за 30 хв до їди	Р перед сніданком: залежно від МРГК після сніданку чи перед обідом. Р перед обідом: залежно від МРГК після обіду чи перед вечерею. Р перед вечерею: залежно від МРГК після вечері чи перед сном. Вечірній Н: залежно від рівня глюкози натще чи МРГК вночі



Таблиця 1. Приклади планів підшкірного введення інсуліну (продовження)

Плани	Режим і спосіб доставки	Переваги	Недоліки	Корегування доз
Плани з меншою кількістю щоденних ін'єкцій				
Три ін'єкції на добу: Н + Р чи Н + АІКД	Перед сніданком: ~40% Н + ~15% Р чи АІКД. Перед обідом: ~15% Р чи АІКД. Перед сном: ~30% Н	Ранкові інсуліни можна змішувати в одному шприці. Може підходити особам, які не можуть здійснити ін'єкцію в середині дня. Ранковий Н певною мірою покриває обід. Такі самі переваги АІКД над Р. Найдешевші (Н + Р) чи дешевші за аналоги БЩІІ	При використанні Н вищий ризик нічної гіпоглікемії, ніж при застосуванні АІКД. У разі використання Р вищий ризик постпрандіальної гіпоглікемії, ніж при застосуванні АІКД. Потребує відносно стабільного часу прийому їжі та кількості вжитих вуглеводів. Покриття рівня глюкози після обіду часто є субоптимальним. Для кращого ефекту ін'єкцію Р треба проводити принаймні за 30 хв до їди	Ранковий Н: залежно від МРГК перед вечерею. Ранковий Р: залежно від МРГК перед обідом. Ранковий АІКД: залежно від МРГК після сніданку чи перед обідом. Р перед вечерею: залежно від МРГК під час сну. Вечірній АІКД: залежно від МРГК після вечері чи під час сну. Вечірній Н: залежно від МРГК натще
Дві ін'єкції комбінованих інсулінів на добу	Перед сніданком: ~40% Н + ~15% Р чи АІКД. Перед вечерею: ~30% Р + ~15% Р або АІКД	Найменша кількість ін'єкцій в осіб із сильною прихильністю до цього режиму. Інсуліни можна змішувати в одному шприці. Найдешевші (Н + Р) чи дешевші (Н + АІКД) за аналоги. Усуває потребу у введенні доз протягом дня	Застосування Н супроводжується ризиком гіпоглікемії в другій половині дня чи серед ночі. Фіксовані час і кількість їжі. Покриття рівня глюкози після обіду часто є субоптимальним. Важко досягнути цільових значень рівня глюкози крові без епізодів гіпоглікемії	Ранковий Н: залежно від МРГК перед вечерею. Ранковий Р: залежно від МРГК перед обідом. Ранковий АІКД: залежно від МРГК після сніданку або перед обідом. Вечірній Р: залежно від МРГК перед сном. Вечірній АІКД: залежно від МРГК після вечері чи перед сном. Вечірній Н: залежно від МРГК натще

**Примітки.** МРГК – моніторинг рівня глюкози крові; БМРГ – безперервний моніторинг рівня глюкози; ІВС – інсуліно-вуглеводне співвідношення; ФЧІ – фактор чутливості до інсуліну; АІКД – аналоги інсуліну тривалої дії; Н – НПХ інсулін; Р – короткодіючий (регулярний) інсулін; ЗДДІ – загальна добова доза інсуліну; ТІР (time in range) – час перебування значень глікемії в межах цільового діапазону; ТВР (time below range) – час нижче цільового діапазону; ДКА – діабетичний кетоацидоз. Адаптовано з Hall та співавт. [4].

- У дорослих із ЦД 2 типу необхідно використовувати фармакологічні стратегії, які забезпечують достатню ефективність для досягнення і підтримання поставлених цілей лікування. **A**
- Модифікація терапії ЦД у дорослих (інтенсифікація або деінтенсифікація), у яких не вдається досягти індивідуальних цілей, не можна відкладати на потім. **A**
- План лікування та правильність застосування фармакоterapiї потрібно переглядати через регулярні проміжки часу (наприклад, кожні 3-6 міс) і за необхідності коригувати з урахуванням специфічних факторів, що впливають на вибір лікування (табл. 2). **E**
- Раннє призначення комбінованої терапії дорослим із ЦД 2 типу можна розглядати на початку терапії задля скорочення часу до досягнення індивідуальних цілей лікування. **A**
- У дорослих із ЦД 2 типу без серцево-судинних і/або ниркових захворювань фармакологічне лікування має бути спрямоване на досягнення індивідуальних цілей як щодо глікемії, так і щодо ваги (рис. 2). **A**
- У дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу, які не досягли індивідуальних цілей щодо глікемії, підбір подальшої цукрознижувальної терапії має враховувати індивідуальні цілі як щодо глікемії та маси тіла, так і щодо наявності інших супутніх метаболічних захворювань і ризику гіпоглікемії. **A**
- Дорослим із діабетом 2 типу, які не досягли індивідуальних цілей щодо маси тіла, рекомендуються додаткові заходи з її контролю (наприклад, інтенсифікація способу життя, структуровані програми контролю маси тіла, фармакологічні препарати або метаболічна хірургія, залежно від ситуації). **A**
- У дорослих із діабетом 2 типу та такими діагностованими хворобами, як атеросклеротичне кардіоваскулярне захворювання, серцева недостатність (СН) і/або хронічна хвороба нирок (ХХН), або високим ризиком їх розвитку в плані лікування мають бути препарати, що знижують ризик зазначеної низки патологій (наприклад, представники групи інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) і/або агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1)
- Дорослим пацієнтам із ЦД 2 типу, які страждають на СН (зі зниженою або збереженою фракцією викиду), рекомендується призначення препарату групи ІНЗКТГ-2 для контролю глікемії та профілактики госпіталізацій із приводу СН (див. розділ 10 ADA «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками» для отримання детальної інформації щодо рекомендацій зі зниження серцево-судинного ризику). **A**
- У дорослих пацієнтів із діабетом 2 типу та ХХН (з підтвердженою розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) 20-60 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup> і/або альбумінурією) необхідно застосовувати препарати групи ІНЗКТГ-2 для сповільнення прогресування ХХН, зниження частоти кардіоваскулярних подій і зменшення кількості госпіталізацій із приводу СН (рис. 2); однак глікемічні переваги ІНЗКТГ-2 зменшуються за рівня рШКФ <45 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup> (див. розділ 11 ADA «Хронічна хвороба нирок та управління ризиком» для отримання детальної інформації щодо рекомендацій зі зниження ниркового ризику). **A**
- У дорослих із ЦД 2 типу та прогресуючою ХХН (рШКФ <30 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup>) для контролю глікемії перевагу віддають препаратам групи арГПП-1 через нижчий ризик гіпоглікемії та зниження ризику кардіоваскулярних подій на тлі їх застосування. **B**
- У дорослих із діабетом 2 типу потрібно розглянути можливість призначення інсуліну незалежно від фонові цукрознижувальної терапії або стадії захворювання, якщо є ознаки триваючого катаболізму (наприклад, неочікувана втрата ваги), якщо наявні симптоми гіперглікемії або рівень HbA<sub>1c</sub> чи глюкози у крові дуже високий (тобто HbA<sub>1c</sub> >10% або рівень глюкози у крові 16,7 ммоль/л). **E**

Продовження на стор. 12.

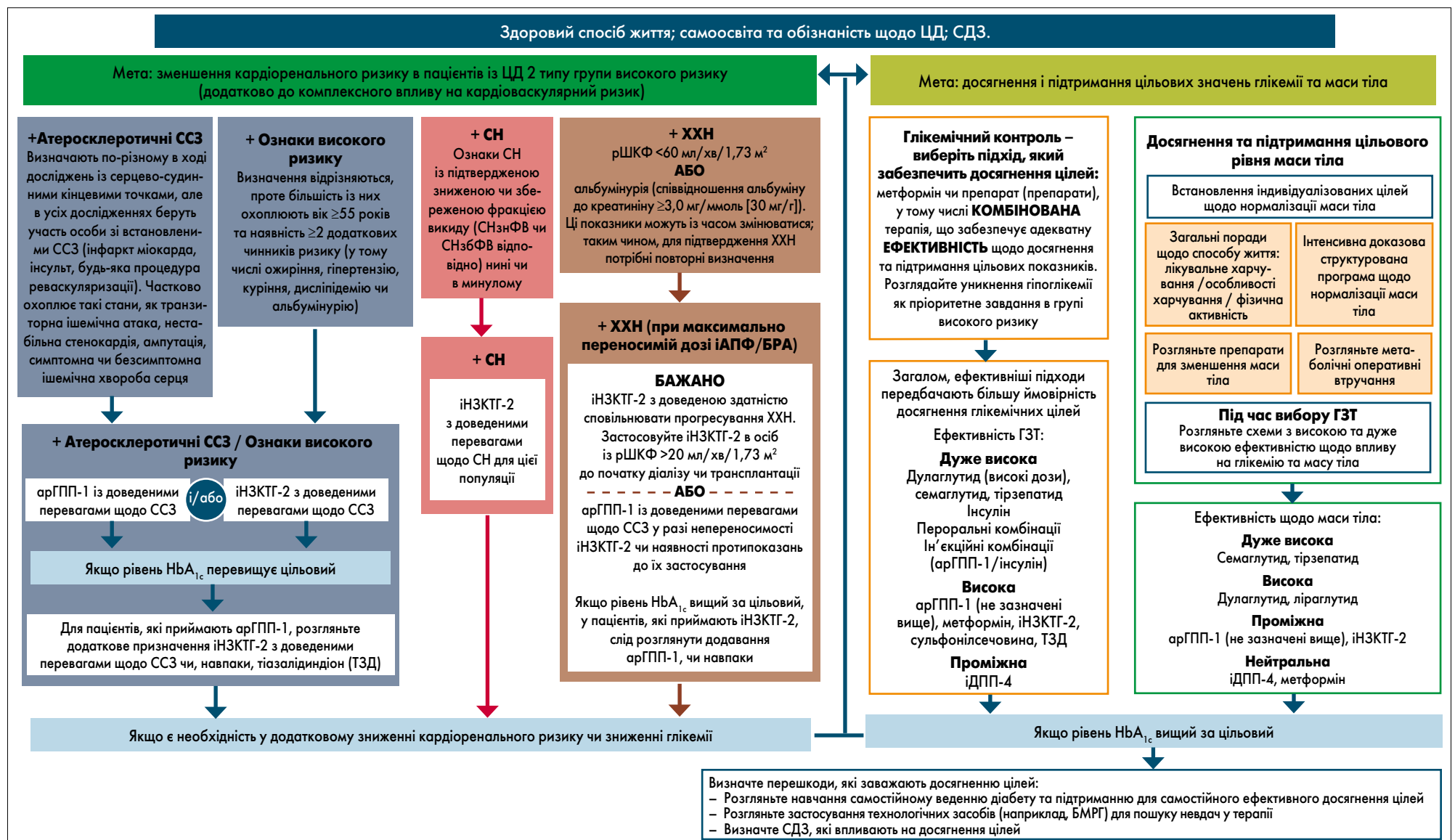


Рис. 2. ЦЗТ в осіб із ЦД 2 типу

**Примітки.** іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; іДПП-4 – інгібітори дипептидилпептидази 4; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину; ССЗ – серцево-судинні захворювання; СН – серцева недостатність; ГСН – госпіталізація із серцевою недостатністю; СНСП – серйозні несприятливі серцеві події; СНзНФВ – СН зі зниженою фракцією викиду; СНзБФВ – СН зі збереженою фракцією викиду; ІМ – інфаркт міокарда; СДЗ – соціальні детермінанти здоров'я. Адаптовано з Davies та співавт. [45].



# Фармакологічна корекція глікемії: стандарти допомоги при цукровому діабеті

Продовження. Початок на стор. 10.

Таблиця 2. Загальна характеристика цукрознижувальних препаратів

Препарат	Ефективність	Гіпоглікемія	Зміна ваги	Серцево-судинні ефекти		Ниркові ефекти		Оральний/підшкірний шлях уведення	Вартість	Клінічні міркування
				Ефект на СНСП	СН	Прогресування ДХН	Дозування / розгляд застосування			
Метформін	Висока	Ні	Нейтральний (можливе незначне зниження)	Потенційна користь	Нейтральний	Нейтральний	Протипоказаний при рШКФ <30 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	Оральний	Низька	Часті шлунково-кишкові побічні прояви; для їх зменшення розгляньте можливість повільного титрування дози, застосування препаратів із повільним вивільненням та прийом разом із їжею. Можливий розвиток недостатності вітаміну В <sub>12</sub> ; треба регулярно перевіряти
іНЗКТГ-2	Від помірної до високої	Ні	Втрата (помірна)	Переваги: канагліфлозин, дапагліфлозин, емпагліфлозин	Переваги: канагліфлозин, дапагліфлозин, ертугліфлозин	Переваги: канагліфлозин, дапагліфлозин, емпагліфлозин	Див. інструкцію кожного препарату щодо дозування залежно від функції нирок. Глюкозознижувальний ефект іНЗКТГ-2 зменшується в разі зниження ШКФ	Оральний	Висока	Ризик розвитку ДКА, рідко виникає при ЦД 2 типу: припинити прийом, оцінити стан, а за підозри – негайно починати лікування; знати про сприятливі фактори ризику і клінічну картину (у тому числі епізоди еуглікемічного ДКА); припинити перед запланованим оперативним втручанням (наприклад, за 3-4 дні), при критичних станах чи тривалому голодуванні для зменшення можливих ризиків. Підвищення ризику грибкових інфекцій геніталій. Некротичний фасціт промежини (гангрена Фурнье): рідкісне ускладнення, за підозри – почати невідкладне лікування. Враховувати ступінь гідратації, артеріальний тиск; за потреби відкоригувати дозу ліків, які впливають на ступінь гідратації
арГПП-1	Від високого до дуже високого	Ні	Втрата (від помірної до дуже високої)	Нейтральний	Переваги: дулаглутид, ліраглутид, семаглутид (підшкірно)  Нейтральний: ексенатид 1 раз на тиждень, ліксисенатид	Переваги щодо ниркових кінцевих точок при КВН за рахунок впливу на альбумінурію: дулаглутид, ліраглутид, семаглутид (підшкірно)	Див. інструкцію до кожного препарату щодо дозування залежно від функції нирок. Не потребують корекції дози семаглутид, ліраглутид, семаглутид. У пацієнтів із порушенням функції нирок, які повідомили про тяжкі побічні прояви з боку травного каналу, на початку прийому чи в разі підвищення дози треба проводити моніторинг функції нирок	Підшкірно; оральний (семаглутид)	Високий	Ризик С-клітинної пухлини ЩЗ у гризунів; у людей не спостерігали (ліраглутид, дулаглутид, ексенатид із повільним вивільненням, семаглутид). Пацієнти, які мають ризик побічних проявів із боку ШКТ; надавайте рекомендації щодо зміни дієти для зменшення побічних проявів із боку ШКТ (зменшення розміру порції, обдумане харчування, зменшення вживання жирної та солоної їжі). Розгляньте повільне титрування дози в пацієнтів, які мали зміни з боку ШКТ. У клінічних дослідженнях повідомляли про розвиток панкреатиту, проте частоту його виникнення не встановлено. За підозри на панкреатит – припиніть прийом. За підозри виникнення холециститу чи холелітазу оцініть імовірність виникнення цих захворювань жовчного міхура
ГП/арГПП-1	Дуже висока	Ні	Втрата (дуже висока)	Дослідження тривають	Дослідження тривають	Дослідження тривають	Див. інструкцію до кожного препарату щодо дозування залежно від функції нирок. Не потребує корекції дози. У пацієнтів із порушенням функції нирок, які повідомили про тяжкі побічні прояви з боку ШКТ, на початку прийому чи в разі підвищення дози треба моніторувати ниркові функції	Підшкірно	Висока	Ризик С-клітинної пухлини ЩЗ у гризунів; у людей не спостерігали (ліраглутид, дулаглутид, ексенатид із повільним вивільненням, семаглутид). Пацієнти, які мають ризик побічних проявів із боку ШКТ; надавайте рекомендації щодо зміни дієти для зменшення побічних проявів із боку ШКТ (зменшення розміру порції, обдумане харчування, зменшення вживання жирної та солоної їжі). Розгляньте повільне титрування дози в пацієнтів, які мали зміни з боку ШКТ. Не рекомендовано пацієнтам із гастропарезом в анамнезі. У клінічних дослідженнях повідомляли про розвиток панкреатиту, проте частоту його виникнення не встановлено. За підозри на панкреатит – припинити прийом. За підозри виникнення холециститу чи холелітазу оцініть імовірність виникнення цих захворювань жовчного міхура
іДПП-4	Помірна	Ні	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний (потенційний ризик, саксагліптин)	Нейтральний	Потребують корекції дози залежно від функції нирок (сітагліптин, саксагліптин, алогліптин); можуть використовуватися при порушенні функції нирок. Лінагліптин не потребує корекції дози	Оральний	Висока	У клінічних дослідженнях повідомляли про розвиток панкреатиту, проте частоту його виникнення не встановлено. За підозри на панкреатит – припинити прийом. Біль у суглобах. Бульозний пемфігоїд (постмаркетинг): за підозри припинити прийом
ТЗД	Висока	Ні	Збільшення	Потенційні переваги: піоглітазон	Підвищений ризик	Нейтральний	Не потребує корекції дози. Не рекомендований у разі порушення функції нирок через можливість затримки рідини	Оральний	Низький	Застійна СН (піоглітазон, розиглітазон). Затримка рідини (набряки; СН). Переваги при НАСГ. Ризик переломів кісток. Набір ваги: розглянути менші дози для зменшення набору ваги та набряків
Сульфонілсечовина (2-го покоління)	Висока	Так	Збільшення	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	Глібурид: загалом не рекомендований за наявності ХХН. Гліпізид і глімепірид: починайте поступово для уникнення гіпоглікемії	Оральний	Низький	Спеціальне попередження FDA про підвищення серцево-судинної смертності ґрунтувалося на дослідженнях старих препаратів сульфонілсечовини (толбутамід); було показано, що застосування глімепіриду є безпечним для серцево-судинної системи. Застосовуйте обережно в осіб із ризиком розвитку гіпоглікемії
Інсулін	Людський	Від високої до дуже високої	Так	Збільшення	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний	Підшкірно; інгаляційний	Низький (підшкірно)	Реакції в місці ін'єкції. Вищий ризик гіпоглікемії при застосуванні людського інсуліну (НПХ чи комбінованих форм), ніж при застосуванні аналогів
	Аналоги									

Примітки. КВН – кардіоваскулярні наслідки; ДХН – діабетична хвороба нирок; ШПП – шлунковий інгібіторний пептид; ШКТ – шлунково-кишковий тракт; НАСГ – неалкогольний стеатогепатит; СНСП – серйозні несприятливі серцеві події.  
Адаптовано з Davies та співавт. [45].



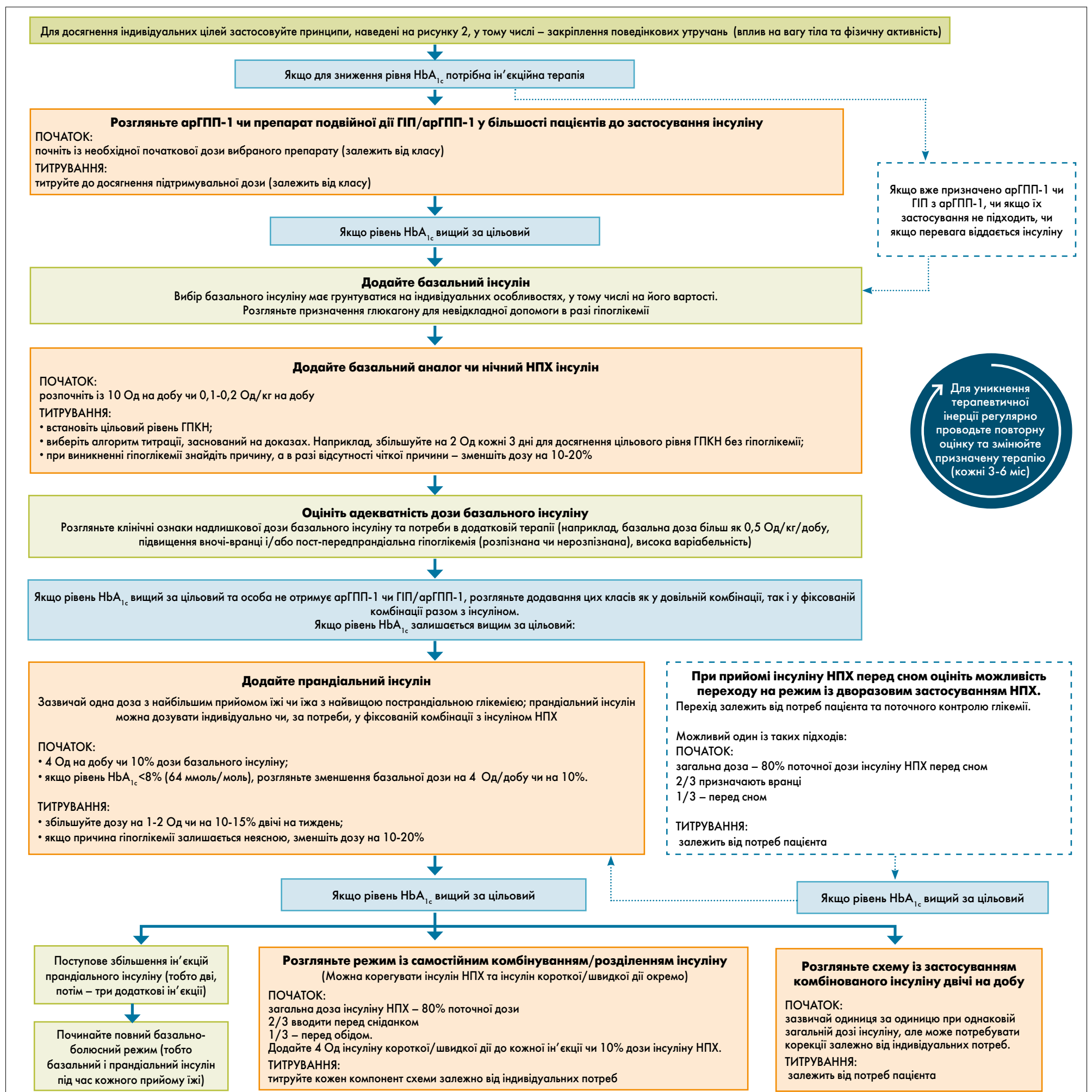


Рис. 3. Інтенсифікація ін'єкційної терапії в осіб із ЦД 2 типу

Примітки. ГПКН – рівень глюкози плазми крові натще; ППГ – пострандіальна глюкоза. Адаптовано з Davies та співавт. [43].

23. У дорослих із діабетом 2 типу перевагу перед інсуліном віддають препаратам групи арГПП-1, а також препаратам подвійної дії з ефектами глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (ГП, ще відомого як шлунковий інгібуєчий пептид (ШІП)) та арГПП-1 (рис. 3). А
24. У разі застосування інсуліну рекомендується комбінована терапія з препаратом арГПП-1, у тому числі препарат подвійної дії з ГП/арГПП-1 для досягнення як більшої цукрознижувальної ефективності, так і додаткового впливу на вагу і ризик розвитку гіпоглікемії в дорослих із діабетом 2 типу. Дозування інсуліну потрібно переглянути при додаванні або збільшенні дози арГПП-1 або препарату подвійної дії – ГП/арГПП-1. А
25. У дорослих із ЦД 2 типу застосування цукрознижувальних препаратів може бути продовжено і після початку інсулінотерапії (допоки не буде протипоказань чи непереносимості) для підтримання стабільних переваг щодо глікемії та метаболічних ефектів (наприклад, зниження ваги, кардіометаболічні або ниркові ефекти). А
26. Задля мінімізації ризику гіпоглікемії та загального тягаря лікування ЦД на початку інсулінотерапії в дорослих із діабетом 2 типу необхідно переглянути потребу і/або дозу цукрознижувальних препаратів із вищим ризиком гіпоглікемії (наприклад, група сульфонілсечовини та меглітинідів). А
27. Під час інсулінотерапії необхідно здійснювати моніторинг надмірного використання базальних інсулінів (надмірної базалізації), зокрема коли: базальна доза інсуліну перевищує 0,5 Од/кг/добу; спостерігається значна різниця між рівнем глюкози перед сном і вранці або між пострандіальним та препрандіальним рівнем глюкози;

- спостерігаються випадки гіпоглікемії (які пацієнт усвідомлює чи ні) та висока варіабельність глікемії. За підозри щодо надмірної базалізації треба негайно переглянути терапію, адаптувавши її до індивідуальних потреб пацієнта. Е
28. Необхідно рутинно оцінювати в усіх пацієнтів із діабетом наявність фінансових перешкод, які можуть негативно впливати на контроль захворювання. Безпосередньо клініцисти, команда ендокринологів, яка займається лікуванням ЦД, фахівці відповідних соціальних/медичних служб мають співпрацювати, аби в пацієнтів із діабетом була можливість отримувати сучасне лікування, мати стратегії щодо зменшення витрат на терапію і впроваджувати їх, надавати всебічну підтримку, тим самим поліпшуючи доступ пацієнтів до доказової терапії діабету. Е
29. У дорослих із діабетом і фінансовими бар'єрами щодо лікування необхідно розглянути можливість використання дешевших препаратів для контролю глікемії (наприклад, метформіну, препаратів сульфонілсечовини, тіазолідиндіони, людський інсулін) в контексті ризиків їх застосування – гіпоглікемії, збільшення ваги, серцево-судинних і ниркових ускладнень та інших несприятливих наслідків. Е

Реферативний огляд Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024», Diabetes Care 2024;47(Suppl. 1): S158-78.

Підготувала Анна Артюх

Повну версію дивіться: [https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement\\_1/S158/153955/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment](https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S158/153955/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment)



# Призначення препаратів групи інгібіторів дипептидилпептидази-4 при цукровому діабеті в різних клінічних ситуаціях: вибір оптимального пацієнта

На початку жовтня 2024 року у Львові відбулося чергове засідання науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога» з онлайн-трансляцією по всій Україні. Основними темами доповідей стали ендокринна патологія в дітей і вагітних, а також у пацієнтів літнього віку. Значуща частина виступів була присвячена веденню пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) і коморбідними станами, а також сучасним методам терапії.

**Ключові слова:** цукровий діабет, інгібітори дипептидилпептидази-4, вілдагліптин, метформін.



Своїм досвідом щодо можливості ефективної та безпечної терапії ЦД у пацієнтів літнього віку поділилася керівниця відділу клінічної діабетології НДУ «Інститут ендокринології та обміну

речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова.

Передусім спікерка наголосила, що збільшення тривалості життя диктує необхідність урахувати той факт, що літні пацієнти з ЦД 2 типу мають низку коморбідних станів, які впливають як на перебіг діабету, так і на особливості його терапії. У контексті цього питання на засіданні Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association, ADA) та Європейської асоціації з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes, EASD) було сформульовано такі висновки:

- ЦД 2 типу в людей похилого віку є складним, багатофакторним станом, який потребує оцінки та лікування, а не лише вузького зосередження на контролі глікемії, щоб зменшити ризик несприятливих наслідків і поліпшити якість життя;

- рутинне виявлення знемоги і супутніх захворювань із застосуванням установлених інструментів має бути важливим компонентом індивідуального лікування ЦД 2 типу для спрямування лікування та оптимізації його результатів;

- незважаючи на те що чинні керівництва рекомендують консервативні цільові показники глікемії та індивідуальні підходи до лікування для людей похилого віку з ЦД 2 типу, велика кількість доказів свідчить про поширеність надмірного лікування та неадекватну деескалацію, що створює ризик гіпоглікемії та інших побічних явищ.

Таким чином, важливо враховувати низку особливостей перебігу ЦД в літніх пацієнтів. Клінічна картина в цієї категорії пацієнтів може бути не завжди типовою, зокрема: часто спостерігається безсимптомний перебіг (відсутні специфічні скарги на поліурію, спрагу і сухість у роті), переважають неспецифічні скарги, такі як слабкість, порушення пам'яті та інші. Суб'єктивні симптоми гіпоглікемії відсутні, а клінічна картина мікро- і макроангіопатії вже спостерігається на момент виявлення ЦД. Практично завжди наявна поліорганна патологія.

З боку лабораторних показників у більшості хворих буде відсутня гіперглікемія натще, але частіше визначатиметься ізольована постпрандіальна гіперглікемія. Також із віком підвищується нирковий поріг для глюкози (глюкозурія з'являється за рівня глюкози плазми >12-13 ммоль/л).

Українці важливо під час вибору тактики лікування враховувати і психосоціальні особливості пацієнтів цієї вікової групи. На жаль, більшість із них соціально ізольовані, мають низькі матеріальні можливості, а в частині є порушення когнітивних функцій (зниження пам'яті і здатності до навчання). Тому цілі терапії пацієнтів літнього віку можуть і мають бути знижені.

### Цілі терапії

У пацієнтів похилого віку з невеликою кількістю супутніх хронічних захворювань і непорушеними когнітивною функцією та функціональним статусом рівень глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) має бути <7,5%, тоді як в осіб із кількома супутніми хронічними захворюваннями, когнітивними порушеннями або функціональною залежністю цей показник має бути менш суворим – <8,0-8,5%.

Цільові показники глікемії для деяких осіб похилого віку можна пом'якшити в рамках індивідуального лікування, але гіперглікемії, що супроводжується симптомами або ризиком гострих ускладнень, треба уникати в усіх пацієнтів.

Лікування артеріальної гіпертензії до індивідуальних цільових рівнів показано більшості пацієнтів похилого віку. Лікування інших серцево-судинних факторів ризику має бути індивідуальним для людей похилого віку з урахуванням вікових рамок користі.

Згідно з рекомендаціями ADA цільові показники глікемії та артеріального тиску в літніх людей доволі м'які, тому що гіпоглікемія для них набагато несприятливіша. При лікуванні ЦД у літніх людей із підвищеним ризиком гіпоглікемії перевагу віддають класам препаратів із низьким ризиком її розвитку, бо надмірне лікування діабету є поширеним явищем у цій когорті пацієнтів, і його потрібно уникати. Напроти, рекомендується деінтенсифікація (спрощення) складних схем лікування для зниження ризику гіпоглікемії, якщо цього можна досягти в межах індивідуальних цільових рівнів HbA<sub>1c</sub>.

### Пероральна цукрознижувальна терапія в літніх пацієнтів із ЦД 2 типу

Метформін не має обмежень за віком за умови його застосування з урахуванням протипоказань (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

Перевагу потрібно віддавати препаратам із групи інгібіторів дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) як найбезпечнішим щодо розвитку гіпоглікемії і таким, що їх можна застосовувати на будь-якій стадії хронічної хвороби нирок (ХХН).

Препарати сульфонілсечовини (СС) літнім хворим потрібно призначати з обережністю через збільшення ризику гіпоглікемії в старшому віці:

- прийом СС починають із доз, наповинув менших, ніж для осіб молодшого віку;
- підвищують дозу СС повільніше;
- глібенкламід не рекомендований особам віком за 60 років.

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) застосовують з обережністю. Їх не рекомендують застосовувати з діуретиками через ризик розвитку гіповолемії та ортостатичної гіпотензії. Цей стан є одним із критичних і небезпечних для хворих похилого віку, тому в цій групі пацієнтів важливо спільно з кардіологами переглядати антигіпертензивну терапію.

Тіазолідиніони не показані через ризик прояву серцево-судинної недостатності за її наявності або підвищення ризику переломів (ці ризики описані для тіазолідиніонів).

Призначення ін'єкційної терапії пов'язане також із низкою обмежень, зумовлених вартістю препаратів і елементарним неприйняттям пацієнтом ін'єкцій або нерозумінням техніки їх виконання.

Тому необхідно наголосити, що препарати групи іДПП-4 мають унікальну нішу застосування – пероральне лікування ЦД у категорії пацієнтів літнього віку. Виявляють середню цукрознижувальну активність, не впливають на вагу, зазвичай добре переносяться і характеризуються мінімальним ризиком гіпоглікемії та відсутністю побічних ефектів.

Раннє комбіноване лікування метформіном та іДПП-4 (вілдагліптин) поліпшує глікемічний показник порівняно з поетапним підходом до терапії. При цьому метформін можна застосовувати як у половинній, так і в повній дозі, наприклад у складі фіксованої комбінації вілдагліптину/метформіну вітчизняного виробника – препарату Айглімет®. Таке

лікування також демонструє безпеку для серцево-судинної системи.

іДПП-4 блокує фермент, що руйнує глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1), який виділяється в шлунково-кишковому тракту, тобто кількість останнього збільшуватиметься, а метформін посилюватиме його дію.

Вілдагліптин є лідером серед усіх іДПП-4, демонструючи найбільш виражене зниження рівня HbA<sub>1c</sub>, знижуючи як глікемію натще, так і постпрандіальну глікемію. Синергізм вілдагліптину та метформіну у складі препарату Айглімет® забезпечує максимізацію рівня інтактного ГПП-1: вілдагліптин у 2-4 рази підвищує ступінь пригнічення іДПП-4, а метформін підвищує рівень ГПП-1, не впливаючи на іДПП-4. Також іДПП-4 є найліпшим препаратом для лікування ЦД у пацієнтів із порушенням функції нирок. Таким чином, це ідеальна група препаратів для терапії пацієнтів літнього віку.



Тему унікальних особливостей іДПП-4 продовжила у своїй доповіді «Плейотропні властивості вілдагліптину в лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом» керівниця відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань НДУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України» (м. Київ), заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор Надія Миколаївна Жердова.

Щоб оцінити плейотропні властивості іДПП-4, зазначила спікерка, треба звернути увагу на активність ДПП-4 в різних органах і системах. Максимальна активність ферменту виявляється в нирках, далі – у надниркових залозах, кишечнику, печінці, на останньому місці в цьому рейтингу – підшлункова залоза і серце. Таким чином, у разі підвищення активності іДПП-4 передусім страждають нирки, кишечник і печінка.

В одному з досліджень у разі індукованого ЦД 2 типу застосування вілдагліптину призвело до значного зниження активності ДПП-4 і підвищення рівня ГПП-1. До 14-го дня прийому спостерігали повне інгібування ДПП-4. А в синергізмі з метформіном відбувається максимізація рівня ГПП-1 натщесерце. Але дія метформіну, на відміну від такої вілдагліптину, реалізується через кишечник.

У пацієнтів із ЦД, насамперед літнього віку, дуже часто спостерігається саркопенія, яка погіршує перебіг захворювання, особливо з огляду на відсутність фізичних навантажень і прийому вітаміну D. В одному з досліджень було показано, що прийом вілдагліптину не тільки зберігає м'язову масу, а й сприяє її збільшенню.



Когнітивні та депресивні розлади – ще одне дуже часте явище в пацієнтів літнього віку, особливо у хворих на ЦД. Одна з причин – підвищення рівня вільних жирних кислот, які блокують триптофанові рецептори. Вони розташовані в більшості структур головного мозку і відповідають за настрої, сексуальну поведінку, апетит, терморегуляцію, сон тощо. Метформін у складі комбінованого препарату Айглімет® знижує рівень цих кислот, тим самим розблоковує триптофанові рецептори і сприяє нормалізації вироблення серотоніну і мелатоніну. До 16-го дня прийому препарату Айглімет® спостерігали суттєве підвищення активності триптофанових рецепторів.

В одному з досліджень (2020) було показано, що прийом метформіну або комбінації метформіну й вілдагліптину знижує ризик розвитку депресії і/або ймовірність призначення антидепресантів.

Щодо впливу на атерогенез, вілдагліптин впливає на всі патогенетичні ланки атерогенезу, що має місце при ЦД: окислювальний стрес, ендотеліальна дисфункція, диспозиція ліпідів, вазоконстрикція, запалення, агрегація тромбоцитів.

Значуще впливає фіксована комбінація вілдагліптину і метформіну на кишкову мікрофлору: метформін збільшує вміст *Akkermansia muciniphila* (її вважають anti-age бактерією) у просвіті кишечника, вона знижує рівень глікемії натщесерце і підвищує чутливість до інсуліну. Що стосується вілдагліптину, то він уже через 40 хв після прийому істотно знижує кількість *Oscillibacter valericigenes*, що є патогенним мікроорганізмом і однією з безпосередніх причин декомпенсації ЦД. *Oscillibacter valericigenes* підвищує індекс НОМА, глікемію натще і знижує рівень інсуліну. Тому вплив вілдагліптину на цей мікроорганізм є важливим плюсом. Крім цього вілдагліптин підвищує рівень ацетатів, пропіонатів і бутиратів у кишечнику. Це дуже важливо, оскільки зазначені кислоти, особливо бутирова кислота, стимулюють ендокринні ентероцити в кишечнику, тим самим підвищуючи рівень ГПП-1.

Було показано, що призначення препаратів, що стимулюють вироблення бутиратів, достовірно знижує рівень глікемії, знижуючи вироблення глюкози печінкою, тому такі препарати є пріоритетними в терапії ЦД.

Одним із патогенетичних механізмів розвитку ЦД є стимуляція активності ДПП-4 фетуїном-А і пальмітатом через рецептори TLR-4. Фетуїн і пальмітат виробляються в печінці, де висока активність ДПП-4, причому якщо у здорової людини їх вироблення незначне, при жировій інфільтрації печінки продукування фетуїну і пальмітату збільшується в рази. Це, своєю чергою, підвищує активність ДПП-4 і запальне ураження бета-клітин підшлункової залози. Роботи останніх років продемонстрували здатність вілдагліптину знижувати рівень фетуїну-А і пальмітату, тим самим поліпшуючи стан пацієнтів із ЦД і полегшуючи перебіг захворювання.

#### Фізіологічні властивості ДПП-4:

- акумулювання ліпідів;
- зв'язування та вплив на екстрацелюлярний матрикс;
- біодеградація екстрацелюлярного матриксу і зниження вироблення

колагену 4 типу, що проявляється альбумінуриєю, урахувавши максимальну активність ДПП-4 саме в нирках;

- інактивація хемокінів, інкретинів;
- розвиток резистентності до антиканцерогенних речовин, що ускладнює лікування онкологічних захворювань;
- імунна стимуляція: проліферація Т-лімфоцитів, продукування імуноглобулінів, секреція інтерлейкіну-2 та інтерферону.

Усі ці негативні властивості збільшуються в рази при незначному підвищенні вироблення фетуїну-А і пальмітинової кислоти. Призначення ж вілдагліптину

двічі знижує рівні цих речовин і прозапальних цитокінів.

#### Висновки

Низький ризик гіпоглікемії, відсутність впливу на масу тіла і побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту вигідно виділяють іДПП-4 від інших цукрознижувальних засобів.

Вілдагліптин (Айгліп®) крім уже відомих позитивних ефектів цієї групи препаратів сприятливо впливає на мікробіоту кишечника, формує стійкий комплекс «фермент–інгібітор», характеризується тривалою дією, низьким

ризиком розвитку гіпоглікемії навіть у літніх пацієнтів, позитивно впливає на когнітивні здібності та зменшує прояви депресії, чинить антиатерогенний ефект, впливає на мікробіом, знижує рівні фетуїну та прозапальних цитокінів.

Препарати іДПП-4 – це унікальні лікарські засоби з множинною дією практично на всі патогенетичні ланки розвитку ЦД, але особливої уваги заслуговує вілдагліптин як найактивніший серед усіх представників цієї групи препаратів.

Підготувала Ірина Чумак

①

3

# Айглімет

vildagliptin+metformin

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

# Айгліп®

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**

**Склад.** Двічі речовини: вілдагліптин, метформін (гідрохлорид). **Лікарська форма.** Таблетки, овальні, білі, покриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Комбінації пероральних гіпоглікемічних препаратів. Код АТХ А10В 03В. **Показання.** Айглімет показаний для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу: дорослих пацієнтів, у яких належний контроль рівня глюкози не може бути забезпечений пероральними препаратами метформіну як монотерапією у максимально переносимій дозі, або пацієнтів, які вже отримували лікування комбінацією вілдагліптину та метформіну у вигляді окремих препаратів, у комбінації із сульфонілсечовиною (трикомпонентна комбінована терапія) як додатковий до дієти та інсуліну 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 інсуліну 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. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до вілдагліптину, 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 зникли при продовженні застосування вілдагліптину 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 1 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. **РДЛ.** №/ІА/183/01/01 (наказ МОЗ України від 04 вересня 2020 р. № 2032). **РДЛ.** №/ІА/183/01/01 (наказ МОЗ України від 17 вересня 2020 р. № 2119). **Виробник.** АТ «Фармак» (співробітництво та виробництво: наування, виробництво, випуск серії з продукції in bulk форми-виробника «Фармак Фармацевтикал Продакшн Компані ЛТД», Оман).

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Айглімет.

**Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІП®**

**Склад:** двічі речовини: вілдагліптин; 1 таблетка містить вілдагліптину 50 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні засоби та інші засоби. Інгібітори дипептидилпептидази-4. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з цукровим діабетом типу 2. Як монотерапія, у складі подвійної пероральної терапії у комбінації з метформіном, сульфонілсечовиною, тіазолідіноном, 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. **Протипоказання.** Вдома гіперчутливість до вілдагліптину 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 вілдагліптину становить 100 мг, яку розділяють на два прийоми: 50 мг вранці та 50 мг ввечері. **Побічні реакції.** Більшість побічних реакцій, що виникали при прийомі вілдагліптину, 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 1 або діабетичним кетоацидозом. Дослід застосування препарату для лікування пацієнтів з порушеннями або повільним порушеннями функції нирок, а також пацієнтів із ННТС на гемодіалізі обмеженої. Порушення функції печінки. Айгліп® не рекомендований для застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки, у тому числі 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. **РДЛ.** №/ІА/17556/01/01, від 12 серпня 2019 р. (наказ МОЗ України від 12 серпня 2019 р. № 1772). **Виробник.** АТ «Фармак».

2. El-Saighi A, Rebrigg 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/clinem.2006-1932. 3. Fonseca V, Schwelmer A, Albrecht D. Addition of vildagliptin to insulin improves glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2007; 50: 1148–1155. Garber AJ, Foley JE, Basler M, et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulfonylurea. *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. 5. Eur J Pharmacol. 2010 Nov 9. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell mass in neonatal rats. Duttaroy A, Voelker E, Merriam K, Zhang X, Ren X, Subramanian K, Hughes TE, Burley BE.

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/ПРОМ/06/2021/АІМ/АІГ/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





# 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!





## ДАЙДЖЕСТ

## КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Пероральні інсулінові краплі для хворих на діабет – нова розробка від учених із Канади**

Поширеність цукрового діабету (ЦД) продовжує невпинно зростати. 11,7 млн канадців уже живуть із патологією або предіабетом. В Університеті Британської Колумбії вчені створили безболісний метод доставки препарату для хворих. Дослідники з лабораторії доктора медичних наук Ших-Дар Лі розробили пероральні краплі інсуліну, які швидко та ефективно засвоюються організмом, потенційно замінюючи потребу в ін'єкціях інсуліну. Краплі містять суміш гормону підшлункової залози та унікального пептиду, що легко проникає у клітини.

Інсулін – це складна молекула, у формі таблеток він легко руйнується в шлунку. Гормон також має швидко надходити в кров, але, будучи великою молекулою, не може легко пройти крізь різні клітини самостійно. Пептиди (ліпідно-кон'югований протамін і димер протаміну), отримані із субпродуктів риби, створюють шлях для інсуліну. Доклінічні випробування показали, що гормон із пептидом ефективно досягає кровотоку, тоді як звичайний інсулін залишається в ротовій порожнині.

Останні три роки лабораторія доктора Лі працювала над безголковими альтернативами інсуліну. Учені спробували назальні спреї, перш ніж зупинитися на пероральних краплях, які є простими у використанні та зручними у виготовленні. «Сподіваємось, пероральні краплі відкриють нові можливості для хворих на ЦД – спростять прийом ліків і регулюватимуть рівні глюкози в крові, щоби підтримувати здоров'я протягом тривалого часу», – ділиться науковець.

Два інгаляційних типи інсуліну (Exubera, Afrezza) були схвалені раніше, але ефекти були неоптимальними та показали підвищення ризику розвитку раку легень. Ці продукти були вилучені. Доктор Лі прагне досягти швидкої безболісної доставки інсуліну без значних побічних ефектів. Зараз команда університету працює над ліцензуванням технології для комерційного партнера.

Джерело: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016836592400138X?via%3Dihub>

**Новий варіант лікування діабетичної ретинопатії, що впливає на першопричину патології**

Третина хворих на ЦД, старше 40 років, мають ретинопатію, яка може призводити до сліпоти. Дослідники з Університету наук про здоров'я штату Оклахома та Меморіального онкологічного центру Слоуна Кеттерінга (США) вивчають нове, революційне лікування такої мікроангіопатії. Учені вже опублікували статтю в журналі Cell Metabolism, в якій докладно описано, як антикерамідна імунотерапія може усунути першопричину захворювання та зупинити прогресування на більш ранній стадії, ніж попередні методи лікування.

Сьогодні існує два методи лікування діабетичної ретинопатії (ДР), але обидва мають серйозні наслідки для здоров'я та є досить інвазивними. Перший полягає у застосуванні лазерів, які використовують для судин, щоби зупинити кровотечу; другий передбачає ін'єкції безпосередньо в око, аби зупинити прогресування захворювання. Дослідники працюють над новим варіантом лікування, який зміг би усунути першопричину ДР: учені виявили, що в очах пацієнтів міститься певний дуже шкідливий тип ліпідів, або керамідів. Ці сполуки після стимуляції іншим типом клітин – цитокинами – злипаються у великі домени, які спричиняють шкідливі запальні процеси для клітин ока, що призводить до загибелі останніх та прогресування патології.

Під час експериментів науковці змогли створити антитіло проти цих ліпідів, і дослідження демонструють великі перспективи на моделях тварин і клітинних культур. Особливою перевагою є шлях введення ліків: це можна робити системно, а не через ін'єкцію в очі. На думку авторів, найкориснішим є те, що лікування спрямоване на першопричину захворювання, а не на симптоми термінальної стадії. Учені планують майбутні дослідження для перевірки своєї методики.

Джерело: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413124001335?via%3Dihub>

**Революційне п'ятирічне дослідження показує, що дієта з низьким вмістом вуглеводів допомагає пацієнтам із ЦД 2 типу досягти тривалої ремісії**

У новому дослідженні, опублікованому в журналі Diabetes Research and Clinical Practice, клініцисти оцінили втручання, спрямоване на те, щоби допомогти людям із ЦД 2 типу дотримуватися дієти з дуже низьким вмістом вуглеводів для досягнення харчового кетозу. Їхні результати показують, що такий спосіб життя сприяв значному поліпшенню здоров'я протягом 5 років, включно зі втратою ваги, підвищенням рівня ЛПВЩ на 17,4%, зниженням рівня тригліцеридів на 18,4%, зниженням маркерів запалення, наприклад рівнів С-реактивного білка на 43,6%, а також покращення кардіометаболічного здоров'я.

Традиційно ЦД 2 типу розглядається як прогресуюче хронічне захворювання, але нові дані свідчать про те, що правильне лікування може повернути розвиток хвороби назад, знизивши рівень глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) і зменшивши потребу в цукрознижувальних препаратах. Зрештою це може призвести до стійкої безмедикаментозної ремісії, з рівнем HbA<sub>1c</sub> <6,5% упродовж ≥3 міс без цукрознижувальних препаратів.

Дослідники рекомендували 169 учасникам дотримуватися дієти з обмеженням вуглеводів (менше 30 г на добу), щоби досягти та підтримувати харчовий кетоз. Учасники регулярно відстежували вагу, рівень глюкози у крові та β-гідроксибутирату (маркер кетозу), спілкуючись із тренерами та лікарями. Під час дослідження використання ліків від діабету зменшилося з 85,2%

до 71,3%, тоді як використання будь-яких препаратів, крім цукрознижувальних, зменшилося з 55,7% до 32,8%.

Втрата ваги перевищила очікування: упродовж 5 років 61,3% учасників досягли принаймні 5% втрати ваги, а 39,5% зберегли 10% зниження, демонструючи довгостроковий успіх у контролі ваги. Особливо зазначили стійке поліпшення здоров'я серцево-судинної системи: втручання призвело до підвищення рівня ЛПВЩ («хорошого») холестерину на 17,4% та зниження рівня тригліцеридів на 18,4% через 5 років. Поки що невідомо, чи це дослідження прокладе шлях до нових методів терапії, проте показники, отримані в результаті, змушують переглянути методи терапії, які застосовують зараз.

Джерело: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822724008088>

**Ризик деменції за використання різних цукрознижувальних препаратів**

Нове дослідження, опубліковане в eClinical Medicine, порівнює ефективність різних протидіабетичних препаратів у зниженні ризику деменції в літніх пацієнтів із ЦД 2 типу. Основні групи синтетичних цукрознижувальних препаратів – похідні сульфонілсечовини, бігуаніди, тiazолідиндіони, агоністи інкретинів, інгібітори ДПП-4 (дипептидилпептидази 4 типу), постпрандіальні регулятори глікемії, агоністи глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1) та препарати, що зменшують всмоктування вуглеводів у кишечнику.

У поточному дослідженні взяли участь понад 80 тис жителів Швеції віком від 65 років із ЦД 2 типу. Загалом 32 216, 43 850 та 12 351 учасникам наукової розвідки були призначені найпоширеніші групи препаратів: похідні сульфонілсечовини, інгібітори ДПП-4 та агоністи GLP-1 відповідно. За всіма учасниками спостерігали протягом 10 років. Деменція розвинулась у 4607 осіб, 7,7%, 4,2% і 2,3% з яких отримували відповідні групи препаратів. Отже, найвища частота деменції спостерігалася в пацієнтів, які отримували похідні сульфонілсечовини, а найнижчий ризик – у тих, хто приймав агоністи GLP-1.

Похідні сульфонілсечовини безпосередньо стимулюють секрецію інсуліну незалежно від рівня цукру в крові. GLP-1 – це гормон, який виділяється у відповідь на прийом їжі, що збільшує вивільнення інсуліну. Активація рецептора GLP-1 сприяє секреції інсуліну, знижує секрецію глюкагону та спричиняє затримку спорожнення шлунка і, як наслідок, відчуття ситості. Інгібітори ДПП-4 підтримують вищий рівень GLP-1 протягом більш тривалого періоду часу, пригнічуючи його розпад пептидазою.

Агоністи GLP-1 можуть долати гематоенцефалічний бар'єр для активації рецепторів GLP-1, таким чином забезпечуючи гомеостаз важливих нейропротекторних процесів, які змінюються при нейродегенеративних захворюваннях і деменції. Активація рецептора GLP-1 у мозку модулює нейрозапалення, окислювальний стрес, загибель клітин через апоптоз і порушення регуляції метаболізму глюкози, що захищає від деменції.

Джерело: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(24\)00268-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(24)00268-2/fulltext)

**Комбінація інсуліну та метформіну сприяє загоєнню діабетичної виразки стопи**

Пацієнти з хронічними діабетичними виразками стопи незабаром зможуть отримати новий спосіб лікування ран для швидшого загоєння та меншого перебування в лікарні. Дослідники з Університету штату Мічиган і лікарні Саут-Шор (США) виявили, що комбінація двох поширених ліків від діабету – ін'єкційного інсуліну та перорального метформіну – збільшує кількість останнього в рановому ексудаті. Оскільки препарат може прискорити загоєння ран, нове відкриття є важливим для 18,6 млн людей в усьому світі, в яких упродовж життя може розвинути діабетична виразка стопи.

«Ми зібрали людські ексудати з діабетичних виразок стопи та проаналізували їхній склад, – повідомила Мортеза Махмуді, доцент однієї з кафедр університету. – Важливим із того, що ми помітили у складі ексудатів – чого більше ніде не спостерігалось, – була наявність метформіну». Метформін є представником бігуанідів – класу протидіабетичних препаратів, що пригнічують глюконеогенез і сприяють надходженню глюкози у тканини.

Наявність метформіну в ранах може істотно прискорити процес загоєння. Дослідження показують, що метформін може допомагати швидшому та ефективнішому відновленню тканин, безпосередньо впливаючи на клітини, які беруть участь у загоєнні ран, наприклад кератиноцити та фібробласти. Крім того, препарат зменшує окислювальний стрес і запалення, сприяє ангиогенезу, що прискорює регенерацію тканин.

Здатність інсуліну тривало підтримувати концентрацію метформіну в рані підкреслює важливість урахування таких синергічних ефектів при розробленні нових схем лікування. Якщо позитивний вплив комбінованої терапії буде підтверджено більшими клінічними дослідженнями, цей підхід може революціонізувати лікування діабетичних виразок. Клініцисти можуть використати синергетичний ефект інсуліну та метформіну не лише для контролю рівня глюкози в крові, але і для посилення місцевих процесів загоєння ран. Комбіноване застосування цих ліків могло б поліпшити їх біодоступність у місці рани, сприяти більш ефективному відновленню тканин і скороченню часу, необхідному для одужання.

Джерело: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscptsci.4c00418#>





## ГЕПТРАЛ® — РЕЗУЛЬТАТ, ЯКИЙ МОЖНА ПОБАЧИТИ ТА ВІДЧУТИ ВЖЕ НА 7Й ДЕНЬ ТЕРАПІЇ\*<sup>1,2</sup>



відновлює структуру та функції печінки<sup>2-5</sup>



забезпечує детоксикацію та антиоксидантний захист<sup>4,7</sup>



усуває гепатогенну втому\*\* і покращує самопочуття<sup>2,4,6,7</sup>



Регістраційні посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02 дійсне безстроково; № UA/6993/02/02 дійсне безстроково.

**Склад:** 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізованого містить 949 мг адеметіоніну 1,4-бутандисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметіоніну. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A16A A02. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований циклічний та/або спринцюючий гомоцистеїну та/або гіпергомоцистеїну (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосував адеметіонін на тлі прийому кломіпраміну. Слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (SSRI), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні з'являються у пацієнтів з преширотичною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметіоніну. Особливою небезпечністю є недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фоліату) може спричинити зменшення концентрації адеметіоніну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші захворювання, такий як веганство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фоліатами) до або під час застосування адеметіоніну. Препарат не призначений для лікування депресивних розладів, але може застосовуватися для лікування внутрішньопечінкового холестазу у пацієнтів з депресивними розладами. Тому необхідно враховувати наведені нижче застереження, щодо пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами. Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметіоніном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування антидепресантами з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Пацієнти, в анамнезі у яких є суїцидальна поведінка або думки, або які проявляють значний ступінь суїцидальних намірів, мають підвищений ризик намірів або спроб суїциду, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування. Адеметіонін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. Ниркова недостатність. Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметіоніну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметіонін слід застосовувати з обережністю. Печінкова недостатність. Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. Пацієнти літнього віку. Не виявлено відмінностей у реакції на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Застосування у період вагітності або годування груддю. В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалось будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби і в перших двох триместрах вагітності, а у період годування груддю можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатися з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. Початкова терапія. Перорально (всередину): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Значна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. Підтримуюча терапія. Застосовувати перорально (всередину) 800-1600 мг/добу. Індивідуальна початкова і підтримуюча доза повинна визначатися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням наявних в об'єму дозувань препарат. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Таблетки покриті спеціальною оболонкою, яка розчиняється тільки в кишечнику, завдяки чому адеметіонін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого всмоктування і повного терапевтичного ефекту, таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку Гептрал® слід виймати з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім як від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої оболонки), рекомендуємо утриматися від їх застосування. Для внутрішньом'язового застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметіоніну потрібно діалізувати у 250 мл фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно впродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметіонін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури, необхідно утриматися від його застосування. Діти. Безпека та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлені. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметіоніном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігалися біль у животі, астенія, тривожність, безсоння, свербіж. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Категорія відпуску. За рецептом.** Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021. **Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.**

Зовнішній вигляд лікарського препарату може відрізнятися від наведеного художнього зображення.

\*мається на увазі зниження рівня білірубінових показників печінки та гепатогенної втоми, як одного з симптомів ВПХ, з 7-го дня терапії.

\*\*гепатогенна втомка як один із симптомів ВПХ та ХЗП.

АЛТ — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспартатамінотрансфераза; ВПХ — внутрішньопечінковий холестаза; ХЗП — хронічне запалення печінки

### Література

1. Fiorelli G et al. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Current Therapeutic Research* 1999; 60(6): 335-348. 2. Frezza et al. Oral S-Adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology J Gastroenterol* 1990; 99:211-215. 3. Noureddin, Mazen & Sander-Struckmeier, Sunitje & Mato, José. (2020). Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. *World Journal of*

Hepatology. 12. 46-63. 10.4254/wjh.v12.i2.46. 4. "Роковая цепочка" и адеметіонин / Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, О. А. Голубова, Г. М. Лукашевич, Н. В. Белыева, А. Н. Агибалов // *Современная гастроэнтерология*. - 2014. - № 4. - С. 106-120. 5. Marzillo, G., Piccinino, F., Surrenti, C. et al. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (SAMe) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drug Invest 4 (Suppl 4)*, 90-100 (1992). <https://doi.org/10.1007/BF03258369>. 6. Swain M., Jones D. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches // *Wiley Online Library*. - 2018. <https://doi.org/10.1111/llv.13919>. 7. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гептрал® (HEPTRAL®). За додатковою інформацією звертайтеся до «ТОВ АББІТТ Україна» 01010, м. Київ, вул. Князя Острозьких, 32/2, 7-й поверх, тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

UKR2329265-2



# Багатолика асоційована з метаболічною дисфункцією стеатотична хвороба печінки: старі проблеми, нові рішення

На початку грудня 2024 р. у Львові відбулося останнє в цьому році засідання «Школи ендокринології» – унікального науково-освітнього проекту, створеного найкращими українськими фахівцями галузі. Свою доповідь, присвячену оновленню даних щодо термінології, діагностики та лікування метаболічних неалкогольних уражень печінки, представила аудиторії професор кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології ДЗ «Дніпровський державний медичний університет», доктор медичних наук Олександра Юрїївна Філіппова.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, НАЖХП, асоційована з метаболічною дисфункцією стеатотична хвороба печінки, МАСХП, внутрішньопечінковий холестаза, метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет 2 типу, DIABESITY, EASL 2024, адеметіонін, SAME.

Згідно з оновленою номенклатурою і сучасними міжнародними рекомендаціями неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) віднині прийнято називати метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки (МАСХП). МАСХП – це мультисистемний патологічний стан, який характеризується мультиорганными перехресними взаємодіями, зокрема такими як: інсулінорезистентність (ІР), ліпотоксичність, ендотеліальна дисфункція, дисбаланс цитокінів та адипокінів, активація імунної системи, зміни мікробного пейзажу, вплив екологічних і генетичних факторів, порушення аутофагії.

## Головні чинники МАСХП

Вплив на розвиток і прогресування МАСХП є багатофакторним, великий внесок робить нераціональне харчування з високим вмістом жирів, вуглеводів і фруктози; певну роль відіграють генетичні фактори, наприклад генотип PNPLA3; наявність ектопічного жиру (накопичення тригліцеридів, яке не є жировою тканиною і локалізується в печінці, міокарді, підшлунковій залозі та скелетній мускулатурі), що зумовлює гіперінсулінемію; запалення в жировій тканині та розвиток цукрового діабету (ЦД) 2 типу; зміни мікрофлори кишечника – усі ці фактори є причинами запального процесу та прогресування захворювання.

Сьогодні фактично існує подвійна епідемія – діабету й ожиріння, E. Shafrit і E. Ziv навіть запропонували відповідний термін для описання цих взаємопов'язаних захворювань – «DIABESITY». ЦД є глобальною епідемією, що характеризується одночасним виникненням ожиріння та діабету 2 типу, а надлишок жиру в організмі є найважливішим фактором ризику ЦД 2 типу. Глобальний тягар, пов'язаний із цими захворюваннями, значно зріс із ХХ ст. і, за прогнозами, зростатиме ще більше у ХХІ сторіччі. Хоча процес розвитку ІР ще вивчається, фактори способу життя мають вирішальне значення для розвитку як ожиріння, так і діабету 2 типу (Arnold C. et al., 2021). Окрім подвійної епідемії ожиріння й діабету є також глобальна епідемія НАЖХП/МАСХП та прогресуючого неалкогольного стеатогепатозу (НАСГ) саме в пацієнтів із ЦД 2 типу. Нині 436 млн дорослої світової популяції мають ЦД 2 типу, з них 65% – НАЖХП/МАСХП, і поширеність останнього невпинно зростає. Так, якщо за період із 1990 по 2004 рік

НАЖХП/МАСХП при ЦД 2 типу спостерігали в 55,6% пацієнтів, то у 2016–2021 рр. – вже в 68,8% (The Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among Patients With Type 2 Diabetes, 2024).

Отже, який патогенетичний зв'язок існує між ожирінням, ІР та НАЖХП/МАСХП? Провідна роль у розвитку НАЖХП/МАСХП належить ІР. Результатом ІР жирової тканини є зменшення інсуліном гормончутливої ліпази, що призводить до посилення ліполізу і вивільнення у кровотік вільних жирних кислот (ВЖК). Концентрація сироваткових ВЖК позитивно корелює з рівнями маркерів запалення та ступенем гепатоцелюлярного ушкодження і є предиктором запущеного фіброзу печінки. Таким чином, процеси можуть розвиватися в такій послідовності: ожиріння – НАЖХП/МАСХП – ЦД 2 типу, де провідним механізмом розвитку НАЖХП/МАСХП і ЦД 2 типу є ІР і підвищене вивільнення ВЖК. Наявність ЦД 2 типу суттєво підвищує ймовірність розвитку стеатогепатиту та прогресуючого фіброзу, а також серцево-судинних захворювань (ССЗ), що є основною причиною смертності людей із НАЖХП/МАСХП (Nogueira J.P. et al., 2024).

## Нове керівництво з МАСХП від Європейської асоціації з дослідження печінки: зміни та акценти

У 2024 р. Європейською асоціацією з дослідження печінки (European Association for the Study of the Liver – EASL) було створено нове керівництво з МАСХП, в якому були відображені зміни, що відбулися з 2016 року. Зокрема:

- прийнята нова номенклатура: асоційована з метаболічною дисфункцією стеатотична хвороба печінки (МАСХП);
- нові епідеміологічні дані 2024 р.: поширеність МАСХП у світі становить 30% (в Європі – 25%);
- неінвазивні тести замінили біопсію печінки для (деяких аспектів) стратифікації ризику;
- ліки від ожиріння увійшли у клінічну практику (наприклад, семаглутид, тирзепатид);
- схвалений перший препарат для лікування метаболічно-асоційованого стеатогепатиту (МАСГ) – резметіром (агоніст рецепторів гормонів щитоподібної залози, з високою селективністю до  $\beta_1$ -рецепторів, схвалений Управлінням із санітарного

контролю якості харчових продуктів і медикаментів США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) в березні 2024 р.).

Відповідно до нової номенклатури МАСХП – це стеатотична хвороба печінки (СХП) за наявності одного або кількох кардіометаболічних факторів ризику і за відсутності надмірного вживання алкоголю. СХП діагностують за допомогою будь-якого методу – від звичайного ультразвукового до морфологічного дослідження, якщо є така необхідність. Щодо кардіометаболічних факторів ризику – це може бути навіть один із таких критеріїв: підвищення індексу маси тіла, рівня глюкози натще, артеріального тиску, дисліпідемія. Спектр МАСХП охоплює: стеатоз, МАСГ, фіброз, цироз, гепатоцелюлярну карциному (ГЦК), асоційовану з МАСГ (рис. 1).

Згідно з новими рекомендаціями щодо МАСХП найбільший вплив на природний перебіг захворювання печінки, у тому числі ГЦК, мають такі супутні захворювання і фактори ризику, як ЦД 2 типу та ожиріння (особливо абдомінальне) – метаболічні захворювання з найсильнішим впливом на перебіг МАСХП, у тому числі прогресування фіброзу, цирозу печінки та розвиток ГЦК (сильний консенсус). Щодо факторів ризику – це, як правило, чоловіки старше 50 років, жінки в постменопаузі та особи з кількома кардіометаболічними факторами, що мають підвищений ризик прогресуючого фіброзу, цирозу печінки та його ускладнень (сильний консенсус).

Консенсус EASL 2024 дає відповіді на такі важливі для клініциста запитання, як: чи корисна оцінка метаболічних порушень (чутливість/резистентність до інсуліну) для стратифікації ризику або лікування МАСХП і чи треба проводити діагностику супутніх захворювань (ССЗ, ЦД, дисліпідемія, ожиріння). Положення консенсусу стверджують, що клініцисти мають оцінити супутні захворювання нирок, наявність апное уві сні, синдрому полікістозних яєчників і серцево-судинний ризик у пацієнтів із МАСХП (сильна рекомендація, сильний консенсус). При первинному встановленні діагнозу МАСХП і через регулярні проміжки часу в ході спостереження рекомендовані лабораторні тести та фізикальне обстеження на супутні захворювання (сильна рекомендація, сильний консенсус). Дорослих із МАСХП потрібно заохочувати до скринінгу позапечінкового раку відповідно до чинних рекомендацій, виходячи з того, що вони страждають на ожиріння та діабет 2 типу як фактори ризику позапечінкових злоякісних новоутворень (сильна рекомендація, сильний консенсус). Оцінка ІР (за допомогою, наприклад, НОМА-ІР або перорального тесту на толерантність до глюкози) може розглядатися для уточнення метаболічних дисфункцій у дорослих із підозрюваною МАСХП та без встановленого діагнозу ЦД 2 типу (слабка рекомендація).



О.Ю. Філіппова

Щодо скринінгу на стеатоз печінки, у керівництві EASL 2024 зазначено, що випадкове виявлення стеатозу печінки має спонукати до оцінки потенційної етіології СХП, а також до проведення тестів на наявність вираженого фіброзу, оскільки це дає змогу визначити ризик печінкових і/або серцево-судинних наслідків та призначити відповідне лікування (сильна рекомендація, сильний консенсус).

Велику значущість в оцінці ризику прогресуючого фіброзу в осіб із метаболічними факторами ризику або ознаками СХП має неінвазивний тест FIB4. Сьогодні неінвазивні тести замінили біопсію печінки для (деяких аспектів) стратифікації ризику.

## Сучасне лікування МАСХП

Згідно з керівництвом EASL 2024 неабияке значення в лікуванні пацієнтів із МАСХП має модифікація способу життя (відповідний алгоритм було наведено в документі). Передусім необхідне зниження маси тіла за рахунок дієтичних інтервенцій, а також звичайна фізична активність. Важливе значення має зниження маси тіла на 5 або 7, а бажано на 10%, що сприяє регресу не лише стеатозу, а й фіброзу.

Алгоритм терапії МАСХП/МАСГ окрім зміни способу життя передбачає лікування супутніх захворювань. Пацієнтам із МАСХП/МАСГ із ЦД 2 типу призначають препарати групи агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) – семаглутид, ліраглутид, дулаглутид і препарат із подвійною дією – тирзепатид, який є одночасно і глюकोзалежним інсулінотропним поліпептидом (ГІП), і арГПП-1; препарати групи інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) – емпагліфозин, а також метформін і, у разі декомпенсованого цирозу печінки, – інсулін. При дисліпідемії – статини, при ожирінні – арГПП-1 і тирзепатид і методи бариатричної хірургії.

Метою терапії пацієнтів із НАЖХП/МАСХП є усунення супутніх метаболічних порушень; успішне лікування НАСГ, що має поліпшити клінічний результат, тобто знизити смертність, яка пов'язана з НАЖХП/МАСХП, і розвиток цирозу або ГЦК; гістологічне поліпшення якості життя пацієнтів.

З огляду на складність патофізіології НАЖХП/НАСГ, необхідно розглядати комбіновану терапію, аби досягти кількох цілей і знайти шляхи поліпшення результату фармакологічного втручання. Можна комбінувати препарати з різними механізмами дії, спрямованими на гепатостеатоз, запалення та фіброз. Такі комбінації мають бути безпечними та ефективними за межами печінки, а саме сприяти втраті ваги,

Продовження на стор. 20.

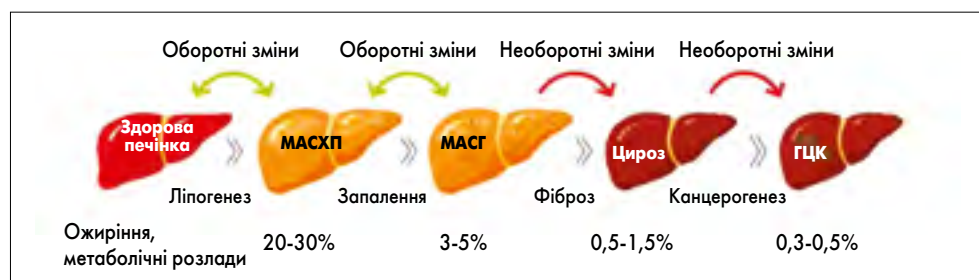


Рис. 1. Спектр МАСХП



# Багатолика асоційована з метаболічною дисфункцією стеатотична хвороба печінки: старі проблеми, нові рішення

Продовження. Початок на стор. 19.

захисту серцево-судинної системи, підвищенню чутливості до інсуліну та зниженню рівнів ліпідів (Dufour J.F. et al., 2020).

Дослідження продемонстрували, що при хронічній недостатності печінкового адеметіоніну (S-аденозил-L-метіонін, SAME) зростає ризик подальшого ушкодження печінки, розвитку спонтанного стеатогепатиту та ГЦК. Порушення трансметилування внаслідок нестачі SAME знижує плинність і проникність клітинних мембран, знижує активність  $Na^+/K^+$ -АТФази, зменшує енергетичний потенціал клітини. Як наслідок, порушується захоплення компонентів жовчі з крові, їх внутрішньоклітинний транспорт і виділення в каналці, що призводить до холестазу. Порушення транссульфурації призводить до дефіциту глутатіону – найважливішого клітинного антиоксиданту, що знижує стійкість гепатоцитів до ушкоджувальної дії вільних радикалів, які постійно утворюються внаслідок метаболізму екзогенних та ендогенних речовин. Якщо кількість новоутворених вільних радикалів перевищує нейтралізуючу здатність глутатіону, відбувається значне ушкодження клітин.

Необхідно також звернути увагу, що прогресування НАЖХП/МАСХП у НАСГ найімовірніше відбувається в людей із внутрішньопечінковим холестазом (ВПХ) (Saigal S. et al., 2019; Pennisi G. et al., 2022). Приблизно в 30% випадків у хворих на НАЖХП/МАСХП виявляють супутній ВПХ, асоційований з активнішим перебігом хвороби та можливим погіршенням

прогнозу в цих пацієнтів (Lopes R.d.P., 2013). Отже, холестази і НАЖХП/МАСХП мають спільні ключові патофізіологічні механізми (Trauner M. et al., 2021). При всіх формах НАЖХП/МАСХП, які супроводжуються холестазом, спостерігають більш виражене запалення, некроз і апоптоз гепатоцитів, фіброз, порушення вуглеводного та ліпідного обміну, що зумовлює прогресувальний перебіг захворювання і підтверджує необхідність медикаментозної корекції холестазу, починаючи з найбільш ранньої форми НАЖХП/МАСХП – стеатозу (Shikh S. et al., 2023).

Таким чином, захворювання печінки характеризуються зниженням умісту ендогенного SAME, це спричиняє дефіцит глутатіону та фосфатидилхоліну, що посилює ураження печінки та запалення, внаслідок чого відбувається вивільнення прозапальних цитокінів, вплив на нейротрансмісію і розвиток гепатогенної втоми як одного із симптомів внутрішньопечінкового холестазу (ВПХ). Дія SAME при терапевтичному призначенні націлена не тільки на печінкову функцію (зниження рівнів печінкових ферментів, пов'язаних з ураженням печінки: лужної фосфатази – протягом тижня, АЛТ і АСТ – протягом 2 тиж), але й на мозок (поліпшення настрою, зниження гепатогенної втоми при ВПХ вже протягом 2 тиж; Bhatia P. et al., 2015; Swain M.G. et al., 2019). Оригінальним препаратом SAME представленим на фармацевтичному ринку України є Гептрал® від компанії Abbott.

Прийом SAME (Гептрал®) здатен знизити тягар хвороби у пацієнтів із НАЖХП/МАСХП та ВПХ, суттєво поліпшуючи лабораторні показники та зменшуючи ознаки ВПХ, що підтверджує низка досліджень. Так, у рамках проспективного обсерваційного дослідження в 23 центрах Індії за участю 244 пацієнтів (віком 18-65 років) із ВПХ, асоційованим із хронічною НАЖХП (30,7% – із цирозом печінки), оцінювали ефективність SAME в дозі 800-1200 мг/добу. У результаті застосування SAME через 6 тиж було продемонстровано значне зниження рівнів печінкових ферментів у порівнянні з вихідними ( $p < 0,05$ ); зменшились ознаки і симптоми холестазу (втомлюваність – з 75,8 до 32,5%, свербіж – із 38,9 до 17,3%, жовтяниця – з 47,9 до 20,8%). Істотно зменшився тягар хвороби. В іншому випробуванні було продемонстровано, що пероральне застосування SAME (препарат Гептрал®) в рамках обсерваційного дослідження за участю 31 пацієнта з НАЖХП, які приймали препарат у дозі 500 мг двічі на добу, та 31 пацієнта контрольної групи значно знижувало рівні печінкових ферментів, ліпідів крові та зменшувало вираженість клінічних симптомів у пацієнтів із НАЖХП порівняно з групою контролю. Лікування було ефективним або напроцуд ефективним у 90% пацієнтів, які отримували SAME, порівняно з 32,3% пацієнтів групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Призначення SAME виявляє позитивний вплив на ліпідні показники у хворих

на НАЖХП. SAME можна призначати як без статинів, так і разом із ними. В обсерваційному дослідженні з оцінки ефективності SAME в дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 8 тиж у пацієнтів із НАЖХП без призначення статинів спостерігали позитивну динаміку показників ліпідограма: зниження рівня холестерину з 7,3 до 6,05 ммоль/л і тригліцеридів з 3,31 до 2,7 ммоль/л ( $p < 0,5$ ).

В іншому відкритому непорівняльному дослідженні призначення SAME в дозі 800 мг/добу разом зі статинами – симвастатином у дозі 20 мг/добу – протягом 6 міс у пацієнтів із НАЖХП і метаболічним синдромом продемонструвало зниження рівня холестерину з 6,0 до 4,4 ммоль/л, тригліцеридів із 2,98 до 1,8 ммоль/л ( $p < 0,5$ ).


Нині зручним і ефективним є пероральний режим застосування оригінального препарату адеметіоніну (SAME) у форматі двокрокової терапії, коли Гептрал® застосовують спочатку в дозі 500 мг 3 рази на добу протягом 14 днів, а потім – у режимі підтримувальної терапії по 500 мг 2 рази на добу впродовж 2 міс і більше.

Як відомо, лікарі часто називають печінку другим серцем, тому ранній початок терапії патології цього життєво важливого органа є критично важливим, адже невчасне лікування в подальшому не може бути компенсовано.

Підготувала Анна Артюх



## 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, тиреологія, 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

МІДИЧНА ГАЗЕТА

Анкету також можна заповнити тут:

### Для нас важливо знати вашу думку!

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

.....

На яку тему? .....

.....

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

.....



## ДАЙДЖЕСТ

## КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Препарат від псоріазу є перспективним для лікування дитячого діабету 1 типу**

Лікарський засіб, який зараз використовується для лікування псоріазу, виявився ефективним у лікуванні ранніх стадій діабету 1 типу в дітей і підлітків, показало нове клінічне випробування під керівництвом Кардіфського університету в Уельсі (Велика Британія). Устекінумаб, моноклональне антитіло, яке застосовують для лікування псоріазу з 2009 року, ефективний у збереженні здатності організму виробляти інсулін за діабету 1 типу. Учені ідентифікували роль специфічних імунних клітин (клітин Th17 – Т-хелпери 17), які спричиняють діабет 1 типу, і додатково встановили роль імунотерапії у стримуванні руйнування клітин, що продукують інсулін.

Клінічні випробування перевіряли лікування псоріазу в 72 підлітків віком від 12 до 18 років із діабетом 1 типу, який діагностували незадовго до дослідження. Діабет 1 типу виникає, коли імунна система організму атакує та знищує клітини, які виробляють інсулін, що робить хворого залежним від ін'єкцій гормону підшлункової залози. Зараз дослідники розробляють способи уповільнення або повної зупинки атаки імунної системи.

Устекінумаб – це ін'єкційний засіб, який пацієнти можуть застосовувати самостійно вдома; він використовується для ефективного лікування понад 100 тис пацієнтів із захворюваннями імунітету, наприклад тяжким псоріазом, псоріатичним артритом, тяжкою формою хвороби Крона і виразковим колітом. Професор Тім Трі з Королівського коледжу Лондона зазначив: «Ми виявили, що устекінумаб знижує рівень крихітної групи імунних клітин у крові, які називаються клітинами Th17. Вони становлять лише 1 із 1000 імунних клітин крові, але відіграють важливу роль у руйнуванні клітин, що виробляють інсулін... Це пояснює, чому устекінумаб має так мало побічних ефектів. Він націлений на шкідливі клітини, залишаючи 99% імунної системи недоторканою – чудовий приклад точної медицини».

«Ми випробували це лікування на дітях і підлітках, які вже потребували інсуліну. Було б краще, якби ми могли лікувати їх на більш ранній стадії, поки діти ще здорові, і запобігти його застосуванню», – зауважує професор Колін Даян. Після 12 міс використання устекінумабу дослідники виявили, що рівень С-пептиду – ознака того, що організм виробляє інсулін, – був на 49% вищим. Це клінічне випробування також надає перші клінічні докази ролі клітин Th17 у діабеті 1 типу. Зараз потрібні подальші дослідження для визначення необхідних доз і груп пацієнтів, яким таке лікування буде найбільш корисним.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41591-024-03115-2>

**Препарат проти ожиріння та діабету ліраглутид безпечний і ефективний для дітей віком до 12 років**

Лікарський засіб від ожиріння ліраглутид є безпечним і ефективним для дітей віком від 6 до 12 років. Нове дослідження було представлено на щорічній зустрічі Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) у Мадриді (Іспанія). Діти віком від 6 до 12 років, які приймали ліраглутид протягом 56 тиж, відчули зниження індексу маси тіла (ІМТ) на 7,4%, якщо порівнювати з плацебо, а також поліпшили показники артеріального тиску і контролю за рівнем глюкози в крові.

Агоністи рецепторів GLP-1, такі як семаглутид і ліраглутид, знижують рівень глюкози у крові та регулюють апетит. Глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1), або ентероглюкагон, – пептидний гормон із родини інкретину, що виробляється в L-клітинах тонкого кишечника у відповідь на прийом їжі, пригнічує секрецію глюкагону та одночасно стимулює вироблення інсуліну. Агоністи GLP-1 широко використовують у лікуванні ЦД 2 типу та ожиріння, причому їх клінічне застосування постійно зростає.

Щороку в Україні діагностують 15,5 тис нових випадків дитячого ожиріння. Основою його лікування є коригування способу життя – зміни в дієті та фізичній активності, але при окремому застосуванні ефект помірний, і поки що жоден препарат не схвалений для лікування ожиріння в дітей молодше 12 років. У новому дослідженні фази 3 брали участь 82 дитини (53,7% хлопчиків) віком від 6 до 12 років. На початку наукової розвідки середній вік учасників становив 10 років, ІМТ – 31,0 кг/м<sup>2</sup>, а маса тіла – 70,2 кг. 54,9% дітей мали мінімум одне ускладнення, пов'язане з ожирінням, зокрема резистентність до інсуліну або раннє статеве дозрівання.

П'ятдесят шість дітей отримували щоденні ін'єкції ліраглутиду (3 мг або максимально переносиму дозу), а 26 – щотижневі ін'єкції плацебо протягом 56 тижнів. Наприкінці періоду лікування середня зміна ІМТ становила -5,8% для ліраглутиду та +1,6% для плацебо – різниця 7,4%. Середня зміна маси тіла становила +1,6% для ліраглутиду та +10% для плацебо – різниця 8,4%. Зменшення ІМТ принаймні на 5% спостерігалось в 46,2% дітей, які отримували ліраглутид, і у 8,7% дітей, які отримували плацебо. Окрім маси тіла змін зазнали й інші дані: у групі ліраглутиду значуще поліпшилися показники артеріального тиску, рівні HbA<sub>1c</sub> та контроль глікемії. Учені вважають, що їхні висновки призведуть до створення нових протоколів лікування дитячого ожиріння.

Джерело: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2407379>

**Нові типи інсуліну можуть скоротити частоту ін'єкцій до одного разу на тиждень**

Учені створили новаторський тип інсуліну, який підлаштовується під рівень цукру в крові в режимі реального часу, потенційно змінюючи лікування мільйонів людей із діабетом 1 типу в усьому світі. Цей «розумний інсулін» розроблений таким чином, щоби залишатися в неактивному стані в організмі, доки він не знадобиться, а потім миттєво активується для контролю глікемії. Дослідники зі США, Австралії та Китаю розробили цей інноваційний препарат, який точно імітує природну реакцію організму на зміни вмісту глюкози в крові.

Хоча ін'єкції цього гормону рятують життя вже понад 100 років, зараз хворим на ЦД потрібно вводити синтетичний інсулін приблизно 10 разів на день. Традиційні препарати допомагають стабілізувати рівень цукру в крові під час ін'єкції, але не можуть впоратися з майбутніми коливаннями, тому пацієнтам часто потрібно вводити більше інсуліну протягом кількох годин. Нові інсуліни, що реагують на глюкозу (GRI – glucose-responsive insulin), відрізняються від попередніх. Вони активуються лише тоді, коли рівень цукру в крові значно підвищується, запобігаючи гіперглікемії, і не працюють, коли рівень падає занадто низько, запобігаючи гіпоглікемії. За словами експертів, у майбутньому пацієнтам може знадобитися лише одна ін'єкція на тиждень.

Три світові організації (Фонд Стіва Моргана, Diabetes UK та JDRF) створили програму Diabetes 1 Grand Challenge, для якої інвестують 50 млн фунтів стерлінгів у передові дослідження з метою виявлення нових методів лікування діабету 1 типу. Чотири нові дослідження, які проводяться в університетах США, Австралії та Китаю, спрямовані на винайдення інсулінів, що реагують на рівень глюкози. Інший проєкт розробляє новий тип препарату, який діє надшвидко та протягом короткого часу. Останній проєкт зосереджений на створенні засобу, який поєднує інсулін із глюкагоном, гормоном, що підвищує рівень глюкози в крові. Поєднання цих гормонів може допомогти підтримувати рівень глюкози в крові на більш стабільному рівні.

Джерело: <https://type1diabetesgrandchallenge.org.uk/news/2-7m-funding-launches-six-new-global-research-projects-into-novel-insulins/>

**Учені змогли вилікувати пацієнтку з діабетом 1 типу за допомогою ін'єкцій стовбурових клітин**

Об'єднана команда медичних дослідників із різних установ Китаю вилікувала пацієнтку з діабетом 1 типу, увівши їй попередньо запрограмовані стовбурові клітини. Для свого дослідження, результати якого опубліковані в журналі Cell, група вчених вилучила клітини пацієнтки, повернула їх до плюрипотентного стану, запрограмувала на зростання в острівцях підшлункової залози, а потім ввела їх жінці. Плюрипотентні клітини є стовбуровими, які штучно отримали зі зрілих структур організму.

Останнім часом дослідження стовбурових клітин стали значно успішнішими. Учені навчилися перетворювати їх на тканини, органоїди (штучно створені клітинні моделі органів) і навіть органи. Стовбурові клітини також застосовували для лікування тяжких захворювань, наприклад пошкодження м'язів і серпоподібноклітинної анемії. У новому дослідженні їх використовували для заміни острівців Лангерганса підшлункової залози, втрачених через збій імунної відповіді, що призвело до діабету 1 типу.

Оскільки острівці руйнуються, будь-яке лікування хвороби має включати заміну нефункціональних структур певним чином, або шляхом трансплантації від донора, або, як у цьому прикладі, через використання власних клітин людини. У новій спробі науковці відібрали клітини трьох пацієнтів із ЦД 1 типу – усі клітини повернули до плюрипотентного стану, а потім запрограмували на зростання в панкреатичні острівці. Дослідники зазначають, що вони змінили стандартний підхід, піддавши клітини дії певних молекул, а не вводючи цілі білки.

Під час процедури, яка тривала приблизно 30 хв, дослідники ввели 1,5 млн вирощених ними острівців у черевну порожнину першої пацієнтки – 25-річної жінки. Розміщення в черевній порожнині дало можливість легко контролювати структури та видаляти їх, якщо це необхідно. Через 2,5 міс експерименти показали, що пацієнтка виробляє достатньо власного інсуліну, щоб уникнути введення ін'єкційного. Через рік після операції підшлункова залоза жінки працювала так само. Дослідницька група зазначає, що пацієнтка отримувала імунодепресанти через попередню трансплантацію печінки; таким чином, досі невідомо, чи буде її імунна система відтворювати тип атаки, яка призвела до діабету. Наступний крок учених – довготривалі перевірки та додаткові операції для визначення не лише ефективності процедури, а й безпеки.

Джерело: [https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(24\)01022-5?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867424010225%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(24)01022-5?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867424010225%3Fshowall%3Dtrue)

**М.І. Бобрик**, к. мед. н., доцент, кафедра ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця,  
**В.М. Резніченко**, лікар-ендокринолог, Державний заклад «Поліклініка №2» Державного управління справами, м. Київ

# Оцінка результату лабораторного визначення рівня вітаміну D: що має врахувати лікар?

**Підтверджено, що вітамін D впливає на здоров'я кісток, однак наразі доведеним є також ендокринний, паракринний та аутокринний вплив вітаміну D на інші системи організму. Усвідомлюючи важливість вітаміну D для підтримання здоров'я, лікарі різних спеціальностей і пацієнти регулярно проводять оцінку його статусу. Щодо масиву результатів обстежень і клінічних досліджень було отримано неочікувані, а іноді й суперечливі висновки [1, 2, 9]. Які аспекти варто пам'ятати та врахувати лікарю при прийнятті клінічних рішень?**

**Ключові слова:** вітамін D, метаболізм вітаміну D, діагностика рівня вітаміну D.

## Метаболізм вітаміну D

Метаболізм вітаміну D складний, «поломка» будь-якого етапу може стати причиною формування дефіциту цього вітаміну [1, 2, 9].

Синтез вітаміну D починається у шкірі, коли 7-дегідрохолестерин поглинає УФ-випромінювання з довжиною хвилі від 290 до 315 нм. У печінці вітамін D гідроксильється у 25-гідроксивітамін D (25-OHD) за участю ферменту CYP2R1. Згодом, переважно в нирках, 25-OHD гідроксильється до біоактивного 1,25-дигідроксивітаміну D (1,25-(OH)2D) ферментом CYP27B1.

Катаболізм вітаміну D відбувається переважно за допомогою CYP24A1, який метаболізує 25-OHD до 24,25-дигідроксивітаміну D (24,25-(OH)2D) і 1,25-(OH)2D до 1,24,25-дигідроксивітаміну D (1,24,25-(OH)2D). Циркулюючий вітамін D зв'язується з **переносниками** (білок, що зв'язує вітамін D (DBP), альбумін і ліпопротеїни).

У багатьох позаниркових тканинах, що експресують ген рецептора до вітаміну D (Vitamin D receptor, VDR), 1,25-(OH)2D може синтезуватися та катаболізуватися локально. 1,25-(OH)2D, що виробляється екстрацелюлярними тканинами, діє локально як аутокринний або паракринний сигнал із чіткою фізіологічною направленістю, регуляцією, дією. Експресія ферменту CYP27B1, який перетворює 25-OHD із системного кровообігу на 1,25-(OH)2D у позаниркових тканинах, не зазнає впливу кальціємичних факторів, реагує на клітинно-специфічні фактори регуляції. Наприклад, експресія CYP27B1 у макрофагах посилюється сигнальними молекулами запалення, такими як інтерферон- $\gamma$  і ліпополісахарид [1, 2, 9].

Агоністи VDR посилюють експресію CYP24A1 у позаниркових тканинах, що забезпечує механізм для локального вимкнення аутокринного/паракринного сигналу 1,25-(OH)2D. Відповідно, 1,25-(OH)2D, що виробляється в цих тканинах, не впливає значною мірою на концентрацію 1,25-(OH)2D у крові [1, 9].

Вітамін D бере участь у клітинній регуляції більш як 200 генів, що охоплює множинні реакції імунної функції, контроль клітинної проліферації, диференціації та апоптозу, а також регуляцію як ангиогенезу, так і шляхів, відповідальних за детоксикацію та антиокислювальний вплив на центральну нервову систему (ЦНС) [1, 2, 9].

**Педіатрам, терапевтам, ендокринологам, гінекологам і гастроентерологам варто звернути увагу на те, що**

екстрацелюлярними джерелами синтезу 1,25-(OH)2D є кістки та кератиноцити, клітини острівців підшлункової залози та мозкової речовини надниркових залоз, плацента, епітеліальні клітини товстої кишки, клітини передміхурової залози, макрофаги, Т-лімфоцити, деякі ракові клітини (у тому числі з легень, передміхурової залози та шкіри), а також міоцити, нейрони і гліальні клітини ЦНС, клітини кори мозочка. 1,25-(OH)2D може зумовлювати негеномні клітинні ефекти через VDR, розташовані в клітинних мембранах, активуючи вторинні месенджери в клітинах прищитоподібних залоз, гепатоцитах, хондроцитах та епітеліальних клітинах [9].

Вітамін D також можна отримати безпосередньо з їжі, що зазвичай становить лише 10-20% загального надходження вітаміну D. Дві основні форми вітаміну D – D<sub>2</sub> (холекальциферол) і D<sub>3</sub> (ергокальциферол) – відрізняються структурою бічних ланцюгів. Вітамін D<sub>2</sub> (ергокальциферол) може синтезуватися в рослинах і грибах під дією УФ-променів з ергостеролу. Вітаміни D<sub>2</sub> і D<sub>3</sub> проходять ідентичні етапи активації за участю тих самих ферментів. Таким чином, у тих, хто регулярно приймає добавки, що містять вітамін D<sub>2</sub>, значна частка або навіть більшість загального циркулюючого 25-OHD і 1,25-(OH)2D являють собою форму D<sub>2</sub>. Варіації в метаболічних властивостях D<sub>2</sub> і спорідненості зв'язування з DBP можуть означати, що він менш ефективно підвищує рівні 25-OHD [1, 2, 9].

Метаболітами вітаміну D є **С3-епімери**, – молекули, що мають таку саму структуру первинної молекули, але відрізняються стереохімічною конфігурацією, подібно до первинної молекули, можуть зазнавати 1 $\alpha$ -гідроксильовання, зв'язуватися з DBP і VDR і активувати транскрипцію генів [1].

## Вільний і біодоступний вітамін D

Приблизно 99% 25-OHD транспортується в кровообіг із DBP і, меншою мірою, з альбуміном. Вільний 25-OHD визначається як циркулюючий 25-OHD, не зв'язаний ні з DBP, ні з альбуміном. Біодоступний 25-OHD визначається як вільна плюс зв'язана з альбуміном форми. Важливим для лікарів є те, що доведено різницю в концентраціях DBP у представників білої і негроїдної раси і сильніший зв'язок рівня вільного або біодоступного вітаміну D з параметрами мінерального обміну порівняно із загальним рівнем 25-OHD у жінок у постменопаузі або пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі. Однак наразі визначення саме цих маркерів (рівня

вільного або біодоступного 25-OHD) має технічні обмеження [1].

## Вітамін D: деякі аспекти, важливі для лікаря-клініциста

### Чому в пацієнта постійно низькі концентрації 25-OHD у крові?

Виявлено поліморфізми (SNP), які значною мірою пов'язані з рівнем 25-OHD. Ці SNP лежать у генах (або поблизу них), які беруть активну участь у метаболізмі вітаміну D. Крім того, усі ці алелі, що знижують рівень 25-OHD, були пов'язані з підвищеним ризиком розсіяного склерозу [1, 9].

- Генетичні варіанти DBP зумовлюють різну спорідненість білка до 25-OHD і 1,25-(OH)2D3 і/або різну концентрацію білка в крові. Імовірність дефіциту вітаміну D зростає на 61% на копію алеля ризику.

- Генетичні варіанти гена DHCR7 впливають на циркулюючі рівні 25-OHD. Шанси мати дефіцит вітаміну D збільшуються на 21% на копію алеля ризику.

- CYP2R1 (rs10741657) кодує мікрсомальний фермент печінки, відповідальний за 25-гідроксильовання вітаміну D у печінці. При поліморфізмі цього гена середня сироваткова концентрація 25-OHD у носіїв G:G на 4-6 нмоль/л нижча, ніж у носіїв A:A.

- Генетичні фактори впливають на сприйнятливості до вітаміну D: меншою мірою підвищується рівень 25-OHD у сироватці крові після 3 міс прийому вітаміну D<sub>3</sub> у дозі 400 МО/добу в осіб з алелями GC(rs4588) CA або AA порівняно з гомозиготними особами CC. Такої різниці не було виявлено, коли застосовували добавку, що містила вітамін D<sub>2</sub>.

- Існують відмінності в поширеності дефіциту вітаміну D серед різних етнічних груп унаслідок впливу генетичних варіантів на метаболізм вітаміну D.

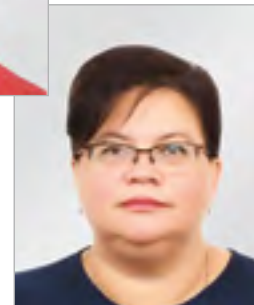
## Фізіологічні та патологічні стани, пов'язані зі статусом вітаміну D

Серед осіб із хронічними запальними захворюваннями, такими як астма, запальні захворювання кишечника або хронічні обструктивні захворювання легень, поширеність дефіциту вітаміну D більша. Однак на сьогодні залишається суперечливим питання про те, чи 25-OHD зменшує запалення, чи запалення знижує концентрацію 25-OHD. Цілком можливо, що активні обидва механізми.

Вагітні жінки перебувають у групі ризику розвитку дефіциту вітаміну D, що, своєю чергою, пов'язано з підвищеним ризиком преєклампсії – стану, асоційованого зі збільшенням материнської та перинатальної захворюваності та смертності. Однак причина дефіциту вітаміну D



М.І. Бобрик



В.М. Резніченко

під час вагітності залишається темою дискусій. Потенційними поясненнями є зниження утворення вітаміну в дермі, збільшення його споживання, гемоділюція та зміна синтезу печінкою DBP.

**Тож лікарю будь-якої спеціальності при прийнятті клінічних рішень щодо статусу вітаміну D важливо врахувати не тільки результати дослідження, а й загальний стан здоров'я пацієнта [1, 2, 5, 6, 8, 9].**

## Рівень вітаміну D в крові: що впливає на оцінку?

Різноманітні метаболіти вітаміну D значно відрізняються за своєю біологічною активністю. Одним із важливих факторів, що визначають біологічну активність метаболітів вітаміну D, є їх спорідненість із VDR, найвища вона в 1,25-(OH)2D3. Спорідненість усіх інших метаболітів значно нижча; тому концентрації метаболітів у крові суттєво відрізняються. У людей, які не приймають добавки, концентрація 1,25-(OH)2D3 зазвичай перебуває в низькому пікомольному діапазоні, тоді як рівень 25-OHD може досягати 100-200 нмоль/л. З огляду на наявність численних метаболітів та їхню різну біологічну активність, виникає запитання: яке лабораторне дослідження є найкращим для оцінки статусу вітаміну D у людини?

- 25-OHD є найпоширенішим метаболітом вітаміну D у кровообігу, також сироватковий 25-OHD пов'язаний із клінічними результатами, такими як мінералізація кісток, ризик переломів, ризик падіння, смертність від усіх причин і серцево-судинні події.

- 25-OHD має тривалий період напіввиведення (2-3 тиж), рівні 25-OHD у сироватці крові дуже мало змінюються протягом коротких періодів часу.

- Уміст 25-OHD являє собою суму споживання вітаміну D з їжею і синтезу у шкірі. Рівні 25-OHD у сироватці значуще залежать як від впливу сонця, про що свідчать сезонні коливання його рівнів, так і від прийому добавок із вітаміном D.

- 25-OHD також може бути кращим маркером здатності тканин продукувати повні 1,25-(OH)2D аутокринні/паракринні вітамін-D сигнали у відповідь на клітинно-специфічні стимули. Вважають, що вироблення 1,25-(OH)2D у позаниркових тканинах більшою мірою залежить від концентрації 25-OHD у крові, ніж цей процес у нирках.

- Чинні керівництва одноставно не рекомендують використовувати показник сироваткового рівня 1,25-(OH)2D3 у рутинній оцінці статусу вітаміну D, а лише в контексті набутих або спадкових розладів обміну вітаміну D і фосфатів, таких



як хронічна хвороба нирок, спадкові розлади втрати фосфатів, онкогенна остеомаліяція, псевдовітамін D-дефіцитний рахіт, вітамін D-резистентний рахіт, а також хронічні захворювання, що супроводжуються утворенням гранулом, такі як саркоїдоз і деякі лімфоми [1-4, 6, 7].

**Актуальні керівництва рекомендують використовувати для оцінки статусу вітаміну D у пацієнтів, які мають ризик його дефіциту, рівень 25-ОНД у сироватці крові, визначений за допомогою надійної методики [1-4, 6, 7, 10].**

На жаль, методики для визначення 25-ОНД потребують удосконалень. Потрібно враховувати такі стани, як вагітність, терапія естрогеном або ниркова недостатність, за яких автоматичні імунологічні аналізи часто не можуть правильно кількісно визначити вміст 25-ОНД; також зв'язок між рівнем 25-ОНД і кістковими, серцево-судинними наслідками для темношкірих та білошкірих осіб різний.

Зважаючи на суперечливі дані, низка професійних асоціацій рекомендують не загальний скринінг, а контроль рівня 25-ОНД особам із визначеними станами: ризиком дефіциту вітаміну D, у тому числі особам із рахітом, остеопорозом, остеомаліяцією, хронічною хворобою нирок, печінковою недостатністю, синдромами мальабсорбції, гіперпаратиреозом і розладами, що супроводжуються утворенням гранулом. Крім того, визначити рівень 25-ОНД рекомендовано пацієнтам, які приймають ліки, що впливають на метаболізм вітаміну D (протиепілептичні засоби, ліки від ВІЛ та протигрибкові препарати), а також людям похилого віку з падіннями та нетравматичними переломами в анамнезі. Розглядається рекомендація щодо прийняття окремих граничних значень для представників негроїдної раси, оскільки вони мають конституціонально нижчу концентрацію 25-ОНД чез нижчу концентрацію DBP [1-4, 6, 7].

#### Висновки

Лікар будь-якої спеціальності має можливість виявити та лікувати дефіцит вітаміну D. У клінічній практиці потрібно враховувати деякі аспекти [1].

#### ✓ Лабораторні:

- методики визначення рівня 25-гідроксिवітаміну D у багатьох лабораторіях не стандартизовані, тому лікарям потрібно брати до уваги, що діагностична неповноцінність досліджень вмісту 25-ОНД може бути наслідком виключно змінної продуктивності імуноаналізів, а не біологічних причин, при цьому середня різниця результатів становить 25-35% за концентрацій від 20-75 нмоль/л (згідно з результатами DEQAS) [1, 9];

- ведення пацієнтів із застосуванням загального порогового значення (75 нмоль/л) до результатів, отриманих у лабораторіях із нестандартизованими методиками, призводить до помилкової оцінки стану пацієнтів і невідповідних терапевтичних рішень, тому варто проводити діагностику та моніторинг D-дефіциту в лабораторіях, які дотримуються стандартів якості лабораторного процесу.

#### ✓ Клінічні:

- у представників негроїдної раси концентрація 25-ОНД є значно нижчою порівняно з особами європеїдної раси без суттєвої різниці в ПТГ, що потребує застосування для темношкірих іншого (нижчого) порогового значення вмісту 25-ОНД;

- оцінка поліморфізмів ключових білків, що впливають на метаболізм вітаміну D і концентрації його метаболітів (DBP, 7-дегідрохолестерин-синтазу VDR), може бути корисною для коригування лікування осіб із недостатньою відповіддю на прийом вітаміну D;

- порівняння результатів у таких популяціях, як діти, вагітні жінки, пацієнти на гемодіалізі чи пацієнти відділень інтенсивної терапії, залишається проблематичним.

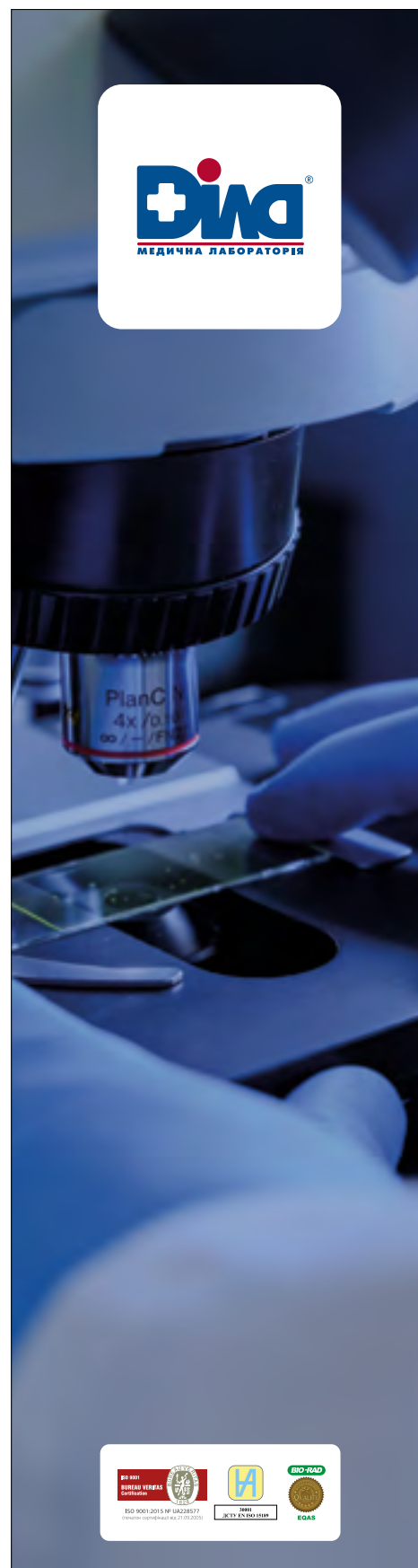
**Нові маркери статусу вітаміну D (VMR-співвідношення рівнів 25-ОНД і 24,25-дигідроксिवітаміну D, біодоступний 25-ОНД [25-ОНД не зв'язаний із DBP] і вільний 25-ОНД [циркулюючий 25-ОНД, не зв'язаний ні з DBP, ні з альбуміном]) можуть вплинути на те, як ми оцінюватимемо статус вітаміну D у майбутньому [1].**

#### Література

- Assessment of vitamin D status – a changing landscape Markus Herrmann, Christopher-John L. Farrell, Irene Pusceddu, Neus Fabregat-Cabello and Etienne Cavalier 2016 <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2016-0264/html>
- Діагностика, профілактика та лікування дефіциту вітаміну D у дорослих: Консенсус українських експертів 2023 <https://pjs.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/368/407>
- Endocrine Society 2024 (США): <https://academic.oup.com/jcem/article/109/8/1907/7685305?searchresult=1>
- Центрально-європейські рекомендації 2022: Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. Nutrients 2022, 14 (7), 1483; <https://doi.org/10.3390/nu14071483> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35406098/>
- Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей. Стан проблеми у світі та Україні <https://med-expert.com.ua/journals/wp-content/uploads/2021/07/08.pdf>
- Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland – Recommendations of the Polish Society of

Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies – 2018 Update <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29904370/>

- European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders (PARAT 2021) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34863037/>
- Vitamin D and pediatric bone health: Important information and considerations for the pediatric orthopaedic surgeon Fatima Bouftas, BS1, Clarabelle DeVries, MD2 [https://www.researchgate.net/publication/379556517\\_Vitamin\\_D\\_and\\_Pediatric\\_Bone\\_Health\\_-\\_Important\\_information\\_and\\_Considerations\\_for\\_the\\_Pediatric\\_Orthopaedic\\_Surgeon](https://www.researchgate.net/publication/379556517_Vitamin_D_and_Pediatric_Bone_Health_-_Important_information_and_Considerations_for_the_Pediatric_Orthopaedic_Surgeon)
- Сучасні погляди на метаболізм та біологічні ефекти вітаміну D // Ткач С.М., Паньків В.І., Паньків І.В. – Міжнародний ендокринологічний журнал. 2022;18(2):109-117.
- Bobryk M. (2023) Vitamin D status in persons with insulin resistance, Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery, (2), pp. 23-27. doi: 10.30978/CEES-2023-2-23.



## Вітамін D (25-гідроксикальциферол)



Висока точність і специфічність визначення вітаміну D



Дослідження методом CLIA



Можливість використання мікро об'ємів сироватки



Діагностика для різних вікових груп, зокрема немовлят



Референси відповідають Консенсусу українських експертів, 2023р\*



Інформаційний матеріал підготовлено ТОВ «МЛ «ДІЛА» виключно для лікарів та не підлягає доведенню до відома інших осіб.

Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2015 № UA229861 від 11.11.2020. Ліцензія на медичну практику МОЗУ АД № 07280 від 22.11.2019. Аттестат про акредитацію відповідно до ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189:2012, IDT) № 30001 від 04.09.2020. Акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ МЗ № 014792 від 27.02.2020.

Гаряча лінія для лікарів:  
0 800 752 180



dila.ua



\*Консенсус українських експертів, 2023 р.  
Діагностика, профілактика та лікування дефіциту вітаміну D у дорослих.

Реклама



# Оптимізація терапії левотироксином при веденні субклінічного гіпотиреозу у вагітних

Під час нормальної вагітності відбуваються численні значні зміни в метаболізмі та гомеостатичній регуляції, у тому числі в ендокринній, імунній системі та сталості внутрішнього середовища. У цей період особливо помітними є модифікації в осі гіпоталамус–гіпофіз–щитоподібна залоза (hypothalamic-pituitary-thyroid, HPT), які можуть демаскувати недіагностовану гіпофункцію щитоподібної залози (ЩЗ) або спричинити загострення наявної тиреоїдної патології. Крім того, мінливість функції осі HPT під час вагітності ускладнює контроль рівнів гормонів ЩЗ, необхідний для мінімізації ризику несприятливих наслідків вагітності для матері та плода. У статті йдеться про клінічні та терапевтичні проблеми, пов'язані з гіпотиреозом під час вагітності, переважно – про субклінічний гіпотиреоз (СКГ), з практичними міркуваннями щодо оптимального застосування левотироксину (levothyroxine, LT4), що все ще є наріжним каменем фармакологічного втручання в цих пацієнтів.

**Ключові слова:** левотироксин, субклінічний гіпотиреоз, вагітність, титрування дози.

## Актуальна клінічна проблема – ведення вагітних із гіпотиреозом

### Зміни функції ЩЗ під час вагітності

Плід, що розвивається, приблизно до 20-го тиж гестації не може синтезувати необхідну кількість гормонів ЩЗ і протягом ранніх термінів вагітності отримує їх з організму матері. Це досягається в основному за рахунок змін гормональної функції в жінки. Хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) є структурним аналогом тиреотропного гормону (ТТГ) і чинить деяку агоністичну дію на рецептори до ТТГ.

Значно підвищений рівень ХГЛ у період зачаття і приблизно до кінці 1-го триместру безпосередньо призводить до збільшення вироблення гормонів ЩЗ матері, незважаючи на деяке зниження рівня ТТГ. Крім того, підвищення рівня естрогену зумовлює збільшення материнського пулу тироксин-зв'язувального глобуліну, що може призвести до підвищення загальних рівнів тироксину (T4) і трийодтироніну (T3).

### Діагностика СКГ під час вагітності

Як і в інших ситуаціях, діагноз СКГ під час вагітності ґрунтується на визначенні рівня ТТГ, що перевищує верхню межу референтного діапазону, з рівнями T4 у межах норми. Ураховуючи описані вище зміни у фізіології, для визначення нормального діапазону рівня ТТГ потрібні різні порогові значення для кожного триместру окремо. Керівництво Європейської тиреоїдної асоціації (European Thyroid Association, ETA) щодо ведення СКГ, опубліковане в 2014 р., рекомендує такі верхні граничні значення рівня ТТГ – 2,5; 3,0 і 3,5 мМО/л для 1-го, 2-го і 3-го триместру відповідно. У рекомендаціях Американської тиреоїдної асоціації (American Thyroid Association, ATA), опублікованих трьома роками пізніше, наголошується на необхідності встановлення референтних діапазонів рівнів ТТГ на основі даних, отриманих від місцевого населення, і цитується низка

когортних досліджень із різних регіонів, які можуть бути корисними для цієї мети. Якщо місцевий референтний діапазон рівнів ТТГ недоступний, керівництво пропонує встановити верхню межу нормального вмісту ТТГ на рівні «приблизно 4 мМО/л» для 1-го триместру з «пом'якшенням» у бік звичайної верхньої межі для не вагітних для наступних триместрів. Такий підхід узгоджується зі спостереженнями про те, що нижній і верхній порогові значення рівня ТТГ протягом 1-го триместру зазвичай можуть бути знижені на 0,4 і 0,5 мМО/л відповідно. Ця настанова також наголошує на необхідності враховувати інші фактори, що впливають на діагностичну інтерпретацію визначених рівнів ТТГ, серед яких не останнє місце посідають маса тіла / ожиріння, етнічна приналежність і географічне положення.

Королівський коледж акушерів і гінекологів (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) у Великій Британії наразі переглядає власні настанови з цього питання. RCOG підготував проект настанови для обговорення. Хоча це не остаточний документ, він становить інтерес, тому що в його останній публікації (2023) враховано найсучасніші клінічні дані в порівнянні з іншими настановами, описаними вище.

### Рекомендації в цьому документі подібні до таких ATA 2017, згідно з якими протягом усієї вагітності можна використовувати верхню межу рівня ТТГ 4 мМО/л.

Автори підтримують прагматичний підхід, прийнятий у рекомендаціях ATA та RCOG, який базується на більш актуальних даних, ніж попередні настанови ETA.

### Як часто спостерігається гіпотиреоз під час вагітності?

Точне визначення справжньої поширеності СКГ під час вагітності було ускладнене відмінностями в діагностичних критеріях

і використанням різних порогових значень рівня ТТГ. У рекомендаціях ETA 2014 зазначають, що поширеність СКГ у вагітних сягає 2,5%. За результатами спостережень, отриманими в окремих великих когортах у різних країнах, поширеність СКГ під час вагітності перебуває в діапазоні від 1,6% до 11,3%. Інші звіти описують набагато вищу поширеність СКГ серед місцевого населення, наприклад 16% у високогірному регіоні Колумбії.

### Дефіцит йоду, більш поширений, як правило, у гірських регіонах, є основною причиною захворювань ЩЗ як під час вагітності, так і в інші періоди.

У систематичному огляді 63 клінічних досліджень було виявлено, що в разі використання 97,5-го перцентилі рівня ТТГ як верхньої межі нормального референтного діапазону поширеність СКГ становила 3,5%. Для ілюстрації тягаря СКГ під час вагітності, виходячи з такого показника поширеності, 143 150 із 4,09 млн немовлят, народжених в Європейському союзі у 2021 р., народилися в матерів із СКГ.

### СКГ і несприятливі наслідки вагітності

Систематичні огляди та метааналізи пов'язують СКГ із підвищеним ризиком численних несприятливих наслідків вагітності / неонатального періоду, таких як: викидень / втрата вагітності; відшарування плаценти; неонатальна смерть / перинатальна смертність; передчасний розрив плодових оболонок; прееклампсія або гіпертензивні розлади у вагітних; передчасні пологи; гестаційний діабет; низька вага при народженні або нейрокогнітивні порушення в дитини.

СКГ сам по собі, без аутоімунної тиреоїдної патології, може підвищувати ризик несприятливих наслідків вагітності, як показало дослідження за участю 2135 вагітних жінок із негативними результатами дослідження на тиреоїдні аутоантитіла, де рівень

ТТГ 4-10 мМО/л асоціювався з підвищенням індексу пульсації матки (маркер несприятливого результату вагітності), ризику прееклампсії та малої для гестаційного віку маси немовляти.

Однак антитиреоїдні антитіла, які часто виявляють під час вагітності, можуть бути пов'язані з тиреоїдитом і пригніченням здатності збільшувати синтез гормонів ЩЗ під час вагітності. Вагітні жінки з антитиреоїдними антитілами мають підвищений ризик безпліддя, викидня чи інших ускладнень вагітності або розвитку дисфункції ЩЗ згодом.

У двох із цих досліджень несприятливі результати спостерігали в жінок з антитиреоїдними антитілами, які не мали характерного для гіпотиреозу рівня ТТГ. Наприклад, велике ретроспективне дослідження 16876 вагітностей виявило, що підвищені рівні антитиреоїдних антитіл є прогностичною ознакою низки несприятливих результатів вагітності незалежно від статусу гормонів ЩЗ. Подібним чином дослідження, проведене за участю 100 вагітних жінок із викиднем в анамнезі, показало, що титр антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) передбачає ризик викидня, але гіпотиреоїдний статус, у порівнянні з еутиреоїдним, – ні (ризик був найвищим у жінок з антитиреоїдними антитілами і одночасним підвищенням рівня ТТГ).

### Доказова терапія субклінічного гіпотиреозу у вагітних

#### Коли призначати левотироксин

Недавній (2022) метааналіз 9 досліджень показав, що призначення LT4 під час вагітності знижує ризик передчасних пологів, викидня, післяпологи кровотечі та низької ваги немовля при народженні. Загалом доказова база свідчить про користь застосування LT4 жінками із СКГ щодо результатів вагітності.

У таблиці узагальнені ключові настанови щодо терапевтичного використання LT4 у вагітних жінок із СКГ. Європейське керівництво 2014 року (ETA) рекомендує лікувати СКГ, що виник до зачаття або під час вагітності, за допомогою LT4, хоча також визнає, що СКГ та його лікування залишаються предметом дискусій.

Американська настанова (ATA) 2017 року рекомендує призначати LT4 жінкам із позитивним результатом тесту на АТ-ТПО і рівнем ТТГ >2,5 мМО/л і пропонує розглянути необхідність застосування LT4 для АТ-ТПО-позитивних жінок із рівнем ТТГ від 2,5 мМО/л до верхньої межі референтного діапазону для конкретного триместру. Якщо у вагітної жінки із СКГ тест на АТ-ТПО негативний, лікування LT4 рекомендовано за рівня ТТГ >10 мМО/л і може бути розглянуто, якщо рівень ТТГ становить від 2,5 мМО/л до верхньої межі референтного діапазону для конкретного триместру.

Рекомендації щодо терапевтичного використання LT4 у вагітних жінок із СКГ із проекту настанови RCOG 2023 подібні до таких ATA 2017. Жодна з настанов не підтримує терапевтичне застосування LT4 у АТ-ТПО-негативних жінок із рівнем ТТГ у межах референтного діапазону для вагітних.

Важливо зазначити, що поточні керівні принципи лікування в цій галузі не підтримують використання альтернативних препаратів тиреоїдних гормонів (наприклад, T3 або висушених екстрактів ЩЗ). Замісна гормональна терапія LT4 є основою фармакологічного втручання при СГ під час вагітності, за необхідності, як і в інших ситуаціях.

### Практичні питання щодо терапевтичного застосування левотироксину у вагітних із субклінічним гіпотиреозом

#### Точність дозування левотироксину

Регулюючими органами в усьому світі LT4 класифікується як «препарат із вузьким терапевтичним індексом», оскільки невелика

Таблиця. Доказова терапія вагітних із СКГ за допомогою левотироксину

	ETA 2014	ATA 2017	RCOG 2023
Хто має отримувати LT4?	Усі жінки із СКГ, що розвинувся до або під час вагітності. Цільовий рівень ТТГ <2,5 мМО/л при застосуванні LT4 у жінок, які планують вагітність (стосується також явного гіпотиреозу)	Жінки з АТ-ТПО, в яких рівень ТТГ вище референтного діапазону <sup>a, b, c</sup> для конкретного триместру або між 2,5 мМО/л і верхньою межею референтного діапазону для конкретного триместру <sup>a, d</sup> . Жінки без АТ-ТПО, в яких рівень ТТГ >10 мМО/л <sup>a, b</sup> або між верхньою межею референтного діапазону для конкретного триместру та 10 мМО/л <sup>a, d</sup> . Жінки, які застосовують допоміжні репродуктивні технології (лікування до рівня ТТГ <2,5 мМО/л) <sup>b</sup> . Цільовий рівень ТТГ <2,5 мМО/л при застосуванні LT4 у жінок, які планують вагітність (стосується також явного гіпотиреозу) <sup>d</sup>	Цільовий рівень ТТГ <2,5 мМО/л для вагітних із тяжким СКГ (ТТГ >10 мМО/л). Розгляньте призначення LT4 у жінок, в яких СКГ розвинувся під час вагітності. Розгляньте можливість призначення LT4 до зачаття жінкам із СКГ, що розвинувся до вагітності, особливо в жінок із АТ-ТПО
Який препарат ЩЗ використовувати?	Усі рекомендації підтримують використання LT4 у вагітних жінок із СКГ. Інші препарати гормонів ЩЗ, такі як висушені екстракти ЩЗ, не рекомендуються		
Рекомендована початкова доза LT4	1,2 мкг/кг/добу	Не наведена (звичайна підтримувальна доза описана як 50 мкг/добу в разі СКГ)	1,0-1,2 мкг/кг/добу (1,6 мкг/кг/добу для жінок із рівнем ТТГ >10 мМО/л)
Рекомендований моніторинг рівня ТТГ	Перевіряйте рівень ТТГ 1 раз на 4-6 тиж протягом 1-го триместру та 1 раз протягом 2-го та 3-го триместрів, регулюючи дозу LT4 за необхідності	Кожні 4 тиж до середини вагітності та принаймні 1 раз приблизно на 30-му тиж вагітності	Тест на ТТГ кожні 4 тиж до 20 тиж та на 28-му тиж вагітності
Після пологів	Поверніться до дози до вагітності, якщо приймали LT4 до вагітності. Повторіть тестування в жінок, в яких СКГ розвинувся під час вагітності, через 6 міс та 1 рік після пологів	Поверніться до дози до вагітності, якщо приймали LT4 до вагітності, перевірте рівень ТТГ через 6 тиж	Якщо ви приймали LT4 до вагітності, поверніться до дози до вагітності через 2 тиж після пологів; інакше припиніть застосування LT4 і перевірте рівень ТТГ через 6 тиж після пологів

**Примітки.** <sup>a</sup> – сюди можуть увійти пацієнти з явним гіпотиреозом або СКГ залежно від рівня вільного T4, але в настановах представлені в рамках рекомендацій щодо лікування СКГ; <sup>b</sup> – наполеглива рекомендація; <sup>c</sup> – якщо референтні діапазони рівня ТТГ для місцевого населення недоступні, у 1-му триместрі можна використовувати верхню межу 4 мМО/л (ATA і RCOG) або зменшити нижню межу нормального діапазону на 0,4 мМО/л і верхню межу – на 0,5 мМО/л (ATA); <sup>d</sup> – слабка рекомендація.



зміна дози спричиняє набагато більший ступінь біологічної реакції. Ця класифікація потребувала адаптації рецептур препаратів LT4 для забезпечення точнішої частки активного інгредієнта відповідно до заявленої дози, більшої стабільності (довшого терміну придатності) та суворіших критеріїв для встановлення біоеквівалентності з іншими препаратами LT4.

**Високий ступінь точності дозування LT4 має вирішальне значення під час вагітності, щоб забезпечити оптимальний захист плоду, що розвивається. Імовірно, це особливо стосується лікування СКГ, де добові дози LT4 є відносно низькими порівняно з випадками явного гіпотиреозу.**

Наприклад, середня доза LT4, призначена вагітним жінкам із СКГ у когорті Великої Британії, становила 50 мкг (тобто половина когорти отримувала менше цієї дози). У медичній літературі, залежно від рівня ТТГ, пропонується початкова доза 25-75 мкг/добу з подальшим її коригуванням у разі необхідності відповідно до контролю рівня ТТГ. Доза LT4 може збільшуватися на 50-70% від початкового значення на ранніх стадіях вагітності у жінок із СКГ, хоча збільшення може бути й меншим або його може не бути взагалі. Відповідно, у значній частині вагітних жінок із СКГ титрування дози LT4 буде здійснюватися в межах цього низького діапазону доз.

Низка препаратів LT4 у формі таблеток містять діючу речовину в кількості 25; 50; 75 або 100 мкг. Це означає, що невеликі коригування дози неможливі без розламування таблеток або переходу на іншу форму. Були спостереження про надмірне застосування LT4 після переходу з однієї марки LT4 на іншу, а групи експертів з Європи та США дійшли висновку, що пацієнти мають продовжувати приймати препарат однієї марки LT4, якщо це можливо. Інші форми LT4 мають проміжні дозування, забезпечуючи кроки титрування 25; 38; 50; 63; 75; 88 і 100 мкг за допомогою однієї таблетки LT4, що, імовірно, задовольнить потреби більшості вагітних жінок із СКГ. Пропорційність різниці дози між цими таблетками означає, що фактичну титровану дозу LT4 можна скласти з будь-якої комбінації таблеток із різним вмістом діючої речовини без втрати точності дозування. Аналіз реальних даних показав, що, незважаючи на збільшення кількості спонтанних повідомлень про побічні ефекти під час переходу на нову формулу, рівень інформування про побічні ефекти знизився до рівня, що передував переходу, протягом приблизно 1 року після зміни препарату. Доступність більшої кількості дозувань для персоналізації титрування LT4 відповідає концепції прецизійної медицини, яка все частіше використовується для лікування захворювань ЩЗ.

Необхідно зазначити, що наведене вище обговорення стосується лікування гіпотиреозу в дорослих. Європейське маркування для препаратів LT4 містить рекомендації щодо дозування в мкг/добу для цієї групи населення, і ми дотримуємося тієї самої норми. Рекомендації щодо дозування LT4 для дітей або новонароджених із вродженим гіпотиреозом можуть бути надані в інших одиницях, таких як мкг/кг/добу або мкг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла. Обговорення таких груп пацієнтів виходить за рамки цього огляду.

#### Перешкоди для оптимальної доставки левотироксину

Застосовувати препарати LT4 не зовсім просто (їх треба приймати натщесерце за півгодини до першого вживання їжі), і вони сприятимуть поліпшенню наслідків вагітності, лише якщо застосовувати його відповідно до інструкцій. У ретроспективному обсерваційному дослідженні (17 281 вагітність в Іспанії, що становили 92% усіх вагітностей у регіоні протягом періоду дослідження) вивчали прихильність вагітних жінок до терапії. З 1129 випадків вагітності, що супроводжувалися гіпотиреозом, 99% мали субклінічну його форму. Лише 54% із 568 жінок, які отримували препарат LT4 у цій когорті, продемонстрували високу прихильність до терапії (що визначається як отримання >80% призначених доз

LT4). У жінок із високою прихильністю спостерігали кращий контроль рівня ТТГ порівняно з жінками, які продемонстрували нижчий рівень прихильності. Інші дані свідчать про те, що існує проблема низької прихильності до застосування LT4 під час вагітності, ускладненої гіпотиреозом, загалом.

У когорті з 644 вагітних жінок із СКГ у Великій Британії, яким було призначено LT4, середня кількість виписаних рецептів LT4 під час вагітності становила лише 4, а 17% пацієнок отримали лише 1 рецепт. Більша частина жінок (54%) ніколи не коригували дозу, і лише половина отримувала LT4 протягом принаймні 80% вагітності. Невідомо, чим це недостатнє керування лікуванням LT4 було спричинено: неоптимальною прихильністю пацієнтів, клінічною інерцією з боку медичних працівників або тим і іншим.

Опитування, проведене у США в 2021 р., показало, що 45% із 64 вагітних жінок із гіпотиреозом (явним або СКГ) не вважали, що їхній лікар пояснив ризики гіпотиреозу для вагітності або потенційні переваги застосування LT4, які важливі для оптимізації прихильності. Дві

третини цих жінок також висловили занепокоєння з приводу додаткового тягаря терапії LT4. Аналіз даних США показав, що останнє визначений показник рівня ТТГ відповідав рекомендаціям ATA 2017 лише приблизно в половині (53%) з 2340 вагітних жінок із гіпотиреозом, 24% отримували недостатнє лікування, а 23% ніколи не визначали рівень ТТГ під час вагітності. Під час опитування в США у 2019 р. було виявлено значні відмінності між медичними працівниками у веденні вагітних жінок із СКГ. Ці спостереження підкреслюють важливість регулярного моніторингу рівня ТТГ на початку та в середині вагітності з відповідним коригуванням дози LT4, якщо таке лікування проводиться, як детально описано в рекомендаціях.

#### Висновки

Систематичні огляди і метааналізи надають переконливі докази того, що неконтрольований СКГ пов'язаний із підвищеним ризиком несприятливих наслідків вагітності. Доказова база також свідчить про те, що застосування LT4, оптимізоване для контролю рівня ТТГ у межах специфічних для вагітності референтних

діапазонів, знижує ці ризики. Поточні рекомендації забезпечують чітку схему лікування левотироксину вагітних жінок із СКГ, особливо з високим рівнем ТТГ або наявністю АТ-ТПО. Субоптимальна прихильність до лікування LT4 є звичайним явищем. Важливо, щоб пацієнти приймали LT4 правильно і щоб медпрацівники вели цих пацієнтів відповідно до чинних рекомендацій щодо лікування. Титрування дози левотироксину для більшості пацієнтів цієї популяції відбувається в діапазоні доз LT4 від 25 мкг до 75 мкг/добу. LT4 є препаратом із вузьким терапевтичним індексом, і невеликі варіації дози можуть спричинити клінічно значущу зміну статусу ЩЗ. Новіші препарати LT4, розроблені для забезпечення точнішого і постійного дозування і з широким асортиментом вмісту LT4 у таблетках, можуть полегшити точне титрування дози LT4 для цих пацієнтів.

Gotwald-Hostalek U., Kahaly G.J. Optimizing levothyroxine treatment for subclinical hypothyroidism during pregnancy. Curr Med Res Opin. 2024 Jan;40(1):43-49. doi: 10.1080/03007995.2023.2276120.

Підготувала к. мед. н. Світлана Опімах



# 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 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% речовини 25 мкг або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг; допоміжні речовини: маніт (Е 421), крохмаль кукурудзяний, желатин, натрію кроскармелоза, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. Код АТХ Н03А А01. **Клінічні характеристики. Показання.** Сінторікс 25–200 мкг • Лікування доброякісного еутиреоїдного зоба. • Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба, залежно від рівня гормону в післяопераційний період. • Як заміна терапії 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 левотироксину і антигіретичними 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 приймають 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 блистері. **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



# Метформін у профілактиці діабету: оновлення доказової бази

**Діагноз «цукровий діабет (ЦД) 2 типу» змінює життя, потребує пожиттєвої медичної допомоги, зумовлює необхідність усвідомлювати і приймати пов'язані із захворюванням ризики несприятливих віддалених ускладнень, а також фінансові та інші наслідки [1]. Саме тому ведення пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку ЦД 2 типу має здійснюватися з урахуванням значених проблем і, водночас, без їх стигматизації. За останні роки було накопичено доволі доказів того факту, що так званий «предіабет» пов'язаний із підвищеним довгостроковим ризиком смерті або серцево-судинних захворювань (ССЗ) порівняно з особами з нормальною регуляцією рівня глюкози, особливо цей ризик стосується тих, хто вже має атеросклеротичні ССЗ [2, 3]. Це пояснює зростаючий інтерес до більш раннього втручання в перебіг дисглікемії, зосереджуючи увагу на періоді до встановлення діагнозу ЦД 2 типу. Сьогодні в 66 країнах світу запобігання ЦД 2 типу або відстрочення його розвитку в пацієнтів групи ризику внесено до показань для застосування метформіну [4].**

**Ключові слова:** предіабет, цукровий діабет 2 типу, метформін, серцево-судинний ризик, гіперглікемія, профілактика діабету, порушення толерантності до глюкози.

Чинні міжнародні рекомендації щодо менеджменту дисглікемії або ризику ССЗ визнають роль метформіну в профілактиці ЦД в певних підгрупах осіб із ризиком розвитку діабету через наявність предіабету / недіабетичної гіперглікемії (табл. 1) [5-7]).

## Рандомізовані дослідження профілактики ЦД за допомогою метформіну в осіб із ПТГ або ГГН

### Ранні рандомізовані дослідження (2015 р. або раніше)

Здатність метформіну запобігати розвитку ЦД спочатку була продемонстрована в невеликих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях у Китаї, в яких оцінювали вплив метформіну на захворюваність ЦД проти плацебо (опубліковано в 1999 [11] і 2001 роках [12]) у популяціях із порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ). У 2003 р. велика (n=3234) Програма профілактики діабету (Diabetes Prevention Program – DPP) у США в осіб із ПТГ та високим нормальним рівнем глюкози в плазмі натще (ГПН) надала остаточні докази на підтримку можливої профілактики діабету за допомогою метформіну [14].

Інші рандомізовані дослідження, у тому числі DPP в Індії (за участю осіб із ПТГ, в якому метформін порівнювали зі стандартними порадами щодо модифікації способу життя або інтенсивних втручань у спосіб життя; опубліковане у 2006 р.) [33], дослідження CANOE у Канаді (метформін + низькі дози тіазолідиніону порівняно з плацебо; опубліковане в 2010 р.) [34], а також дослідження у Пакистані (метформін в порівнянні зі стандартними порадами щодо модифікації способу життя; опубліковане в 2012 р.) [35] також продемонстрували, що метформін достовірно запобігає розвитку ЦД 2 типу.

### Субгруповий аналіз програм профілактики ЦД 2 типу

Метформін поліпшує стимульований інсуліном метаболізм глюкози в осіб із недіабетичною гіперглікемією [36, 37], що породжує логічне запитання: чи не маскувало короткочасне фармакологічне зниження рівня глюкози наявність ЦД 2 типу в групі метформіну? Аналіз DPP показав, що зниження ризику виникнення ЦД при застосуванні

метформіну змінилося з 31% (наприкінці лікування метформіном) до -25% (після 1-2-тижневого періоду вимивання) [15]. Відповідно, більша частина впливу метформіну на нові випадки захворюваності на ЦД 2 типу не була зумовлена його антигіперглікемічним ефектом, що маскував основний діабетичний стан.

Інший важливий аналіз оцінював вплив 19 клінічних параметрів, визначених на початку дослідження, на ймовірність прогресування ПТГ до ЦД 2 типу або відновлення нормальної толерантності до глюкози (НТГ) [17]. Прогнози щодо зміни глікемічного статусу для груп метформіну і груп інтенсивної модифікації способу життя (ІМСЖ) загалом відрізнялися:

- вік, активне куріння, попередній діагноз синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), сімейний анамнез ЦД та низька прихильність до лікування були предикторами прогресування діабету лише в групі метформіну;
  - фізична активність >150 хв/тиж була предиктором прогресування ЦД лише в групі ІМСЖ;
  - вищий рівень ГПН і тригліцеридів був предиктором прогресування ЦД як у групі метформіну, так і в групі ІМСЖ.
- Предиктори відновлення НТГ:
- чоловіча стать, вища освіта і нижчий систолічний артеріальний тиск були предикторами відновлення НТГ лише у групі метформіну;
  - нижчий рівень ГПН, тригліцеридів і прогнозованого за віком відновлення НТГ були предикторами відновлення НТГ як у групі метформіну, так і у групі ІМСЖ (жоден базовий параметр не передбачав відновлення НТГ лише при ІМСЖ).

Вплив метформіну на серцево-судинні фактори ризику в DPP був помірним, більший ефект спостерігали у групі ІМСЖ [18,19]. Проте рандомізація на прийом метформіну була пов'язана з достовірним зниженням частоти розвитку метаболічного синдрому під час дослідження (на -17%; [p=0,03], знову ж таки з більшим ефектом при ІМСЖ [-41% [p<0,001]] [19]. Загалом у дослідженні вплив на серцево-судинні фактори ризику був зумовлений (особливо

несприятливими) змінами глікемічного статусу та рівня тригліцеридів [21, 38].

**Як метформін, так і ІМСЖ знижували рівень атерогенних малих ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тоді як тільки метформін підвищував рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) [20].**

У групі метформіну спостерігали поліпшення рівнів некласичних серцево-судинних маркерів ризику, зокрема аланінамінотрансферази (АЛТ) [22], С-реактивного білка (СРБ) [23] і тканинного активатора плазміногену (tPA) [23]. Позитивні зміни рівнів СРБ і tPA в DPP спостерігали лише в осіб, в яких не розвивався ЦД 2 типу [24]. Знову ж таки, зміни цих маркерів ризику були здебільшого переважно пов'язані зі втратою ваги. Зрештою, як описано вище, вік впливав на результати досліджуваних методів лікування, але менопаузальний статус у жінок не впливав [27]. Зменшення маси тіла і підвищення фізичної активності також пояснювали підвищення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (ЯЖпЗ), у групі ІМСЖ [28].

Група DPP провела детальний аналіз генетичних варіантів, які вплинули на кінцеві точки дослідження [29]. Зменшення ризику ЦД 2 типу при застосуванні метформіну, але не в інших групах лікування, спостерігали в осіб з однонуклеотидним поліморфізмом (ОП) rs2453583 гена SLC47A1 та rs8065082, в порівнянні з тими, у кого він був відсутній (відношення ризиків (BP) 0,68 [0,54; 0,86] та 0,78 [0,64; 0,96] та rs315978 гена LC22A1 (BP 0,67 [0,47; 0,96]); обидва ці гени кодуєть транспортери метформіну. Наявність rs11086926 у гені ABCC8, який кодує рецептор сульфонілсечовини SUR (BP 0,79 [0,63; 0,98]), також була пов'язана зі зниженим ризиком ЦД 2 типу при застосуванні метформіну. Активне прогресування ЦД 2 типу було пов'язане з ОП rs11086926 гена HNF4a (ядерний фактор гепатоцитів 4a; BP 1,81 [1,35; 2,43]), rs10213440 гена PPARGC1A (транскрипційний коактиватор, що бере участь в енергетичному метаболізмі; BP 1,31 [1,03; 1,66]), rs4424892 гена MEF2A та rs6666307 гена MEF2D (обидва регулятори транскрипції беруть участь у фізіологічній відповіді на фізичне навантаження; BP 1,31 [1,14; 1,80] і 2,15 [1,22; 3,80] відповідно).

В інших дослідженнях несприятливі генетичні оцінки ризику діабету також передбачали підвищений ризик діабету в популяції DPP, але не впливали вагомо на ефекти окремих досліджуваних методів лікування [42-44]. Мутація, раніше пов'язана з посиленням антигіперглікемічної відповіді на метформін (поліморфізм rs11212617 гена ATM), не вплинула на здатність метформіну профілакувати або відстрочувати ЦД 2 типу [45]. Поліморфізм одного нуклеотиду, який, як відомо, пов'язаний з ожирінням (rs2815752 гена NEGR1), був асоційований із тривалою втратою ваги при застосуванні метформіну [46]. В іншому дослідженні було отримано показник генетичного ризику на основі 17 мутацій, які впливають на чутливість до інсуліну: лікування метформіном або ІМСЖ поліпшили індекс чутливості до інсуліну незалежно від рівня цього показника [30].

Нарешті, економічний аналіз витрат, пов'язаних з охороною здоров'я, підтвердив економічну ефективність втручань у DPP [31, 32].

## Пізні дослідження

### Опубліковані дослідження

У 2-річному дослідженні PRELLIM (вплив лінагліптину + метформіну в порівнянні з монотерапією метформіном у пацієнтів із предіабетом) оцінювали переваги додавання інгібітора дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) лінагліптину (або відсутності додаткового лікування) до метформіну + ІМСЖ у популяції зі 144 осіб із ПТГ [47]. Ризик розвитку діабету був вищим у групі метформіну + ІМСЖ (BP 4,0 [1,2; 13,0]), а ймовірність регресії до нормоглікемії була вищою у групі потрійної терапії (BP 3,3 [1,6; 6,8]).

PREVENT-DM – невелике (n=92) дослідження ефективності в умовах реальної клінічної практики за участю латиноамериканських жінок з ожирінням і підвищеним рівнем глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), але без діабету, які проживають у міських умовах у США [48]. Учасниці були випадковим чином розподілені у групи ІМСЖ (на основі DPP та за підтримки фахівців із популяційного здоров'я), метформіну в дозі 850 мг двічі на добу або продовжували отримувати звичайну медичну допомогу протягом року. Середня втрата ваги була більшою у групі ІМСЖ (-4,0 кг), ніж у групі метформіну (-1,1 кг). У цьому невеликому дослідженні не було отримано жодних даних щодо профілактики ЦД 2 типу як такої, але важливість випробування полягає в демонстрації ефективності заходів із профілактики діабету у складних умовах реальної практики.

### Дослідження, що тривають

Незважаючи на вагому доказову базу, дослідження з вивчення ефективності та безпеки метформіну тривають і набирають обертів. Так, метою дослідження Transdiab була оцінка ефективності метформіну проти плацебо щодо зниження ризику ЦД після трансплантації нирки [50, 51]. У Мексиці триває кластерне рандомізоване дослідження оцінки економічної ефективності ІМСЖ з метформіном або без нього за участю 3060 пацієнтів з ожирінням і ПТГ [52]. Іншими незавершеними на момент публікації дослідженнями, метою яких є оцінка частоти розвитку як ЦД 2 типу, так і серцево-судинних кінцевих точок, є дослідження GLINT (Glucose Lowering In Non-diabetic hyperglycemia Trial), VA-IMPACT (Investigation of Metformin in Pre-Diabetes on Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes) та інші [53].

### Обсерваційні дані щодо профілактики діабету за допомогою метформіну в осіб із ПТГ і/або ГГН

#### Оцінка наслідків DPP

Довгострокове епідеміологічне спостереження за популяцією DPP проводилося після закінчення рандомізованого лікування у 88% популяції DPP, які увійшли до дослідження наслідків DPP (DPP Outcomes Study [DPPOS]) [61]. Усім учасникам, які отримували метформін у фазі рандомізації, відповідали критеріям точних рекомендацій для продовження лікування і не потребували змін у лікуванні, на думку їхнього лікаря, було запропоновано продовжити прийом метформіну в дозі 850 мг двічі на добу. Усі учасники додатково модифікували спосіб життя, причому попередньо рандомізовані до групи ІМСЖ отримували додаткову допомогу щодо зміни способу життя. Дослідники DPPOS не надали рекомендацій щодо використання метформіну учасникам, попередньо рандомізованим до групи ІМСЖ. Лікування плацебо було припинено.

Таблиця 1. Діагностичні критерії різних форм предіабету / недіабетичної гіперглікемії

	Глюкоза плазми натще (ммоль/л)	Глюкоза плазми через 2 год після навантаження (ммоль/л)
Нормальна толерантність до глюкози (НТГ)	<100 (<5,6)	<140 (<7,8)
Гіперглікемія натще (ГГН)	100-125 (5,6-6,9)	<200 (11,1)
Ізольована ГГН	100-125 (5,6-6,9)	<140 (<7,8)
Порушена толерантність до глюкози (ПТГ)	<126 (7,0)	140-199 (7,8-11,0)
Ізольована ПТГ	<100 (<5,6)	140-199 (7,8-11,0)
Поєднання ГГН/ПТГ	100-125 (5,6-6,9)	140-199 (7,8-11,0)

**Примітка.** Поріг 5,6 ммоль/л для ГГН застосовується відповідно до настанови Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association – ADA) [5] і Європейської асоціації з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes – EASD) / Європейського товариства кардіології (The European Society of Cardiology – ESC) [6]; нижчий поріг для діагностики ГГН становить 6,1 ммоль/л відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я [7].



Після 10 років загального спостереження (3 роки рандомізованого лікування + 7 років епідеміологічного спостереження [62, 63]) рівень профілактики діабету все ще був достовірно очевидним у групах, які приймали метформін та інтенсивно модифікували спосіб життя. Загальна захворюваність на ЦД 2 типу / 100 людин-років протягом повних 10 років аналізу була найнижчою в групі попередньої ІМСЖ (5,3 [4,8; 5,8]) проти групи попереднього прийому метформіну (6,4 [5,9; 7,1]) або групи плацебо [64].

Результати 15-річного загального спостереження в рамках DPPOS були опубліковані [65], але дані про 22 роки загального спостереження були представлені лише на симпозиумі на конгресі ADA у 2020 р. [66]: ці результати залишаються неопублікованими і сьогодні можуть бути описані лише в загальних рисах [67, 68]. Достовірна ефективність програм профілактики ЦД 2 типу все ще була очевидною при середній тривалості спостереження 15 і 22 роки. Порівняно з особами, які були попередньо рандомізовані у групу плацебо, зниження захворюваності на ЦД у групі попереднього прийому метформіну становило -18% в обидва моменти часу, а у групі попередньої ІМСЖ – -27 і -25% відповідно. Таким чином, довгострокова профілактика діабету можлива як за допомогою метформіну, так і за рахунок ІМСЖ, і, схоже, з часом їхня ефективність певною мірою збігається.

### Профілактика діабету за допомогою метформіну при інших станах, що характеризуються інсулінорезистентністю

#### Гестаційний діабет

Вагітність, ускладнена гестаційним ЦД (ГЦД), значно збільшує 10-річний ризик розвитку ЦД 2 типу в майбутньому [78]. Так, 10-річний ризик розвитку ЦД 2 типу був на 48% вищим у жінок із попереднім ГЦД у групі плацебо DPP [79].

Жінки з ГЦД в анамнезі у групах попереднього прийому метформіну та попередньої ІМСЖ у дослідженні наслідків DPP мали нижчий ризик подальшого розвитку ЦД 2 типу (відносно зниження ризику [B3P] -40 і -35% відповідно проти жінок, які попередньо були у групі плацебо [79]).

Ці довгострокові ефекти були порівнянними з тими, що спостерігалися в попередній, рандомізованій, фазі дослідження. Наразі продовжують вивчати можливість проведення плацебо-контрольованого дослідження, яке оцінюватиме вплив метформіну (порівняно з плацебо) на кінцеві точки здоров'я (у тому числі випадки діабету) у жінок із ГЦД [81].

### Синдром полікістозних яєчників

СПКЯ – інсулінорезистентний стан, який є найпоширенішою причиною ановуляторного безпліддя [82]. Показано, що лікування метформіном зменшує дисліпемію, надмірну вагу та гіперандрогенію, що притаманна СПКЯ, а настанови рекомендують метформін як препарат другої лінії для поліпшення фертильності в цій популяції.

Досі немає інформації про те, чи може метформін запобігати виникненню ЦД 2 типу в жінок із СПКЯ [85]. Кілька обсерваційних досліджень показали достовірний вплив метформіну на зниження ризику майбутнього розвитку ГЦД у жінок із СПКЯ [86, 87].

### Кому потрібно приймати метформін для профілактики діабету? Поточні рекомендації

Вплив європейська настанова (спільна настанова ESC та EASD) [6], гайдлайни ADA [9] і Національного інституту охорони здоров'я і досконалості допомоги Великої Британії (NICE) [88] рекомендують модифікацію способу життя як початкове втручання для зниження надмірного ризику розвитку ЦД. Це узгоджується з добре відомим зв'язком між підвищеним ризиком ЦД 2 типу і надмірною вагою або ожирінням і недостатньою фізичною активністю. Усі люди з ризиком (або діагностованим) ЦД 2 типу, які можуть змінити спосіб життя інтенсивно, мають робити це протягом усього життя.

Рекомендації ADA та NICE підтримують терапевтичне використання метформіну для профілактики діабету за певних обставин, тоді як гайдлайн ESC/EASD не містить рекомендацій щодо фармакологічного лікування недіабетичної гіперглікемії.

Рекомендації щодо використання метформіну загалом відображають висновки DPP, віддаючи перевагу використанню метформіну разом зі зміною способу життя в молодших осіб із вищим індексом маси тіла (ІМТ).

Наголошується на необхідності довгострокового моніторингу безпеки, зокрема на важливості періодичного визначення рівня вітаміну В<sub>12</sub> і функції нирок. У керівництві NICE додатково зазначається, що доказову базу для профілактики ЦД 2 типу було отримано завдяки препарату з негайним вивільненням, але що препарат метформіну зі сповільненим вивільненням / пролонгованої дії нині показаний для профілактики або відстрочки ЦД та може бути корисним для людей, які не можуть добре переносити метформін із негайним вивільненням.

Численні національні та регіональні рекомендації щодо використання метформіну для профілактики ЦД 2 типу узгоджуються з рекомендаціями ADA і NICE (табл. 2).

### Чи достатньо використовується метформін у популяції з недіабетичною гіперглікемією?

Найновіші дослідження показують, що лише невелика частина пацієнтів із недіабетичною гіперглікемією отримує метформін. Наприклад, дослідження, проведене в США, показало, що поширеність предіабету, про який повідомляють самі особи, зростає з 5,1% у 2005-2006 рр. до 7,4% у 2013-2014 рр., із відповідним збільшенням використання метформіну з 2,4 до 8,3% протягом цього періоду [89]. Крім того, у США лише

0,7% дорослих із предіабетом отримували метформін у період між 2005 і 2012 роками [90]. Повідомляється, що лише 1,9% людей із предіабетом та ІМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>, тобто популяція, в якій використання метформіну достатньо сильно аргументоване рекомендаціями, отримували метформін у цьому дослідженні. Подібним чином, третє дослідження в США виявило, що лише 8,1% популяції молодих людей (віком <60 років) із недіабетичною гіперглікемією (рівень HbA<sub>1c</sub> 5,7-6,4%), які мають високий ризик діабету через наявність в анамнезі ГЦД та ІМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>, отримували метформін [91].

У кластерному рандомізованому дослідженні «Обґрунтовані рішення та освіта щодо предіабету» (PRIDE) вивчали результати спільного прийняття рішень щодо варіантів лікування в популяції з 515 осіб, які збиралися вживати заходи з профілактики діабету [92]. Спеціалісти обговорили зміст науково-обґрунтованих засобів клінічного прийняття рішень щодо основних підходів до профілактики діабету. Більшість осіб вибрали ІМСЖ (55%) порівняно з метформіном (9%) або обидва варіанти (15%), тоді як 26% відмовилися від обох методів. Жінки та пацієнти старшого віку з більшою ймовірністю обирали ІМСЖ, тоді як підвищення ІМТ частіше асоціювалося з вибором як ІМСЖ, так і метформіну. Схоже, метформін недостатньо використовується особами, які могли б отримати переваги від його прийому.

### Підсумки та висновки

Таким чином, потенціал метформіну відстрочити розвиток або запобігти виникненню нових випадків ЦД 2 типу в осіб із ПТГ безсумнівно доведено численними рандомізованими контрольованими дослідженнями. ІМСЖ була дещо ефективнішою за метформін у запобіганні діабету в DPP та інших дослідженнях, хоча ефективність

цих двох методів була порівнянною в наймолодшій віковій категорії та групі з найвищим ІМТ в основному аналізі рандомізованої фази DPP [14]. Відповідно, довгочасне підтримання поліпшеного способу життя треба пропонувати всім, хто має ризик ЦД, але рекомендації підтверджують роль метформіну в осіб, для яких втручання у спосіб життя є неефективним або непрактичним, особливо в разі вираженого ожиріння [8]. Таким чином, лікарі та люди з недіабетичною гіперглікемією мають приймати індивідуальні та спільні рішення про те, чи підходить лікування метформіном кожній окремій особі.

Важливо, що клінічно та статистично значущі рівні профілактики ЦД спостерігалися через два десятиліття після припинення рандомізованого лікування в DPP/DPPOS у людей, спочатку рандомізованих або на ІМСЖ, або на метформін, порівняно з тими, хто спочатку був рандомізований на прийом плацебо. Відносно зниження ризику ЦД 2 типу у групі попереднього прийому метформіну залишалося незмінним через 10 і 15 років і через 22 роки спостереження і становило -18%. Ці висновки були особливо помітними, оскільки підтримання DPP-рандомізованого лікування не потребувало жодних зусиль під час DPPOS (хоча відповідним пацієнтам у групі метформіну було запропоновано продовжити лікування). Ці дані свідчать про доцільність тривалої профілактики діабету за допомогою метформіну.

Список літератури – у редакції.

Підготувала Ганна Кирпач

Адаптовано з Hostalek, U., & Campbell, I. (2021). Metformin for diabetes prevention: update of the evidence base. *Current Medical Research and Opinion*, 37(10), 1705-1717. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1955667>

Спонсор (рік)	Рекомендації щодо використання метформіну
ADA [9]	Розгляньте можливість додавання метформіну додатково до модифікації способу життя, особливо тим, хто має ІМТ $\geq 35$ кг/м <sup>2</sup> , вік <60 років і ГЦД в анамнезі. Періодично перевіряйте рівень вітаміну В <sub>12</sub> , особливо за наявності анемії або периферичної нейропатії
ESC/EASD [6]	Настанова містить рекомендації щодо зміни способу життя для зменшення ризику розвитку ЦД 2 типу та серцево-судинного ризику в осіб із предіабетом або ЦД, але водночас у ній відсутні рекомендації щодо фармакологічного втручання в осіб із недіабетичною гіперглікемією
NICE [87]	Використовуйте клінічне судження стосовно доцільності додавання метформіну до (продовження підтримання) модифікації способу життя для осіб, в яких рівень HbA <sub>1c</sub> підвищується, незважаючи на спроби змінити спосіб життя, або для тих, хто не може дотримуватися рекомендацій зі зміни способу життя. Розгляньте метформін у цих випадках, особливо якщо ІМТ становить $\geq 35$ кг/м <sup>2</sup> . Ретельно обговоріть потенційні ризики та переваги, зокрема можливий довочасний характер лікування. Спробуйте приймати метформін протягом 6-12 міс і припиніть, якщо глікемічний статус не поліпшиться. Проводьте моніторинг функції нирок перед початком застосування і періодично (принаймні двічі на рік) під час використання метформіну

# Діаформін® SR

Контролюй діабет ВЧАСНО!



- Рекомендований для застосування в предіабеті<sup>1</sup>
- Доведена біоеквівалентність<sup>3</sup>
- Крайці переносимість<sup>4</sup> та комплаєнс<sup>2</sup>
- Включено в реєстр «Доступні ліки» в дозуванні 500 мг і 1000 мг — БЕЗ ДОПЛАТИ<sup>5</sup>



**СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДІАФОРМІН® SR (DIAFORMIN SR).** Склад: дієча речовина: метформін; Лікарська форма: Таблетки пролонгованої дії. Фармакологічна група: Пероральні гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Біоїміда. Код АТХ А10B A02. **Показання.** Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату, будь-який тип гострого метаболічного ацидозу, діабетична прекома, ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин: декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем. **Особливості застосування:** Комбінації, які не рекомендують застосовувати: алкоголь, йодовмісний рентгеноконтрастний речовини. (повну інформацію див. розділи «Особливості застосування»). **Спосіб застосування та дози.** Лікування слід розпочинати з 1 таблетки препарату Діаформін® SR 500 мг 1 раз на добу під час вживання їжі, ввечері. Через 10-15 днів проведення лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози у крові. Максимальна рекомендована доза становить 2000 мг 1 раз на добу, застосовувати під час вживання їжі, ввечері. **Побічні реакції.** Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** AT «Фармак». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

1. Інструкція до медичного застосування – <https://farmak.ua/drugs/diaformin-sr/>. 2. Мається на увазі покращення комплаєнсу завдяки зменшенню кратності прийому рекомендованої дозової дози. 3. Відкрите, порівняльне, рандомізоване, перехресне клінічне випробування з оцінки біоеквівалентності досліджуваного препарату Метформін, таблетки пролонгованої дії, 500 мг та 1000 мг (AT «Фармак», Україна) та референтного препарату Glucophage® SR 500 мг та 1000 мг («Merk Serono Ltd», Велика Британія), за участю здорових добровольців чоловіків та жінок при одночасному прийомі натщесерце. 4. Blonde L., Dailley G.E., Jabbour S.A., Reasner C.A., Mills D.J. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets – results of a retrospective cohort study // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2004. — 20. — 565-72. Обов'язковий текст, який розміщується після інструкції та посланнями. 5. Наказ МОЗ України від 20.02.2024 року № 279.

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. РП. № UA/186/79/01/02, від «13» червня 2022р. (наказ МОЗ України від «09» червня 2022 р. № 987). РП. № UA/186/79/01/01, від «14» квітня 2021р. (наказ МОЗ України від «13» квітня 2021 р. № 721).

Виробник: AT «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/е-mail: info@farmak.ua /веб-сайт: www.farmak.ua  
УКР/ПРОМО/05/2023/ДВМ/Л/001

Farmak



# Йододефіцит, гіпотироксинемія в матерів та ендокринні дисфункції, що впливають на розвиток мозку плода: дослідження даних літератури

**Гормони щитоподібної залози (ЩЗ) відіграють особливо важливу роль у нормальному ембріональному/фетальному та ранньому постнатальному розвитку. Залежно від тяжкості, тривалості та часу виникнення йододефіциту в певні періоди життя йододефіцитні захворювання (ЙДЗ) можуть бути пов'язані з розвитком фізичних, неврологічних та інтелектуальних розладів. Тяжкий йододефіцитний стан під час вагітності здатен зумовлювати низку несприятливих наслідків, такі як зоб, гіпотиреоз, мертвородження, підвищена неонатальна смертність, неврологічні ураження та психічні розлади, як у матері, так і в дитини [1]. Крім того, зростає глобальний вплив хімічних сполук, що порушують ендокринні процеси (Endocrine disrupting chemicals – EDC) [2-4]. Вплив EDC за недостатнього надходження в організм йоду може бути ще шкідливішим для ембріонального/фетального та неонатального розвитку мозку, росту, диференціації, а також метаболічних процесів у дорослому віці [5-12].**

**Ключові слова:** йододефіцит, вагітність, гіпотироксинемія, нейрокогнітивний розвиток, ендокринні дисфункції, розвиток мозку.

Як дефіцит йоду, так і EDC чинять негативний вплив на загальний стан здоров'я та соціально-економічну систему країни. Річні витрати, пов'язані із сьома категоріями EDC із найвищим причинно-наслідковим зв'язком, оцінюються в Європі щонайменше у 33,1 млрд євро.

Найбільша частка витрат пов'язана зі втраченою балів IQ та нейрокогнітивними захворюваннями [13-17]. Крім того, з'являється все більше доказів того, що EDC, у тому числі забруднення повітря, впливають не лише на розвиток функції мозку, а й на результати вагітності та пологів [10, 18-21, 22-26].

«Ендемічний зоб» уже давно є синонімом дефіциту йоду, і метою завжди було запобігти збільшенню та порушенню функції ЩЗ. Однак упродовж останніх десятиліть змусили звернути на себе увагу наслідки легкого і помірного йододефіциту на когнітивний розвиток ембріона/плода [27].

Результати епідеміологічних та експериментальних досліджень легкого та помірного дефіциту йоду, проведених за останні 20 років, показали, що розвиток мозку ембріона/плода може порушуватися не лише в матерів із гіпотиреозом, а й у матерів з ізольованою гіпотироксинемією на ранніх термінах гестації [28-32]. Незначні зміни в розвитку мозку плода спостерігали навіть за рівнів гормонів ЩЗ матері в межах нижнього референтного діапазону, хоча результати не є однорідними, а тому ізольована гестаційна гіпотироксинемія (ІГГ) ще не є загальнознаним самостійним захворюванням ЩЗ. Натомість вважають, що це результат дефіциту йоду і/або забруднення EDC або ж дії інших чинників, що докладно узагальнено та обговорено різними дослідниками [6, 33-35].

Метою огляду є виявлення прогалин у знаннях про наслідки легкого і помірного йододефіциту і додаткових впливів довкілля, зокрема EDC та забруднення повітря, під час вагітності на когнітивний і психосоціальний розвиток потомства, а також про те, наскільки значущою може бути роль ІГГ. Передусім результати систематичних оглядів потрібно використовувати для обґрунтування потреби в надійному і безпечному забезпеченні йодом особ, які за своєю посадою мають приймати важливі рішення.

## Матеріали та методи

Дослідження являє собою огляд даних літератури відповідно до положення PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) [36]. Пошук літератури проводили в базах даних PubMed, Medline, Cochrane, Web of Science, Google Scholar, Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) ([www.who.int/en/](http://www.who.int/en/), доступ 1 квітня 2022 р.) і Iodine Global Network (<https://www.ign.org>, доступ 1 квітня 2022 р.) за період із січня 1990 по квітень 2022 року.

## Результати та їх обговорення Потреба в йоді та йодний статус вагітних жінок в Європі

У вагітних потреба в йоді зростає приблизно на 50% проти невагітних через підсилене вироблення гормонів ЩЗ, підвищений кліренс йоду нирками та трансплацентарну передачу йоду плоду [37]. Відповідно, рекомендоване середнє споживання йоду під час вагітності становить 150-249 мкг/добу [38].

Для оцінки споживання йоду певною популяцією ВООЗ рекомендує 4 можливі маркери: концентрація йоду в сечі (urinary iodine concentration, UIC), концентрація тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові, концентрація тиреоглобуліну (ТГ) у сироватці крові та об'єм ЩЗ, але не вміст вільного тироксину (вТ4) [39].

У більшості епідеміологічних досліджень використовують середню UIC

через простоту проведення дослідження. Середня UIC, що становить 250 мкг/л під час вагітності свідчить про достатній запас йоду [39, 40]. Однак на сьогодні в жодному епідеміологічному дослідженні не порівнювали наведені параметри, щоб віднайти найліпший.

За оцінками, у світі приблизно 54% жінок під час вагітності споживають недостатню кількість йоду [41]. В Європі цей відсоток набагато вищий – у більш як 70% (n=21) із 29 європейських країн споживання йоду є недостатнім (табл.) [42-56].

Причина полягає в тому, що більшість європейських жінок дітородного віку проживають у країнах із необов'язковим йодуванням побутової солі. У результаті медіана UIC у цих країнах нижча за 100 мкг/л [57]. Нещодавні національні репрезентативні дані дітей і підлітків

у Німеччині виявили середню UIC-89 мкг/л [55,58].

Споживання йоду за останнє десятиліття суттєво зменшилося в порівнянні з базовим дослідженням (2003-2006). Причина може полягати в тому, що використання йодованої солі у продуктах зменшилося, а вегетаріанські та веганські дієти набули популярності, особливо серед молоді [59].

Середню UIC >150 мкг/л було зареєстровано лише в декількох країнах ЄС з обов'язковими загальними програмами йодування солі, таких як Болгарія чи Румунія (див. табл.). У Польщі та Італії йодування кухонної солі є обов'язковим, але не дозволене в оброблених харчових продуктах, за винятком дитячих сумішей [60-62]. Бельгія, Данія та Нідерланди ввели обов'язкове використання йодованої солі у хлібобулочних виробках. Проте така стратегія, імовірно, не відповідає підвищеним потребам жінок у йоді під час вагітності [63, 64].

У більшості європейських країн може бути потрібним додаткове забезпечення йоду для жінок дітородного віку [40, 65, 66]. Тенденція повторної появи в цих країнах дефіциту йоду серед уразливих груп населення, таких як жінки репродуктивного віку, відображає тенденції в інших економічно розвинених країнах [67].

Таблиця. Споживання йоду загальною популяцією та вагітними жінками в Європі

Країна	Загальна популяція <sup>a</sup>				Вагітні жінки <sup>b</sup>			
	Медіана UIC (мкг/л)	Дата опитування (N, S)	Популяція	Рівень споживання йоду популяцією	Медіана UIC (мкг/л)	Дата опитування (N, S)	Рівень споживання йоду	Законодавчий статус <sup>c</sup>
Австрія	111	2012 (N)	SAC (7-14)	Достатній	87	2009-2011 (S)	Недостатній	Обов'язковий (1999)
Бельгія	113	2010/11 (N)	SAC (6-12)	Достатній	124	2010 (N)	Недостатній	Добровільний (2009)
Болгарія	182	2008 (N)	SAC (7-11)	Достатній	165	2003 (N)	Достатній	Обов'язковий (2001)
Хорватія	248	2009 (N)	SAC (7-11)	Достатній	140	2009, 2015 (S)	Недостатній	Обов'язковий (1996)
Данія	145	2015 (S)	SAC	Достатній	101	2012 (S)	Недостатній	Обов'язковий (2000) <sup>f</sup>
Фінляндія	96	2017 (N)	Дорослі (25-74)	Недостатній	115	2013-2017 (S) <sup>f</sup>	Недостатній	Добровільний <sup>f</sup>
Франція	136	2006-2007 (N)	Дорослі (18-74)	Достатній	65	2006-2009 (S)	Недостатній	Добровільний
Німеччина	89	2014-2017 (N)	SAC, Підлітки (6-12)	Недостатній	54	2008-2011 (N) <sup>c</sup>	Недостатній	Добровільний
Греція	132	2018 (N)	Дорослі	Задовільний	127	2008-2015 (S)	Недостатній	Добровільний
Угорщина	228	2005 (S)	SAC (10-14)	Достатній	128	2018 (S) <sup>d</sup>	Недостатній	Обов'язковий (2013)
Ірландія	111	2014-2015 (N)	Підлітки дівчата (14-15)	Достатній	107	2008-2010 (S)	Недостатній	Добровільний
Італія	118	2015-2019 (S)	SAC	Достатній	72	2002-2013 (S)	Недостатній	Обов'язковий (2005)
Нідерланди	130	2006 (S)	Дорослі (50-72)	Достатній	223	2002-2006 (S)	Достатній	Добровільний
Польща	112	2009-2011 (S)	SAC (6-12)	Достатній	113	2007-2008 (S)	Недостатній	Обов'язковий (2010)
Португалія	106	2010 (N)	SAC	Достатній	85	2005-2007 (N)	Недостатній	Добровільний
Румунія	255	2015-2016 (N)	SAC (6-11)	Достатній	206	2016 (S)	Достатній	Обов'язковий (2009)
Іспанія	173	2011-2012 (N)	SAC	Достатній	120	2002-2011 (S)	Недостатній	Добровільний
Швеція	125	2006-2007 (N)	SAC (6-12)	Достатній	98	2006-2007; 2010-2012 (S)	Недостатній	Добровільний (1936) <sup>f</sup>
Швейцарія	137	2015 (N)	SAC (6-12)	Достатній	136	2015 (N)	Недостатній	Добровільний
Об'єднане королівство	166	2015-2016 (N)	SAC, Підлітки (4-18)	Достатній	99	2002-2011 (S)	Недостатній	Немає програми USI

Примітки. SAC – діти шкільного віку (зазвичай віком 6-12 років); USI – універсальне йодування солі; N – національно-репрезентативні дані; S – лише субнаціональні дані; дати відповідно до<sup>a</sup> [56], <sup>b</sup> [42], <sup>c</sup> [57], <sup>d</sup> [43], <sup>e</sup> [49], <sup>f</sup> [50, 51].



## Ізольована гестаційна гіпотироксинемія

### Визначення, поширеність і причини

У першому дослідженні ІГГ описували як концентрацію вТ4 у сироватці крові матері нижче 10-го перцентилі з значенням ТТГ у референтному діапазоні [68]. Однак у більш пізніх дослідженнях наявні значущі відмінності у визначенні ІГГ (рівень вТ4 нижче 10-го або 2,5-го перцентилі), що ускладнює інтерпретацію даних [69-71]. Поширеність ІГГ коливається від 1 до 25% залежно від діагностичних критеріїв, триместру вагітності або методу визначення вТ4. Очікують, що в країнах із дефіцитом йоду частота ІГГ буде вищою [33, 72]. ІГГ може бути насамперед асоційована з легким або помірним споживанням йоду, що тісно пов'язано зі збільшенням вивільнення трийодтироніну (Т3) і зниженням Т4 для збереження йоду. Оскільки в перші 4 міс вагітності активно транспортується крізь плаценту лише вТ4, ІГГ може вплинути на розвиток мозку ембріона до початку функціонування ЩЗ плода [73].

Пренатальний вплив EDC на ЩЗ матері й ембріона/плода може додатково позначитися на розвитку мозку потомства [6, 7, 74].

Етнічна приналежність, вік матері, кількість пологів в анамнезі, індекс маси тіла до вагітності та дефіцит вітаміну D (як потенційні причини) також пов'язані з ІГГ [33, 75-80]. Крім того, необхідно враховувати, що дефіцит інших мікроелементів, окрім йоду, зокрема селену й заліза, є особливо важливим для функції ЩЗ і тому має бути взятий до уваги та розглядатися як фактор ризику ІГГ [81-83].

Клінічна настанова Американської тиреоїдної асоціації (American Thyroid Association – ATA) рекомендує визначити під час вагітності рівень не вТ4, а лише загального Т4 [69]. Рекомендованим методом визначення рівня вТ4 під час вагітності є діаліз або ультрафільтрат зразків сироватки з використанням рідинної хроматографії та тандемною мас-спектрометрії (LC/MS/

MS) [69, 70, 84]. Однак в епідеміологічних дослідженнях донині ці методи не застосовували.

Таким чином, найновіші клінічні рекомендації золотим стандартом вважають популяційні три-мєстр-специфічні референтні діапазони рівнів ТТГ і Т4 у місцевій еутиреоїдній вагітній популяції [69, 85].

## Пренатальний розвиток мозку, час дії гормонів ЩЗ і виявлення специфічних механізмів дій, пов'язаних із ЩЗ (MoAs), у зв'язку із впливом EDC

Ембріональний і ранній фетальний розвиток мозку залежить від Т4 матері (рис.) [74, 86-90]. Лише вТ4 проникає крізь ембріональний/фетальний гематоенцефалічний бар'єр. Було доведено, що вплив деяких EDC позначається на ЩЗ на багатьох рівнях, діючи на мозок, що розвивається, наприклад, шляхом пригнічення активності дейодинази, а також на транспортні механізми, такі як транстретин (transthyretin – TTR) у плаценті, ембріоні/плоді [6, 9, 11, 74].

Виявлення цього раннього, критичного, періоду може мати прямі клінічні наслідки для оцінки ризику та низки можливостей для лікування. Під час цієї критичної фази розвитку знижується плацентарний транспорт вТ4 від матері, що, імовірно, чинить найбільший вплив на неврологічний розвиток дитини [91-95]. МРТ головного мозку допомагає об'єктивно оцінити розвиток мозку та надає детальну інформацію про його структури. Дані візуалізації дають інформацію щодо нейrogenних процесів на певних етапах розвитку мозку плода [96, 97].

Результати частини поздовжнього дослідження Generation R у Роттердамі за участю 1981 пари мати-дитина вказують на «ефект програмування плода». Результати визначення в матері рівнів ТТГ і вТ4 на ранніх або середніх термінах вагітності ( $\leq 18$  тиж) порівнювали з даними МРТ мозку дітей віком 10 років. Було виявлено обернений U-подібний зв'язок

між рівнем ТТГ у матері і загальним об'ємом сірої речовини в потомстві та об'ємом сірої кіркової речовини. Також було вперше показано, що зв'язок із появою розладів нервової системи в майбутньому очевидніший, коли функцію ЩЗ оцінюють до 14-го тиж вагітності. Доведено, що як знижена, так і підвищена функція ЩЗ у матері, особливо на ранніх термінах вагітності, пов'язані з меншим об'ємом сірої речовини та об'ємом кори в дитини [98, 99]. Однак причинно-наслідковий зв'язок між функцією ЩЗ у матері та морфологічними змінами головного мозку дитини досі остаточно не з'ясований. Необхідні подальші дослідження, щоб визначити, як МРТ і морфометричний метод можуть допомогти в оцінці впливу функції ЩЗ в матері на когнітивні функції дитини [100, 101].

З'являється все більше доказів того, що речовини, що руйнують ЩЗ (thyroid-disrupting chemicals – TDC) до яких належать хлорорганічні пестициди, перхлорати, нітрати, фталати та інші), також порушують дію деяких внутрішньоклітинних гормонів ЩЗ та розвиток мозку [6, 9, 11, 102-108]. Очевидно, що дефіцит йоду може сприяти цим шкідливим ефектам і тим самим порушувати транскрипцію та індуковані тиреоїдними гормонами епігенетичні ефекти на гени-мішені [109]. Актуальність питання полягає в поєднанні все ще недостатнього забезпечення йодом і постійно зростаючого впливу EDC на людину [6, 22, 110-112].

TDC впливають на вагітність не тільки діючи як агоністи/антагоністи гормонів, а й опосередковано, порушуючи гомеостаз матері, плаценти і плода. Це може реалізуватися через вплив на окислювальний стрес, гормональний статус, метаболічний профіль та мікробіом [22, 113-120]. Вважають, що несприятливий вплив EDC, у тому числі забруднення повітря, на здоров'я потомства може бути зумовлений двома механізмами: безпосередньо – через плаценту і, тим самим, кровообіг плода і/або – опосередковано, через окислювальний стрес у плаценті, що призводить до запалення та епігенетичних змін у плаценті, а також у потомства [10, 121-126].

Результати епідеміологічних досліджень фізіологічних рідин, зібраних у вагітних жінок (кров, сироватка, сеча, амніотична рідина, плацента), показують, що комбінований вплив EDC («коктейлів») є звичним і досить поширеним явищем [127-129]. Малоімовірно, що можуть бути визначені безпечні рівні забруднення EDC через різноманітність їхньої дії, зокрема ефекти низьких доз, можливі нелінійні дозозалежні реакції, кумулятивні ефекти, які часто є очікуваними в разі комбінованого впливу, та ефекти, що передаються від покоління до покоління з різним впливом впродовж уразливих вікон експозиції [16, 130-134]. Сполуки орто-замішеного поліхлорованого біфенілу (polychlorinated biphenyl – PCB) (95 або 101) знижують реакцію гіпофіза на тиреотропін-релізінг-гормони [167]. Перхлорат, тіоціанат і нітрат конкурентно пригнічують поглинання йодиду NIS (sodium iodide symporter; натрій-йодний симпортер), що також може бути справедливим для бензофенону 2 [102].

Дослідження на тваринах показали, що фталати змінюють передачу сигналів ЩЗ за допомогою низки потенційних механізмів, таких як вплив на рецептори до ТТГ, зв'язування з транспортними білками, вплив на вісь гіпоталамус-гіпофіз-ЩЗ та зміна NIS-опосередкованого захоплення йодиду, йодтироніндейодинази або печінкових ферментів [102, 168].

PCB та їх метаболіти, а також полібромовані дифенілові ефіри (polybrominated diphenyl ethers – PBDE) так само зв'язують TTR і витісняють Т4 [7, 102, 104, 105]. Вважають, що TTR має важливе значення для перенесення гормонів ЩЗ крізь гематоенцефалічний бар'єр, а також

крізь плаценту до організму плода. Іншим механізмом зниження концентрації Т4 у сироватці крові як у дорослих, так і в новонароджених може бути здатність поліхлорованих біфенілів (polychlorinated biphenyl – PCB) індукувати печінкові мікрсомальні ферменти, що зумовлює виділення жовчі та виведення гормонів ЩЗ. Такі зміни особливо несприятливі на ранніх термінах вагітності та навіть здатні чинити довгостроковий вплив на мозок [3, 153-157, 169, 170].

Бісфеноли, у тому числі бісфенол А (Bisphenol A, BPA) (хімічна сполука, що використовується переважно у виробництві різних пластмас – безбарвна тверда речовина, яка розчиняється у більшості поширених органічних розчинників, але дуже погано – у воді. BPA виробляють у промислових масштабах шляхом реакції конденсації фенолу та ацетону. – Прим. ред.) можуть порушувати синтез, транспорт і метаболізм гормонів ЩЗ. Вважають, що основним механізмом їхньої дії є зв'язування з рецепторами до тиреоїдних гормонів і порушення дії гормонів ЩЗ [166]. Отримані під час вагітності результати підтверджують експериментальні дані, які свідчать про те, що BPA можуть впливати на функцію ЩЗ та активність дейодинази на ранніх термінах вагітності (6-14 тиж). BPA асоціювалися з нижчим співвідношенням як вТ4/вТ3, так і зТ4/зТ3 (загальний тироксин / загальний трийодтиронін), а також нижчою концентрацією зТ4 [171].

Незалежно від рівня, на якому відбувається порушення, воно може зумовити зниження зв'язування Т3 з ядерними рецепторами до тиреоїдних гормонів. У подальшому це загрожує змінами транскрипційної активності і може спричинити епігенетичні порушення [9, 173-177]. Зміни рівнів ТТ – а отже, швидкості метилювання ДНК – під час органогенезу та перехідних періодів розвитку можуть не тільки збільшувати ризик низького IQ, а й призводити до інших довгострокових наслідків у потомстві, таких як кардіо-метаболічні, нервові та поведінкові порушення [9, 92, 109, 175, 178].

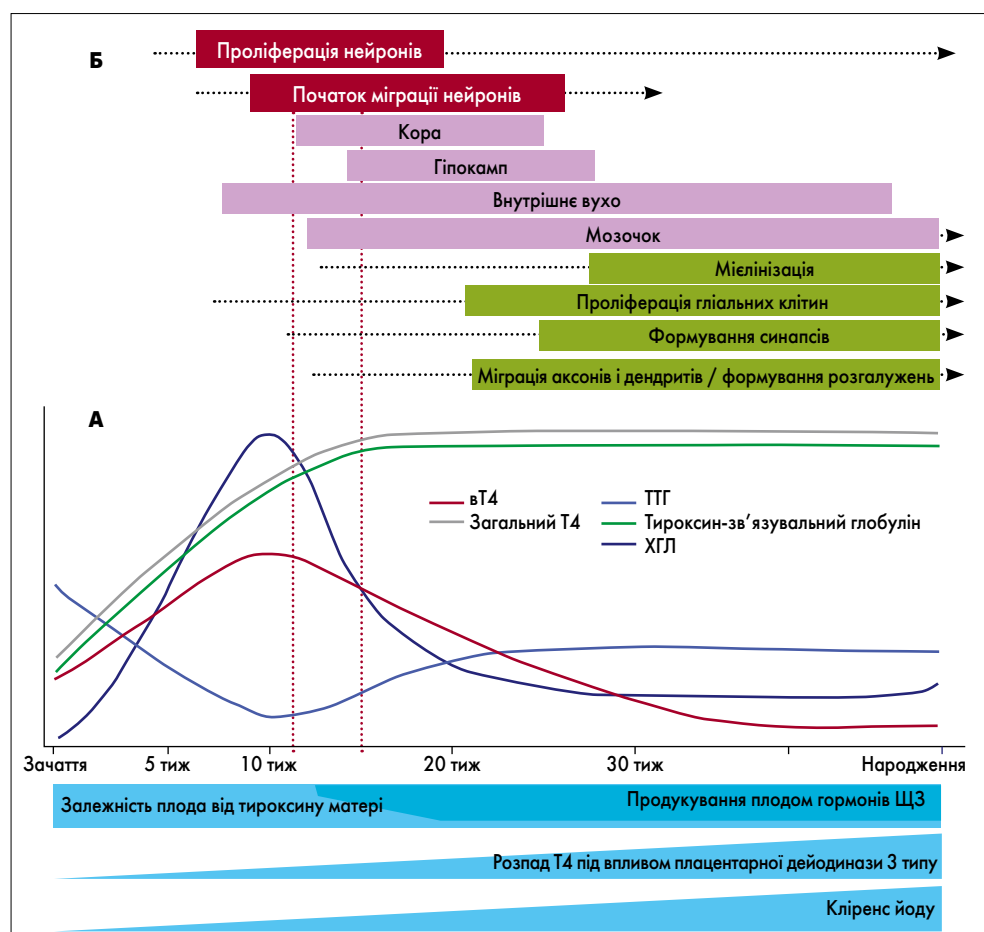
## Дефіцит йоду легкого і середнього ступеня тяжкості та його наслідки

На відміну від важкого дефіциту йоду легкий або помірний внутрішньоутробний його дефіцит має менш помітні, але все ж важливі довгострокові когнітивні та психосоціальні наслідки для потомства [179].

В обсерваційних дослідженнях несприятливого впливу легкого дефіциту йоду на когнітивний розвиток і поведінкові розлади зразки крові матері зазвичай брали між 9-м і 13-м тиж вагітності. Неврологічні обстеження дітей проводили у віці від 6 міс до 16 років [95]. Треба зазначити, що дизайни досліджень були дуже різними. Відмінності стосувалися критеріїв відбору пар мати-дитина, референтних значень і діапазонів для визначення ступеня гіпотиреозу і/або гіпотироксинемії в матері, а також тестів для оцінки неврологічного розвитку.

В усіх дослідженнях, крім дослідження Grau та співавт., в яких вивчали вплив низьких рівнів вТ4 у матері наприкінці першого триместру, повідомили про порушення когнітивного та моторного розвитку в дітей [30, 34, 69, 91, 93, 181-183, 187, 188-190]. Із прогресуванням вагітності кореляція поступово слабшала і зникла до пізніх термінів вагітності [32, 186, 191].

Два систематичних огляди та 5 метааналізів оцінювали зв'язок між дефіцитом йоду в матері та інтелектуальним розвитком дітей у подальшому [192, 193, 180, 194-197]. Загалом, у цих публікаціях припускають існування зв'язку між високим рівнем ТТГ і/або низьким рівнем Т4 у сироватці крові вагітних матерів



**Рис. Зміни у фізіології ЩЗ під час вагітності (А) і зв'язок між активністю гормонів ЩЗ та розвитком мозку (Б) (адаптовано з [88, 89]).**

А – основні зміни у фізіології ЩЗ під час вагітності. Збільшення кількості тироксин-зв'язувального глобуліну (Т3Г), споживання тироксину плодом і експресії дейодинази-3 в плаценті потребують підвищення вироблення гормонів ЩЗ для підтримання достатнього рівня тиреоїдних гормонів. Стимуляція ЩЗ хоріонічним гонадотропіном людини (ХГЛ) врешті-решт призводить до збільшення концентрації вТ4 і подальшого зниження концентрації ТТГ; Б – зв'язок між активністю гормонів ЩЗ і розвитком головного мозку. Зверніть увагу на часові вікна (між двома червоними пунктирними лініями), коли зниження рівня вТ4 в матері чинить особливий вплив на проліферацію та міграцію нейронів і розвиток внутрішнього вуха. Додаткові пояснення – у тексті.



# Йододефіцит, гіпотироксинемія в матерів та ендокринні дисфункції, що впливають на розвиток мозку плода: дослідження даних літератури

Продовження. Початок на стор. 28.

з одного боку і порушенням неврологічного розвитку та поведінковими розладами в дитини – з іншого.

Використовуючи модель випадкових ефектів, 2 метааналізи показали, що субклінічний гіпотиреоз і гіпотироксинемія в матерів пов'язані із затримкою розумового розвитку в дітей (відношення шансів (ВШ) 2,14; 95% ДІ 1,20–3,83;  $p=0,01$ ; і ВШ 1,63; 95% ДІ 1,03–2,56;  $p=0,04$ ) [180, 195]. Водночас результати щодо таких розладів поведінки, як синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) або аутизм, суперечливі та потребують проведення подальших досліджень [180, 197].

Метааналіз Levie та співавт., які оцінювали дані трьох когортних досліджень, не виявили чітких ознак зв'язку між рівнями ТТГ і вТ4 у матері до 18-го тиж вагітності та СДУГ у дітей [197]. Систематичний огляд Drogen та співавт., який охоплював 28 досліджень (з 5 з яких вивчали рівень гормонів ЩЗ у новонароджених), повідомив про помірні докази зв'язку між ІГГ і СДУГ [193].

Загалом, жоден із систематичних оглядів і метааналізів не виявив чітких порогових значень для високих рівнів ТТГ і/або низьких рівнів вТ4 у сироватці крові вагітних, які б свідчили про підвищений ризик неврологічних розладів у дітей. Такі граничні показники не можуть бути визначені, оскільки епідеміологічні дослідження не були розроблені для їх встановлення.

## Вплив TDC, у тому числі забрудненого повітря, на нейророзвиток ембріона/плода в районах із дефіцитом йоду

До сьогодні в дослідженнях, в яких вивчали гіпотироксинемію матері внаслідок легкого чи помірного йододефіциту, не враховували додатковий пренатальний вплив TDC. Проте ретроспективні дослідження «випадок-контроль», когортні та популяційні дослідження, що пов'язують вплив TDC з епідеміологічними даними щодо дисфункції ЩЗ, надають чіткі докази того, що розвиток мозку ембріона/плода і новонародженого, а також процеси росту, диференціації та метаболізму зазнають ризику несприятливого впливу TDC [6, 198]. Останніми роками спостерігають значне почастищення розладів нервової системи, у тому числі аутизму і СДУГ [2, 12, 199–202].

Особливу загрозу для громадського здоров'я становлять вагітні з легким йододефіцитом, які зазнають впливу перхлорату, тіоціанату, нітрату чи інших TDC, що містяться в навколишньому середовищі [4, 8, 11, 16, 203–209].

У моделі «доза-відповідь» між впливом йодидів і перхлоратів у продуктах харчування було показано, що низьке споживання йоду в дозі 75 мкг/добу і перхлорату в добовій дозі 4,2 мкг/кг є достатнім для індукування гіпотироксинемії, тоді як адекватне споживання йоду в дозі 250 мкг/кг/добу потребує більшої добової дози перхлорату – приблизно 34 мкг/кг [210].

Застосування в осіб із групи ризику добавок із йодом, за поточних нормативних обмежень, було б достатньо для запобігання зобогенним ефектам перхлорату [205]. Таким чином, дефіцит йоду може погіршувати наслідки впливу TDC, особливо під час вагітності [4, 8, 11, 16, 104, 105].

Проспективне когортне дослідження вагітності та пологів вивчало взаємодію ВРА з гормонами ЩЗ у вагітних жінок і новонароджених.

Сильніший вплив ВРА пов'язаний зі зниженням рівня ТТГ у сироватці пуповинної крові дівчаток. ВРА виявляють найбільший негативний вплив на дівчаток, народжених від матерів із дефіцитом йоду [218].

Когортне дослідження в Китаї показало, що концентрація ВРА в сечі в пренатальний період була пов'язана з низьким рівнем ТТГ у матерів із надмірною вагою, але не було встановлено зв'язку з рівнями вТ4, вТ3 і ТТГ у сироватці пуповинної крові [219]. Порушення рівнів гормонів ЩЗ в результаті пренатального впливу ВРА може бути асоційоване з довгостроковими нейроповедінковими змінами в більш пізньому віці [220–222]. Треба зазначити, що існують різні види тестових наборів для оцінки нейророзвитку дитини в різному віці, результати яких у дослідженнях були суперечливими. Крім того, час проведення і кількість оцінок впливу різнилися. Проте симптоми СДУГ, особливо у хлопчиків, систематично свідчили про зв'язок як із пренатальним, так і з поточним впливом бісфенолу А (ВРА) [223]. Незважаючи на обмежену кількість доказів щодо несприятливих наслідків допологового та постнатального впливу ВРА, вагітні жінки та маленькі діти мають бути захищеними від такого впливу на основі запобіжного підходу [224, 225].

Більше того, проведене пілотне дослідження показує, що 2,3',4,4',5-пентахлоробіфеніл (pentachlorobiphenyl, PCB 118) чинить негативний вплив на нейрокognітивний розвиток і, імовірно, зменшує користь від добавок із йодом у регіонах із граничним йододефіцитом. Тому під час планування досліджень щодо користі йодних добавок варто враховувати вплив TDC, особливо під час вагітності [226].

Обсерваційні дослідження переконливо свідчать, що TDC порушують метаболізм гормонів ЩЗ, що було показано для кількох класів TDC, для пар «мати-дитина», у дослідженнях типу «випадок-контроль», менших когортах або більших епідеміологічних дослідженнях [6, 102, 135–232].

Однак необхідне проведення подальших довгострокових клінічних досліджень, щоб остаточно розкрити асоціації, пов'язані з дозою [6, 168, 227, 229, 233–236].

Забруднення повітря є провідним фактором ризику глобального тягаря захворювань, проте негативні наслідки впливу твердих часточок розміром <2,5 мкм (PM<sub>2,5</sub>) під час вагітності в минулому не вивчалися [237–239]. Утім дослідники отримують усе більше доказів негативного впливу забруднювачів повітря, що утворюються під час горіння, на неврологічний розвиток плода та поведінку дітей [20, 240–242]. Забруднення повітря може порушувати функцію ЩЗ матері на ранніх термінах вагітності, що було доведено в чотирьох когортах в Європі, а також у китайському Шанхаї [10, 243].

Найвні дані свідчать про те, що внутрішньоутробний вплив PM<sub>2,5</sub> може порушувати пренатальний розвиток мозку в результаті окислювального стресу і системного запалення, що призводить до хронічного нейрозапалення, активації мікроглії та розвитку нейрогенного сечового міхура [18, 168, 246].

Було доведено, що вплив твердих часточок під час внутрішньоутробного розвитку пов'язаний зі структурними змінами в корі головного мозку дитини, а також із порушенням основних виконавчих функцій, таких як гальмівний контроль [247, 248].

Дослідження, які зосереджувалися на впливі забрудненого повітря, особливо PM та NO<sub>2</sub>, упродовж внутрішньоутробного періоду та перших років життя, виявили зв'язок із затримкою психомоторного розвитку та порушенням когнітивного розвитку, а також із розладами аутистичного спектра [19, 201, 249–255]. Однак ці результати не були підтверджені іншими дослідниками [20, 21, 256–258].

## Профілактика та лікування ІГГ

Оскільки результати досліджень впливу ІГГ на когнітивний і моторний розвиток, а також на ризик виникнення нейропсихіатричних захворювань у дітей вказують на чіткий зв'язок із ранніми термінами вагітності; найважливішим клінічним питанням лишається те, чи можна запобігти цим ускладненням шляхом раннього застосування йоду або замісної терапії L-тироксином [29, 33].

Лікування ІГГ або субклінічного гіпотиреозу за допомогою L-тироксину на ранніх термінах вагітності не виявило користі щодо нейророзвитку дітей віком 6 і 9 років. Однак прийом L-тироксину починався в середньому на 12-му тиж вагітності, що надто пізно [259, 260]. Ось чому клінічні настанови АТА не рекомендують застосування L-тироксину [69]. Проте, ґрунтуючися на нових епідеміологічних даних, рекомендації ЕТА розглядають додаткове застосування L-тироксину впродовж першого триместру, але не пізніше [85].

Результати нещодавно проведеного дослідження показали, що раннє додавання L-Тироксину жінкам із рівнем ТТГ >2,5 мОд/л і вТ4 <7,5 пг/мл на 9-му тиж гестації або раніше є безпечним і поліпшує перебіг вагітності. Але, чи поліпшується при цьому нервовий розвиток потомства, наразі не вивчалось. Ці дані підтверджують рекомендацію прийняти ці граничні рівні для призначення L-тироксину, який потрібно почати застосовувати якомога раніше – в ідеалі до кінця першого триместру вагітності, і уникати зниження рівня ТТГ [261].

У регіонах із легким і помірним дефіцитом йоду регулярне споживання йодованої солі щонайменше за 24 міс до планованої вагітності може значно поліпшити функцію ЩЗ матері та знизити ризик розвитку гіпотиреозу під час вагітності. Імовірно, це пов'язано з відновленням інтратиреоїдних запасів йоду [262–268]. Важливість цього відкриття підтверджується результатами великої проспективної когорти, у тому числі матерів і потомства. Можна продемонструвати позитивний зв'язок між йодним статусом матері до зачаття і когнітивними функціями нащадків віком 6–7 років [265]. З іншого боку, метааналіз не виявив жодного впливу на нервовий розвиток дитини добавок йоду, якщо їх застосування розпочалося під час вагітності, [196, 264, 269–272]. Відсутність сприятливого впливу добавок йоду, як правило, після першого триместру не стосується критичного періоду розвитку на ранніх термінах вагітності.

Існує певне занепокоєння, що безрецептурні йодовмісні добавки можуть містити великі дози йоду, що тимчасово порушують

вироблення і/або виділення гормонів ЩЗ. Тому помірного дефіциту йоду необхідно запобігати ще до зачаття [273, 274].

Щоб дослідити нейропсихічний розвиток дітей, проводяться добре сплановані рандомізовані контрольовані дослідження з щоденним прийомом добавок йоду в дозі 150–200 мкг у період до зачаття, під час вагітності та лактації [275–278]. Крім того, необхідним є збір додаткових даних для визначення оптимальних і безпечних максимальних доз йоду для вагітних жінок та оцінки потенційних ризиків хронічного споживання високих доз йоду під час вагітності [270, 279].

Краківська декларація про йод, опублікована Європейським консорціумом із питань щитоподібної залози та іншими організаціями, підняла основні питання про те, як можна ефективно подолати дефіцит йоду в Європі. Було висунуто такі вимоги: загальне йодування солі має бути погоджено в усіх європейських країнах; мають бути запроваджені регулярні моніторингові та оціночні дослідження для постійного визначення переваг і потенційної шкоди програм із забезпечення йодом; необхідне залучення громадськості, щоб гарантувати проведення програм профілактики ЙДЗ [280].

## Висновки

В епідеміологічній оцінці ЙДЗ відбулася зміна парадигми – із зоба на фокусування уваги на йодному статусі вагітних жінок. Проте в більшості європейських країн цього все ще недостатньо. Легкий або помірний дефіцит йоду, а також імовірна ІГГ на ранніх термінах вагітності можуть чинити довготривалий негативний вплив на когнітивний і психосоціальний розвиток дітей. Для діагностики необхідно використовувати популяційні референтні діапазони рівнів ТТГ і вТ4, що відповідають певному триместру.

Ефективну йодну профілактику негативного впливу на когнітивний і психосоціальний розвиток дітей треба проводити до зачаття, оскільки несприятлива дія на мозок, що розвивається, зумовлена зниженням умістом вТ4 у матері в перші тижні вагітності. Таким чином, ефективна йодна профілактика в групах ризику, у тому числі в жінок дітородного віку, має проводитися до зачаття, доки в країні не буде введено загальне йодування солі.

Необхідне адекватне забезпечення йодом населення в усьому світі, оскільки це може зменшити деякі несприятливі наслідки одночасного впливу TDC. Відповідно до «принципу запобіжних заходів», що полягає у зменшенні ризику навіть за відсутності причинно-наслідкових зв'язків, необхідні зусилля влади та суспільства для зменшення забруднення довкілля TDC.

Реферативний огляд статті Rolf Grossklauss et al. «Iodine Deficiency, Maternal Hypothyroxinemia and Endocrine Disruptors Affecting Fetal Brain Development: A Scoping Review, *Nutrients* 2023, 15, 2249.

Підготувала Дарина Павленко

Повну версію дивіться: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/10/2249>



# ЗОБОФІТ® ДУО / ЗОБОФІТ® СЕЛЕН



## ПРИРОДНИЙ ЗАХИСТ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ!

СПРИЯЄ НОРМАЛІЗАЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО  
СТАНУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ:

- ✓ ГІПОТИРЕОЗИ
- ✓ ГІПЕРТИРЕОЗИ
- ✓ АВТОІМУННОМУ ТИРЕОЇДИТІ
- ✓ ДИФУЗНОМУ, ВУЗЛОВОМУ ТА ЕНДЕМІЧНОМУ ЗОБІ



Добавка дієтична. Не є лікарським засобом. Перед використанням ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.  
Висновок державної санітарної епідеміологічної експертизи № 602-123-20-2/4617 від 05.03.2019 року

Вироблено із стандартизованих рослинних екстрактів EUSA (Франція) у відповідності до міжнародних стандартів ISO/HACCP

ТОВ НУТРИМЕД ■ вул. Предславинська, 43/2 ■ 03150 Київ ■ Україна ■ Т 044 4540101 ■ INFO@NUTRIMED.UA ■ WWW.NUTRIMED.UA



# Йодомарин®

калію йодид



## ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

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

Інформація про безрецептурні лікарські засоби для спеціальних оздоровчих, медичних і фармацевтичних працівників.

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

**Склад:** 1 таблетка 100 містить калію йодиду 331 мкг, що відповідає йоду 100 мкг, або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 662 мкг, що відповідає йоду 200 мкг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнею карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмалюгликолат (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнею стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. **Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду.** Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузної еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної зязенної, а також фокальних та дифузних автономних вузлів щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажані ефекти, як правило, не спостерігаються. Проте при наявності великих вузлів щитоподібної залози і при призначенні йоду у робочих дозах, що перевищують 150 мкг, можливі такі побічні ефекти: посилення вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку шлунково-кишкової системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад,

жирніт, сприньчений йодом, бульозна або туберозна йододерма, екзfoliативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і врипулість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 і ЙОДОМАРИН® 200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймати після їди та запивати достатньою кількістю рідини, наприклад, склянкою води. Немовлятам та дітям до 5-ї років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

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

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

\* За результатами роздрібного аудиту Sale Out Системи дослідження фармацевтичного ринку «PharmExplorer», продаж брендів з урахуванням маркетингової організації за 2023 рік виключно серед препаратів, які відносяться до АТС код (З) Н03С ПРЕПАРАТИ ЙОДУ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ в Україні, в натуральному вираженні (таблетки) та в грошовому вираженні (тис. грн.). Згідно з «Базою даних «PharmExplorer» ©ТОВ «Профіма Рісерч» 2009-2024». Доступні за посиланням: <https://pharmexplorer.com.ua/>

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

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



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

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